

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR - ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Faculté des Sciences

Année 2013

Département de Chimie

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **DOCTORAT**

**Synthèse de Nouveaux Cyclosulfamides Fusionnés
à visées Thérapeutiques: Les Dioxydes des
Thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines
et Thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.**

Option

CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE

Par

Mohamed DEHAMCHIA

Soutenue publiquement le 14/04/2013

Devant le jury:

Zineddine DJEGHABA	U. Badji Mokhtar- Annaba	Professeur	Président
Zine REGAINIA	U. Badji Mokhtar- Annaba	Professeur	Directeur de thèse
Touhami LANEZ	U. El Oued	Professeur	Examineur
Foued FERKOUS	U. Badji Mokhtar- Annaba	Professeur	Examineur
Rachid MERDES	U. 08 Mai 45- Guelma	Professeur	Examineur
M ^{ed} Chérif ABERKANE	U. Hadj Lakhdar- Batna	M.C.A	Examineur

*Je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à mes parents, qui m'ont
toujours aidé, soutenu et encouragé tout au long de mes études.....*

*A ma femme et mes enfants **Wissal** et **Anes abderrahmane**.*

A tous les personnes qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Remerciements

Ce manuscrit est l'aboutissement de quelques années de recherches menées au « **laboratorium voor organische synthese** » Katholieke Universiteit Leuven, Celestijnenlaan 200f – PO Box 2404, 3001 Heverlee, Belgique, dans le cadre d'une bourse longue durée.

Je voudrais tout d'abord à exprimer ici ma profonde reconnaissance à son directeur, M. le Professeur **Wim DEHAEN**, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et offert les moyens nécessaires pour réaliser ce travail dans de meilleures conditions, pour m'avoir guidé et orienté tout au long de ce travail en m'accordant une confiance totale et un soutien indéfectible.

J'exprime également ma profonde gratitude au professeur **Zine REGAÏNIA** (Directeur de thèse) pour m'avoir encadré durant les années de recherche en magister et en Doctorat. Tes conseils très précieux pour la recherche ont toujours occupé une place extrêmement importante. Merci pour m'avoir soutenu et encouragé à chaque moment et aussi la formation scientifique que tu m'as dispensée. Merci pour ton amitié, ta gentillesse, ta disponibilité, ta patience et tout ce que tu m'as appris.

Je suis sensible à l'honneur que me fait Monsieur le Professeur **Zineddine DJEGHABA**, de l'Université Badji Mokhtar-Annaba, qui a bien voulu assuré la présidence du jury de cette thèse. Je le remercie vivement.

Je tiens à remercier Monsieur le professeur **Touhami LANEZ**, de l'Université d'El Oued, qui a bien voulu effectuer le déplacement à Annaba malgré leurs multiples occupations. Faire partie du jury de ma thèse, m'honore.

M'honore grandement, parmi les membres du jury, la présence du Professeur **Rachid MERDES**, de l'Université 08 mai 45 Guelma. Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

Monsieur le professeur **Foued FERKOUS**, de l'Université Badji Mokhtar- Annaba. Je tiens à lui exprimer mes sincères reconnaissances pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et d'avoir aimablement accepté d'examiner et de juger l'exposé oral de ce travail.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à Monsieur le docteur **Mohamed Chérif ABERKANE**, maître de conférences A de l'université Hadj Lakhdar- Batna, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de siéger dans ce jury de thèse.

Mes plus vifs remerciements s'adressent également aux **Dr. Mouafak Elhariri K.U. Leuven**, pour m'avoir fait profiter de leurs connaissances, pour leur aide ainsi que pour leur conseils, et surtout pour leur soutien moral. Sans lui, j'aurais sans doute été découragée. Je suis infiniment reconnaissant pour tout ce qu'il a fait pour moi.

Je souhaite également adresser mes remerciements aux **Dr. Youcef Mehellou** (The Biodesign Institute, BioEnergetics ASU, USA) et le **Dr. Hamid Ladjal**, Université de Lyon pour leurs aides précieuses qu'ils ont su m'apporter pour finir notre travail.

J'adresse au Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique mes remerciements pour m'avoir attribué un support financier d'un an et demi qui m'a permis de réaliser mes travaux recherches dans des conditions très satisfaisantes.

Un grand merci à tous les thésards et membres du Laboratoires **LOSH** et **LOSA (K.U. Leuven)** (**Mouafek, Tiny, Nico, Peter, Benoit** et **Joice.....**) qui par leurs aides, soutiens, encouragements ou simplement leur amitié ont contribué à la réalisation de ce travail.

En fin, mes derniers remerciements s'adressent à toute ma famille et surtout mes parents qui m'ont soutenu moralement tout au long de mes études, et sans qui vous ne seriez pas en train de lire ces quelques lignes.....

Table des Matières

Liste des abréviations.....	8
Liste des Figures.....	11
Liste des Schémas.....	12
Liste des Tableaux.....	13
Résumé.....	14
Abstract.....	15
ملخص.....	16
INTRODUCTION GENERALE.....	17
Références bibliographiques.....	24

CHAPITRE I: INTERETS PHARMACOLOGIQUES DES CYCLOSULFAMIDES, BENZOTHIADIAZEPINES ET BENZOTHIADIAZINES

Introduction.....	29
I. Intérêts biologiques thérapeutiques des cyclosulfamides.....	29
I.1. Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1.....	29
I.2. Inhibiteurs de γ -sécrétase.....	30
I.3. Inhibiteurs de sérine protéase.....	30
I.4. Inhibiteurs de glycogène phosphorylase.....	31
II. Intérêts biologique et thérapeutique des Benzothiadiazépines et Benzothiadiazines.....	31
II.1. Le système cyclique Benzothiadiazine comme diurétique.....	31
II.2. Propriétés anti-hypertensives.....	32
II.3. Comme antidépresseurs.....	32
II.4. Comme inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse de VIH-1.....	32
II.5. Propriétés anticancéreuses.....	34
II.6. Inhibiteurs de cytomégalo virus humain (CMVH).....	34
II.7. Inhibiteur du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF α).....	35
II.8. Benzothiadiazines inhibiteurs de polymérase N5SB de VHC.....	35
Conclusion.....	36
Références bibliographiques.....	37

CHAPITRE II: SYNTHÈSE DE NOUVEAUX CYCLOSULFAMIDES FUSIONNES 1,2,7-THIADIAZEPINO[5,4-f]BENZO[d][1,2,7]THIADIAZEPINE 3,3,9,9-TETRAOXYDES

Introduction.....	42
I. Synthèse des cyclosulfamides fusionnés : benzothiadiazépines et benzothiadiazines.....	42
I.1. Benzothiadiazépines et benzothiadiazines issus de l'aménagement fonctionnel de l'ICS.....	43
I.1.1. Synthèse des 2,1,3,5-benzotriazépin-4(5H)-one 2,2-dioxydes.....	43
I.1.2. Synthèse des 1,2,4,6-Thiatriazines.....	43
I.1.3. Synthèse de 4-alkyl/aryl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-3(4H)-one 1,1-dioxydes.....	44

I.1.4. Synthèse des thiatriazinoquinazolines	44
I.1.5. Synthèse de <i>N</i> -benzothiadiazépine et benzothiadiazines carboxylate	45
I.2. Autres méthodes	46
I.2.1. Synthèse des tétraoxyde de perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatétrazocines.....	46
I.2.2. Synthèse des dibenzothiadiazépine 1,1-dioxydes.....	47
I.2.3. Synthèse des pyrido et dipyridothiadiazépine 1,1-dioxydes	48
I.2.4. Synthèse des <i>N,N'</i> -bis-(isoquinoline)benzothiadiazines.....	48
I.2.5. Synthèse des 6,13-Sulfonodibenzo-[c,h][1,6]-diazécines	49
I.2.6. Synthèse des dérivés 1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxydes.	49
I.2.7. Synthèse des <i>N</i> ⁵ -tosyl-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxydes.....	50
I.2.8. Synthèse des triazolobenzothiadiazépine 1,1-dioxydes	50
RESULTATS ET DISCUSSIONS	51
I. Synthèse des précurseurs <i>N,N'</i> -bissulfamides.....	52
I.1. <i>N,N'</i> -bissulfamides dérivés d'amines primaires.....	52
I.1.1. Synthèse	52
I.1.2. Caractérisation	53
I.2. <i>N,N'</i> -bissulfamides dérivés d' aminoesters et bromoalkylamines chlorhydrate	53
I.2.1. Synthèse	53
I.2.2. Caractérisation	55
II. Synthèse des carboxylsulfamides.....	55
II.1. Carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires et diamines.....	55
II.1.1. Synthèse : « Carbamoylation- Sulfamoylation ».....	55
II.1.2. Caractérisation.....	57
II.2. Carboxylsulfamides dérivés d' aminoesters chlorhydrates.....	58
II.2.1. Synthèse	58
II.2.2. Caractérisation.....	59
III. Double acyclation régiospécifique.....	60
III.1. Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione 1,1-dioxydes et -1,2,6-thiadiazine- 3,5-dione 1,1-dioxydes.....	60
III.1.1. Synthèse.....	60
III.1.2. Caractérisation	61
III.2. Synthèse des 2,4-dialkylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine-1,5-dione 3,3-dioxydes.....	62
III.2.1. Synthèse	62
III.2.2. Caractérisation	63
IV. <i>N</i> ² (<i>Boc</i>)-benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes dérivés des carboxylsulfamides	64
IV.1. Synthèse.....	64
IV.2. Caractérisation	65
V. Synthèse et Caractérisation de nouveaux 1,2,7-thiadiazépine[5,4- <i>f</i>]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines.....	66
V.1. 1,2,7-thiadiazépine[5,4- <i>f</i>]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines dérivés de <i>N,N'</i> -bissulfamides	66
V.1.1. Synthèse.....	66

V.1.2. Caractérisation.....	67
V.2. 1,2,7-thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines dérivés des carboxylsulfamides	69
V.2.1. Synthèse	69
V.2.2. Caractérisation.....	70
Conclusion.....	73
Références bibliographiques	74

CHAPITRE III: SYNTHÈSE CLASSIQUE ET ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES DES 1,2,5-THIADIAZOLO[3,4-b]QUINOXALINE 2,2-DIOXYDES.

Introduction	79
I. Mise au point sur la synthèse et l'activité biologique des quinoxalines	80
I.1. Méthodes générales de synthèse des dérivés quinoxaliniques	80
I.1.1. Synthèse du motif quinoxaline simple	80
I.1.2. Synthèse des quinoxalines polyhétérocycliques.....	82
I.1.2.1. Synthèse des bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines.....	83
I.1.2.2. Synthèse assistée par micro-ondes des dérivés indenoquinoxaline.....	83
I.1.2.3. Synthèse des bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines.....	84
I.1.2.4. Synthèse des pyrazolo-thiazolo-quinoxalines.....	84
I.1.2.5. Synthèse des dérivés quinoxaline-benzodiazépines.....	85
I.1.2.6. Synthèse des dérivés thiazolo et thiadiazolo-quinoxalines.	85
I.1.2.7. 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines et diazino-quinoxalines.....	86
I.2. Intérêts biologiques et thérapeutiques des dérivés de la quinoxaline	87
I.2.1. Activités antibactériennes.....	87
I.2.2. Activités antifongiques.....	88
I.2.3. Activités antivirales	88
I.2.4. Activités insecticides.....	89
I.2.5. Activités anti-inflammatoires	89
I.2.6. Activités antiparasitaires	90
I.2.7. Activités anticancéreuses	90
I.2.8. Activités anti-tumorales	91
II. RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	92
II.1. Préparation des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.....	93
II.1.1. Synthèse classique.....	93
II.1.2. Synthèse assistée par micro-ondes (μ O).....	95
II.1.2.1. Principe de l'irradiation micro-ondes (μ O).....	95
II.1.2.2. Avantages des micro-ondes (μ O).....	96
II.1.2.3. Méthodes et appareillage.....	96
II.1.2.4. Préparation des thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes par micro-onde.....	97
II.1.2.4.1. Synthèse en présence de solvant.....	97
II.1.2.4.2. Synthèse en milieu sec (sans solvant).....	97

II.1.2.5. Caractérisation.....	99
Conclusion.....	100
Références bibliographiques	101
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	107

CHAPITRE IV: PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions Générales.....	112
Partie Expérimentale du Chapitre II.	114
Partie Expérimentale du Chapitre III.....	140

ANNEXE I

ANNEXE I: Les publications.....	143
---------------------------------	-----

ANNEXE II

ANNEXE II: Les spectres.....	155
------------------------------	-----

LISTE DES ABBREVIATIONS

Molécules Chimiques

AcOH	Acide acétique
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle
TEA	Triéthylamine
TIPEA	Triisopropyléthylamine
TMSN ₃	Azidotriméthylsilane
THF	Tetrahydrofurane
TFA	acide Trifluoroacétique
TPP	Triphénylphosphine
TMPosphite	Triméthylphosphite
DCM	Dichlorométhane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMF	Diméthylformamide
TMS	Tétraméthyle silane
BTDs	Benzothiadiazépines
BTDA	Benzothiadiazines
BDZs	Benzodiazépines
PBTDs	Pyrrolo-benzothiadiazépine

Groupements Chimiques

Ac	Acétyl
Ar	Aryl
<i>t</i> -Bu	tert-Butyl
Boc	Tertiobutoxycarbonyl
Ph	Phényl
Bu	Butyl
Me	Méthyl
Et	Ethyl
Bn	Benzyl
Cyh	Cyclohexyl
Boc	Tertiobutoxycarbonyl
iPr	isoPropyl
Ts	Tosyl

Autres abbreviations

VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
TI	Transcriptase inverse
INNTI	Inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse
NVP	Névirapine
HCMV	Cytomégalovirus Humain
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
PI	Inhibiteur de Protéase
GP	Glycogène phosphorylase
TNF α	facteur de nécrose tumorale- α
S _N 2	Substitution nucléophile d'ordre 2
T _{eb}	Température d'ébullition
t.a	Température ambiante
Δ	Chauffage au reflux
Mm	Masse Molaire
Rdt	Rendement
h	Heure
N	Normale
R _f	Référence frontale
T°C	Température de fusion
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
mol	Mole
mL	Millilitre
g	Gramme
coll	Collaborateurs
W	Watt
μ o	Micro-ondes
<i>E. coli.</i>	Escherichia coli

Analyses Spectrales

RMN	Résonnance magnétique nucléaire
RMN ¹ H	Résonnance magnétique nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Résonnance magnétique nucléaire du carbone 13
IR	Spectroscopie infrarouge
MS	Spectrométrie de masse
MS-ESI	Spectrométrie de masse en mode ElectroSpray
FAB	Fast atom bombardement
SM-IC	Spectrométrie de masse par ionisation chimique
SM-IE	Spectrométrie de masse par impact électronique
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
DMSO-d ₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
J	Constante de couplage exprimée en Hz
δ	Déplacement chimique
Hz	Hertz
UV	Ultraviolet
ppm	Partie par million
<i>s</i>	Singulet
<i>d</i>	Doublet
<i>t</i>	Triplet
<i>q</i>	Quadruplet
<i>dd</i>	Doublet dédoublé
<i>m</i>	Multiplet
<i>ddd</i>	Doublet dédoublé dédoublé
<i>dt</i>	Doublet de triplet
m/z	Masse/ charge d'un ion

LISTE DES FIGURES

1. Structure de la Névirapine.....	18
2. Urées cycliques inhibiteurs de la Protéase du VIH-1.....	18
3. Cyclosulfamide et pyridinothiadiazépine inhibiteurs d'enzymes.....	19
4. Structure de l'Echinomycin (quinoxaline naturel).....	20
5. Quinoxalines polyhétérocycliques.....	21
6. Cyclosulfamide inhibiteur de la PR du VIH-1.....	29
7. Cyclosulfamide inhibiteur de γ -sécrétase.....	30
8. Structures générales des inhibiteurs de la sérine protéase.....	30
9. Spirocyclosulfamides inhibiteurs de GP.....	31
10. Structure des Thiazides.....	31
11. Structure de diazoxyde.....	32
12. Dibenzothiadiazépine comme antidépresseur.....	32
13. Structure de dipyridobenzothiadiazépine isostères sulfonés de la Névirapine.....	33
14. Pyrrolo-benzothiadiazépines inhibiteurs de TI.....	33
15. Pyrrolo-1,2,5-benzothiadiazépines anticancéreux.....	34
16. Structure de benzothienothiadiazine inhibiteurs de CMVH.....	34
17. Structure des benzothiadiazépines hydroxamates inhibiteurs du TNF- α	35
18. Benzothiadiazines inhibiteurs de Polymérase NS5B de VHC.....	35
19. Spectre RMN ^1H du composé <u>114</u> (300 MHz ; CDCl_3/TMS).....	68
20. Spectre ESI-MS du composé dissymétrique <u>117</u>	71
21. Spectre ESI-MS du composé symétrique <u>120</u>	71
22. Spectre RMN ^1H du composé <u>117</u> (300 MHz ; CDCl_3/TMS).....	72
23. Spectre RMN ^1H du composé <u>120</u> (300 MHz ; CDCl_3/TMS).....	72
24. Structure de benzo[b][1,4]diazine (quinoxaline).....	80
25. Structures de hydrazinothiazolo-quinoxalines stéroïdiques.....	87
26. Indolo[1,2-a]quinoxalines anti-fongiques.....	88
27. Quinoxalines antiviraux.....	88
28. Benzo[g]quinoxalines antiviraux.....	89
29. Structure de Morestan.....	89
30. Structure de 6,7-dichloro- <i>N</i> -methylquinoxalin-2-amines.....	89
31. Structure de 2-amino-3-heteroarylquinoxalines.....	90
32. 7-Dialkylaminomethylbenzo[g]quinoxaline-5,10-diones.....	90
33. <i>N</i> -(7-fluoro-pyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4-yl)hydrazide.....	91
34. 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5-diméthoxy)phénoxy]quinoxaline.....	91
35. Spectre électromagnétique.....	95

LISTE DES SCHEMAS

Schéma Synoptique 1.....	22
Schéma Synoptique 2.....	23
1. Synthèse des 2,1,3,5-benzotriazépin-4(5H)-one 2,2-dioxydes.....	43
2. Synthèse des 1,2,4,6-Thiatriazines.....	43
3. Synthèse des 4-alkyl/aryl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-3(4H)-one 1,1-dioxydes.....	44
4. Synthèse de diazoxyde.....	44
5. Synthèse des Thiatriazinoquinazolines.....	44
6. Synthèse de <i>N</i> -benzothiadiazépine carboxylate.....	45
7. Synthèse de tétraoxyde de perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatétrazocines.....	46
8. Synthèse de dibenzothiadiazépine 1,1-dioxydes.....	47
9. Synthèse de pyrido et dipyridothiadiazépine 1,1- dioxydes.....	48
10. Synthèse des <i>N,N'</i> -bis-(isoquinoline)benzothiadiazines.....	48
11. Synthèse des 6,13-Sulfonodibenzo-[c,h][1,6]-diazécines.....	49
12. Synthèse des dérivés 1,2,3-benzothiadiazine-1,1-dioxydes.....	49
13. Synthèse des <i>N</i> ⁵ -tosyl-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxydes.....	50
14. Synthèse des triazolobenzothiadiazépine 1,1-dioxydes.....	50
15. Préparation des <i>N,N'</i> -bisulfamides dérivés d'amines primaires.....	52
16. Préparation des <i>N,N'</i> -bissulfamides dérivés d'aminoesters et bromoalkylamines.....	54
17. Préparation des carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires et diamines.....	56
18. Carboxylsulfamides dérivés d'aminoesters et bromoalkylamines.....	58
19. Synthèse de 1,2,5-thiadiazolidines et 1,2,6-thiadiazines.....	60
20. Synthèse des benzo[d][1,2,7]thiadiazépin-1,5-dione 3,3-dioxydes.....	62
21. Préparation des benzo[d][1,2,7]thiaiazépines-3,3-dioxydes.....	64
22. 1,2,7-thiadiazépin-5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines.....	66
23. 2,10-di- <i>Boc</i> -[1,2,7]thiadiazépin-5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines.....	69
24. Synthèse de 3-arylméthylquinoxalin-2-one.....	81
25. Synthèse de Jeffery M. Wallace.....	81
26. Synthèse des quinoxalines 1,4-di-N-oxides.....	81
27. Synthèse de C. Qi.....	82
28. Synthèse de 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines.....	83
29. Synthèse assisté par micro-ondes des dérivés indenoquinoxalines.....	83
30. Synthèse de Bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines.....	84
31. Synthèse de pyrazolo-thiazolo-quinoxalines.....	84
32. Synthèse des dérivés quinoxaline-benzodiazépines.....	85
33. Synthèse des dérivés thiazolo-quinoxalines.....	85
34. Synthèse des dérivés thiadiazolo-quinoxalines.....	86
35. Synthèse de 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines et diazino-quinoxalines.....	86
36. Synthèse conventionnelle de 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.....	94
37. Synthèse assisté par micro-onde de 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.....	98

LISTE DES TABLEAUX

1. Caractéristiques physico-chimiques des <i>N,N'</i> -bissulfamides dérivés d'amines.....	53
2. Caractéristiques physico-chimiques des <i>N,N'</i> -bissulfamides dérivés d'amoesters..	54
3. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires.....	56
4. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des carboxylsulfamides dérivés des diamines.....	57
5. Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides dérivés d'amoesters et bromoalkylamines chlorhydrates	59
6. Caractéristiques physico-chimiques des 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4(H)- dione 1,1-dioxydes et 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazine-3,5(H)-dione 1,1-dioxydes.....	61
7. Caractéristiques physico-chimiques des 2,4-dialkylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine- 1,5-dione-3,3-dioxydes.....	62
8. IR, ¹ H NMR et spectrométrie de masse des benzothiadiazépines 167–171	65
9. Données spectroscopiques IR, ¹ H NMR et spectrométrie de masse des benzothiadiazépines fusionnés 172–174	67
10. Caractéristiques spectrales des composés 175–180 IR, ¹ H NMR et spectrométrie de masse.....	70
11. Propriétés physiques des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.....	95
12. Temps et rendements de synthèse assisté par micro-ondes de 1,2,5-thiadiazolo [3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes	98
13. Données spectroscopiques RMN ¹ H de dérivés 1,2,5-thiadiazolo[3,4- b]quinoxaline 2,2-dioxydes... ..	99

RÉSUMÉ

« Synthèse de Nouveaux Cyclosulfamides Fusionnés à visées thérapeutiques: Les Dioxydes des Thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines et Thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxalines »

L'accès à de nouveaux composés hétérocycliques originaux, biologiquement actifs, nécessite la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse rapides et efficaces. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes polyhétérocycliques 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tétraoxydes et 1,2,5-thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline 2,2-dioxydes.

Dans la première partie, des conditions très simples ont été trouvées pour accéder aux dérivés 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tétraoxydes; des benzothiadiazépines d'une nouvelles génération comportant un cycle supplémentaire (thiadiazépine). Une des premières démarches a consisté de synthétiser les précurseurs carboxylsulfamides et *N,N'*-bissulfamides. Suite aux travaux précédant, ces précurseurs ont été obtenus *via* l'aménagement fonctionnel de l'ICS par une séquence de réaction : Carbamoylation par le *t*-Butanol suivie d'une sulfamoylation *in situ* par une amine, diamine ou ester d'acide aminé.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons étudié les réactions de cyclo-condensations dans les conditions classiques pour la synthèse des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline 2,2-dioxydes. Nous avons ensuite montré l'intérêt de ces réactions lors de la synthèse des thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxalines, *via* une procédure "*one-pot*" et ce, sous irradiation micro-ondes.

Les méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H, RMN¹³C et Spectrométrie de masse ont été mises en oeuvre pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés.

Mots-clés: Isocyanate de chlorosulfonyle; *N,N'*-bissulfamides; Carboxylsulfamides ; Cyclosulfamides; Benzothiadiazépines; benzothiadiazine; Quinoxaline ; synthèse assisté par micro-ondes.

ABSTRACT

« Synthesis of New Fused Cyclic Sulfamides as therapeutics targets: The Dioxides of Thiadiazepino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazepines and Thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline »

Access to novel heterocyclic compounds original biologically active, requires the development of new synthetic methods quickly and efficiently. In this context, we are interested in the synthesis of new systems polyheterocyclic 1,2,7-thiadiazepino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazepine 3,3,9,9-tetraoxides and 1,2,5-thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline 2,2-dioxides.

In the first part, a simple conditions were found for the synthesis of 1,2,7-thiadiazepino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazepines derivatives; benzothiadiazepines of a new generation with an additional cycle (thiadiazepine). One of the first steps has been to synthesize precursor's carboxylsulfamides and *N,N'*-bissulfamides. Following previous works, these precursors were obtained from the practical to the ICS by a reaction sequence. Carbamoylation by *tert*-butanol followed by sulfamoylation *insitu* with an amine, diamine or amino ester.

In the second part of this work, we studied the reactions of cyclo-condensation under conventional conditions for the synthesis of [1,2,5] thiadiazolo [3,4-*b*] quinoxaline 2,2-dioxide. We then showed the importance of these reactions in the synthesis of thiadiazolo [3,4-*b*] quinoxalines via a procedure "*one-pot*" under microwave irradiation. Spectroscopic methods IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and mass spectrometry were set oeuvre to establish the structural characteristics of the synthesized products.

Key Words: Chlorosulfonyl Isocyanate ; *N,N'*-bissulfamides; carboxylsulfamides ; Cyclic sulfamides ; Benzothiadiazepines ; benzothiadiazines ; Quinoxaline; Microwave-assisted synthesis.

« إصطناع حلقيات السلفاميد النشطة بيولوجيا:

ثنائيات الأكسيد الثياديازيبينو[5،4-ف]بنزو[د][1،2،7]ثياديازيبين و ثياديازولو[ب،3-4]كينوكزالين «

الحصول على مركبات حلقية غير متجانسة جديدة نشطة بيولوجيا، ويتطلب تطوير أساليب الاصطناعية الجديدة بسرعة وكفاءة. في هذا السياق، ونحن مهتمون في تركيب أنظمة جديدة متعددة الحلقات من نوع :

[1،2،7]ثياديازيبينو[5،4-ف]بنزو[د][1،2،7]ثياديازيبين و [1،2،5]ثياديازولو[ب،3-4]كينوكزالين. في الجزء الأول، تم العثور على ظروف بسيط جدا للوصول المشتقات [1،2،7]ثياديازيبينو[5،4-ف]بنزو[د][1،2،7]ثياديازيبين -3،3،9،9-رباعي أكسيد؛ بنزو ثياديازيبين من جيل جديد مع حلقة إضافية (ثياديازيبين). كان واحدا من أولى الخطوات إصطناع N،N-سلفاميد و كربوكسيل سلفاميداميد. بعد العمل من قبل، وقد تم الحصول على هذه السلائف من الترتيب الفنية للكوروسيلفونيل إيزوسيانات بواسطة سلسلة التفاعل: كربلة بواسطة بيوتانول ثالثي- تليها كيرة مع أمين، ثنائي الأمين أو استر حامض أميني. في الجزء الثاني من هذا العمل، قمنا بدراسة تفاعلات التكتيف الحلقي تحت الظروف القياسية لتركيب [1،2،5]ثياديازولو[ب،-43]كينوكزالين-2،2-ثاني أكسيد.

ثم أظهرنا أهمية هذا التفاعل في تركيب [1،2،5]ثياديازولو[ب،3-4]كينوكزالين عبر إجراء "بوتقة واحدة" وتحت أشعة الميكروويف.

تم تعيين الطرق الطيفية IR، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون ومطياف الكتلة لتثبيت الخصائص الهيكلية للمنتجات.

الكلمات الدالة: كلوريد السلفوريل؛ الإيزوسيانات الكوروسيلفونيل N،N-سلفاميد؛ كربوكسيل سلفاميد؛ حلقي السلفاميد؛ بنزو ثياديازيبين؛ بنزو ثياديازين؛ كينوكزالين؛ الإصطناع بمساعدة الموجات الدقيقة.

INTRODUCTION
***G*ENERALE**

Plusieurs travaux réalisés ces dernières années ont montré que les dérivés cycliques de l'urée forment une classe de composés potentiellement importants en raison de leurs nombreuses applications en synthèse organique et en pharmacologie.

Découverte en 1990 et commercialisé sous le nom de Viramune® depuis 1996, la Névirapine (NVP) (11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-méthyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-f][1,4]diazépin-6-one) **1** [1] est un agent antirétroviral (ARV) utilisés en clinique. Elle occupe une place particulière parmi les dérivés de la famille des benzodiazépiniques (BDZs) [2]. Elle fait partie de la première génération des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) [3] du virus d'immunodéficience humaine VIH-1 qui est l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) [4-5]. Ce médicament empêche la transcription (transcriptase inverse) du virus dès la fusion du VIH-1 dans la cellule. Cette enzyme est nécessaire pour la multiplication du virus dans l'organisme [6-7].

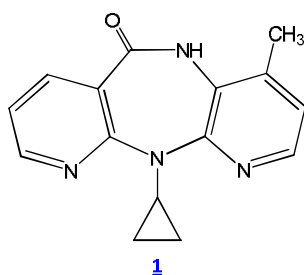


Figure 1. Structure de la Névirapine

Ainsi, les dérivés hepta-cycliques de l'urée, et plus particulièrement les dérivés à symétrie C₂, le **DMP 450 2** et le **DMP 323 3** [8-9] (Fig. 2) sont des inhibiteurs non-nucléosidiques de la protéase (IP) du VIH-1 en agissant sur le site actif de l'enzyme [10-11].

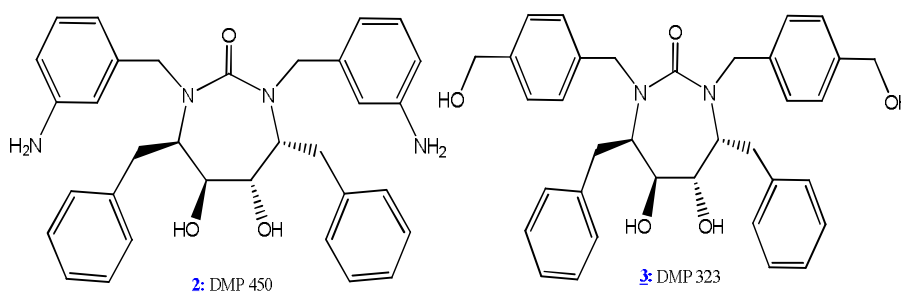


Figure 2. Urées cycliques inhibitrices de la Protéase du VIH-1

Dans le but d'améliorer le profil biologique d'une part, et de présenter une meilleure biodisponibilité, quelques modifications réalisées sur les structures chimiques ont été apportées par remplacement du groupement carboxamide (-N-CO-N-) par le motif sulfamide (-N-SO₂-N-). Cette innovation a donné naissance à un nombre important de cyclosulfamides [4](#) et [5](#) (Fig. 3) possédant une meilleure activité biologique et pharmacologique.

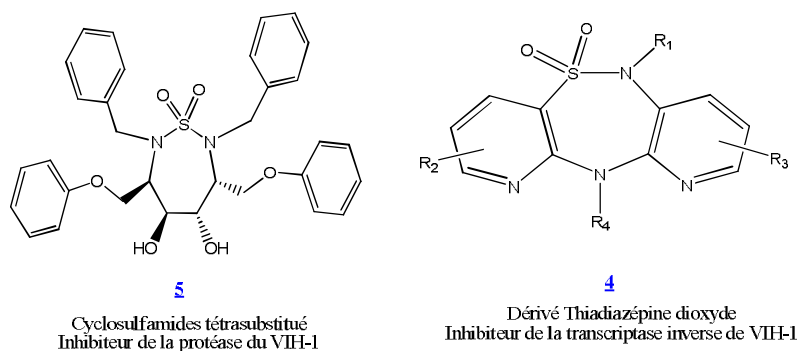


Figure 3. Cyclosulfamide et pyridinothiadiazépine inhibiteurs d'enzymes

Les hétérocycles contenant de l'azote, de l'oxygène voire du soufre forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes. Ces cyclosulfamides ont pris une place importante dans le domaine de la recherche de molécules à visée thérapeutique et de nombreuses études ont mis en évidence leur grande diversité structurale. L'intérêt porté à cyclosulfamides est accru rapidement la mise en évidence de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques. Pour les plus importantes, on retiendra leur action comme inhibiteurs d'enzymes et leurs potentiels anticancéreux [12-14].

Pour toutes ces raisons, la synthèse de nouvelles molécules à base de cyclosulfamides est devenue un challenge chimique pour les chimistes organiciens. Dans ce cadre et compte tenu de leurs fortes potentielles applications, nous avons, dans notre laboratoire, depuis quelques années, pensé diversifier l'éventail de ce système hétérocyclique en préparant un châssis de cyclosulfamides fusionnés : (Benzothiadiazépine-Benzothiadiazépines et thiazoloquinolines dérivé des *N*(*Boc*)-sulfamides et *N,N'*-bissulfamides, avec un double objectif : l'élaboration de nouveaux composés polyhétérocycliques d'intérêt biologique, ainsi que le développement de nouvelles méthodes de synthèse.

Ce manuscrit se divisera donc en quatre chapitres. L'objectif du premier chapitre illustrera les différentes propriétés biologiques et pharmacologiques conférées aux cyclosulfamides et leurs analogues benzothiadiazépines et benzothiadiazines; des hétérocycles

présentent un grand intérêt auprès des chimistes organiciens et sont très utilisées pour leurs applications dans la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs.

De nombreux travaux ont montré que l'insertion du motif sulfamide dans des hétérocycles permet d'augmenter leurs profils pharmacologiques. Le deuxième chapitre sera consacré à l'ensemble des résultats obtenus et les discussions qui en découlent concernant la synthèse de nouveaux benzothiadiazépines fusionnés. Il sera divisé en deux parties.

L'accès aux benzothiadiazépines et analogues benzothiadiazines *via* l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS) et les différentes méthodes de synthèse seront abordés dans une première partie. Par la suite, nous présenteront la synthèse et la caractérisation de nouveaux 1,2,7-thiadiazépine[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines dérivés des *N,N'*-bissulfamides [16-17] et carboxylsulfamides [18-19]. Des sulfamides tricycliques fusionnés avec deux cycles thiadiazépine 1,1-dioxydes, puisqu'il a été question de mettre au point une approche originale pour la synthèse des molécules pouvant présenter des intérêts en chimie médicinale.

Le noyau quinoxaline entre dans la structure de nombreux composés naturels présentant des activités biologiques très diverses. A titre d'exemple, nous pouvons citer l'Echinomycin **6**, un antibiotique polypeptidique cytotoxique contenant deux noyaux quinoxaline (Fig. 4). Ce dernier a été une vraie révolution dans le domaine des médicaments [20].

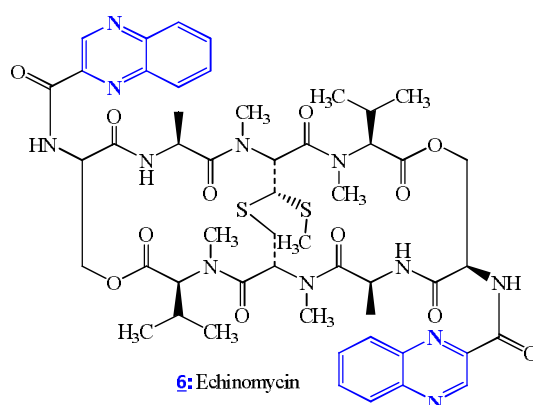


Figure 4. Structure de l'Echinomycin (quinoxaline naturel).

Ainsi, différentes équipes de recherche ont montré que les composés polyhétérocycliques à base de quinoxaline présentent des propriétés biologiques très intéressantes et certains d'entre eux sont utilisés comme agents antiviraux, anticancéreux, antifongiques et antibactériens [21-25]. Nous pouvons également citer les indolo-quinoxalines **7** et les pyrrolo-quinoxalines **8** [26-29].

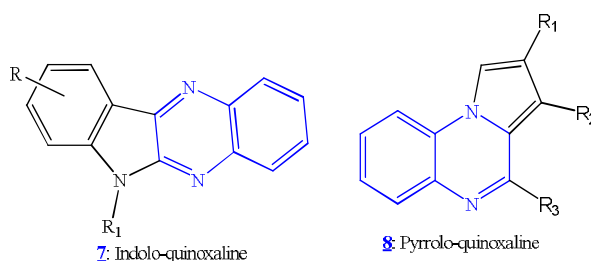


Figure 5. Quinoxalines polyhétérocycliques.

Les méthodes de synthèses des molécules de ce système hétérocycliques ont été développées du fait de leurs nombreuses applications en biologie et en chimie thérapeutique [30].

Vu l'innombrables applications biologiques et thérapeutiques possibles de ces hétérocycles, et dans le but de contribuer au développement de la chimie de la quinoxaline, nous nous sommes intéressés dans le troisième chapitre, à la synthèse de système polyhétérocyclique appelé thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes, des composés polyhétérocycliques possédant un noyau quinoxaline et un noyau thiadiazolidine (cyclosulfamide à cinq chaînons).

Dans un premier temps, nous présenterons un aperçu bibliographique résumant les structures des principales quinoxalines d'intérêt thérapeutique et leurs indications dans différentes pathologies, ainsi que les différentes méthodes classiques et modernes réalisées pour la synthèse des quinoxalines polyhétérocycliques, récemment décrites dans la littérature.

Dans un deuxième temps, nous présenterons la synthèse de dérivés thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines en utilisant des stratégies qui reposent sur des étapes clés de cyclo-condensation intermoléculaire dans les conditions classiques et l'irradiation par micro-ondes [31-32].

Les caractéristiques structurales des composés synthétisés ont été déterminées par les méthodes spectroscopiques IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et spectrométrie de masse, et les protocoles expérimentaux sont rassemblés dans le quatrième chapitre.

Stratégies de Synthèse

La méthode la plus couramment employée pour introduire le motif sulfamide consiste à utiliser l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) ou le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2). Les stratégies de synthèse suivies tournent autour de deux schémas synoptiques essentiels.

Ces schémas nous ont permis de préparer les benzothiadiazépines (BTDA) et les thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines souhaitées par traitement de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) ou le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) par des amines primaires, aminoesters ou alkylamines chlorhydrates suivie du traitement des intermédiaires obtenus (N,N' -bissulfamides et carboxylsulfamides) utilisant une suite de réactions classiques, simples et dont les rendements restent intéressants.

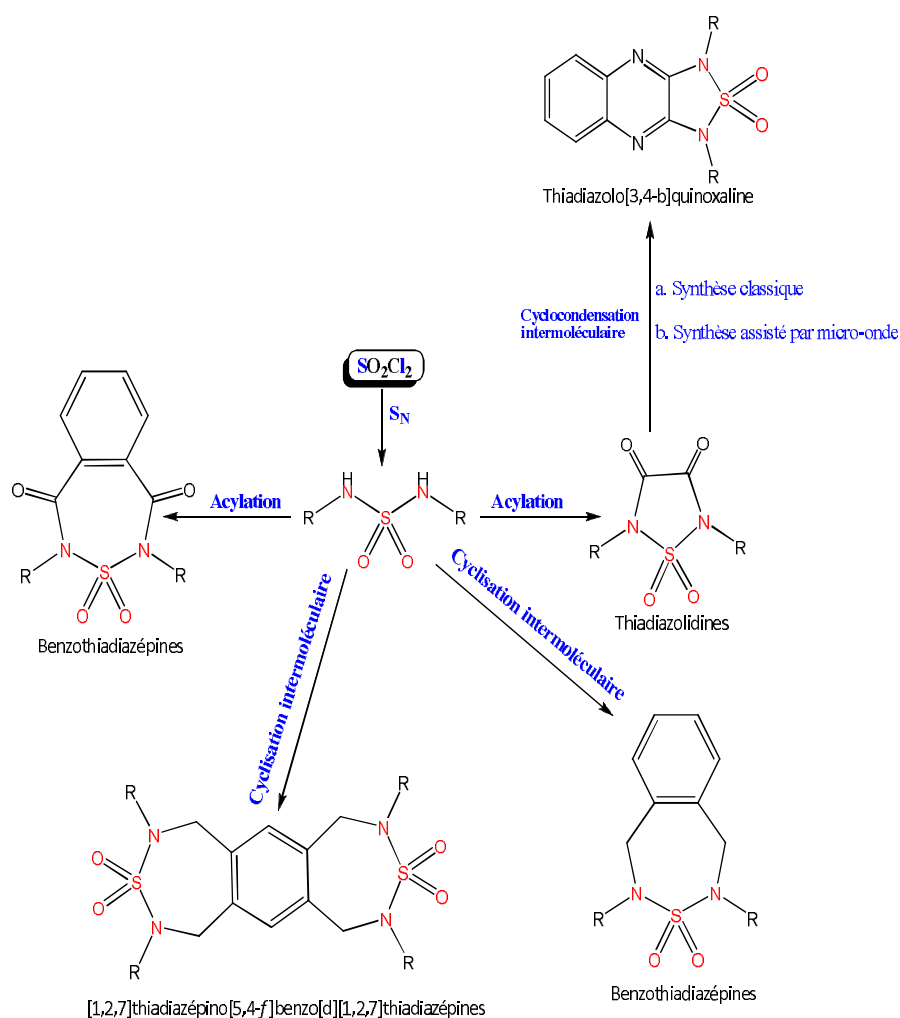


Schéma synoptique 1

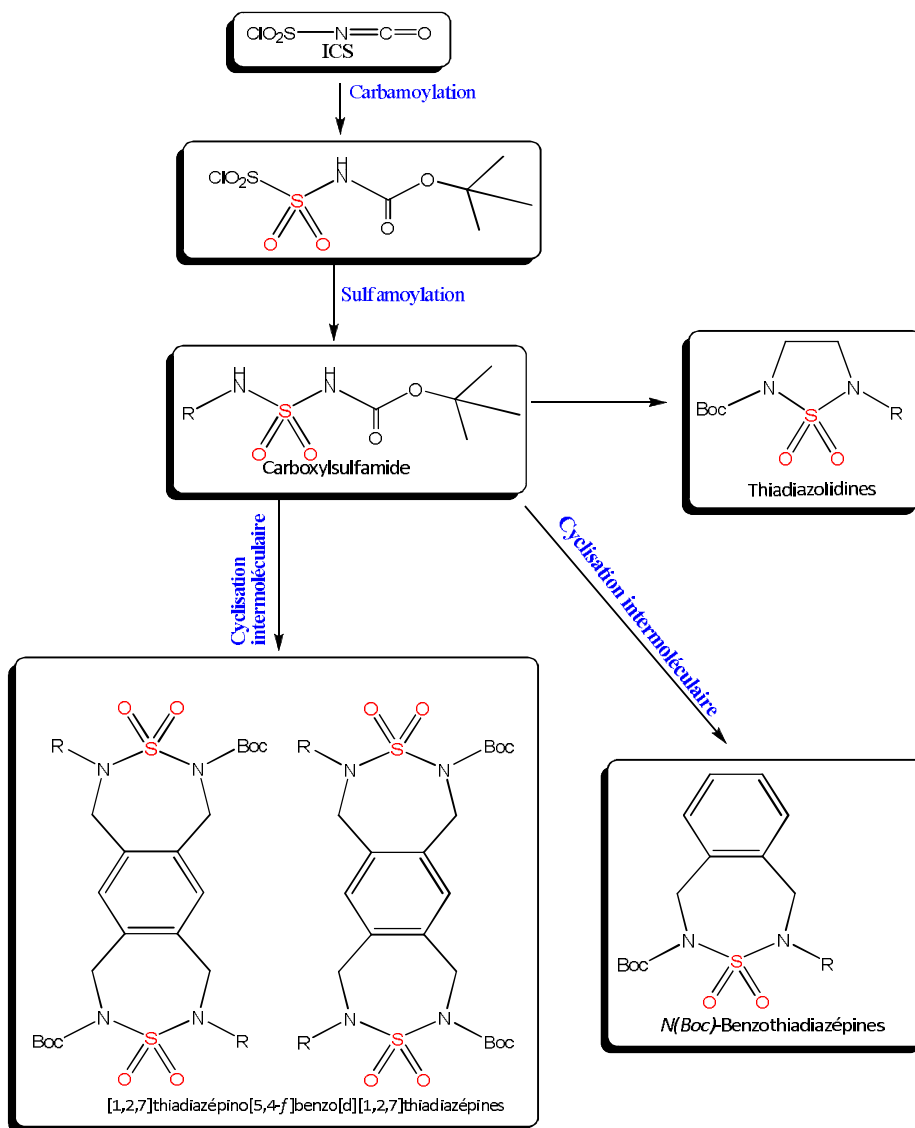


Schéma synoptique 2

Références bibliographiques

- [1]. Merluzzi, V. G.; Hargrave, K. D.; Labadia, M.; Grozinger, K.; Skoog, M.T.; Wu, J. C.; Shih, C. K.; Echner, K.; Hattox, S.; Adam, J.; Rosenthal, A. S.; Faanes, R.; Echner, R. J.; Koup, R. A.; Sullivan, J. L. “*Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*”, *Science*, vol. 250, pp. 1411-1413, **1990**.
- [2]. Sternbach. L. “*The benzodiazepine story*” *J. Med. Chem*, Vol. 22, No. 1, pp. 1-7, **1979**.
- [3]. V. Joly.; P. Yeni. “*Non-nucleosidic reverse transcriptase inhibitors*”, *AIDS Rev*, vol.1, pp. 260-267, **1999**.
- [4]. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Brun-Vezinet, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. ; Montagnier, L. “*Isolation of a Tlymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*”, *Science*, vol. 220, pp. 868-871, **1983**.
- [5]. R. C. Gallo, P. S. Sarin, E. P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V.S. Kalyanaraman, D. Mann, G.D. Sidhu, R. E. Stahl, S Zolla-Pazner, J Leibowitch.; M Popovic. “*Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*”, *Science*, vol. 220, n°. 4599, pp. 865-867, **1983**.
- [6]. Ho. D. D, Neumann A. U, Perelson A. S, Wen Chen, Leonard J. M, Markowitz M. “*Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection*”, *Nature*, vol. 373, n°. 6510, pp. 123-126, **1995**.
- [7]. Xiping Wei, Ghosh SJ, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, *et al*. “*Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection*”, *Nature*, vol. 373, pp. 117-122. **1995**.
- [8]. Hodge, C. N.; Aldrich, P. E.; Bacheler, L. T.; Chang, C.-H.; Eyermann, C. J.; Garber, S.; Grubb, M.; Jackson, D. A.; Jadhav, P. K.; Korant, B.; Lam, P. Y. S.; Maurin, M. B.; Meek, J. L.; Otto, M. J.; Rayner, M. M.; Reid, C.; Sharpe, T. R.; Shum, L.; Winslow, D. L.; Erickson-Viitanen, S. “*Improved Cyclic Urea Inhibitors of the HIV-1 Protease: Synthesis, Potency, Resistance Profile, Human Pharmacokinetics and X-Ray Crystal Structure of DMP 450*”, *Chem.Biol*, vol. 3, pp. 301-314, **1996**.
- [9]. Lam, P. Y. S.; Jadhav, P. K.; Eyermann, C. J.; Hodge, C. N.; Ru, Y.; Bacheler, L. T.; Meek, J. L.; Otto, M. J.; Rayner, M. M.; Wong, Y. N.; Chang, C. H.; Weber, P. C.; Jackson, D. A.; Sharpe, T. R.; Ericksonviitanen, S. “*Rational design of potent,*

- bioavailable, nonpeptide cyclic ureas as HIV protease inhibitors*". *Science*, vol. 263, pp. 380-384, **1994**.
- [10]. Sierra, J.; Niño, S.; Volkow, P.; Sereni, D.; Yeni, P.; Staszewski, S.; Gatell, J.; Wang, L.; McMillan, N.; Rousseau, F.; Miralles, G. D. "Preliminary profile of the antiviral activity, metabolic effects and safety of DMP-450, a novel cyclic urea protease inhibitor", *Antiviral Ther*, 5 suppl.3, 6, **2000**.
- [11]. Sham H. L., Zhao C., Stewart K. D., Betebenner D. A., Lin S., Park C. H., Kong X. P., Rosenbrook W., Jr, Herrin T., Madigan D., Vasavanonda S., Lyons N., Molla A., Saldivar A., Marsh K. C., McDonald E., Wideburg N. E., Denissen J. F., Robins T., Kempf D. J., Plattner J. J., Norbeck. D.W. "A novel, picomolar inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 protease". *J. Med. Chem.*, vol. 39, pp. 392–397, **1996**.
- [12]. Bäckbro, K., Löwgren, S., Österlund, K., Atepo, J., Unge, T., Hultén, J., Bonham, N.M., Schaal, W., Karlén, A.; Hallberg, A, "Unexpected binding mode of a cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitor", *J. Med. Chem*, vol. 40, n°.6, pp. 898-902, **1997**.
- [13]. Hultén, J.; Bonham, N.M.; Nillroth, U.; Hansson, T.; Zuccarello, G.; Bouzide, A.; Aqvist, J.; Classon, B.; Danielson, U.H.; Karlén, A.; Kvarnstrom, I.; Samuelsson, B.; Halberg, A, "Cyclic HIV-1 Protease Inhibitors Derived from Mannitol: Synthesis, Inhibitory Potencies, and Computational Predictions of Binding Affinities", *J. Med. Chem*, vol. 40, n°. 6, pp. 885-897, **1997**.
- [14]. Giannotti, D.; Viti, G., R. Nannicini.; V. Pestellini, D. Bellarosa. "Synthesis and anti-HIV-1 Activity of New Thiadiazepindioxides". *Bioorg. Med. Chem. Lett*, Vol.5, n°.14, pp. 1461-1466, **1995**.
- [15]. Silvestri. R.; Pagnozzi. E.; Stefancich. G.; Artico. M. "Synthesis of Derivatives of a New Heterocyclic Ring. 1,3-Dihydro-2,3,5-benzothiadiazepine 2,2-Dioxide". *Synthetic communications*, vol. 24, n°. 19, pp. 2685-2695, **1994**.
- [16]. Sowada, R. "Synthesen mit N,N-disubstituierten schwefelsäurediamiden. I. Darstellung 1,3-disubstituierter schwefelsäureamide aus sulfurylchlorid und primären aminen", *J. Prakt. Chem*, Vol. 20, n°.5, pp. 310-319, **1963**.
- [17]. Hirai, H.; Naito, H.; Hara, H.; Saito, K. "Heat-developable color photographic material", *US patent*, n°. 4473631, **1984**.
- [18]. Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N. E.; Dewynter, G.; Montero, J.L. "Synthesis of 1,2,5-Thiadiazolidine 1,1-dioxides (Cyclosulfamides) Starting from Amino Acids and Chlorosulfonyl Isocyanate", *Tetrahedron*, vol. 56, n°. 3, pp. 381-387, **2000**.

- [19]. Boudjabi, S.; Dewynter, G.; Voyer, N.; Toupet, L. ; Montero, J.L. “*Sulfahydantoins as Tripeptide Constraints: Synthesis and Structure of Chiral Substituted 3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxides*”, *Eur. J. Org. Chem*, vol. 1999, n°. 9, pp. 2275-2283, **1999**.
- [20]. Kim, Y.B.; Kim, Y. H.; Park, J. Y.; Kim, S. K. “*Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues*”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* vol. 14, n°. 2, pp. 541-544, **2004**.
- [21]. S. S. Nikam, J. J. Cordon, D. F. Ortwine, T. H. Heimbach, A. C. Blackburn, M. G.Vartanian, C. B. Nelson, R. D. Schwarz, P. A. Boxer, M. F. Rafferty. “*Design and synthesis of novel quinoxaline-2,3-dione AMPA/GlyN receptor antagonists: Amino acid derivatives*”. *J. Med.Chem*, 42, pp. 2266-2271, **1999**.
- [22]. Y.P. Auberson, S. Bischoff, R. Moretti, M. Schmutz, S. Veenstra. “*5-Aminomethylquinoxaline-2, 3-diones. Part I: A novel class of AMPA receptor antagonists*”. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 8, pp. 65-70, **1998**.
- [23]. D. O'Brien, M. S. Weaver, D. G. Lidzey, D. D. C. Bradley. “*Use of poly(phenyl quinoxaline) as an electron transport material in polymer light-emitting diodes*”. *Appl.Phys.Lett*, vol. 69, pp. 881-883, **1996**.
- [24]. A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti. «*Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones*”. *Mini. Rev. Med. Chem*, vol. 6, pp. 1179–200, **2006**.
- [25]. Carta, A.; Corona, P.; Loriga, M. “*Quinoxaline 1,4-dioxide: A versatile scaffold endowed with manifold activities*”. *Curr. Med. Chem*, vol. 12, pp. 2259–2272, **2005**.
- [26]. Harmenberg, J.; Åkesson-Johansson, A.; Gräslund, A.; Malmfors, T.; Bergman, J.; Wahren, B., Åkerfeldt, S., Lundblad, L.; Cox, S. “*The Mechanism of Action of the Anti-Herpes Virus Compound 2,3-Dimethyl-6(2-Dimethylaminoethyl)-6h-Indolo-(2,3-B)Quinoxaline*”. *Antiviral. Res*, vol. 15, pp. 193-204, **1991**.
- [27]. Harmenberg, J.; Wahren, B.; Bergman, J.; Åkerfeldt, S.; Lundblad, L. “*Antiherpesvirus Activity and Mechanism of Action of Indolo-(2,3-B)Quinoxaline and Analogs*”. *Antimicrob. Agents. Chemother*, vol. 32, pp. 1720-1724, **1988**.
- [28]. Skarin, T. ; Rozell, B. L.; Bergman, J. ; Toftgård, R. ; Möller, L. «*Protection against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced skin-hyperplasia and tumor promotion, in a two-stage carcinogenesis mouse model, by the 2,3-dimethyl-6(2-dimethylaminoethyl)-6H-indolo-[2,3-b]quinoxaline analogue of ellipticine*”. *Chem. Biol. Interact*, vol. 122, n°.2, pp. 89-106, **1999**.
- [29]. Guillon, J.; Mouray, E. ; Moreau, S.; Mullié, C.; Forfar, I. ; Desplat, V.; Belisle-Fabre,

- S.; Pinaud, N.; Ravello, F.; Le-Naour, A.; Léger, J. M. ; Gosmann, G. ; Jarry, C. ; Déléris, G. ; Sonnet, P. ; Grellier, P. « *New ferrocenic pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives: Synthesis, and in vitro antimalarial activity – Part II* ». *Eur. J. Med. Chem.* vol. 46, n°. 6, pp. 2310–2326, **2011**.
- [30]. Brown, D.J. *Quinoxalines: Supplement II in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Taylor, E.C., Wipf, P., Eds.; John Wiley and Sons: New Jersey, vol. 61, pp. 20-29, **2004**.
- [31]. Perreux, L.; Loupy, A. “*Microwaves in Organic Chemistry*”, Loupy, A. Wiley VCH, **2002**.
- [32]. Kappe, C. O.; Stadler, A. “*Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*”, Wiley VCH, **2005**.

CHAPITRE I

***INTERETS PHARMACOLOGIQUES DES
CYCLOSULFAMIDES, BENZOTHIADIAZINES
ET BENZOTHIADIAZEPINES.***

Introduction

Les molécules comportant des noyaux hétérocycliques notamment les cyclosulfamides possèdent des activités pharmacologiques multiples. Des analogues sulfamidiques des dérivés cycliques de l'urée représentent une classe importante d'hétérocycles très utilisés dans les domaines biologique et médical. Parmi les vertus thérapeutiques attribuées aux cyclosulfamides, on peut citer leurs activités potentielles comme inhibiteurs non-nucléosidiques d'enzymes de la protéase et de la transcriptase inverse du virus d'immuno-déficience humaine de type 1 (VIH-1) responsable du syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA).

Nous allons donc au cours de ce chapitre, faire une étude bibliographique sur les propriétés pharmacologiques des cyclosulfamides, des benzothiadiazines et des benzothiadiazépines.

I.1. Intérêts biologique et thérapeutique des cyclosulfamides.

I.1.1. Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1.

Depuis la découverte du VIH-1 en 1983, la synthèse de nouveaux composés antiviraux reste un défi majeur. Dans ce cadre, la littérature a montré qu'un nombre de cyclosulfamides et de dérivés cycliques de l'urée, ont été introduits dans les tests cliniques pour l'inhibition de la protéase de VIH-1 [1]. Cette enzyme responsable de l'assemblage, est la troisième enzyme du cycle de multiplication du VIH-1.

Son rôle est d'assurer le clivage protéolytique des polyprotéines *Gag* et *Gag-pol* essentiel pour la maturation du virus [2].

Le cyclosulfamide tétrasubstitué à 7 chaînons **9** (Fig. 6) [3] fait partie de cette classe d'inhibiteurs de la protéase du VIH-1. Il empêche de catalyser le clivage et donc la formation de nouveaux virions.

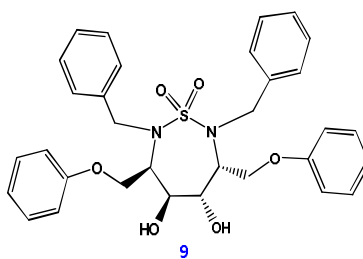


Figure 6. Cyclosulfamide inhibiteur de la PR du VIH-1

I.1.2. Inhibiteurs de gamma-sécrétase.

Le gamma-sécrétase est un complexe protéique constitué de quatre protéines individuelles. C'est un aspartyl protéase joue un rôle très important dans la synthèse des bêta-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer [4]. Le développement des inhibiteurs de la gamma-sécrétase a fait l'objet de nombreuses études. Parmi les cyclosulfamides actives on peut citer le spiro-cyclosulfamide **10** (Fig. 7) [5].

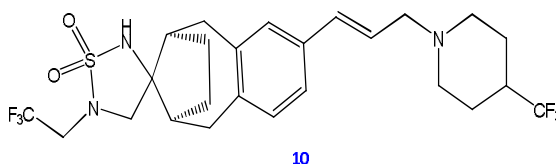


Figure 7. Cyclosulfamide inhibiteur de γ -sécrétase

I.1.3. Inhibiteurs de sérine protéase.

Les sulfahydantoïnes (1,2,5-thiadiazolidin-3-one-1,1-dioxyde) **11** sont bien connus comme inhibiteurs potentiels de la sérine protéase [6]. Récemment, Qingliang et *coll.* [7] avaient montré que les 1,2,5-thiadiazolidines **12** (Fig. 8) sont aussi des inhibiteurs potentiels de la sérine protéase [8-9].

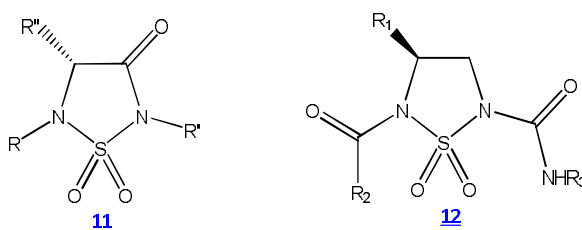


Figure 8. Structures générales des inhibiteurs de la sérine protéase

I.1.4. Inhibiteurs de glycogène phosphorylase.

Les dérivés spiro gluco-cyclosulfamides **13** et **14** (Fig. 9) ont été décrits par *Tite et coll.* [10] comme des inhibiteurs potentiels du glycogène phosphorylase. La GP est une enzyme responsable de la glycogénolyse [11].

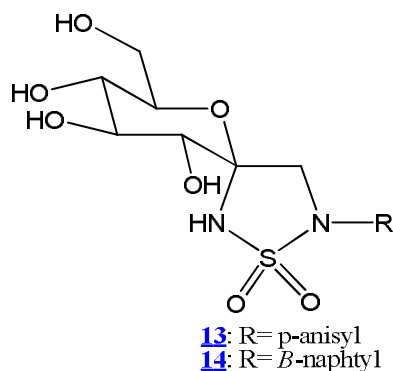


Figure 9. Spirocyclosulfamides inhibiteurs de GP

I.2. Intérêts biologique et thérapeutique des Benzothiadiazépines et Benzothiadiazines.

Les benzothiadiazépines et les benzothiadiazines, des molécules synthétiques sont très recherchés en raison de leurs intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont trouvé leurs indications thérapeutiques comme diurétiques, antihypertenseurs et antidépresseurs. L'intérêt croissant pour cette famille de molécules résulte aussi de leurs fortes activités comme agents antiviraux, antimicrobiens, anticancéreux et inhibiteurs d'enzymes.

I.2.1. Le système cyclique benzothiadiazine comme diurétique.

Les dérivés à base de benzothiadiazine 1,1-dioxyde (Bendrofluméthiazides **15**, Cyclothiazides **16**, Chlorothiazides **17**, Hydrochlorthiazide **18** et Hydrofluméthiazide **19**) (Fig. 10) appartenant à la famille des thiazides, sont prescrits comme diurétiques par inhibition de l'anhydrase carbonique. Ces médicaments augmentent la sécrétion urinaire par unité de temps et augmente l'élimination d'eau provenant du liquide extracellulaire [12-16].

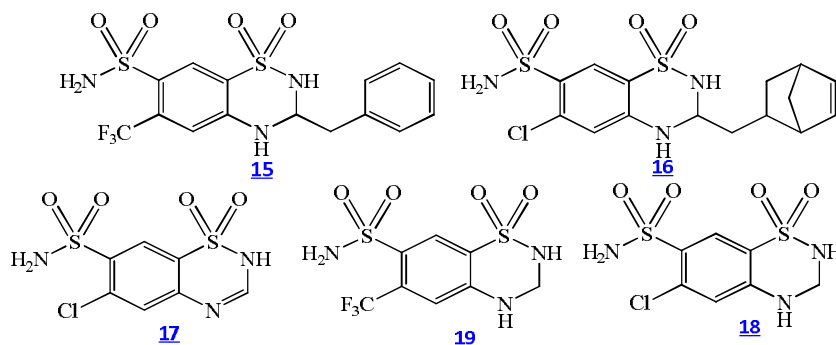


Figure 10. Structures des Thiazides

I.2.2. Propriétés anti-hypertensives.

Le diazoxyde (7-chloro-3-methylbenzo-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxyde) **20** (Fig. 11), commercialisé sous le non de *PROGLICEM*[®], est un cyclosulfamide à base de benzothiadiazine. Cette molécule présente une excellente activité comme antihypertenseur [17].

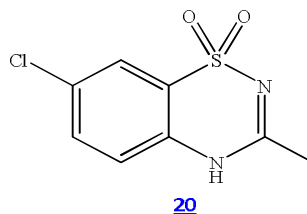


Figure 11. Structure de diazoxyde.

I.2.3. Comme Antidépresseurs.

Plusieurs molécules à base de benzothiadiazépine ont fait l'objet de tests biologiques. Parmi les nombreux composés étudiés, nous pouvons citer les dérivés de dioxyde de 11-(aminoalkyle)carbonyl dibenzothiadiazépine **21** (Fig. 12) préparé par Giannotti et coll [18]. Ces molécules ont suscité un grand intérêt en raison de leurs activités comme de puissants antidépresseurs.

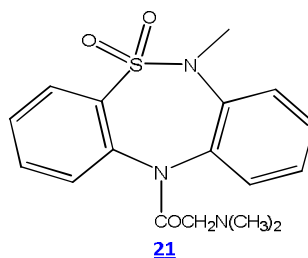


Figure 12. Dibenzothiadiazépine comme antidépresseur.

I.2.4. Comme inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1.

Les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) constituent une classe thérapeutique d'antirétroviraux de structure chimique différente de celle des analogues nucléosidiques. Ils inhibent la transcription de l'ARN viral en ADN en se fixant sur le site actif de l'enzyme [19].

Dans cette classe, les *bis*-(hétéroaryl)thiadiazépine dioxyde (les dérivés dipyrrodothiadiazépine) **22** (Fig. 13), préparés par Giannotti et coll. [20] sont des isostères sulfonés de la Névirapine **1**. Ces molécules entrant très fréquemment dans la composition des multi-thérapies antirétrovirales, restent des éléments fondamentaux en prescription clinique. Ils agissent en en inhibant la

transcriptase inverse et bloque la réplication du virus comme le font les INTI mais par un mécanisme différent [21].

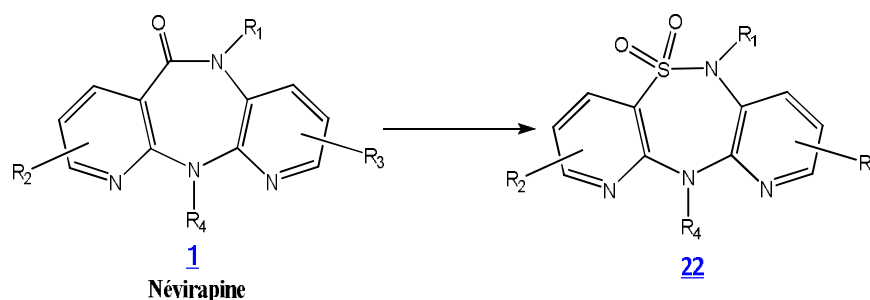


Figure 13. Structure de dipyridobenzothiadiazépine isostères sulfonés de la Névirapine.

Récemment, les systèmes tricyclique pyrrolo-benzothiadiazépine (PBTDS) comme le 5*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,5]benzothiadiazépine **23** [22] et le pyrrolo[2,1-*b*][1,2,5]benzothiadiazépine-7(6*H*)-one-5,5-dioxyde **24** [23] (Fig. 14) ont fait preuve d'une puissante activité inhibitrice de la transcriptase inverse (rétrotranscriptase) du VIH-1 en bloquant l'étape de la transcription dans le cycle viral.

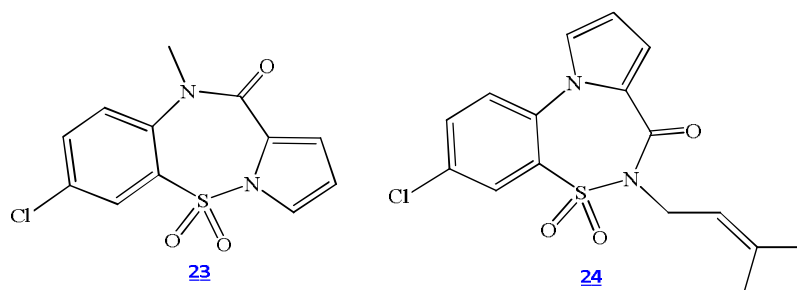


Figure 14. Pyrrolo-benzothiadiazépines inhibiteurs de TI.

I.2.5. Propriétés anticancéreuses.

Certaines études biologiques ont démontré que plusieurs dérivés appartenant à la famille des benzothiadiazépines présentent d'intéressantes propriétés anticancéreuses [24]. Plus récemment, des études *in vitro* ont révélé que certains dérivés de la pyrrolo-benzothiadiazépine **25-28** (Fig. 15) sont actifs contre des cellules leucémiques [25].

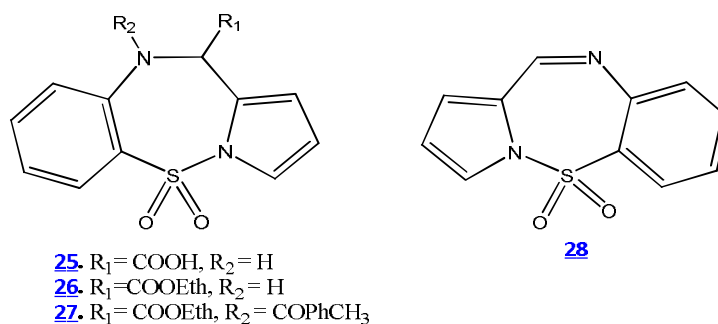


Figure 15. Pyrrolo-1,2,5-benzothiadiazépines anticancéreux

Outre leur action anticancéreuse, les dérivés pyrrolo-benzothiadiazépine agissent aussi comme inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1 [26].

I.2.6. Inhibiteurs de cytomégalo virus humain (CMVH).

Les dérivés benzothienothiadiazine 1,1-dioxydes **32-34** (Fig. 16) ont également révélé une bonne activité inhibitrice sur le cytomégalo virus humain (C.M.V.H). Ce virus qui infecte plus de 70% des habitants de la planète est membre du groupe β -Herpès virus [27-28].

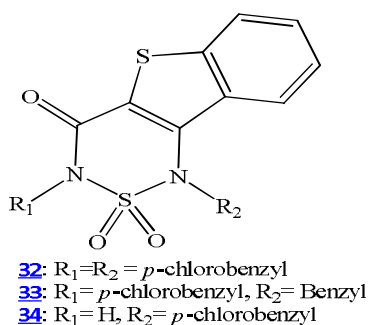


Figure 16. Structure des benzothienothiadiazines inhibiteurs de CMVH.

I.2.7. Inhibiteurs du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF α).

Une étude sur l'inhibition du récepteur du facteur de nécrose tumorale [29] a montré que les dérivés benzothiadizépine hydroxamates **35** (Fig. 17) présentent une forte activité inhibitrice sur ce récepteur [30].

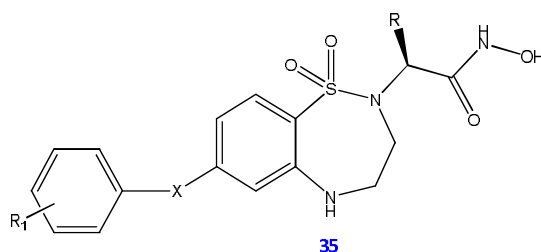


Figure 17. Structures des benzothiadizépines hydroxamates inhibiteurs du TNF α .

I.1.8. Benzothiadiazines inhibiteurs de Polymérase NS5B de VHC.

La polymérase (NS5B) du virus de l'hépatite virale C constitue une des principales protéines non structurales impliquées dans le cycle virale du VHC [31]. Une évaluation biologique a été entreprise sur les dérivés *N*-alkyl-4-hydroxyquinolon-3-yl-benzothiadiazine **36** et **37** (Fig. 18) et a montré une activité inhibitrice intéressante sur la polymérase NS5B de VHC [32-33]

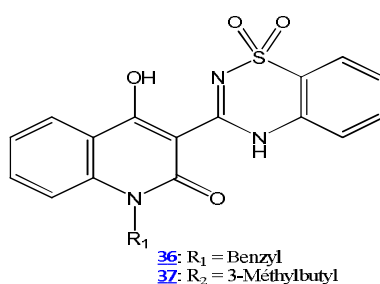


Figure 18. Structures de *N*-alkyl-4-hydroxyquinolon-3-yl-benzothiadiazine.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré les potentialités pharmacologiques et la riche implication des différents noyaux hétérocycliques étudiés (cyclosulfamides, benzothiadiazépines et benzothiadiazines). Ces quelques exemples montrent la variété des propriétés présentées par ces composés. Plusieurs d'entre eux peuvent notamment être utilisés dans la lutte contre le cancer et le SIDA. Ces dérivés hétérocycliques possèdent dans leur structure des hétéroatomes de soufre susceptible de former des liaisons hydrogènes longues distances avec la molécule d'ADN.

Référence Bibliographiques :

- [1]. Momose, T., K.-I. Kanai, T. Nakamura, and Y. Kuni. "Synthetic studies on lignans and related compounds. V. Regiospecificity in the photocyclization of 2,3-dibenzylidenebutyrolactones". *Chem. Pharm. Bull.* vol. 25, pp.2755–2760, **1977**.
- [2]. Dunn, B.; Goodenow, M.; Gustchina, A.; Wlodawer A. "Retroviral protease". *Genome biology*, vol. 3, pp. 30061-30067, **2002**.
- [3]. Hultén, J.; Bonham, N.M.; Nillroth, U.; Hansson, T.; Zuccarello, G.; Bouzide, A.; Aqvist, J.; Classon, B.; Danielson, U.H.; Karlén, A.; Kvarnstrom, I.; Samuelsson, B.; Halberg, A, "Cyclic HIV-1 Protease Inhibitors Derived from Mannitol: Synthesis, Inhibitory Potencies, and Computational Predictions of Binding Affinities", *J. Med. Chem*, vol. 40, No. 6, pp. 885-897, **1997**.
- [4]. Toshihiko Ogura, Kazuhiro Mio, Ikuo Hayashi, Hiroyuki Miyashita, Rie Fukuda, Raphael Kopan, Tatsuhiko Kodama, Takao Hamakubo, Takeshi Iwastubo, Taisuke Tomita, Chikara Sato. "Three-dimensional structure of the γ -secretase complex", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 343, No. 2, pp. 525–534, **2006**.
- [5]. T. Sparey.; D. Beher.; J. Best.; M. Biba.; J. L. Castro.; E. Clarke.;J. Hannam.; T. Harrison.; H. Lewis.; A. Madin.; M. Shearman.; B. Sohal.; N. Tsou.; C. Welch.; J. Wrigley. "Cyclic sulfamide γ -secretase inhibitors". *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 15, pp. 4212–4216, **2005**.
- [6]. (a) Groutas, W. C.; Epp, J. B.; Kuang, R.; Ruan, S.; Chong, L. S.; Venkataraman, R.; Tu, J.; He, S.; Yu, Q.; Fu; Li, Y. H.; Truong, T. M.; Vu, N. T. "1,2,5-Thiadiazolidin-3-one 1,1 dioxide: a powerful scaffold for probing the S' subsites of (chymo)trypsin-like serine proteases". *Arch. Biochem. Biophys*, vol. 385, n°. 1, pp. 162-169, **2001**. (b) Groutas, W. C.; He, S.; Kuang, R.; Ruan, S.; Tu, J.; Chan, H.-K. "Inhibition of serine proteases by functionalized sulfonamides coupled to the 1,2,5-thiadiazolidin-3-one 1,1 dioxide scaffold". *Bioorg. Med. Chem*, vol. 9, n°. 6, pp. 1543-1548, **2001**. (d) Kuang, R.; Epp, J. B.; Ruan, S.; Chong, L. S.; Venkataraman, R.; Tu, J.; He, S.; Truong, T. M.; Groutas, W. C. "Utilization of the 1,2,5-thiadiazolidin-3-one 1,1 dioxide scaffold in the design of potent inhibitors of serine proteases: SAR studies using carboxylates". *Bioorg. Med. Chem*, vol. 8, n°. 5, pp. 1005-1016, **2000**.

- [7]. Qingliang Yang, Yi Li, Dengfeng Dou, Xiangdong Gan, Swathi Mohan, Christopher S Groutas, Laura E Stevenson, Zhong Lai, Kevin R Alliston, Jiaying Zhong, Todd D Williams, William C. Groutas. "Inhibition of serine proteases by a new class of cyclosulfamide-based carbamylating agents". *Archives of biochem and biophy*, vol. 475, pp. 115-120, **2008**.
- [8]. Regainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N.E.; Dewynter, G.; Montero, J.L. "Synthesis of 1,2,5-Thiadiazolidine-1,1-dioxides (Cyclosulfamides) Starting from Amino Acids and Chlorosulfonyl Isocyanate". *Tetrahedron*, vol. 56, pp. 381-387, **2000**.
- [9]. (a). Fernando Albericio, Javier Garcia, Enrique L. Michelotti, Ernesto Nicolás, Colin M. Tice. « *Solid phase synthesis of sulfahydantoins* ». *Tetrahedron. Lett.*, vol. 41, pp. 3161–3163, **2000**. (b). Shu He, Rongze Kuang, Radhika Venkataraman, Juan Tu, Tien M. Truong, Ho-Kit Chan, William C. Groutas. "Potent Inhibition of Serine Proteases by Heterocyclic Sulfide Derivatives of 1,2,5-Thiadiazolidin-3-one 1,1 Dioxide". *Bioorg. Med. Chem*, vol. 8, n°. 7, pp. 1713-1717, **2000**.
- [10]. Tony Tite.; Loic Tomas.; Tubor Docsa.; Pal Gergely.; José Kovensky.; David Gueyrard.; Anne Wadouachi. "Synthesis of N-aryl spiro-sulfamides as potential glycogen phosphorylase inhibitors", *Tetrahedron. Lett.*, vol. 53, pp. 959-961, **2012**.
- [11]. Moller, D. E. "New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome". *Nature*, vol. 414, No. 6865, pp. 821-827, **2001**.
- [12]. M. Schorderet, "Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques; Diurétiques". *Frison-Roche et Slatkine*, France, p. 155, **1998**.
- [13]. Goodman and Gilman, "Les Bases Pharmacologiques de l'utilisation des Médicaments", *Mc Graw-Hill*, France, p. 691, **1996**.
- [14]. C. P. Page, M. J. Curtis, M. J. Walker, M. C. Sutter, B. B. Hoffman. « *Pharmacologie Intégrée; Diurétiques* ». *De Boeck Université*, p. 215, **1999**.
- [15]. P. Simon ; et l'équipe de pharmacologie du C.H.U. Pitié Salpétrière (Paris VI). – 5è éd. « *Pharmacologie* ». p. 507, **1982**.
- [16]. Y. Cohen, Abrégé de pharmacologie, Diurétiques, *Masson Paris*, p. 210, **1986**.
- [17]. E. Mutschler. ; H. Derendorf. "Drug action-basic principles and therapeutic aspects; antihypertenseurs", *Medpharm*, Stuttgart, p.459, **1995**.
- [18]. D. Giannotti. ; G. Viti. ; P. Sbraci. ; V. Pestellini. ; G. Volterra.; F. Borsini.; A. Lecci.; A. Meli.; P. Dapporto.; P. Paoli. "New dibenzothiadiazepine derivatives with antidepressant activities". *J. Med.Chem*, vol. 34, no. 4, pp. 1356-1362, **1991**.

- [19]. Spence, R. A.; Kati, W. M.; Anderson, K. S.; Johnson, K. A. “*Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors*”. *Science*, vol. 267, No. 5200, pp. 988-993, **1995**.
- [20]. Giannotti, D.; Viti, G., R. Nannicini.; V. Pestellini, D. Bellarosa. “*Synthesis and anti-HIV-1 Activity of New Thiadiazepindioxides*”. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol.5, n°.14, pp. 1461-1466, **1995**.
- [21]. Erik De Clercq (review). “*Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection*”. *Il Farmaco*, vol. 54, pp. 26–45, **1999**.
- [22]. Artico, M.; Silvestri, R.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; Loi, A. G.; Putzolu, M.; Corrias, S.; Spiga, M.G.; La Colla, P. “*5H-Pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzotiadizépine (PBTDS) : a novel class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*”. *Bioorg. Med. Chem*, vol. 4, No. 6, pp. 837–850, **1996**.
- [23]. Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S.; Marongiu, M.E; Loi, A.G.; De Montis, A. ; La Colla, P. “*1,2,5-Benzothiadiazepine and pyrrolo[2,1-d]-[1,2,5]benzothiadiazepine derivatives with specific anti-human immunodeficiency virus type 1 activity*”, *Antivir. Chem. Chemother*, vol. 9, No. 2, pp. 127-137, **1998**.
- [24]. Silvestri, R.; Marfe, G.; Artico, M.; La Regina, G.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Morgante, M.; Di Stefano, C.; Catalano, G.; Filomeni, G.; Abruzzese, E.; Ciriolo, M. R.; Russo, M. A.; Amadori, S.; Cirili, R.; La Torre, F.; Salimei, P. S. “*Pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzothiadiazepines (PBTDS): A new class of agents with high apoptotic activity in chronic myelogenous leukemia K562 cells and in cells from patients at onset and who were imatinib-resistant*”. *J. Med. Chem*, vol. 49, No. 19, pp. 5840-5844, **2006**.
- [25]. Marfe, G.; Di Stefano, C. “*In vitro anti-leukaemia activity of pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzothiadiazepines (PBTDS)*”. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, vol. 5, n°. 1, pp. 58–68, **2010**.
- [26]. Artico, M.; Silvestri, R.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; Loi, A. G.; Putzolu, M.; Corrias, S.; Spiga, M.G.; La Colla, P. “*5H-Pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzotiadizépine (PBTDS) : a novel class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*”. *Bioorg. Med. Chem*, vol. 4, No. 6, pp. 837–850, **1996**.
- [27]. Ana Martinez.; Carmen Gil.; Ana Castro.; Ana M Bruno.; Concepción Pérez.; Columbiana Prieto.; Joaquin Otero. “*Benzothiadiazine dioxide human cytomegalovirus inhibitors: synthesis and antiviral evaluation of main heterocycle modified derivatives*”. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, vol. 14, n°. 2, pp.107-114, **2003**.

- [28]. Agut. H.; Fillet. A.M.; Calvez. V.; Gautheret-Dejean A. “*Novel human herpesviruses and related diseases*”. *Medecine et Maladies Infectieuses*, vol. 30, n°. 10, pp. 621-629, **2000**.
- [29]. Cherney, R. J.; Duan, J.J.; Voss. M. E .; Chen. L.; Wang. L.; Meyer, D. T.; Wasserman, Z. R.; Hardman, K. D.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Qian. M.; Mandlekar, S.; Christ, D. D.; Trzaskos, J. M.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P. “*Design, Synthesis, and Evaluation of Benzothiadiazepine Hydroxamates as Selective Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme Inhibitors*”. *J. Med. Chem*, vol. 46, n°10, pp. 1811–1823, **2003**.
- [30]. Wajant, H.; Pfizenmaier, K.; Scheurich, P. “*Tumor necrosis factor signaling*”. *Cell. Death Differ*, vol. 10, n°. 1, pp. 45-65, **2003**.
- [31]. Behrens, SE.; Tomei, L.; De Francesco, R. “*Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus*”. *Embo. J.*; Vol. 15, pp. 12-22, **1996**.
- [32]. Rockway, T.W.; Zhang, R.; Liu, D.; Betebenner, D. A.; McDaniel, K. F.; Pratt, J. K.; Beno, D.; Montgomery, D.; Jiang, W. W.; Masse, S.; Kati, W. M.; Middleton, T.; Molla, A.; Maring, C. J.; Kempf, D. J. “*Inhibitors of HCV NS5B polymerase: Synthesis and structure–activity relationships of N-1-benzyl and N-1-[3-methylbutyl]-4-hydroxy-1,8-naphthyridon-3-yl-benzothiadiazine analogs containing substituents on the aromatic ring*”. *Bio. Org. Med. Chem. Lett*, vol. 165, n°14. , pp. 3833-3838, **2006**.
- [33]. Hutchinson, D.K.; Flentge, C. A.; Donner, P. L.; Wagner, R.; Maring, C. J.; Kati, W. M.; Liu, Y.; Masse, S. V.; Middleton, T.; Mo, H.; Montgomery, D.; Jiang, W. W.; Koev, G.; Beno, D. W.; Stewart, K. D.; Stoll, V. S.; Molla, A.; Kempf, D. J. “*Hepatitis C NS5B polymerase inhibitors: functional equivalents for the benzothiadiazine moiety*”. *Bio. Org. Med. Chem. Lett*, vol. 21, n°. , pp. 1876-1879, **2011**.

CHAPITRE II

***SYNTHESE DE NOUVEAUX
CYCLOSULFAMIDES FUSIONNES:
1,2,7-THIADIAZEPINO[5,4-f]
benzo[d][1,2,7]THIADIAZEPINES***

Introduction

Une des plusieurs familles de composés à avoir été étudiée ces dernières années est la famille des benzothiadiazépines, probablement à cause du large éventail d'effets pharmacologiques attribués à ces molécules mais également parce qu'un grand nombre de ces composés est facilement accessible [1-2].

Les benzothiadiazépines qui intéressent notre étude sont des cyclosulfamides fusionnés. Leur structure correspond à la juxtaposition d'un noyau thiadiazépine et d'un noyau benzénique. Plusieurs auteurs ont étudié la synthèse et la réactivité des dérivés benzothiadiazépines et ont prouvé que ces derniers, ainsi que leurs analogues benzothiadiazines ont une activité pharmacologique reconnue à la famille des benzodiazépines.

En raison de l'intérêt biologique et pharmacologique de ces hétérocycles, nombreuses approches ont été citées dans la littérature pour la synthèse des benzothiadiazépines et benzothiadiazines [3-4]. Dans un premier volet de ce chapitre, nous rappelons brièvement les principales méthodes de préparation des cyclosulfamides fusionnés décrites dans la littérature, en se focalisant sur les benzothiadiazépines et benzothiadiazines.

Dans un deuxième volet, comme il a été mentionné précédemment, nous allons exposer nos travaux personnels concernant la synthèse et la caractérisation de nouveaux systèmes polyhétérocycliques à motif benzothiadiazépine dérivés des *N,N'*-bissulfamides et carboxylsulfamides. Ces deux derniers dérivés se sont avérés être de bons précurseurs dans la formation de nombreux cyclosulfamides tels que les thiadiazolidine 1,1-dioxydes, thiadiazine 1,1-dioxydes, benzothiadiazine 1,1-dioxydes et les benzothiadiazépine 1,1-dioxydes.

I. Synthèse des cyclosulfamides fusionnés : benzothiadiazépines et benzothiadiazines.

Le motif sulfamide peut être considéré comme isostère sulfoné du groupement carboxamide; il est présent dans de nombreuses molécules d'intérêts biologiques (cyclosulfamides, benzothiadiazépines et benzothiadiazines). La transformation des dérivés carbonylés en leurs isostères sulfamidés est envisageable *via* l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl. Ce réactif joue un rôle fondamental soit dans la préparation de composés d'intérêt synthétiques, soit l'accès rapide et directe à divers motifs hétérocycliques biologiquement actifs par l'introduction du groupement sulfamide (N-SO₂-N) [5].

Les méthodes de synthèse des benzothiadiazépines et les analogues benzothiadiazines sont diverses et nombreuses. Avant d'exposer nos résultats, nous rapportons les méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de tels composés (benzothiadiazines et benzothiadiazépines).

I.1. Benzothiadiazépines et benzothiadiazines issus de l'aménagement fonctionnel de l'ICS.

De nombreuses méthodes permettant de synthétiser des cyclosulfamides benzo-fusionnés (benzothiadiazines et benzothiadiazépines) en utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle ont été rapportées dans la littérature [6]. Un éventail de différentes stratégies utilisées est résumé ci-après.

I. 1.1. Synthèse des 2,1,3,5-benzotriazépin-4(5H)-one 2,2-dioxydes.

La réaction de l'*o*-phénylèndiamine avec l'ICS conduit à la formation de 1,3-dihydro-2,1,3,5-benzothiazépin-4(5H)-one 2,2-dioxydes **38** [7] (Schéma. 1).

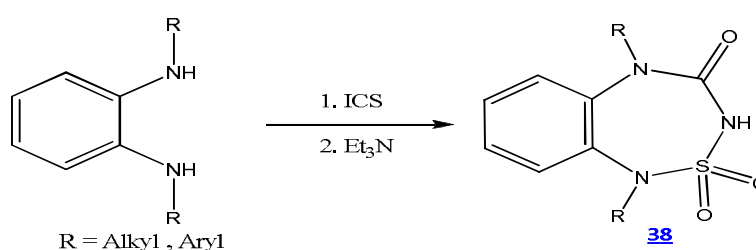


Schéma. 1

I. 1.2. Synthèse des 1,2,4,6-Thiatriazines.

La réaction de 2-aminopyridine avec l'ICS produit le *N*-chlorosulfamoyle comme intermédiaire qui se cyclise par addition d'une base et conduit au système 1,2,4,6-thiatriazine-1,1-dioxyde **39** [8] (Schéma. 2). D'autres systèmes **40** avaient été obtenus par action de l'ICS avec les 2-aminopyrazine et 2-aminothiazoline.

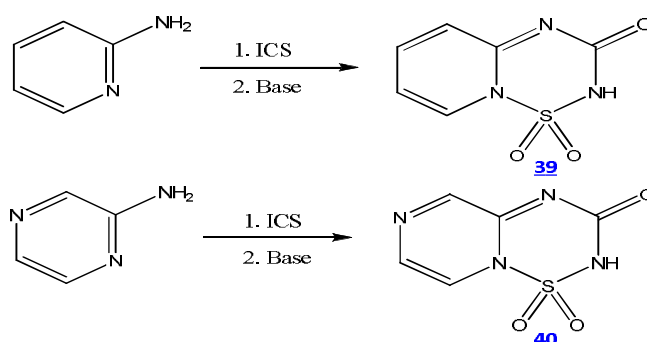


Schéma. 2

I.1.3. Synthèse de 4-alkyl/aryl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-3(4H)-one 1,1-dioxydes.

L'action des dérivés de l'aniline sur les isocyanates de chlorosulfonyle sous atmosphère d'azote, dans le nitrométhane conduit avec de bons rendements aux chlorures de phenylcarbamoylsulfamoyles correspondants. Les essais de cyclisation dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts conduit aux 2H-1,2,4-benzothiadiazine-3(4H)-one-1,1-dioxydes [41](#) (Schéma.3) [9-10].

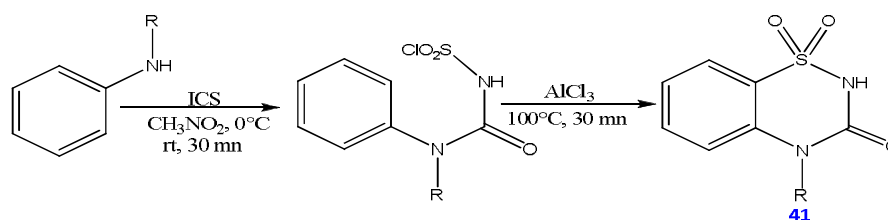


Schéma. 3

Le diazoxyde [42](#), un antihypertenseur, peut être obtenu par action de la chloroaniline sur l'ICS par la réaction de Friedel-Crafts, suivi par un chauffage dans l'acide acétique (Schéma. 4).

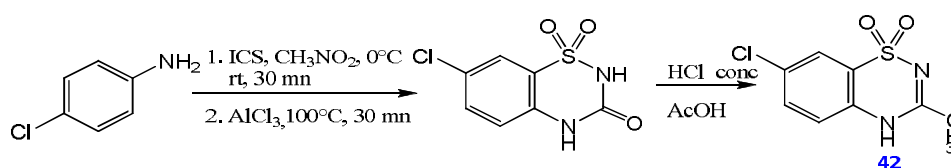


Schéma. 4

I.1.4. Synthèse des thiatriazinoquinazolines.

La réaction de l'ICS avec le 2-amino-4-arylquinazoline en présence d'une base conduit aux 6-aryl-[1,2,4,6]-thiatriazino[2,3-a]quinazoline-3(2H)-one-1,1-dioxydes [43](#) [11] (Schéma. 5).

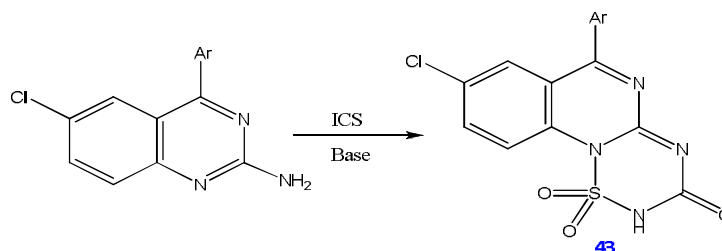
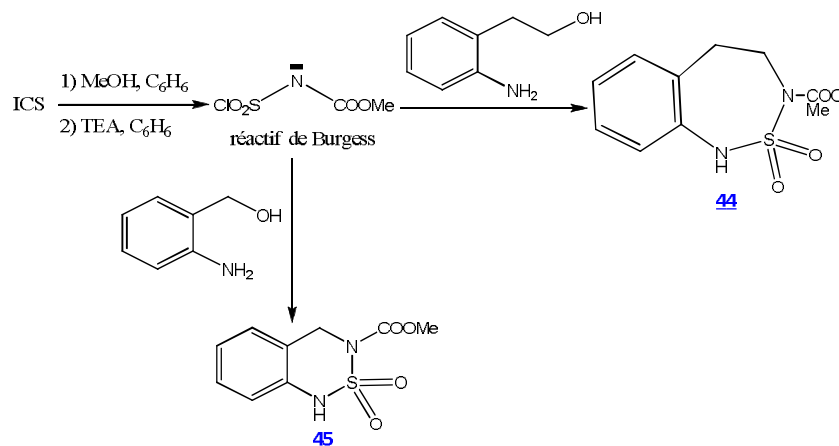


Schéma. 5

I.1.5. Synthèse de N-benzothiadiazépine et benzothiadiazines carboxylate.

En 2006, Nicolaou et son groupe [12-13] ont utilisé le réactif de Burgess [14] pour obtenir les benzothiadiazépine-3(1H)-carboxylate 1,1-dioxydes **44** par réaction avec le 2-(2-aminophenyl)-éthanol en présence de TEA (Schéma. 6). Ils ont pu préparer aussi les benzothiadiazine-3(4H)-carboxylate 1,1-dioxydes **45** par l'action de ce réactif sur le (2-aminophenyl)-méthanol.

**Schéma. 6**

I.2. Autres méthodes.

I.2.1. Synthèse des tétraoxyde de perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatétrazocines.

Chai-Lo et Kohn 1988 [15] ont développé une voie de synthèse efficace permettant d'accéder aux benzothiadiazines **46** et benzothiadiazépines **47**. Par cette stratégie, ils ont pu accéder au cyclosulfamides à 8 chaînons **48**. Nous décrivons, dans le schéma suivant, la synthèse des composés **46-48**. L'action du *N*-phényl ou benzylsulfamide sur les acétals diméthoxyméthyle ou diéthoxyacétate dans l'acide trifluoroacétique (TFA) fournit respectivement des benzothiadiazépines ou benzothiadiazépines. L'intermédiaire réactionnel est un ion iminium. Lorsque le sulfamide n'est pas substitué, l'ion iminium se dimérise pour conduire aux 3,7-bis(carboethoxy)perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatetrazocine 1,1,5,5-tétraoxydes (Schéma. 7).

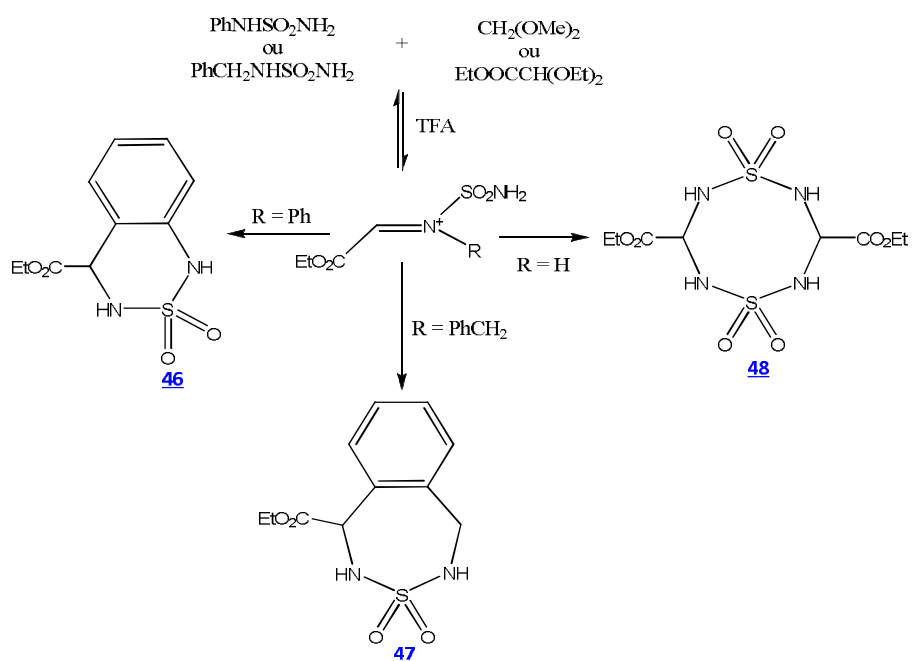


Schéma. 7

I.2.2. Synthèse des dibenzothiadiazépine 1,1-dioxydes.

La réaction des 2-nitrobenzènesulfonyle chlorures avec les 2-haloanilines conduit au *N*-(2'-halophényl)-nitrobenzènesulfonamides **49**. Ce dernier est réduit par le fer métallique par chauffage dans l'acide acétique suivie d'une acétylation *in situ* par l'anhydride acétique (Ac_2O), pour donner les *N*-(2'-halophényl)-2-(acétylamino)benzènesulfonamides **50** qui, après alkylation puis cyclisation catalysée par le cuivre (méthode de Goldberg) [16] conduisent aux dibenzothiadiazépine 1,1-dioxydes **51** (Schéma. 8).

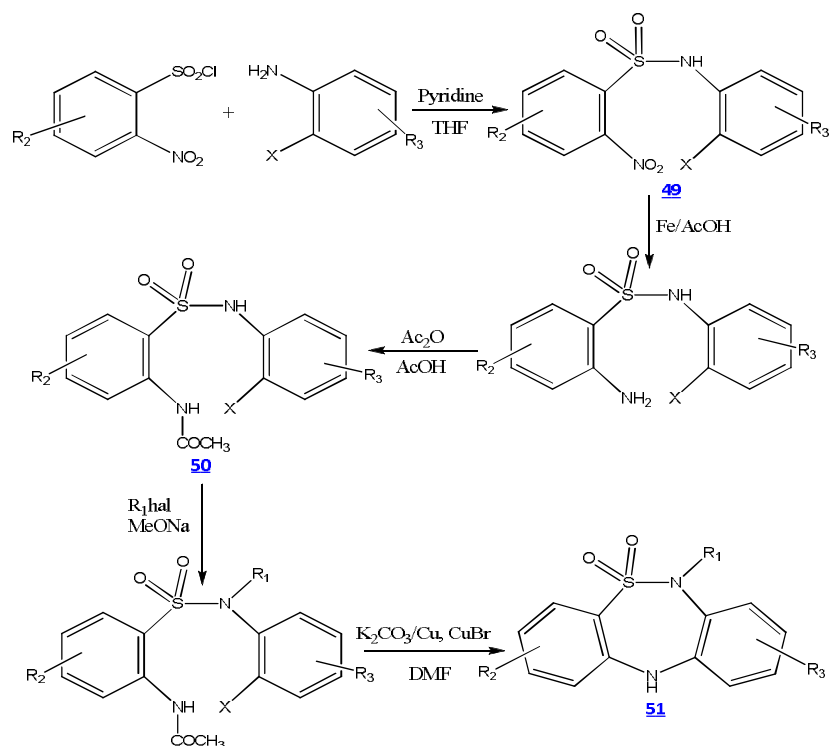


Schéma. 8

La synthèse de ces hétérocycles (analogues benzodiazépines) a été décrite par Giannotti et *coll.* [17]; les dibenzothiadiazépine 1,1-dioxydes ont été utilisés par les mêmes auteurs comme intermédiaires dans la préparation d'antidépresseurs potentiels par l'insertion de groupements adéquats sur l'azote 11.

I.2.3. Synthèse des pyrido et dipyridothiadiazépines 1,1-dioxydes.

Giannotti et *coll.* [17-18] ont rapporté deux voies de synthèse efficace permettant d'accéder aux pyridobenzothiadiazépines dioxydes **52**, dipyridobenzothiadiazépines dioxydes **53** et à de nombreux analogues (Schéma. 9). L'étape clé est une réaction de cyclisation intramoléculaire.

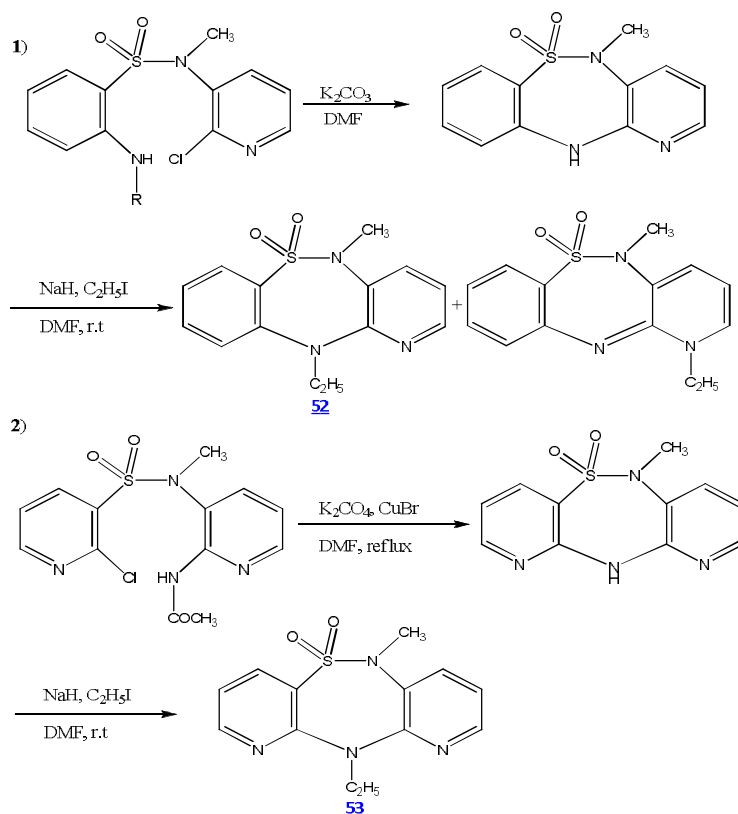


Schéma. 9

I.2.4. Synthèse des *N,N'*-bis-(isoquinoline)benzothiadiazépines.

Lee et *coll.* [19] ont décrit la synthèse de *N,N'*-bis-(isoquinoline)benzothiadiazépines **55** (Schéma. 10) par la condensation de *N,N'*-bis(2-aryléthyl)sulfamide **54** avec le dicarboxaldéhyde phtalique dans l'acide formique. Les sulfamides de départ ont été préparés par traitement de sulfamide avec le 2-aryléthylamine à reflux pendant 6 heures dans la pyridine anhydre selon un protocole synthétique décrit [20].

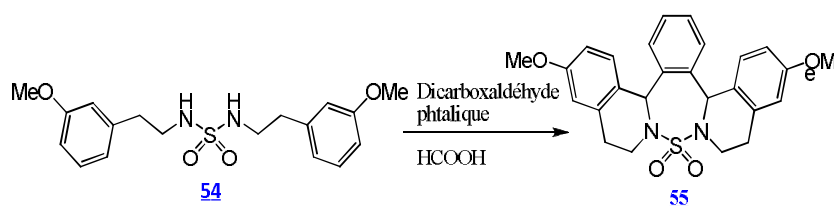


Schéma. 10

I.2.5. Synthèse des 6,13-Sulfonodibenzo-[c,h][1,6]-diazécines.

Ji Sun Lee et Chai-Ho Lee [21] ont réussi de synthétiser les dérivés de 6,13-Sulfonodibenzo-[c,h][1,6]-diazécines (bicyclobenzothiadiazépines) **57** (schéma. 11) par une α -sulfamidoalkylation intramoléculaire, en faisant réagir les *N,N'*-dibenzylsulfamides **56** sur le formaldéhyde en présence de l'acide formique HCOOH (96% dans H₂O).

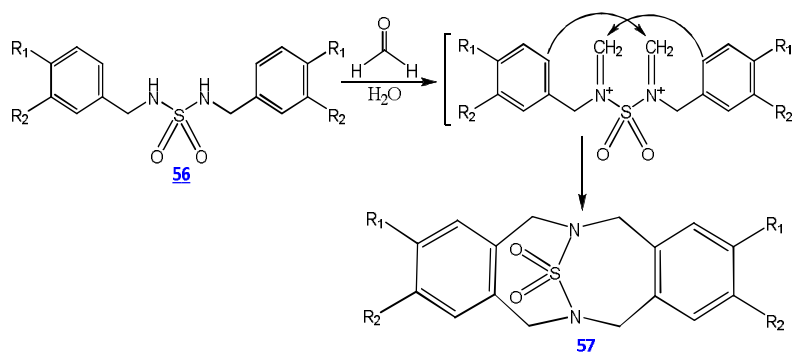


Schéma. 11

I.2.6. Synthèse des dérivés 1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxydes.

Annalisa Tait et *coll.* [22] ont pu préparer une série de benzothiadiazines (*N*-1,3 disubstituted 2,1,3- BTDs) en trois étapes. La condensation du 2-aminobenzoate de méthyle **58** et le chlorure de sulfamoyle en présence de triéthylamine conduit aux *N*-sulfamoylanthranilates **59**. Ces intermédiaires se cyclisent ensuite dans le méthanol en présence de sodium pour donner la benzothiadiazine **60**. L'alkylation dans les conditions de la réaction de Mitsunobu [23] permet l'obtention des benzothiadiazines substitués **61** (Schéma. 12).

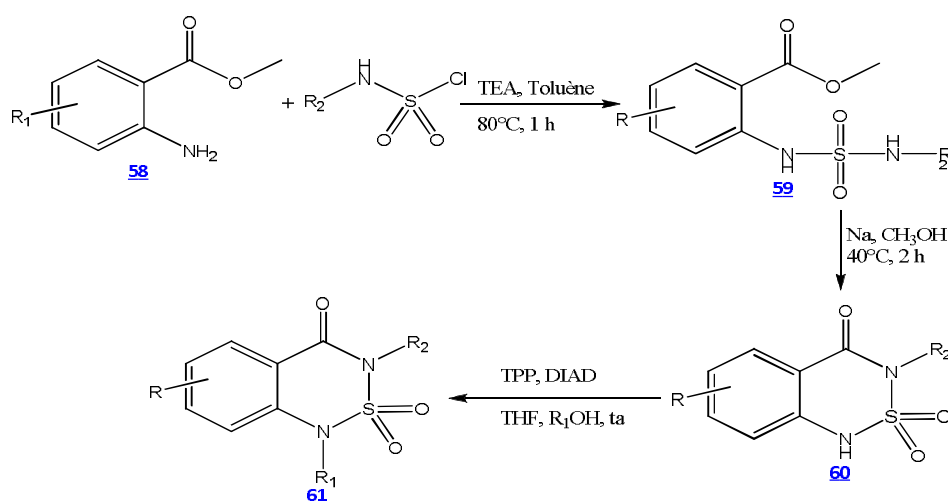


Schéma. 12

I.2.7. Synthèse des N^5 -tosyl-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxydes.

Alan Rolfe et *coll.* [24] ont préparé le N^5 -tosyl-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde **64** à partir de 2-bromobenzène sulfonamide **62**. Condensation avec le 1,2-éthandiamine suivie d'une tosylation dans le DCM en présence de TEA conduit à l'intermédiaire 2-bromo- N -((4-méthylphenylsulfonamido)méthyl)benzenesulfonamide **63**. Ce dernier est cyclisé par la méthode de Goldberg (cyclisation en présence de Cu) [16].

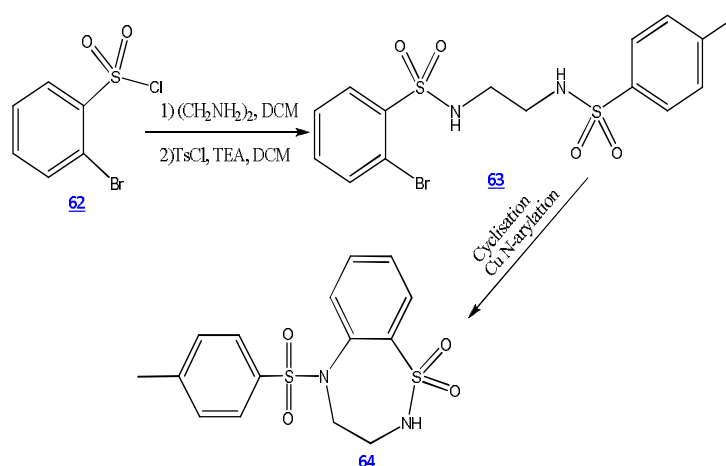


Schéma. 13

I.2.8. Synthèse des triazolobenzothiadiazépine 1,1-dioxydes.

Une récente méthode a été décrite par C.S.Chambers et *coll.* [25], qui consiste à synthétiser les dérivés triazolobenzothiadiazépine 1,1-dioxydes. A un mélange d'acide 2-azidobenzènesulfonique **65** et le chlorure d'oxalyle dans le DCM, ils ajoutent du L-aminoalcool et K_2CO_3 dans le même solvant à température ambiante. L'oxydation de Swern [26] suivie d'un traitement avec le réactif de Bestmann-Ohiria [27] puis à reflux dans le DCM conduit au triazolobenzothiadiazépine **68** (Schéma. 14).

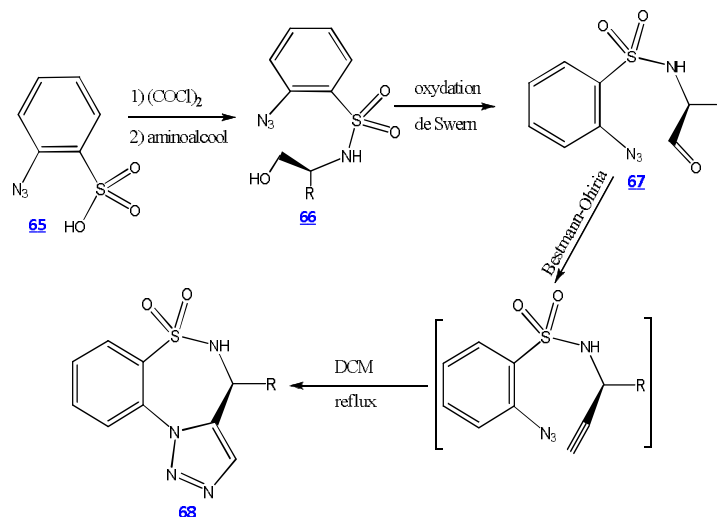


Schéma. 14

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Le but de la première partie de notre travail comme il a été mentionné précédemment, consiste en la mise au point d'une nouvelle famille de cyclosulfamides à base de benzothiadiazépine 1,1-dioxydes dérivés de *N,N'*-bissulfamides et carboxylsulfamides. Ces hétérocycles sont attractifs du point de vue synthétique, car ils constituent des intermédiaires clés en synthèse organique. C'est la raison pour laquelle, plusieurs équipes se sont intéressées durant ces dernières années, à la mise au point des méthodes de préparation de ces produits.

La stratégie de synthèse envisagée pour synthétiser nos dérivés de type benzothiadiazépines et 1,2,7-thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]benzothiadiazépines nécessite la préparation des précurseurs *N,N'*-bissulfamides et carboxylsulfamides. Pour la synthèse de ces derniers, deux réactifs "clé" ont été envisagés : le chlorure de sulfuryle et l'isocyanate de chlorosulfonyle.

I. Synthèse des précurseurs *N,N'*-bissulfamides

I.1. *N,N'*-bissulfamides dérivés d'amines primaires.

I.1.1. Synthèse.

Le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2), disponible commercialement, constitue notre produit de départ. La synthèse des *N,N'*-bissulfamides est effectuée d'après une méthode générale décrite dans la littérature [28-29] selon le schéma réactionnel suivant (Schéma. 15). L'addition d'une solution de chlorure de sulfuryle (1 équiv) dans le DCM est additionnée à une solution d'amine primaire (4-6 équiv) dans le même solvant à basse température (0°C). À la fin de l'addition la réaction est maintenue sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24 heures.

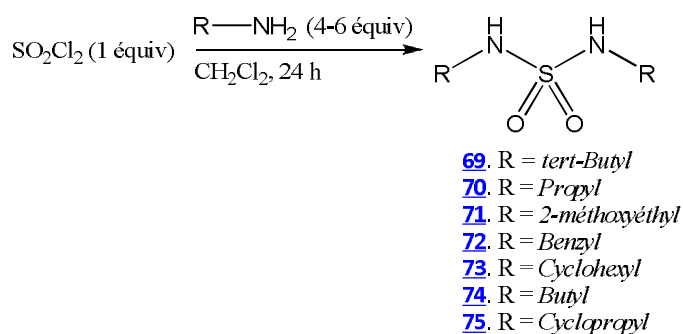


Schéma 15. Préparation des *N,N'*-bissulfamides dérivés d'amines primaires.

Après lavage basique puis aqueux suivie d'un séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous pression réduite, les précurseurs *N,N'*-bissulfamides sont récupérés directement ou par recristallisation dans le mélange (DCM/n-hexane 50:50). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques physico-chimiques des *N,N'*-bissulfamides dérivés d'amines

Ref	R	F°C	Rdt%	R _f	MS IC	IR (KBr, ν cm ⁻¹)	
						SO ₂	NH
69	<i>tert-Butyl</i>	140-142	60	0.62 ^a	209	1368 et 1131	3303
70	<i>Propyl</i>	64 - 65	60	0.45 ^a	181	1333 et 1150	3280
71	<i>2-méthoxyéthyl</i>	Huile	61	0.36 ^a	213	1316 et 1147	3279
72	<i>Benzyl</i>	182-184	59	0.37 ^b	277	1350 et 1143	3270
73	<i>Cyclohexyl</i>	154-155	66	0.38 ^a	261	1337 et 1138	3283
74	<i>Butyl</i>	126-127	58	0.36 ^b	209	1314 et 1145	3281
75	<i>Cyclopropyl</i>	147-149	52	0.36 ^a	177	1316 et 1142	3271

^a: (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5)

^b: (SiO₂, CH₂Cl₂)

1.1.2. Caractérisation

L'identification des différentes structures des *N,N'*-bissulfamides préparé a été réalisée au moyen de la spectroscopie IR, RMN¹H, ¹³C et spectrométrie de masse. En effet, Ces composés sont principalement caractérisés en RMN¹H par le nombre des signaux (molécules symétriques) et par les signaux spécifiques aux groupements NH.

En IR, les *N,N'*-bissulfamides sont caractérisés par une bande correspondante à la fonction amine (NH) apparaissant vers 3000 cm⁻¹ et par deux autres bandes caractéristiques de l'élongation symétrique et antisymétrique du groupement SO₂ vers 1140 et 1300 cm⁻¹. Enfin, tous les spectres de masse indiquent bien la formation des *N,N'*-bissulfamides par les ions [M+H]⁺ avec une abondance relative à 100%.

1.2. *N,N'*-bissulfamides dérivés d'amoesters et bromoalkylamines chlorhydrates.

1.2.1. Synthèse

Tout comme illustré sur le schéma 16, la synthèse du *N,N'*-bissulfamides dérivés d'acides aminés et de bromoalkylamines s'effectue en une seule étape comme rapportée dans la littérature [30-31]. Par action de 3 équivalents de triéthylamine, les sels d'amoesters ou les bromoalkylamines chlorhydrates, en solution dans le dichlorométhane, sont alors transformés dans un premier temps, en amoesters ou bromoalkylamines non isolés. Ces produits déprotégés vont ensuite réagir avec le chlorure de sulfuryle pour former les *N,N'*-bissulfamides désirés.

La préparation des *N,N'*-bissulfamides **76-81** est obtenue par ajout goutte à goutte d'une solution de chlorure de sulfuryle dans le même solvant (DCM) à basse température sous atmosphère inerte pendant 45 minutes.

Au bout de 3 heures d'agitation du milieu réactionnel à température ambiante, les *N,N'*-bissulfamides sont recueillis avec de rendements de 50 à 80 % sous forme de poudres blanches.

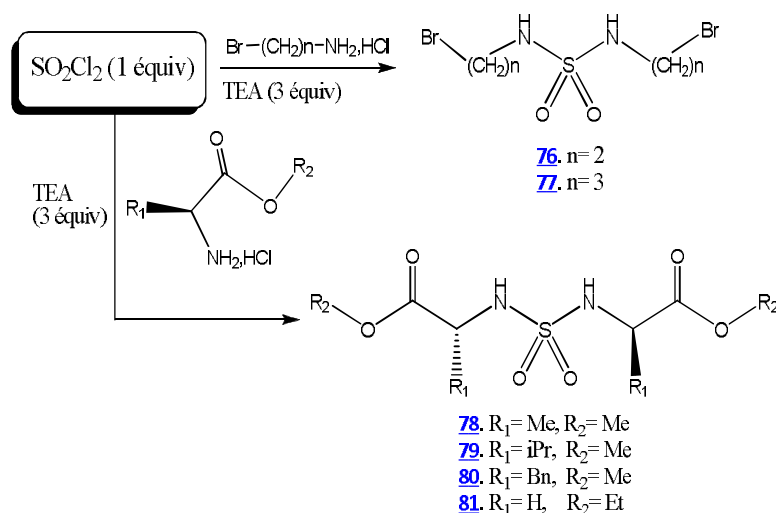


Schéma 16. Préparation des *N,N'*-bissulfamides dérivés d'ainoesterss et bromoalkylamines

Les rendements et les Caractéristiques physico-chimiques des *N,N'*-bissulfamides, composés finaux, obtenus sont répertoriés dans le **Tableau 02**.

Tableau 02. Caractéristiques physico-chimiques des *N,N'*-bissulfamides dérivés des aminoacides.

Ref	Substituants	F°C	Rdt %	R _f	IR (KBr, ν cm ⁻¹)		MS IC
					SO ₂	C=O	
76	$n=2$	73-75	69	0.60 ^b	1353 et 1135	/	311
77	$n=3$	72-74	73	0.58 ^b	1351 et 1133	/	339
78	$R_1=Me, R_2=Me$	91-92	50	0.40 ^a	1353 et 1137	1734	269
79	$R_1=iPr, R_2=Me$	76-77	80	0.58 ^a	1355 et 1137	1737	325
80	$R_1=Bn, R_2=Me$	127-129	73	0.42 ^a	1357 et 1163	1752	421
81	$R_1=H, R_2=Et$	64-65	66	0.48 ^a	1345 et 1161	1737	241

^a : (hexane/EtOAc 2:1)

^b : (CH₂Cl₂/MeOH 95:5)

1.2.2. Caractérisation

Les structures des composés obtenus, ont été établies sur la base des données spectrales : RMN¹H, ¹³C, FT-IR et la spectrométrie de masse.

La spectroscopie Infra rouge montre que tous les composés synthétisés présentent deux bandes d'absorption caractéristiques, l'une dans l'intervalle [1133-1161] cm⁻¹ et une deuxième entre 1345 et 1355 cm⁻¹ attribuées à la fonction sulfone (SO₂). Pour les *N,N'*-bissulfamides dérivés d'aminoesters, les spectres montrent la présence d'une autre bande intense vers 1735 cm⁻¹, caractéristique de la fonction carbonyle de l'ester.

L'analyse des spectres RMN du proton dans le CDCl₃ de ces différents produits montre que nous avons obtenus des dérivés symétriques qui se traduisent par le nombre de signaux dans le spectre de chaque dérivé. L'analyse en spectrométrie de masse de ces produits pris en mode positif IC, confirment les structures des *N,N'*-bissulfamides par la présence des ions moléculaires [M+H]⁺.

II. Synthèse des Carboxylsulfamides

De nombreuses publications décrivent l'exploitation de l'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle dans la synthèse d'un grand nombre d'hétérocycles biologiquement actifs. L'utilisation de ce réactif comme agent d'insertion du motif sulfamide nous a permis de présenter le concept de « aménagement polyfonctionnel de l'ICS » et fournit une large série de carboxylsulfamides [32-33]. Ces dérivés sont des intermédiaires clés pour la préparation de molécules d'intérêt biologique par différents types de réactions comme alkylation, substitution nucléophile, acylation et cylo-condensation intermoléculaire.

II.1. Carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires et diamines.

II.1.1. Synthèse : «Carbamoylation- Sulfamoylation».

L'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS), disponible commercialement, constitue notre produit de départ. Le *tert*-butanol réagit sur l'ICS par addition sur la fonction isocyanate de ce dernier à une température comprise entre 0 et 5°C dans un solvant organique anhydre (DCM ou Chloroforme). Sur une amine primaire ou diamines (0.5 équiv), on fait réagir *in situ* le carbamate de chlorosulfonyle obtenu précédemment en présence d'un équivalent de triéthylamine. Cette base organique réagit sur le carbamate de chlorosulfonyle par piégeage du chlore. Le chlorhydrate de TEA qui précipite est éliminé par filtration ou par des lavages à l'eau. Cette synthèse se fera selon le schéma synthétique suivant (Schéma. 17).

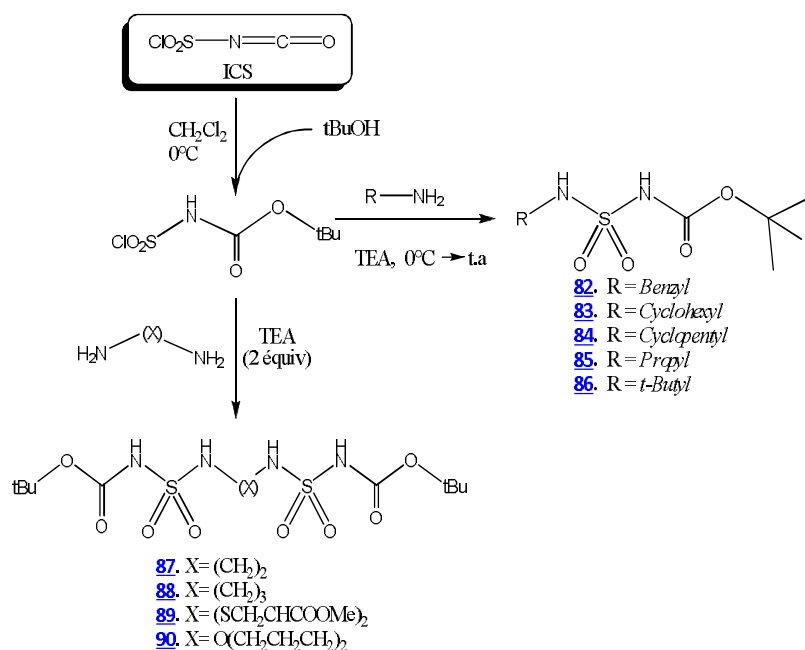


Schéma 17. Préparation des carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires et diamines.

Les *N*(Boc), *N*(alkyl)sulfamides sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice ou simplement par recristallisation dans le mélange (DCM-n-hexane) sous forme de solides blancs. Les rendements de la réaction, sont de l'ordre de 80%. Ces dérivés ont été identifiés par leurs caractéristiques structurales et physico-chimiques et les résultats obtenus sont en bon accord avec ceux de la littérature et ils sont exposés dans les tableaux 3 et 4 ci-après.

Tableau 3. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires.

Ref	F°C	RMN ¹ H (δ: ppm)		Rdt [%]	MS ESI	IR (KBr, ν cm ⁻¹)		R _f
		<i>Boc</i>	<i>NH</i> et <i>NHBoc</i>			C=O	SO ₂	
82	111-113	1.45	5.45 et 7.25	82	309	1702	1150 et 1355	0.48 ^a
83	120-122	1.47	5.62 et 7.79	83	301	1698	1137 et 1343	0.50 ^a
84	107-105	1.48	5.80 et 7.80	73	287	1705	1165 et 1360	0.30 ^a
85	135-136	1.50	5.50 et 7.52	82	261	1713	1143 et 1371	0.80 ^a
86	144-145	1.50	5.11 et 7.32	80	275	1705	1165 et 1360	0.54 ^a

^a : (hexane/EtOAc 2:1)

Tableau 4. Caractéristiques physico-chimiques et structurales des carboxylsulamides dérivés des diamines.

Ref	RMN ¹ H (δ: ppm)		Rdt [%]	MS ESI	IR (KBr, ν cm ⁻¹)		R _f
	<i>Boc</i>	<i>2NH</i> et <i>2NHBoc</i>			C=O	SO ₂	
87 . X= (CH ₂) ₂	1.43	7.65 et 10.90	70	441	1709	1141 1346	0.20 ^a
88 . X= (CH ₂) ₃	1.42	7.52 et 10.79	70	455	1697	1138 1348	0.25 ^a
89 . X=(SCH ₂ CHCO ₂ Me) ₂	1.41	8.40 et 10.98	71	659	1709 1748	1139 1364	0.37 ^a
90 . X= O((CH ₂) ₃) ₂	1.49	5.79 et 7.52	73	514	1713	1143 1371	0.49 ^a

^a: (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH/ 905:5)

II.1.2. Caractérisation

Dans les spectres IR, nous retrouvons les principales bandes d'absorptions caractéristiques (Partie expérimentales). Nous constatons également la présence d'une bande entre 1750 et 1755 cm⁻¹ que nous avons attribués aux C=O du groupement Boc. On retrouve également, les bandes de vibration d'élongation symétrique et antisymétrique de la fonction sulfone (SO₂) entre (1138-1143) et (1346-1371) cm⁻¹. On observe également les bandes de vibration des groupements NH entre 3200 et 3300 cm⁻¹.

Sur les spectres de masse réalisés en electrospray (SM-ESI) en mode positif, on observe un ion quasi-moléculaire à m/z = [M+Na]⁺.

En RMN ¹H, les spectres des dérivés d'amines primaires [82-86](#) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AMX 300 en solution dans CDCl₃. Ceux des dérivés [87-90](#) ont été enregistrés en solution dans DMSO-*d*₆. Les spectres de RMN ¹H des carboxylsulfamides [82-86](#) montrent un singulet intégrant pour neufs protons entre δ = 1.45 ppm et δ = 1.50 ppm attestant de la présence du groupement protecteur Boc. Par ailleurs, la présence d'un singulet large vers 7.50 ppm est caractéristique du NH à coté du groupement Boc.

La formation des sulfamides dérivés de diamines ainsi que la symétrie des molécules sont évalués par RMN ¹H, par l'apparition d'un signal sous la forme de singulet intégrant 18 protons vers 1.40 ppm correspondant aux deux groupements Boc, ainsi que ceux des groupements NH des diamines.

II.2. Carboxylsulfamides dérivés d'aminoesters chlorhydrates.

II.2.1. Synthèse:

L'obtention des carboxylsulfamides dérivés d'aminoacide est décrite, avec de bons rendements, dans la littérature [34]. La synthèse est effectuée en deux étapes à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyl commerciale. La première étape est la carbamoylation de l'isocyanate de chlorosulfonyl dans laquelle le *t*-Butanol s'additionne sur la fonction isocyanate par une réaction d'addition nucléophile. Cette réaction est réalisée dans le DCM anhydre à basse température (0°C).

La deuxième étape est une réaction de sulfamoylation dans laquelle le chlorosulfonyl carbamate est engagé immédiatement dans une réaction de substitution sur la fonction sulfonyl par le chlorhydrate d'aminoacides. La réaction est réalisée dans le DCM anhydre à basse température puis à température ambiante en présence de deux équivalents de TEA. Cette base permet de piéger l'acide chlorhydrique formé.

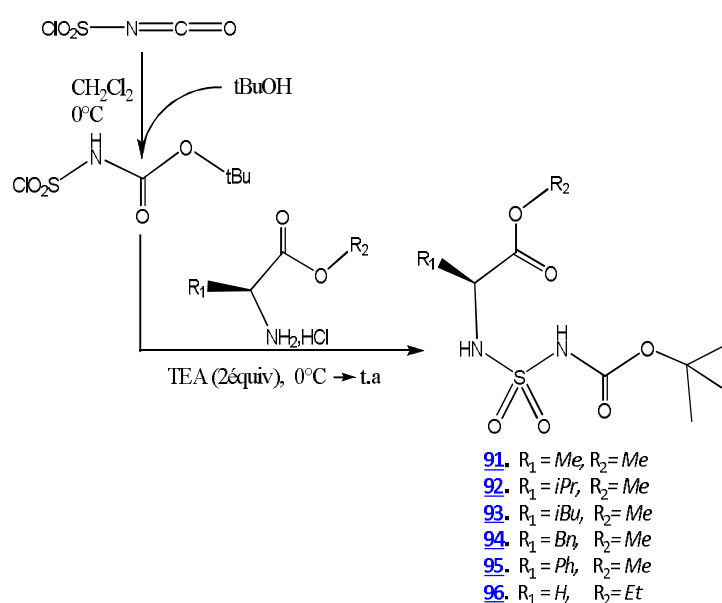


Schéma. 18

Les carboxylsulfamides dérivés sont obtenus avec de bons rendements après purification sur colonne de gel de silice éluée au DCM ou simplement par recristallisation dans le mélange (CH₂Cl₂ : n-Hexane 50:50). Ils sont également facilement isolables et relativement stables. Les caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau 5. Caractéristiques physico-chimiques des carboxylsulfamides dérivés d'aminoacides

Ref	F°C	RMN ¹ H (δ: ppm)		Rdt [%]	MS ESI	IR (KBr,ν cm ⁻¹)		R _f
		Boc	NH et NHBoc			C=O	SO ₂	
91	72-74	1.55	5.82 et 7.52	84	305	1762 et 1708	1365 et 1152	0.59 ^a
92	88-90	1.44	5.20 et 7.20	80	333	1752 et 1697	1357 et 1152	0.70 ^a
93	67-68	1.48	5.80 et 7.25	81	347	1753 et 1702	1358 et 1162	0.67 ^a
94	131-132	1.45	5.60 et 7.10	79	381	1753 et 1702	1358 et 1162	0.65 ^a
95	144-146	1.44	6.27 et 7.44	76	367	1735 et 1712	1362 et 1141	0.70 ^a
96	122-123	1.50	5.63 et 7.25	72	306	1735 et 1675	1352 et 1126	0.60 ^a

^a : (SiO₂,CH₂Cl₂/MeOH 90:10)

II.2.2. Caractérisation

En spectroscopie infrarouge, les esters carbamiques ($\nu_{C=O}$: 1710-1695 cm⁻¹) et α -carboxyliques ($\nu_{C=O}$: 1755-1745 cm⁻¹) sont facilement différenciés dans les dérivés [91-96](#).

En résonance magnétique nucléaire du proton, les deux NH sont distingués par la multiplicité de leur signal respectif : le proton le plus acide *NH*-Boc est un singulet à 7-8 ppm ; le signal de l'autre *NH* est un doublet plus blindé à 5-6 ppm. Le signal des 9 protons du groupement Boc est un singulet à 1.45-1.55 ppm.

En RMN ¹³C les esters carbamiques sont plus blindés ($\delta \approx 150$ ppm) que les C=O des esters méthyliques ($\delta \approx 172$ ppm).

En spectrométrie de masse (SM-ESI), les intenses signaux dus au adduits (monochargés positifs) formés par les carboxylsulfamides avec l'ion de sodium aux rapports $m/z = ([M+Na]^+)$ sont présents.

III. Double acylation régiospécifique:

Les *N,N'*-bissulfamides préparés précédemment ont été également engagés dans des réactions d'acylation pour la synthèse de cylosulfamides, tels que les thiadiazolidines, les thiadiazines ou les benzothiadiazépines. Cependant, une approche d'acylation implique la condensation intermoléculaire des azotes du sulfamide (*N*-acylation) sur les chlorures d'acyle dans des conditions équimolaires en présence d'amine tertiaire (TEA) [35-36].

III.1. Synthèse de 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4(*H*)-dione 1,1-dioxydes et 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazin-3,5(2*H*)-dione 1,1-dioxydes.

III.1.1. Synthèse:

La double acylation est réalisée en présence de 2.2 équivalents de TEA. Les produits de départ, *N,N'*-bisulfamide et la triéthylamine, sont mis en solution dans le benzène à basse température (0°C). Après 15 mn d'agitation sous atmosphère d'argon, une solution de chlorure d'acyle dans le même solvant (benzène) est ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel pendant 20 minutes (Schéma. 19). Ensuite, le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures.

Pour le motif 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4-dione 1,1-dioxydes [97-102](#), l'acylation est réalisée par condensation sur le chlorure d'oxalyle (CO₂Cl₂) en présence de TEA. Ainsi, la condensation sur le chlorure de malonyle permet l'obtention des 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazin-3,5(*H*)-dione 1,1-dioxydes [103-104](#).

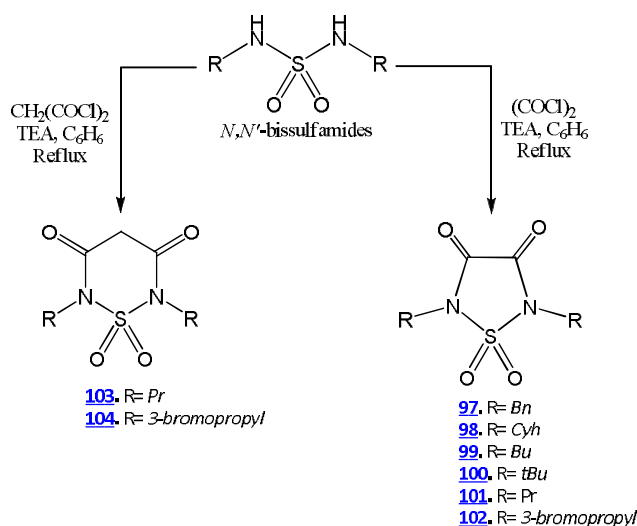


Schéma 19. Synthèse de 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4(*H*)-dione 1,1-dioxydes [97-102](#) et 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazine-3,5(*H*)-dione 1,1-dioxydes [103-104](#)

Après filtration puis évaporation, les cyclosulfamides (thiadiazolidines ou thiadiazines) sont recueillis avec de bons rendements par recristallisation dans le mélange (CH₂Cl₂/n-hexane 50:50) à basse température ou par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le **Tableau 6**, montre les caractéristiques structurales et physico-chimiques des dérivés [97-104](#).

Tableau 6. Caractéristiques physico-chimiques des 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4(H)-dione 1,1-dioxydes et 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazine-3,5(H)-dione 1,1-dioxydes.

Ref	R	F°C	Rdt %	MS-IC	IR (KBr, v cm ⁻¹)		R _f
					C=O	SO ₂	
97	<i>Benzyl</i>	115-116	82	331-91	1761	1187 et 1356	0.45 ^a
98	<i>Cyclohexyl</i>	140-142	75	233-83	1755	1155 et 1346	0.58 ^a
99	<i>Butyl</i>	36-38	80	263	1772	1185 et 1344	0.46 ^a
100	<i>tert-Butyl</i>	132-134	76	207-57	1751	1161 et 1350	0.44 ^a
101	<i>Propyl</i>	Huile	63	235	1765	1191 et 1336	0.43 ^a
102	<i>3-bromopropyl</i>	95-97	75	393	1770	1166 et 1348	0.44 ^a
103	<i>Propyl</i>	Huile	76	249	1731,1707	1152 et 1372	0.34 ^a
104	<i>3-Bromopropyl</i>	Huile	81	407	1731,1708	1161 et 1371	0.37 ^a

^a : (SiO₂, CH₂Cl₂)

III.1.2. Caractérisation

L'analyse par Infrarouge des produits acylés révèle une nouvelle bande intense caractéristique du groupement carbonyle (C=O) vers $\nu \approx 1700 \text{ cm}^{-1}$. En revanche, on observe la disparition des bandes caractéristiques du groupement NH.

Les spectres de RMN¹H des 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4(H)-dione 1,1-dioxydes [97-102](#), pris dans le CDCl₃, montrent, en particulier, la disparition des signaux attribuables au groupe NH, ce qui atteste leur engagement dans la réaction.

Dans les spectres de RMN¹H des 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazin-3,5(H)-dione 1,1-dioxydes [103-104](#), pris dans le CDCl₃, on note principalement l'apparition d'un nouveau singulet à 3.90 ppm dû à la résonance du groupe méthylène de chlorure de malonyle. De même, on révèle la disparition du signal vers 4.3 ppm du NH. De plus, les spectres RMN¹³C indiquent l'apparition des carbones du carbonyle (C=O) à 150 ppm.

Les spectres de masse des produits cycliques pris en IC, permettent de confirmer la formation d'une structure de double acylation. Ceci est attesté par la présence du pic à $m/z = [M+H]^+$ correspondant au pics d'ions pseudo-moléculaires.

III.2. Synthèse de 1,5-dihydro-2,4-dialkylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépin-1,5-dione 3,3-dioxydes.

III.2.1. Synthèse :

Selon le schéma réactionnel ci-après, la double acylation par le chlorure d'*o*-phthaloyle est réalisée d'une façon similaire à la stratégie précédente, par ajout à basse température d'une solution de dichlorure d'orthophthaloyle solubilisé dans le benzène à une solution de *N,N'*-bissulfamide (1 équiv) et de TEA (2.5 équiv) dans le même solvant. Après 3 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est filtré puis le solvant est évaporé sous vide.

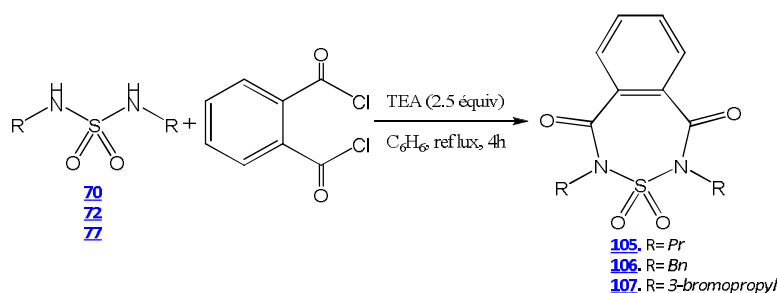


Schéma 20. Synthèse des benzo[d][1,2,7]thiadiazépin-1,5-dione 3,3-dioxydes.

Les produits obtenus sont purifiés sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le dichlorométhane ou recristallisation dans le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-hexane}$ à basse température. Les structures des composés obtenus sont confirmées par analyse spectroscopique RMN^1H , RMN^{13}C et IR. Dans le **Tableau 7** on trouve quelques propriétés physico-chimiques de ces dérivés benzothiadiazépines.

Tableau 7. Caractéristiques physico-chimiques des 2,4-dialkylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépin-1,5-dione 3,3-dioxydes.

Ref	R	F°C	Rdt %	R_f	IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$)		LR-MS (CI)
					C=O	SO ₂	
105	<i>Propyl</i>	74-76	77	0.46 ^a	1672	1332 et 1139	311 [M+H] ⁺
106	<i>Benzyl</i>	170-172	84	0.53 ^a	1732	1388 et 1140	339 [M+H] ⁺
107	<i>3-bromopropyl</i>	75-77	82	0.37 ^a	1732	1334 et 1149	469 [M+H] ⁺

^a : (SiO_2 , CH_2Cl_2)

III.2.2. Caractérisation :

La caractérisation des produits acylés (benzothiadiazépine-1,5(2*H*)-dione 3,3-dioxydes) a été effectuée par spectroscopie infrarouge, spectrométrie de masse et résonance magnétique nucléaire (^1H et ^{13}C). Les spectres FT-IR montrent la disparition totale de la bande d'absorption correspondant à la vibration d'élongation de la fonction NH à 3200 cm^{-1} . Ainsi, l'acylation se traduit par l'apparition d'une nouvelle bande vers 1700 cm^{-1} , absorption caractéristique de la fonction carbonyle (C=O). La présence du noyau aromatique dans les produits obtenus est clairement mise en évidence par l'apparition des bandes caractéristiques du noyau aromatiques vers $1550\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ et vers 700 et 800 cm^{-1} .

Concernant les spectres RMN ^1H des produits obtenus, nous pouvons le comparer avec les spectres des molécules de départ. Nous constatons une seule différence traduite par le nombre de signaux dans les deux spectres. Les spectres des benzothiadiazépines présentent une partie aromatique intégrant quatre protons sous forme d'un doublet dédoublé (*dd* : *couplage méta*) vers 7 ppm.

Au regard des résultats présentés dans les **Tableaux 6** et **7**, la réaction de double acylation régiospécifique des *N,N'*-bissulfamides semble une méthode intéressante pour générer plusieurs séries d'hétérocycles sulfamidiques avec des rendements variant entre 63 et 84%.

IV. Synthèse et caractérisation des N^2 (Boc)-benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes dérivés des carboxylsulfamides.

Comme nous l'avons signalé, dans la première partie, la famille carboxylsulfamides a été utilisée efficacement dans la préparation de plusieurs séries de composés hétérocycliques biologiquement actifs [32]. Dans ce contexte, nous avons voulu synthétiser différents hétérocycles fusionnés avec le motif benzothiadiazépine. Une des approches pour accéder à ces entités concerne la condensation intermoléculaire entre les carboxylsulfamides et les dérivés 1,2-dibromométhylaromatiques [37].

IV.1. Synthèse:

La synthèse de nouveaux 2-*tert*-Butoxycarbonyl-4-alkylbenzo[d][1,2,7]thiaiazépine 3,3-dioxydes **146-150** (Schéma. 21) a été réalisée d'après un protocole inspiré de la littérature [37]. Elle s'effectue en une seule étape selon une réaction de type cyclo-condensation intermoléculaire entre les carboxylsulfamides et les dérivés 1,2- dibromométhylbenzène en présence de 2.5 équivalents de K_2CO_3 au reflux de l'acétonitrile pendant 4 heures.

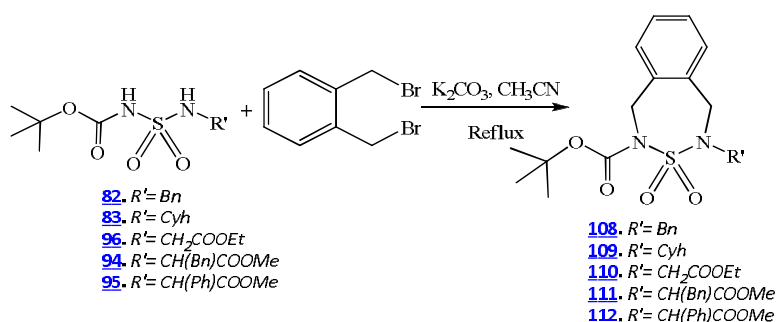


Schéma 21. Préparation des benzo[d][1,2,7]thiaiazépine 3,3-dioxydes.

Après traitement acide, les produits attendus sont obtenus avec des rendements compris entre 66% et 80%. On notera pour ces hétérocycles, la présence du groupement *tert*-butoxycarbonyle qui nous permettrait d'accéder à des molécules analogues dont la structure est plus complexe (par exemple des nucléosides thiadiazépiniques ou des peptides).

Les structures des composés benzo[d][1,2,7]thiaiazépine 3,3-dioxydes sont confirmées par RMN du proton, IR et spectrométrie de masse. Leurs principales caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques sont résumées dans le **Tableau 8**.

Tableau 8. IR, ¹H NMR et spectrométrie de masse des benzothiadiazépines [108–112](#).

Ref	F°C	RMN ¹ H (δ: ppm) signaux caractéristiques		Rdt [%]	ESI MS	IR (KBr, ν cm ⁻¹)	
		Boc	Aromatique			SO ₂	C=O
108	Huile	1.43(s, 9H)	7.03-7.37, m, 9H	71	799	1141,1389	1732
109	96-98	1.41(s, 9H)	7.20-7.28, m, 4H	80	784	1145,1376	1726
110	91-92	1.41(s, 9H)	7.20-7.35, m, 4H	79	407,791	1134,1382	1729, 1748
111	Huile	1.40 (s, 9H)	7.08-7.28, m, 9H	76	483,944	1142,1368	1735, 1742
112	90-92	1.43 (s, 9H)	6.98-7.32, m, 9H	66	469,915	1138,1314	1732, 1708

IV.2. Caractérisation.

Les spectres IR des benzothiadiazépines [108-112](#) obtenus présentent tous les bandes caractéristiques du noyau aromatique vers 1550-1600 cm⁻¹ et vers 700 et 800 cm⁻¹. On observe également deux bandes intenses, caractéristiques du groupe sulfone (SO₂): l'une entre 1134 et 1145 cm⁻¹, l'autre entre 1368 et 1389 cm⁻¹. La présence du groupement Boc dans tous les composés *N*(Boc)benzothiadiazépine [108-112](#) est caractérisée par une bande d'absorption C=O située entre 1726 et 17325 cm⁻¹ (cf. **Tableau 8**). Dans le cas où le substituant R est un groupe ester [110-112](#), on note la présence d'une autre bande intense située vers 1750 cm⁻¹, caractéristique de la fonction carbonyle de l'ester.

Les spectres RMN du proton des *N*(Boc)Benzothiadiazépines, enregistrés en solution dans le CDCl₃ avec le TMS comme référence interne, sont caractérisés par :

- la présence d'un singulet entre 1.40 et 1.43 ppm attribué aux protons de *tert*-Butyl, c'est-à-dire ceux du groupement *tert*-butoxycarbonyl (Boc).
- la présence d'un multiplet à 6.98-7.37 ppm intégrant 4 protons que l'on peut attribuer aux protons aromatiques de la fusion. Ainsi, lorsque R' est aromatique, dans le cas des composés [108](#), [111](#) et [112](#), la courbe d'intégration de ce signal indique la présence de neuf protons, quatre attribués à la partie aromatique de la fusion et cinq correspondant au groupement phényle. La spectrométrie de masse, réalisée en mode d'ionisation électrospray, confirme la structure des composés souhaités par la présence des pics quasi-moléculaires *m/z* [M+Na]⁺.

V. Synthèse et Caractérisation de nouveaux 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines.

Durant ces dernières années, la littérature a rapporté un grand nombre de travaux faisant état de l'activité biologique de composés présentant, dans leur squelette de base, un noyau benzothiadiazépines fusionné à d'autres hétérocycles. Il a été montré que certains composés pyrrolobenzothiadiazépines [38-39], imidazolobenzothiadiazépines [40] ainsi que triazolobenzothiadiazépines [22] ont des activités anti-virales, anti-tumorales et anti-cancéreuses intéressantes. L'examen de ces molécules révèle un point commun, à savoir la fusion d'un cycle benzothiadiazépines avec un autre hétérocycle de type pyrrole, indole ou triazole.

Sachant que la modification du squelette original d'une molécule naturelle ou synthétique, présentant une activité pharmacologique, est l'une des stratégies couramment employées pour accéder à de nouvelles molécules biologiquement actives, nous nous sommes décidés, dans cette partie, à synthétiser, en une seule étape, les 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines diversement substitués.

V.1. 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines dérivés de *N,N'*-bissulfamides.

V.1.1. Synthèse

L'accès aux 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines dérivés de *N,N'*-bissulfamides a eu lieu dans des conditions expérimentales similaires à celles utilisées dans la synthèse précédente. La méthodologie proposée s'articule autour du schéma réactionnel suivant (Schéma 22).

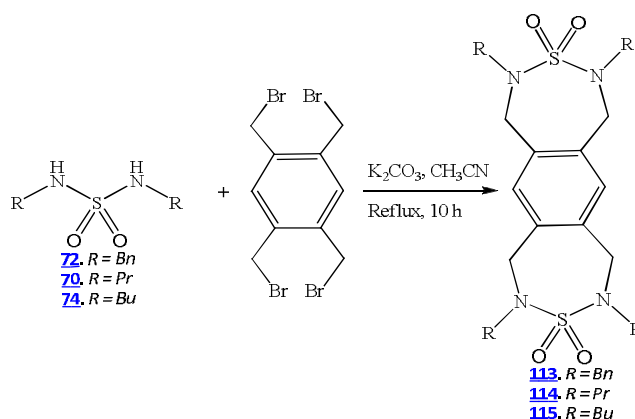


Schéma 22. Préparation des 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines dérivés de *N,N'*-bissulfamides.

La réaction de cyclo-condensation intermoléculaire entre les intermédiaires *N,N'*-bissulfamides et les dérivés de 1,3,4,6-tétrakis (bromométhyl)benzène est effectuée au reflux de l'acétonitrile à 100°C pendant 10 heures en présence de 4.5 équivalents de carbonate de potassium (K_2CO_3).

Les 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines **113-115**, sont obtenus, après purification sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le dichlorométhane, avec des rendements de 76 %, 79 % et 75% respectivement. L'analyse spectroscopique IR, RMN du proton, du carbone 13 ainsi que la spectrométrie de masse haute résolution a permis de confirmer les structures des produits formés et les résultats spectrales et physico-chimiques obtenus sont regroupés dans le **Tableau 9** suivant.

Tableau 9. Données spectroscopiques IR, ^1H NMR et spectrométrie de masse des fusions **113-115**.

Ref	R	RMN ^1H les signaux aromatiques (δ :ppm)	Rdt [%]	ESI MS	IR (KBr, ν cm^{-1})		R_f (SiO_2 , CH_2Cl_2)
					SO_2		
113	<i>Benzyl</i>	6.79 (s, 2H, Ar-H)	75	710	1157	1357	0.46
114	<i>Propyl</i>	7.15 (s, 2H, Ar-H)	76	509	1148	1339	0.25
115	<i>Butyl</i>	7.16 (s, 2H, Ar-H)	79	567	1149	1354	0.29

V.1.2. Caractérisation

La structure des nouveaux composés synthétisés **113-115** a été établie sur la base des données spectrales suivantes.

Les structures des fusions ont été caractérisées par RMN ^1H . Cette technique nous permet d'évaluer la pureté et d'observer les symétries présentes dans les nouveaux produits.

En effet, le spectre RMN ^1H du cycloadduit **114**, illustré sur la **Figure 19**, vient confirmer la formation d'une molécule symétrique due à la présence de seulement un seul signal aromatique sous forme d'un singulet à 7,15 ppm intégrant deux protons du noyau aromatique. De plus la spectroscopie infrarouge permet de prouver la présence du groupement sulfone (SO_2) dans ces produits. Tous les spectres présentent, à côté des absorptions spécifiques du cycle aromatique, des absorptions très intenses dues à la vibration du groupement SO_2 à $\nu = (1148, 1149, 1157)$ et $\nu = (1339, 1354, 1357) \text{ cm}^{-1}$.

L'analyse structurale des dérivés de fusions a été suivie par étude de leur spectre de masse enregistrée en mode MS-ESI. Cette méthode permet l'observation de l'ion moléculaire généralement sans fragmentation. Tous les spectres présentent le pic quasi-moléculaire $[\text{M}+23]^+$ dus aux adduits monochargés positivement formés par les fusions avec les ions de sodium.

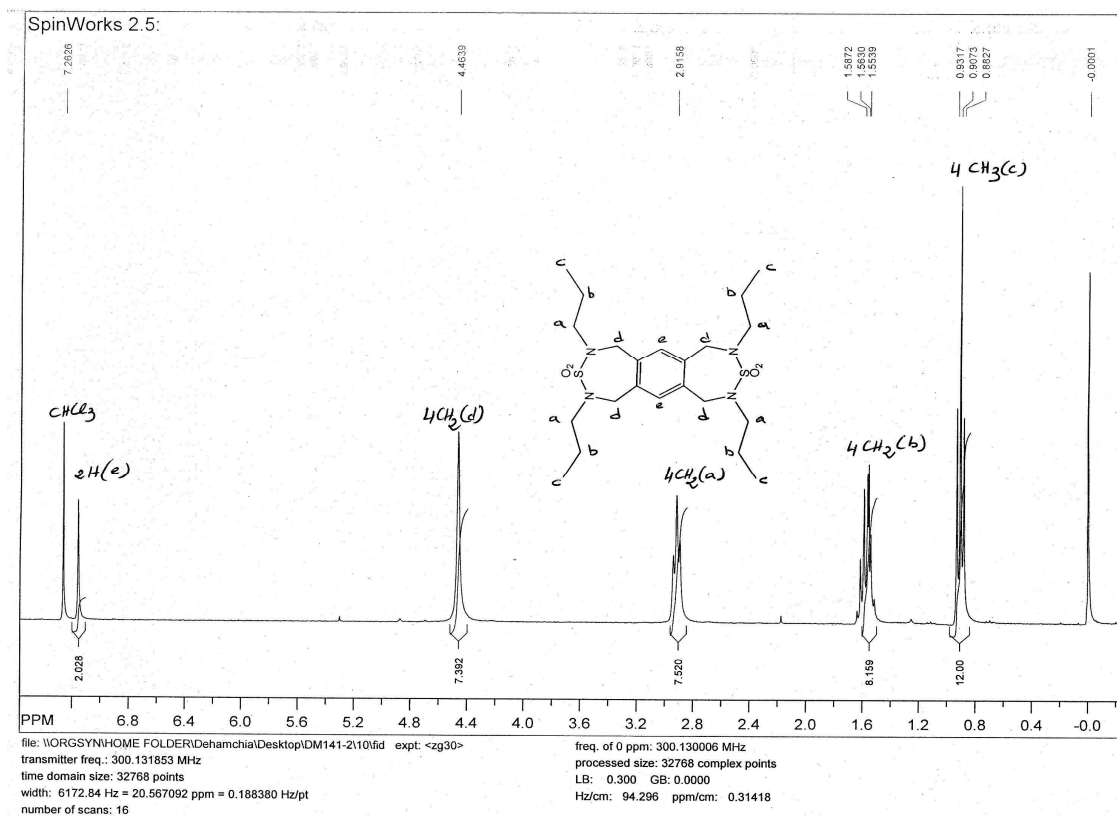


Figure 19. Spectre RMN ¹H du composé symétrique [114](#) (300 MHz ; CDCl₃/TMS)

V.2. Préparation des 1,2,7-thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines dérivés des carboxylsulfamides:

V.2.1. Synthèse

Les carboxylsulfamides sont également utilisés comme réactifs de départ pour la synthèse de nouveaux 1,2,7-thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines (schéma. 23). La même stratégie de synthèse précédente peut être appliquée au dérivé [116-121](#) obtenu par condensation des carboxylsulfamides sur le 1,3,4,6-tétrakis(bromométhyl)benzène en présence de 4.5 équivalents de carbonate de potassium K_2CO_3 dans l'acétonitrile à reflux. La réaction est suivie par CCM et elle a duré de 10h. Lorsque le produit de départ est totalement consommé, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est dissous dans le dichlorométhane comme solvant d'extraction. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 0.1N puis à l'eau jusqu'à pH neutre, elle est ensuite séchée puis évaporée sous vide.

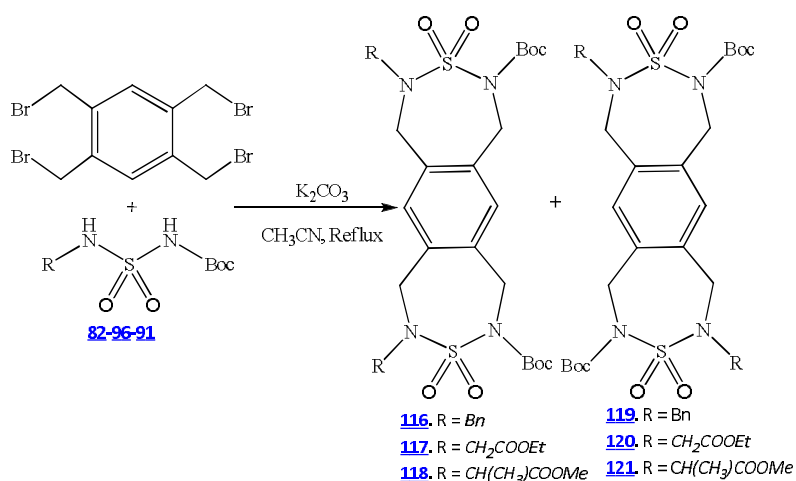


Schéma 23. 1,2,7-thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines dérivés de carboxylsulfamides.

Dans tous les cas, la condensation nous conduit à un mélange de deux isomères symétrique [119-121](#) et dissymétrique [116-118](#) difficilement séparables soit par chromatographie soit par recristallisation fractionnée mais facilement identifiables par RMN 1H .

Malgré les nombreux essais, nous n'avons pas réussi une séparation totale des deux isomères. Tous les composés ont été isolés sous forme de solides blancs avec des rendements moyens. Des benzothiadiazépines de nouvelle génération comportent un cycle supplémentaire de thiadiazépiné.

Les rendements et les caractéristiques spectrales des composés finaux obtenus après purification sont répertoriés dans le tableau suivant.

Tableau 10. Caractéristiques spectrales des composés [116–121](#) IR, ¹H NMR et spectrométrie de masse.

Ref	Signaux caractéristiques en RMN ¹ H (δ:ppm)		Rdt [%]	ESI MS	IR (KBr, ν cm ⁻¹)	
	<i>Boc</i> (s)	Région Aromatique			SO ₂	C=O
119	1.42	7.13 (s, 2H)	55	721	1150,1392	1715
120	1.40	7.21 (s, 2H)	48	713	1139,1380	1723, 1751
121	1.44	7.13 (s, 2H)	37	713	1144,1368	1732, 1745
116	1.45	6.75 (s, 1H) 7.27(s, 1H)	15	721	1155,1371	1715
117	1.43	7.05 (s, 1H) 7.32 (s, 1H)	24	713	1139,1380	1723, 1755
118	1.42	7.00 (s, 1H) 7.24(s, 1H)	34	713	1144,1390	1732, 1750

V.2.2. Caractérisation

Les structures des 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines [116-121](#) ont été déterminées par l'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire de proton, RMN¹³C, IR et spectrométrie de masse.

Pour les spectres de masse des isomères (Fig. 20 et Fig. 21), les méthodes d'ionisation douce de type MS-ESI (la spectrométrie de masse avec ionisation électrospray) ou FAB (Fast Atom Bombardement) conviennent tout particulièrement car, en principe, elles ne provoquent pas de fragmentation de l'ion moléculaire. Les signaux intenses dus aux adduits monochargés positivement formés entre les dérivés [116-121](#) avec les ions de sodium aux rapports *m/z* [M+Na]⁺ et [M*2+Na] confirment bien la structure des *N*(*Boc*)-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines. En outre, nous constatons également la présence de pics métastables correspondants au départ de groupements protecteurs *Boc*. Mais l'analyse des composés [116-121](#) par spectrométrie de masse a conduit à une observation intéressante: Il est connu que la spectrométrie de masse est une méthode d'analyse qui généralement ne peut pas être utilisée pour différencier les isomères.

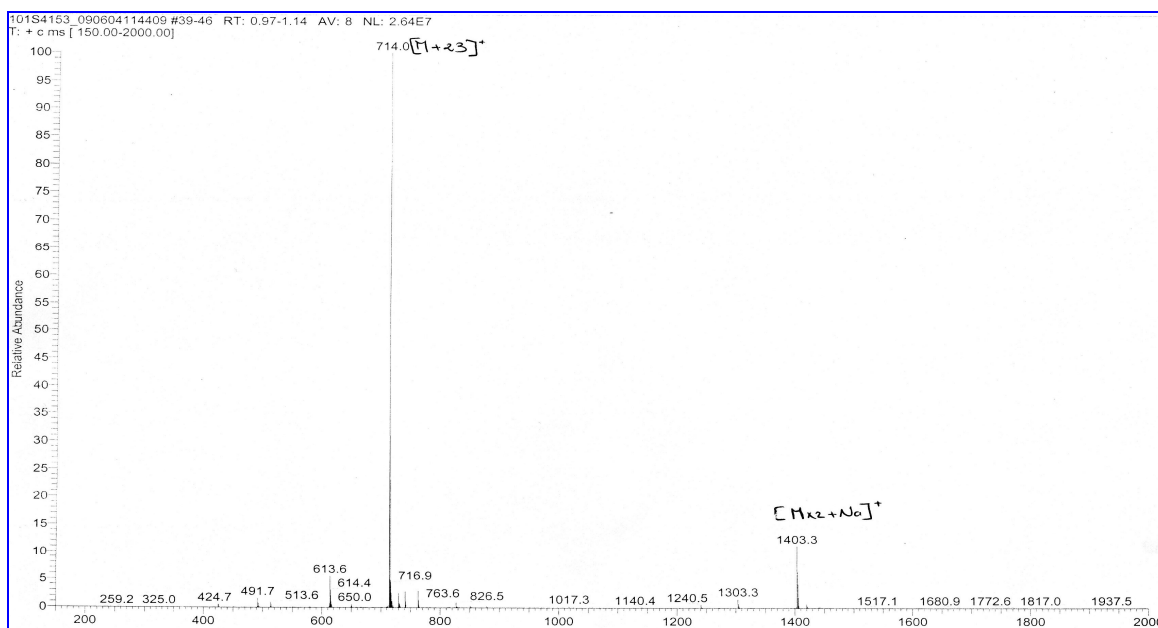


Figure 20. Spectre ESI-MS du composé dissymétrique [117](#)

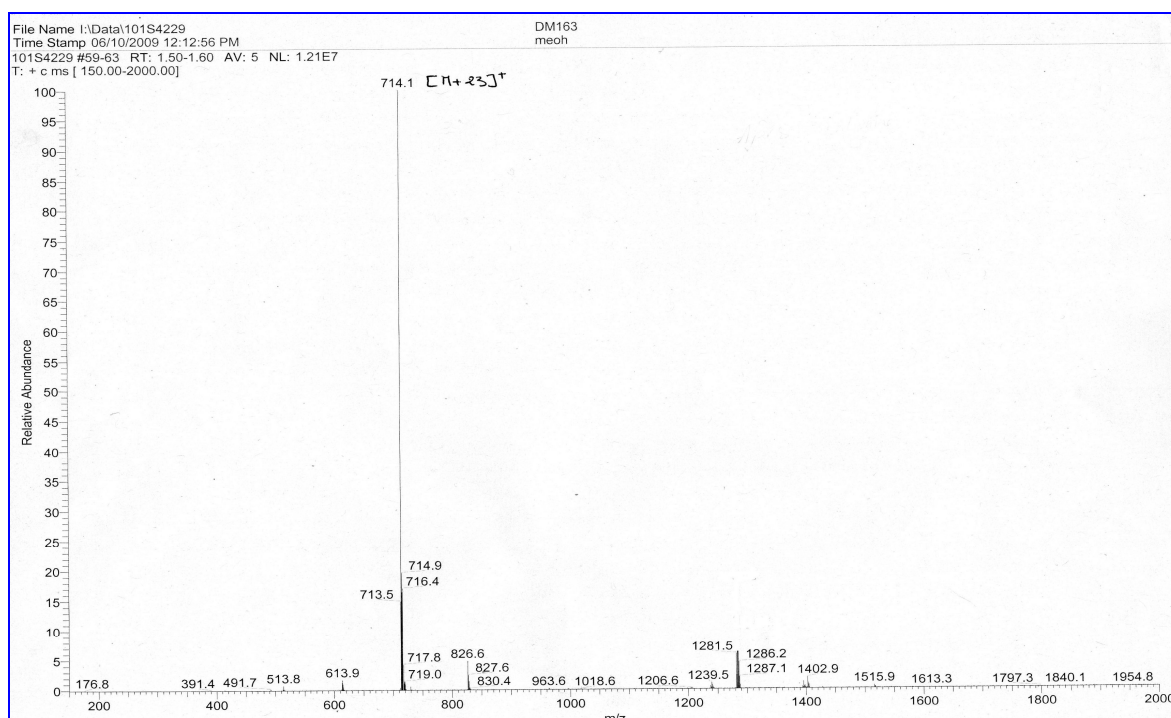


Figure 21. Spectre ESI-MS du composé symétrique [120](#)

Pour les spectres RMN¹H enregistrés à température ambiante des isomères [116-121](#) (Schéma. 45), toutes les données spectroscopiques RMN ¹H, sont en accord avec les dérivés 1,2,7-thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines obtenus. Les deux isomères peuvent être facilement différenciés par les signaux caractéristiques des protons aromatiques. A titre d'exemple, nous présenterons le spectre d'isomère dissymétrique [117](#) (Fig. 22) et l'isomère symétrique [120](#) (Fig. 23) réalisés dans (CDCl₃, 300 MHz).

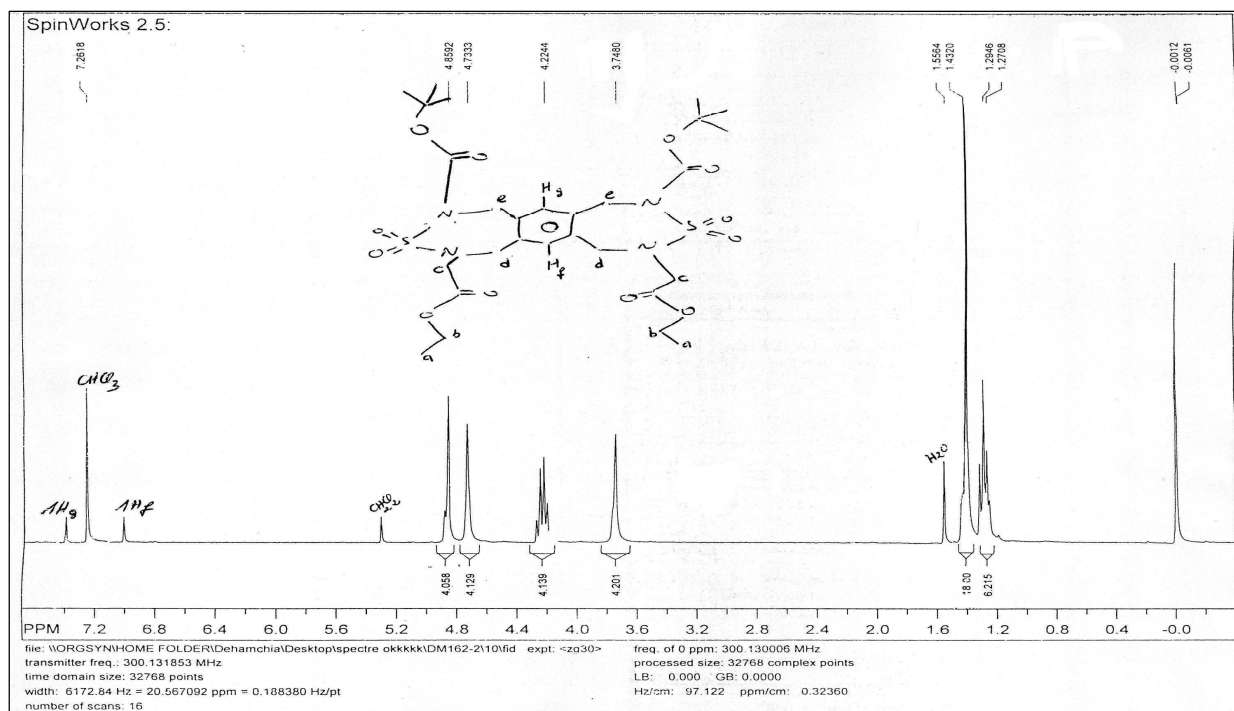


Figure 22. Spectre RMN ^1H du composé dissymétrique **117** (300 MHz ; CDCl_3/TMS)

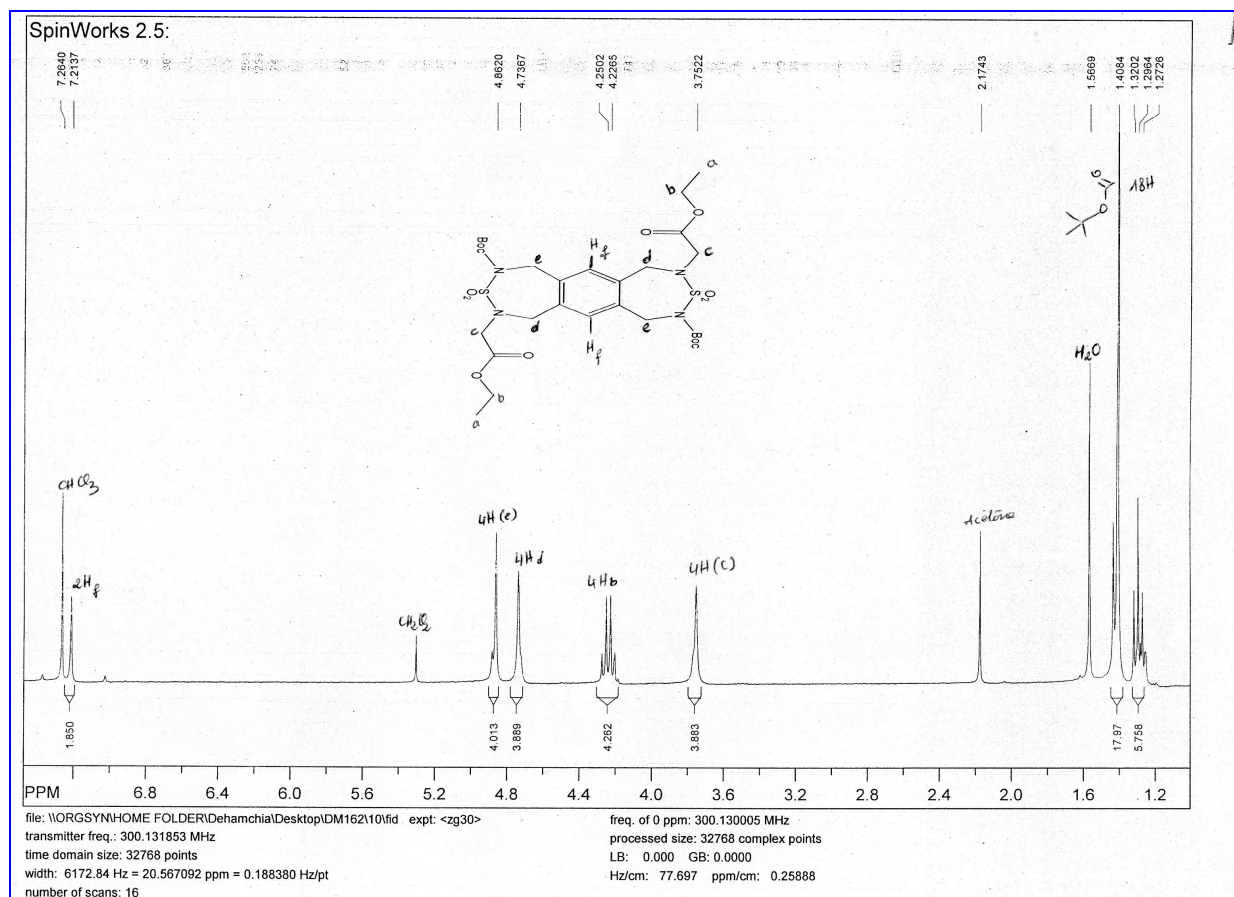


Figure 23. Spectre RMN ^1H du composé symétrique **120** (300 MHz ; CDCl_3/TMS)

Les déplacements chimiques des isomères symétriques et dissymétriques présentent trois catégories communes de protons:

1. Les protons du groupement *Boc* : apparaissent sous forme d'un singulet entre 1.42 ppm et 1.45 ppm.
2. Les protons des noyaux 1,2,7-thiadiazépines: huit protons méthylènes (4CH_2) résonnent sous forme de deux singulets à 4.73 ppm et 4.85 ppm pour les dérivés symétriques. Ces protons apparaissent sous forme de deux singulets à $\delta = 4,73$ et $\delta = 4,86$ ppm pour les dérivés non-symétriques.
3. Les protons du noyau aromatique de la fusion : lorsque l'on compare le spectre de l'isomère symétrique [120](#) (Fig. 23) à celui du dissymétrique [117](#) (Fig. 22), on constate une différence des signaux correspondant aux protons aromatiques de la fusion vers 7 ppm; la symétrie se traduit par l'apparition d'un seul singulet à 7.20 ppm pour les dérivés 178-180. La dissymétrie aux niveaux des dérivés [116-118](#) est justifiée par les deux singulets à 7 et 7.5 ppm (cf. spectres).

Dans les spectres IR des produits obtenus existent une bande d'absorption pour la fonction C=O du groupement *Boc* vers 1701 cm^{-1} . En outre, pour les fusions [117](#), [118](#), [120](#) et [121](#), les signaux les plus importants vers $\nu = 1750\text{ cm}^{-1}$ peuvent être attribués aux groupements C=O de la fonction ester du substituant.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'élaboration de nouveaux cyclosulfamides fusionnés pouvant être utilisées comme précurseurs dans la synthèse d'autres produits renfermant le motif benzothiadiazépine. Dans une première partie de ce chapitre, nous avons en premier lieu, rappelé les différentes voies de synthèse de quelques dérivés benzothiadiazines et benzothiadiazépines substituées, ensuite, on a synthétisé des systèmes polyhétérocycliques à motif benzothiadiazépine. Afin d'accéder à ces nouvelles molécules, nous avons dans un premier temps effectué la synthèse des précurseurs *N,N'*-bissulfamides et carboxylsulfamides, réactions largement décrites dans la littérature et parfaitement maîtrisées au laboratoire. Les fonctions amines des *N,N'*-bissulfamides et carboxylsulfamides peuvent être facilement engagés dans des réactions d'acylation, d'alkylation et de cyclo-condensation intermoléculaires. Nous avons réalisé la double acylation sur le dichlorure d'oxalyle, le chlorure de malonyle et le dichlorure d'orthophtaloyle en présence de TEA. Ces réactions conduisent respectivement aux thiadiazolidine, thiadiazines et aux benzothiadiazépines avec de bons rendements.

Nous avons soumis les précurseurs *N,N'*-bissulfamides et carboxylsulfamides aux conditions de cyclisation intermoléculaire avec les dérivés dibromo-*o*-xylène on accède facilement aux benzo-*di*-thiadiazépines et *N(Boc)*, *N(alkyl)*-benzothiadiazépines.

Référence Bibliographiques:

- [1]. Bellarosa, D.; Antonelli, G.; Bambacioni, F.; Giannotti, D.; Viti, G.; Nannicini, R.; Giachetti, A.; Dianzani, F.; Witvrouw, M.; Pauwels, R.; Desmyter, J.; De Clercq, E. « *New arylpyrido-diazepine and -thiodiazepine derivatives are potent and highly selective HIV-1 inhibitors targeted at the reverse transcriptase* ». *Antiviral Research*, vol. 30, n° 2-3, p. 109-124, **1996**.
- [2]. Artico, M.; Silvestri, R.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; Loi, A. G.; Putzolu, M.; Corrias, S.; Spiga, M.G.; La Colla, P. “*5H-Pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzotiadizépine (PBTDs) : a novel class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*”. *Bioorg. Med. Chem*, Vol. 4, n° 6, pp. 837–850, **1996**.
- [3]. John B. Wright. “*The Synthesis of 2,1,3-Benzothiadiazine 2,2-Dioxides and 1,2,3-Benzoxathiazine 2,2-Dioxides*”. *J. Org. Chem.*, vol. 30, n° 11, pp. 3960–3962, **1965**.
- [4]. Chern, J. W.; Tao, P. L.; Wang, K. C.; Gutcait, A.; Liu, S. W.; Yen, M. H.; Chien, S. L.; Rong, J. K. “*Studies on quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides. 8.1, 2 synthesis and pharmacological evaluation of tricyclic fused quinazolines and 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as potential alpha1-adrenoceptor antagonists*”. *J. Med. Chem*, Vol. 41, n° 17, pp. 3128-3141, **1998**.
- [5]. H. Takayama, K. Katakawa, M. Kitajima, H. Seki, K. Yamaguchi, N. Aimi. “*A New Type of Lycopodium Alkaloid, Lycoposerramine-A, from Lycopodium serratum Thunb*”. *Org. Lett.* vol. 3, n° 26, pp. 4165-4167, **2001**.
- [6]. Yang, Xiao Ping Li.; Zheng Ming. “*The Application of Chlorosulfonyl Isocyanate to the Syntheses of Heterocyclic Compounds*”. *Chinese. J. Synth. Chem*, vol. 1, **1996**.
- [7]. Miller, M. J.; Ghosh, M.; Guzzo, P. R.; Vogt, P. F.; Hu, J.; Filzen, G. F.; Geyer, A. G. “*Chlorosulfonyl Isocyanate*” in “*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*” John Wiley & Sons: New York, **2005**.
- [8]. Sandor Karady, Joseph S. Amato, Daniel Dortmund, Arthur A. Patchett, Robert A. Raemer, Roger J. Tull, and Leonard M. Weinstock. “*Heterocycles from Chlorosulfonyl Isocyanate I. Reaction with 2-Aminoazines*”. *Heterocycles*, vol. 12, n° 6, pp.815-818, **1979**.
- [9]. Ji-Wang Chern.; Ching-Po Ho.; Ying-Hwa Wu.; Jiann-Gwo Rong.; Kang-Chien Liu. “*1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides. Reaction of 2-aminobenzenesulfonamide with chloroalkyl Isocyanates*”. *J. Heterocyclic. Chem*, vol. 27, pp. 1909-1915, **1990**.

- [10]. Topliss, J. G. ; Sherlok, M. H.; Riemann, H.; Kunzelman, L. M.; Shapiro, E. P.; Pettersen, B. W.; Schneider, H.; Sperber, N. “*Antihypertensive Agents. I. Non-Diuretic 2H-1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-dioxides*”. *J. Med. Chem*, vol. 6, pp. 122-127, **1963**.
- [11]. Durga Nath Dhar, Preeti Dhar. “*The chemistry of chlorosulfonyl isocyanate*”. 157 page, **2002**.
- [12]. Nicolaou, K. C.; Longbottom, D. A.; Snyder, S. A.; Huang, X. “*Synthesis of non-symmetrical sulfamides using Burgess-type reagents*”. *US patent*, n°. 7,015,321 B2, **2006**.
- [14]. Burgess, E. M., Penton, H. R. Jr.; Taylor, E. A. “*Synthetic applications of N-carbomethoxysulfamate esters*”. *J. Am. Chem.Soc*, vol. 92, pp. 5224–5225, **1970**.
- [13]. Nicolaou, K. C.; Longbottom, D. A.; Snyder, S. A.; Nalbanadian, A. Z.; Huang, X. “*A New Method for the Synthesis of Nonsymmetrical Sulfamides Using Burgess-Type Reagents*”. *Angew. Chem. Int. Ed*, vol. 41, n°. 20, pp. 3866-3870, **2002**.
- [15]. Chai-Ho, L.; Harold, K. “*Intra- and Intermolecular α -Sulfamidoalkylation Reactions*”, *J. Org. Chem*, Vol. 55, n°. 25, pp. 6098-6104, **1990**.
- [16]. Goldberg, I. “*Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator*”. *Ber. Dtsch. Chem.Ges*, vol. 39, pp.1691–1695, **1906**.
- [17]. Giannotti, D.; Viti, G., R. Nannicini.; V. Pestellini, D. Bellarosa. “*Synthesis and anti-HIV-1 Activity of New Thiadiazepindioxides*”. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, Vol.5, n°.14, pp. 1461-1466, **1995**.
- [18]. D, Giannotti.; V, Pestellini.; G, Viti.; D, Bellarosa.; A, Giachetti. « *Diazepin derivatives and antiviral compositions* ». *Ital. Patent*, 1994/017075, PCT/EP1994/00102, 04/08/**1994**.
- [19]. Lee, J. S.; Yang, I. D.; Kim, S. H.; An, S. I.; Lee, C. H. “*Synthesis of Cyclic Sulfamides from N,N'-Bis(2-arylethyl)sulfamides*”. *Bull. Korean. Chem. Soc*, vol. 24, n°. 1, pp.129-132, **2003**.
- [20]. Lee, C. H.; Kohn, H. “*3,7-Bis(carbothoxy)perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatetrazocime 1,1,5,5-tetroxide. Synthesis, Structure and Chemistry*”. *Heterocycles*, vol. 27, n°. 11, pp. 2581-2588, **1988**.
- [21]. Ji Sun Lee.; Chai-Ho, L. “ *α -sulfamidoalkylation reaction: synthesis of 6,13-Sulfonodibenzo [c,h][1,6]-diazecines*”. *Bull. Korean. Chem. Soc*, vol. 23, n°. 1, **2002**.
- [22]. Annalisa Tait, Amedeo Luppi, Rossella Avallone, Mario Baraldi. “*2,1,3-Benzothiadiazine derivatives: synthesis and screening versus PDE4 enzyme*”. *Il Farmaco*, vol. 60, n°. 8, pp.653–663, **2005**.

- [23]. Mitsunobu, O. "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products", *Synthesis*, Vol. 1981, n°. 1, pp. 1-28, **1981**.
- [24]. Alan Rolfe.; Gerald. H. Lushington.; Paul. R. Hanson. "Reagent based DOS: a Click-Click-Cyclize Strategy to Probe Chemical Space". *Org. Biomol. Chem*, vol. 8, pp. 2198-2203, **2010**.
- [25]. Chambers, C. S.; Patel, N.; Hemming, K. "Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition as a route to triazolobenzodiazepines and pyrrolobenzodiazepines". *Tetrahedron. Lett*, vol. 51, n°.37, pp. 4859-4861, **2010**.
- [26]. Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. "Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride". *J. Org. Chem*. Vol. 43, n°.12, pp. 2480-2482, **1978**.
- [27]. Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.; Bestmann, H. J. "An Improved One-pot Procedure for the Synthesis of Alkynes from Aldehydes". *Synlett*, vol. 06, pp. 521–522, **1996**.
- [28]. Hirai, H.; Naito, H.; Hara, H.; Saito, K. "Heat-developable color photographic material", *US patent*, n°. 4473631, **1984**.
- [29]. Vandi, A.; Moeller, T.; Audrieth, L.F. "Syntheses and Properties of Some N-Substituted Sulfamides", *J. Org. Chem*, vol. 26, n°. 4, pp. 1136-1138, 1961.
- [30]. Sowada, R. "Synthesen mit N,N-disubstituierten schwefelsäurediamiden. I. Darstellung 1,3-disubstituierter schwefelsäurediamide aus sulfurylchlorid und primären aminen", *J. Prakt. Chem*, Vol. 20, n°.5, pp. 310-319, **1963**.
- [31]. Dogherty, J. M.; Probst, D. A.; Robinson, R. E.; Moore, J. D.; Klein, T. A.; Snelgrove, K. A.; Hanson, P. L. "Ring-Closing Metathesis Strategies to Cyclic Sulfamides Peptidomimetics". *Tetrahedron*, vol. 56, n°. 50, pp. 9781-9790, **2000**.
- [32]. Régaïnia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N. E.; Dewynter, G.; Montéro, J.L. "Synthesis of 1,2,5-Thiadiazolidine-1,1-dioxides (Cyclosulfamides) Starting from Amino Acids and Chlorosulfonyl Isocyanate", *Tetrahedron*, vol. 56, n°. 3, pp. 381-387, **2000**.
- [33]. Boudjabi, S.; Dewynter, G.; Voyer, N.; Toupet, L. ; Montéro, J. L. "Sulfahydantoins as Tripeptide Constraints: Synthesis and Structure of Chiral Substituted 3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxides", *Eur. J. Org. Chem*, vol. 1999, n°. 9, pp. 2275-2283, **1999**.
- [34]. Aouf, N. ; Dewynter, G. ; Montéro, J. L. « Synthèse et cyclisation des carboxylsulfamides dérivés d'aminoacides ». *Tetrahedron. Lett*, vol. 32, n°.45, pp. 6545-6546, **1991**.

- [35]. Oppolzer, W.; Bieber, L.; Francotte, E. “*Intermolecular diels-alder reactions of n-acyl-n-alkyl(aryl)-1-amino-1,3-dienes*”. *Tetrahedron. Lett*, vol. 20, n°. 47, pp. 4537-4540, **1979**.
- [36]. Cowley, A. H. ; Mehrotra, S. K.; Roesky, H. W. “*New Five and Six-Membred saturated Heterocycles Containing Sulfur-Nitrogen Bonds*”. *Inorg. Chem*, vol. 22, pp. 2095-2096, **1982**.
- [37]. Doz. Dr. M. Knollmüller. « *1,2,4,5-Tetrahydro-3,2,4-benzothiadiazepin-3,3-dioxide und 1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4,3,5-benzothiadiazonin-4,4-dioxide* ». *Monatshefte für Chemie*, vol. 105, n°. 1, pp. 114-122, **1974**.
- [38]. Artico, M.; Silvestri, R.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; Loi, A. G.; Putzolu, M.; Corrias, S.; Spiga, M.G.; La Colla, P. “*5H-Pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzothiadizépine (PBTDs) : a new class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*”. *Bioorg. Med. Chem*, Vol. 4, n°. 6, pp. 837–850, **1996**.
- [39]. Hemming, K.; Loukou, C. “*Synthetic approaches to 1,2,5-benzothiadiazepine 1,1-dioxides - sulfonamide analogues of the 1,4-benzodiazepines*”. *Journal of Chemical Research-S*. pp. 1-12, **2005**.
- [40]. Roberta Costi, Roberto Di Santo, Marino Artico, Silvio Massa. “*Derivatives of 2,3-dihydroimidazo[1,5,4-ef][1,2,5]-benzothiadiazepin-6(4h,7h)-thione 1,1-dioxide, a new heterocyclic system related to tibo*”. *J. Heterocycl. Chem*, vol. 39, n°1, pp. 81-90, **2002**.

CHAPITRE III

***SYNTHESE CLASSIQUE ET ASSISTEE PAR
MICRO-ONDES DES [1,2,5]-THIADIAZOLO
[3,4-b]QUINOXALINES.***

Introduction

De nombreux thèmes de recherche développés ces dernières années consiste en la synthèse de nouveaux dérivés de la quinoxaline et d'évaluer leurs propriétés biologiques. Ces dérivés montrent de multiples intérêts en synthèse organique et en pharmacologie [1-4].

Cette famille de produits hétérocycliques présente plusieurs activités dans divers schémas thérapeutiques: anti-inflammatoires (asthme, rhumatisme) et antidépresseurs [5-6], agents utilisés dans le traitement de certaines pathologies infectieuses (bactériennes, virales), ainsi que celles des cancers [7-8], ils sont aussi utilisés comme agents anti-VIH [9]. Le motif quinoxaline constitue donc un outil efficace pour la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques bioactifs.

Vu la richesse de la chimie des quinoxalines et la diversité de leurs applications, nous nous sommes proposés dans le présent chapitre de synthétiser de nouveaux dérivés quinoxaliniques (thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines) susceptibles de présenter des applications thérapeutiques et biologiques. Ce chapitre se divisera en deux parties:

Dans la première partie, de nature bibliographique, une approche biologique et chimique insistant sur l'intérêt des dérivés quinoxaliniques en générale et les quinoxalines accolés avec d'autres hétérocycles en particulier. Ainsi, un rappel sous forme d'une mise au point qui rapporte les différentes méthodologies de synthèse du motif quinoxaline et leurs dérivés polyhétérocycliques.

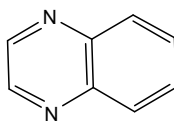
La deuxième partie, sera consacrée à nos travaux visant la synthèse et l'identification structurale des dérivés 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines à travers des conditions de chauffage classiques et de chauffage sous irradiation micro-ondes.

I. Mise au point sur la synthèse et l'activité biologique des quinoxalines.

La synthèse des dérivés de la quinoxaline, a depuis longtemps suscité l'intérêt de nombreux chimistes dans la mesure où ces dérivés se présentent dans de nombreux produits naturels et synthétiques biologiquement actifs [10-12].

Le motif quinoxaline appartient à la famille des composés organiques hétérocycliques azotés caractérisé par leur structure condensée (benzo[b][1,4]diazine ou benzopyrazine) [122](#). Cette

structure correspond à l'accolement d'un noyau benzénique et d'un noyau pyrazinique (Fig. 24).



[122](#)

Figure 24. Structure de benzo[b][1,4]diazine (quinoxaline).

Les méthodes généralement utilisées pour la synthèse des dérivés quinoxaliniques ont pour point de départ les *ortho*-diamines aromatiques que l'on peut condenser avec le glyoxal, les aldéhydes α -cétoniques, les α -dicétones, les cétones α -hydroxylées, les cétones α -chlorées ou bien avec un de leurs dérivés fonctionnels, comme les oximes, les α -isonitrosocétones et leurs combinaisons bisulfoniques. Ces condensations se font le plus souvent à reflux, en milieu aqueux, alcoolique ou acide acétique dans les conditions conventionnelles ou en présence de sels métalliques en solution ou sur support solide sous micro-ondes [13]. Ainsi, de nombreuses nouvelles approches de synthèse ont été citées dans la littérature [14-16].

I.1. Méthodes générales de synthèse des dérivés quinoxaliniques.

I.1.1. Synthèse du motif quinoxaline simple.

Compte tenu du grand nombre d'applications biologiques et pharmacologiques possibles, les quinoxalines ont fait l'objet de nombreuses études afin de développer et de diversifier les procédés de préparation.

Nous présentons ici les principales récentes méthodes d'obtention du noyau quinoxaline décrites dans la littérature.

Dans la méthode décrite par Jellal et *coll.* [17], la condensation avec extension de cycle de l'*o*-phénylènediamine avec l'arylidène-2-méthylloxazolin-5-one **123** (Schéma. 24) dans le *n*-Butanol, permettant d'accéder à la 3-arylméthylquinoxalin-2-one **124**.

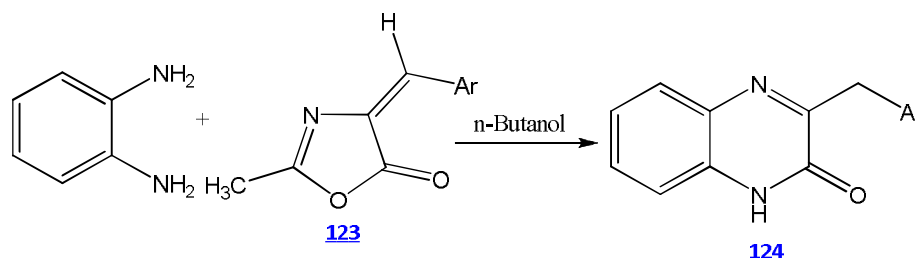


Schéma. 24

Jeffery M. Wallace et *coll.* [18] ont réalisé la synthèse des quinoxalines **126** et **127** (Schéma. 25) en traitant les 2-nitro-*N*-(2-méthyl-1-propène-1-yl)benzèneamine **125** avec le bis(dibenzylidèneacétone)palladium (Pd(dba)₂) et le 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp).

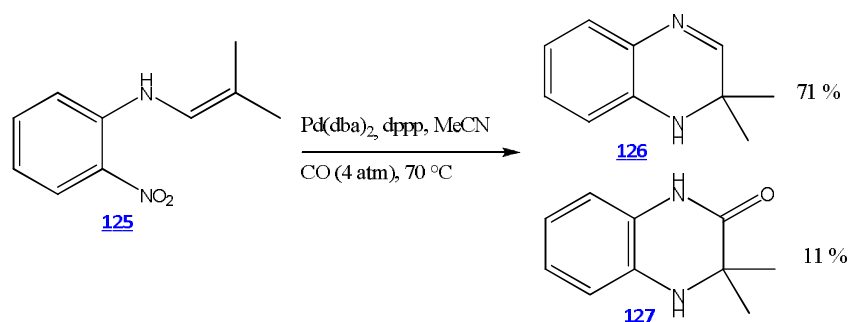
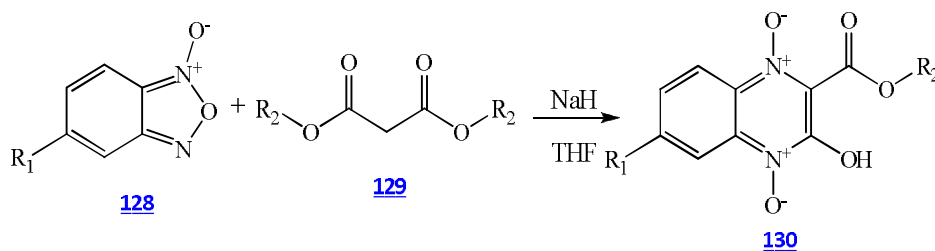


Schéma. 25

Une autre méthode utilisée par Yingjun Xu et *coll.* [19], implique le traitement des β -dicarbonylestere **129** par le benzofuroxan *N*-oxide **128** en présence de l'hydrure de sodium (NaH) dans du THF. La réaction permet de synthétiser les dérivés quinoxalines 1,4-di-*N*-oxidquinoxalines **130** (Schéma. 26).

Schéma 26. Synthèse de quinoxaline 1,4-di-*N*-oxide

Une récente procédure décrite par C. Qi *et coll.* [20] implique la réaction de l' α -aryl-cétone (cétone benzylique) **131** avec l'*o*-phénylènediamine en présence de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) comme catalyseur et de l'air comme oxydant (Schéma. 27).

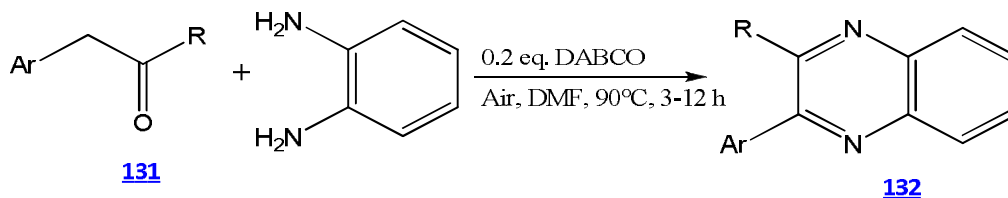


Schéma. 27

I.1.2. Synthèse des quinoxalines polyhétérocycliques.

Les dérivés quinoxaliniques sont des composés hétérocycliques couramment rencontrés en synthèse organique. Ce motif constitue la structure de base de nombreux produits naturels et de synthèse potentiellement actifs. On les retrouve comme antibactériens, antiviraux, anti-inflammatoires et anti-cancéreux [5-9].

Au cours de ces dernières années, de nombreuses différentes stratégies de synthèse permettant la synthèse des dérivés quinoxaliniques polyhétérocycliques (quinoxaline accolée à des hétérocycles tels que l'indole, le pyrrole et le pyrazole) ont été développées et décrites dans la littérature. Avant d'exposer nos résultats, nous citerons dans cette partie les récentes méthodes décrites pour la synthèse des composés polyhétérocycliques avec le noyau quinoxaline. La littérature a montré que les modifications structurales sur les différents hétérocycles accolés de la molécule de base permet l'apparition de nouveaux dérivés et d'améliorer son profil pharmacologique.

I.1.2.1. Synthèse des 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines.

Les dérivés triazolo-quinoxalines ont montré des activités pharmacologiques intéressantes comme agents antituberculeux [21], antimicrobiens [22], et récepteurs antagonistes d'adénosine [23]. La 2-hydrazino-3-phénylquinoxaline **134** obtenue suite à l'action de l'hydrazine sur la 2-chloro-3-phénylquinoxalin-2-one **133**, a été cyclisée grâce à l'action de l'acide acétique pour donner la 1-méthyl-4-phényl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxaline **135**. Ce dernier peut être récupéré directement suite à l'action de l'acétylhydrazide sur la 2-chloro-3-phénylquinoxaline **133** au reflux de l'éthanol pendant 4 heures (Schéma. 28) [24].

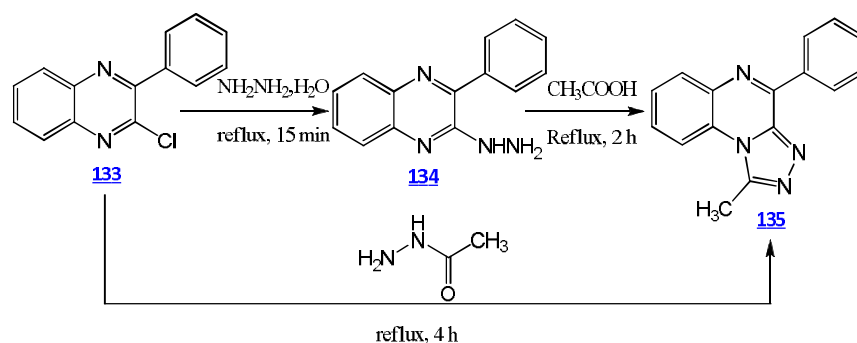


Schéma. 28

I.1.2.2. Synthèse assisté par micro-ondes des dérivés indenoquinoxalines.

Javad Azizian et coll. [25] ont préparé les indenoquinoxalines **137** en une seule étape (Schéma. 29) par condensation de ninhydrine **136** sur des *o*-phénylènediamines et le malonitrile en présence de DMSO. La condensation est effectuée dans les conditions micro-ondes sans solvant.

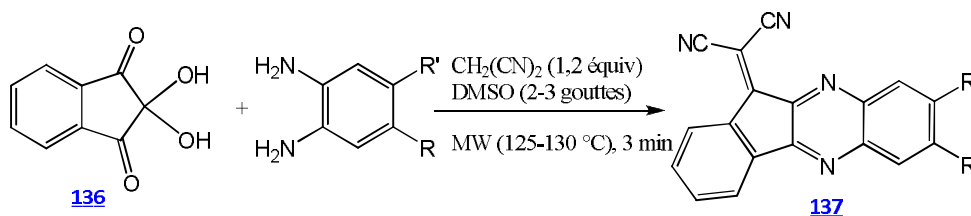


Schéma. 29

I.1.2.3. Synthèse des bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines.

Une méthode a été décrite par Lauria et *coll.* [26], et qui consiste à synthétiser les dérivés triazolo-quinoxalines **139** (Schéma. 30) en une seule étape. La réaction consiste à faire réagir la quinoxaline **122** avec deux équivalents de chloroarylhydrazone **138**; dans tous les cas les auteurs obtiennent exclusivement un seul produit. La stratégie de synthèse adoptée pour préparer ce système polyhétérocyclique, engage les dérivés de la quinoxaline comme dipolarophiles dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

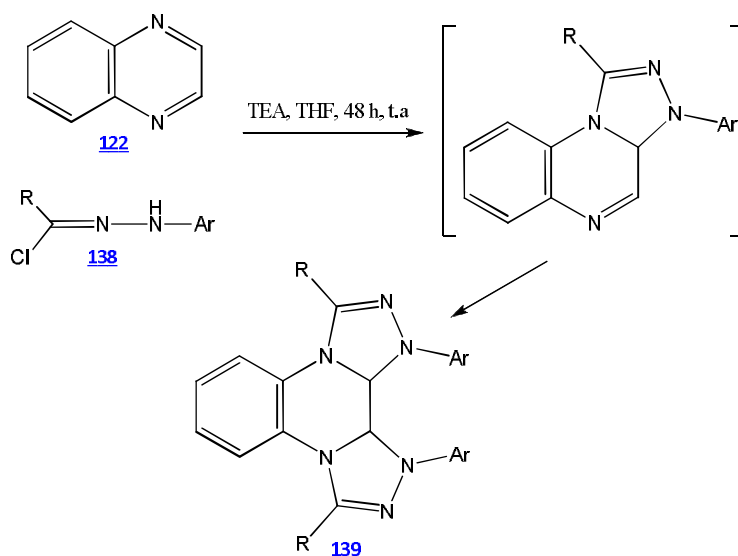


Schéma. 30

I.1.2.4. Synthèse de pyrazolo-thiazolo-quinoxalines.

M. Boutayeb et *coll.* [27] ont pu préparer le système tétracyclique pyrazolo-thiazolo-quinoxaline **142** renfermant la quinoxaline accolée au pyrazole et thiazole en trois étapes. La condensation de 2-aminoindazole **140** avec l'acétylène dicarboxylate d'éthyle fournit le dérivé pyrazoloquinoxaline **141** obtenue, la bromation de ce dernier suivie de l'action de thiocyanate de potassium, conduit à la pyrazolothiazoloquinoxaline **142** (Schéma. 31).

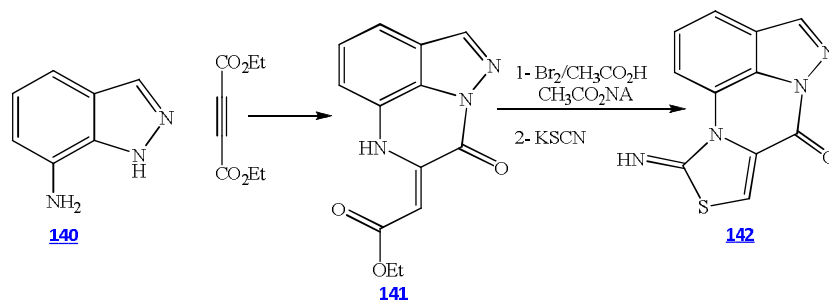


Schéma. 31

I.1.2.5. Synthèse des dérivés quinoxaline-benzodiazépines.

Xu Zhigang et *coll.* [28] ont mis au point la synthèse des benzodiazépines polyhétérocycliques contenant l'entité quinoxaline **144** à partir du *N*-Boc-1,2-phénylènediamine. La synthèse de ce système tetracyclique se fait en deux étapes, impliquant dans la première étape, une réaction multi-composante classique entre l'éthyl-2-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)phénylimino)acetate, le *N*-Boc-1,2-phénylènediamine d'éthyle et le *n*-butylnitrile. La deuxième étape est une condensation intramoléculaire de l'intermédiaire résultant **143** sous irradiation micro-ondes.

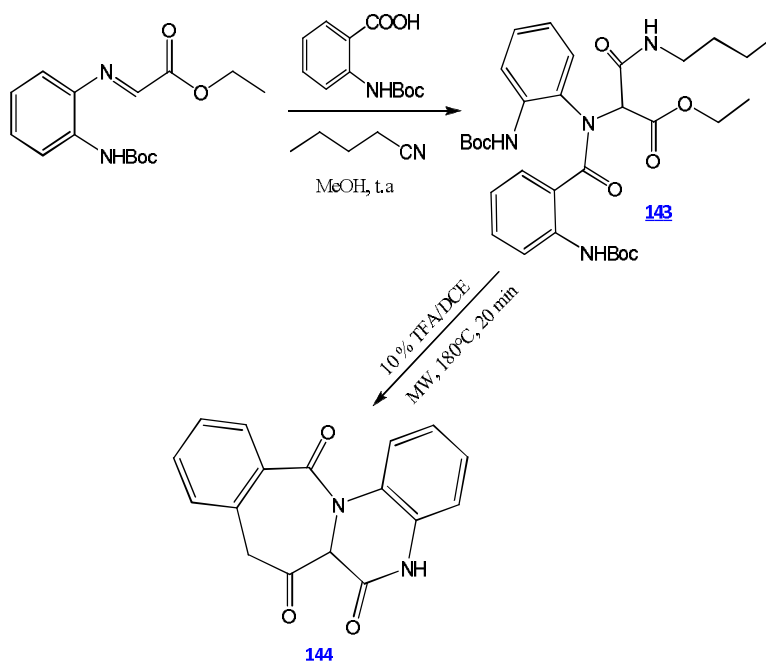


Schéma. 32

I.1.2.6. Synthèse des dérivés thiazolo et thiadiazolo-quinoxalines.

B. Prasanna et *coll.* [29] ont développé une voie de synthèse efficace permettant d'accéder aux thiazolo-quinoxaline **147** (Schéma. 33) à partir du 2,3-dichloroquinoxaline **145** et le 2-aminothiazole **146** en une seule étape. La réaction est faite dans un liquide ionique ([bmim]BF₄), en chauffant le mélange réactionnel à 80 °C pendant 2.5 heures.

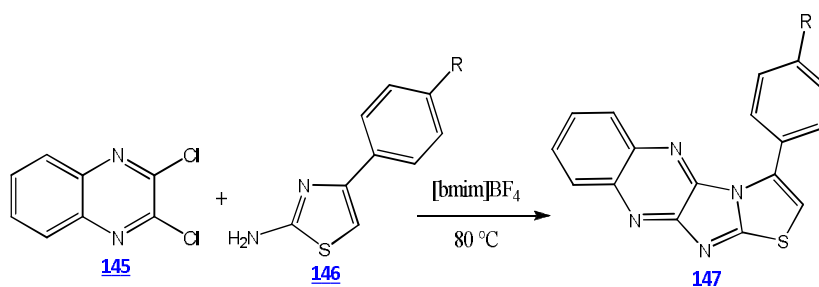


Schéma. 33

Une autre série tétrahétérocyclique à motif quinoxaline **149** a été décrite par la même équipe. La réaction consiste à faire réagir le 2,3-dichloroquinoxaline **145** avec le 2-aminothiadiazole **148** dans les mêmes conditions. Les dérivés tétracycliques sont obtenus avec des rendements de 75%.

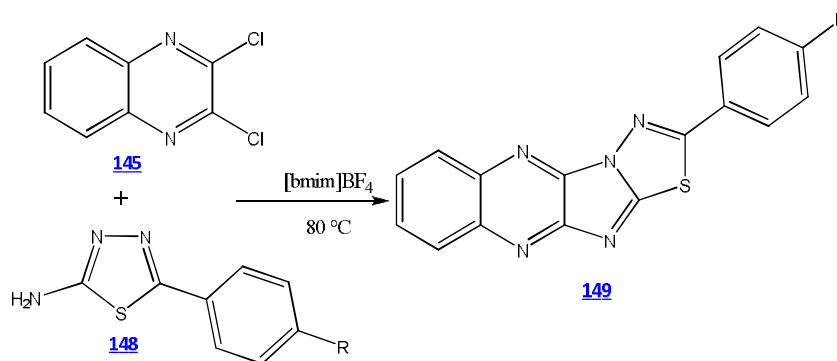


Schéma. 34

I.1.2.7. Synthèse des 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines et diazino-quinoxalines.

Plus récemment, A. M. Soliman et A. A. Amer [30] ont réussi la synthèse des dérivés 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines **151** (schéma. 35) par l'action de 2-hydrazino-3-chloroquinoxaline **150** sur le carbone disulfide, l'orthoformiate de diéthyle et le phénylisothiocyanate.

Ainsi, la même équipe a étudié l'action de 2-hydrazino-3-chloroquinoxaline sur les composés à groupement méthylène actif comme le malonitrile. La réaction conduit aux dérivés diazino-quinoxalines **152**.

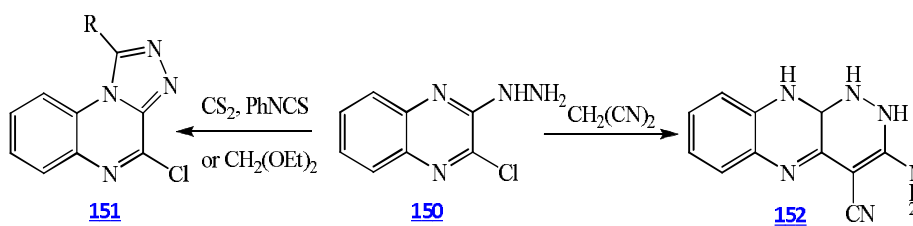


Schéma. 35

I.2. Intérêts biologiques et thérapeutiques des dérivés de la quinoxaline.

Ces dernières années, plusieurs travaux de recherche en chimie médicinale ont montré que les dérivés de la quinoxaline manifestent des activités biologiques et pharmacologique multiples. Ils ont suscité beaucoup d'intérêts dans la recherche de nouveaux agents antibactériens, antifongiques, hypoglycémiques et anti-tumorales. De même, ils ont montré un potentiel biologique comme des agents antiviraux et anticancéreux, conduisant les chercheurs à valoriser des recherches dans ce domaine.

I.2.1 Activités antibactériennes.

Le pouvoir antimicrobien des composés organiques est généralement déterminé en mesurant l'activité contre des cellules microbiennes en croissance. Cette technique de mesure a permis de mettre en évidence l'activité de nombreuses familles de molécules contre *Escherichia coli* [31-33].

L'équipe d'A. K. Salman [34] a étudié l'activité antimicrobienne des dérivés hydrazinothiazolo-quinoxalines stéroïdiques [153](#) (Fig. 25) contre *E. coli*. Le composé le plus actif est le dérivé chloré (R= Cl).

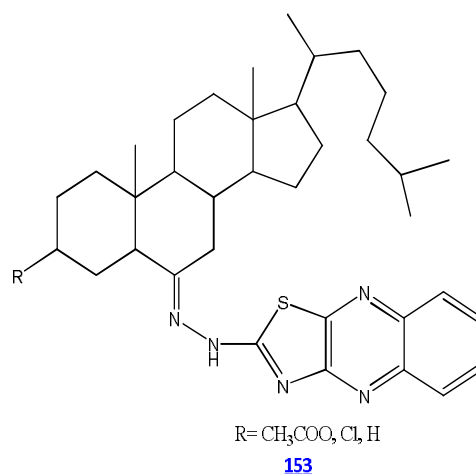


Figure 25. Structures de hydrazinothiazolo-quinoxalines stéroïdiques.

I.2.2. Activités anti-fongiques.

Xu, H et Fan, L. L. [35] ont synthétisé une série de 5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline [154](#) (Fig. 26) et évalué leurs activités antifongiques. Plusieurs dérivés indolo[1,2-a]quinoxalines ont montré une activité *in vitro* importante contre les champignons phytopathogènes.

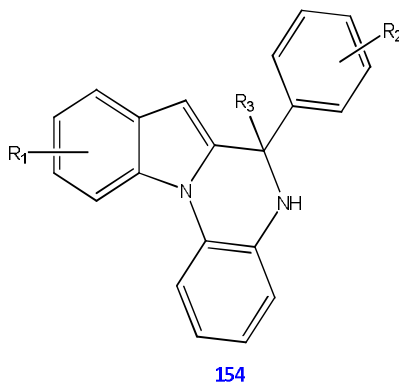


Figure 26. indolo[1,2-a]quinoxalines

I.2.3. Activités antivirales.

Les dérivés de la quinoxaline ont montré des propriétés antivirales intéressantes et ont fait l'objet de nombreuses études [36-37]. Ali, I. A. I. et coll. [38] ont montrées l'activité de certaines dérivés quinoxaliniques vis-à-vis du virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1) qui est l'agent causal du SIDA, les dérivés 6,7-diméthyl-2-(pent-4-ényloxy)quinoxaline [155](#) et le S-2720 [156](#) (Fig. 27) inhibent la réplication du virus du VIH-1 [39].

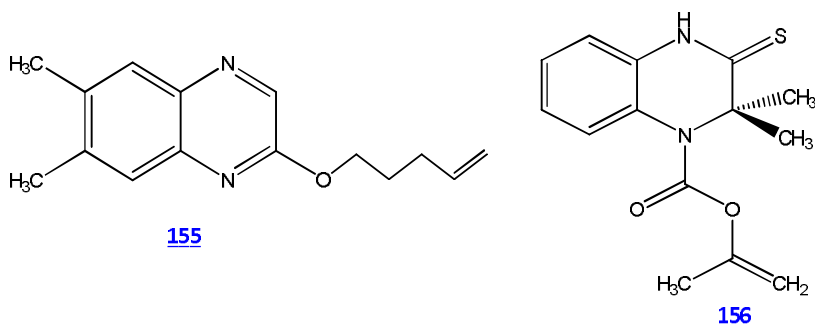


Figure 27. Quinoxalines antiviraux.

Des séries de nouveaux dérivés tricycliques de la quinoxaline, les benzo[g]quinoxaline [157](#) et les dioxolo[4,5-g]quinoxaline [158](#) (Fig. 28) ont été synthétisées par l'équipe de Székelyhidi [40]. Ces molécules sont révélées sélectivement actives sur la *kinase SRPK-1*.

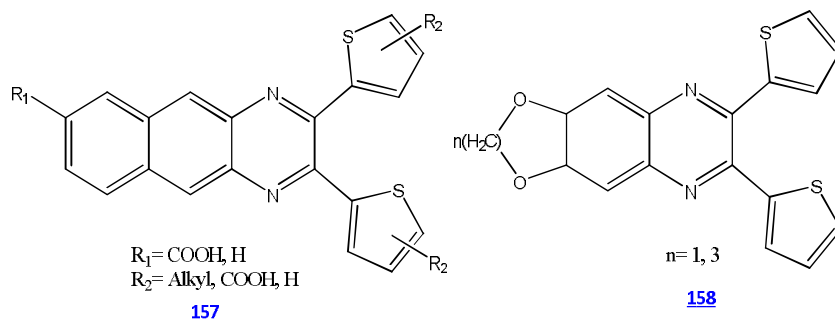


Figure 28. benzo[g]quinoxalines antiviraux.

I.2.4. Activités insecticides.

Le 7-méthylthiolo[b]quinoxaline (*Oxythioquinox*) [159](#) (Fig. 29) est un pesticide commercialisé sous le nom Morestan. Ce produit est parmi les plus puissants insecticides utilisés actuellement [41].

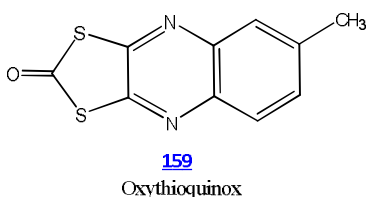


Figure 29. Structure de Morestan

I.2.5. Activités anti-inflammatoires.

De nombreux anti-inflammatoires ont une structure quinoxaliniques. Li et coll. [42] ont évalué l'activité des 6,7-dichloro-*N*-méthylquinoxalin-2-amines (Fig. 30) en faisant varier les substituants *R* et *R'*. Ils ont montré que les composés [160](#) et [161](#) (Fig. 30) constituent une famille des anti-inflammatoires agissant comme des antagonistes non peptidiques de récepteurs de la molécule interleukine-8 (IL-8).

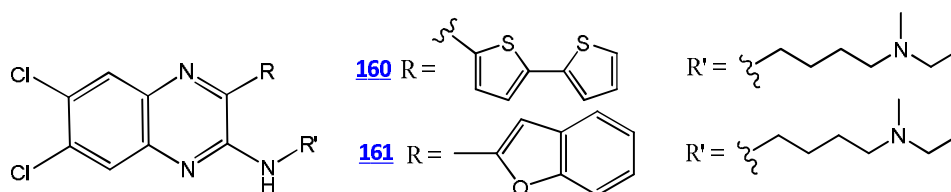


Figure 30. Structure des 6,7-dichloro-*N*-méthylquinoxalin-2-amines.

I.2.6. Activités antiparasitaires.

Les infections parasitaires sont responsables de millions de morts chaque année dans les pays en voie de développement. Parmi les plus meurtrières, la malaria également connue sous le nom de paludisme; elle est responsable d'environ 600000 morts par an.

Certains composés porteurs d'un noyau quinoxaline sont également efficaces vis-à-vis des infections parasitaires. C'est le cas des pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines substitués par un groupement ferrocenyl [162](#) (Fig. 31) qui sont également des agents anti-malariques puissants [43].

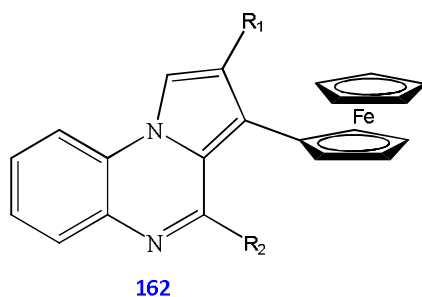


Figure 31. Structure de 2-amino-3-heteroarylquinoxalines.

I.2.7. Activités anticancéreuses.

Lee Heesoon et *coll.* [44] ont synthétisé également des 7-dialkylaminomethylbenzo[*g*]quinoxaline-5,10-dione [163](#) (Fig. 32) à propriétés cytotoxiques *in vitro* sur trois lignées cellulaires humaines.

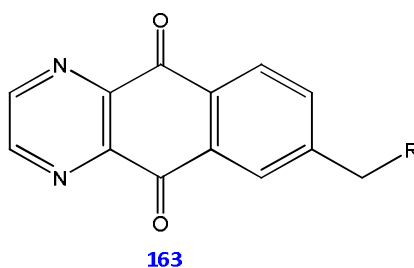


Figure 32. 7-Dialkylaminomethylbenzo[*g*]quinoxaline-5,10-diones.

D'autres structures, dérivés des pyrrolo[1,2-a]quinoxalines [164](#) et [165](#) (Fig. 33), ayant en position 3 l'hydrazide, ont été préparés par Fedora et *coll.* [45]. Ces composés ont également révélé une bonne activité vis-à-vis de cellules cancéreuses.

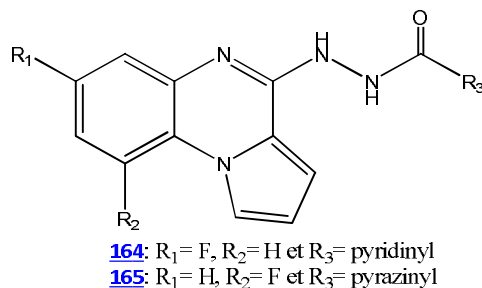


Figure 33. *N*-(7-fluoro-pyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4-yl)hydrazide.

1.2.8. Activités anti-tumorales.

De nombreuses études ont montré l'activité anti-tumorale des composés hétérocycliques et de nombreux dérivés de la quinoxaline ont montré des activités avérées contre plusieurs types de tumeurs [46]. Corona et *coll.* [47] ont montré que la 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5-diméthoxy)phénoxy]-quinoxaline [166](#) (Fig. 34) présente une activité anti-tumorale *in vitro*.

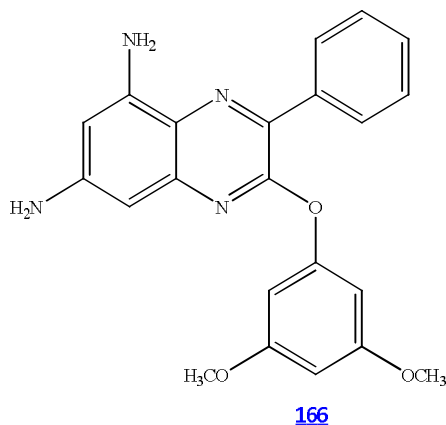


Figure 34. 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5-diméthoxy)phénoxy]quinoxaline

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

II. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

La synthèse et l'étude des quinoxalines a connu un grand développement dû à la mise en évidence de leurs profils pharmacologiques. De même ils se sont avérés d'excellents agents antimicrobiens, anticancéreux et antiviraux, conduisant les chimistes à entreprendre des recherches dans plusieurs domaines pharmaceutiques, thérapeutiques et agrochimiques [1-5].

Vu l'importance biologique que présentent ces molécules, le développement de nouvelles méthodes de synthèse de nouveaux dérivés polyhétérocycliques de la quinoxaline demeure une préoccupation de nombreux chercheurs. Pour cela, l'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse et la réactivité des dérivés thiadiazolo-quinoxalines susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

En poursuivant les travaux de synthèse des cyclosulfamides réalisés dans notre laboratoire, nous rapportons, dans ce qui suit, la préparation d'une série de 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline. Les méthodologies que nous avons choisies ont été inspirées de différents travaux sur la préparation des dérivés quinoxaliniques. Ces méthodes de synthèse mettent en jeu l'action des *ortho*-diamines aromatiques, sur les α -dicarbonyles.

II.1. Préparation des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.

A partir des 1,2,5-thiadiazolidine-3,4(2H)-dione 1,1-dioxydes [97-102](#) nous avons envisagé l'accès aux dérivés 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines correspondants par une réaction de condensation dans les conditions classiques de Bavetsias [48].

En vue de respecter les concepts de la « chimie verte » (chimie environnementale) [49-50], une autre méthode, décrite dans la littérature a retenu notre attention [16]. Cette expérience a été réalisée en jouant sur divers paramètres tels que le temps de réaction, la température et la nature du chauffage sous irradiation micro-ondes, en vue de comparer ces deux méthodologies.

II.1.1. Synthèse classique.

Les 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines [167-169](#) ont été obtenus par une réaction de cyclocondensation qui consiste à mettre en réaction l'*o*-phénylènediamines sur une quantité stœchiométrique de 1,2,5-thiadiazolidine-3,4(2H)-dione 1,1-dioxydes [97](#), [101](#) et [102](#) (chapitre III) dans l'éthanol. La réaction implique la condensation des deux groupes amines de l'*O*-phénylènediamine sur les fonctions carbonyles en C3 et C4 des 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4(2H)-dione 1,1-dioxydes avec élimination de deux molécules d'eau.

Plusieurs conditions expérimentales ont été mises au point pour développer cette réaction, c'est pourquoi nous avons essayé d'adapter les conditions opératoires appropriées. Une première stratégie (conditions classiques) consiste à chauffer à reflux le mélange réactionnel (l'*o*-phénylènediamine et 1,2,5-thiadiazolidine-3,4(2*H*)-dione 1,1-dioxydes) dans l'éthanol en présence de la piperidine. Après 5 h d'agitation, le mélange réactionnel est refroidi et a conduit à un seul produit de structure du dérivé 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes **167-169**.

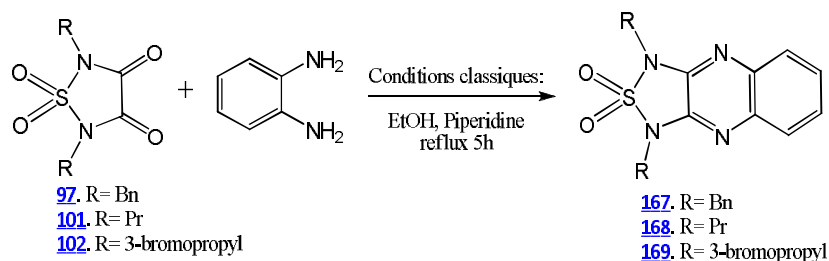


Schéma 36. Synthèse conventionnelle de 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.

Les rendements et les propriétés physiques des dérivé 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes préparés sont rassemblés dans le **Tableau 11**.

Tableau 11. Propriétés physiques des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.

Com	R	Conditions Classiques		Propriétés physiques et spectroscopiques				
		EtOH, Piperidine 110°C, reflux		R _f	T _f °C	[M+H] ⁺	FTR-IR	
		Temps	Rdt %*				SO ₂	C=N
167	<i>Benzyl</i>	5 h	46*	0.36 ^a	> 350	403	1388 1140	1595
168	<i>Propyl</i>	5 h	48*	0.30 ^a		307	1332 1139	1595
169	<i>3-bromopropyl</i>	5 h	42*	0.25 ^a		465	1334 1149	1594

* : Rendement en produit pur

^a : SiO₂, CH₂Cl₂

Dans ces conditions, nous avons obtenu les 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines avec des rendements globaux relativement faibles de l'ordre de 45% (**Tableau 1**). Ces résultats peuvent être expliqués par la stabilité des réactifs et la durée de la réaction (temps de réaction relativement long). En résumé, il apparaît donc que les méthodes classiques de la chimie

organique restent assez problématiques et que l'apparition de nouvelles voies d'accès aux dérivés 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines mérite d'être développé.

A la suite de ces résultats, nous avons essayé d'améliorer cette condensation en diminuant le temps de réaction et augmentant les rendements par réalisation de cette réaction en utilisant deux modes opératoires différents sous irradiation micro-onde [51].

II.1.2. Synthèse assisté par micro-ondes (μO).

II.1.2.1. Principe de l'irradiation micro-ondes (μO).

Depuis quelques années, les fours micro-ondes ont été introduits dans plusieurs domaine de recherche. C'est une méthode alternative d'activation qui répond au précepte de la chimie dite *verte*.

Les micro-ondes ou hyperfréquences est une rigion du spectre électromagnétique situées entre les radiofréquences et les infrarouges (**Fig.7**) [52-53]. Ce domaine spectral s'étend de très faible énergies et des longueurs d'onde λ comprises entre 1mm à 1m. La bande principale utilisé par les fours à microondes aux applications ISM (industrielles, scientifiques, médicales) et domestiques correspond à une fréquence ν de 2450Hz (soit une longueur d'onde λ de 12,2 cm). Cette fréquence n'affecte que les énergies de rotation des molécules pour éviter les interférences avec les télécommunications et les radars.

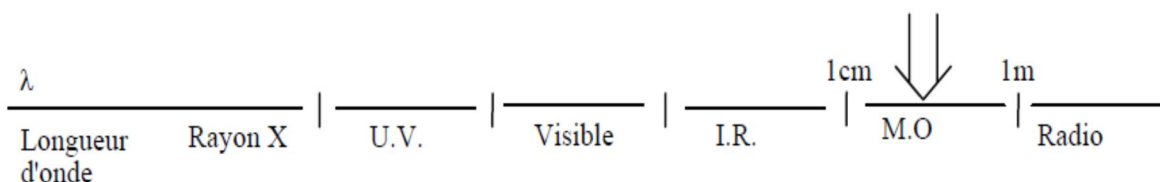


Figure 35. Spectre électromagnétique [54].

Ce mode d'activation non-conventionnel permettrait d'accéléré les réactions (de plusieurs heures à quelques minutes), augmente les rendements et/ou changer la sélectivité et la cinétique des réactions chimiques.

II.1.2.2. Avantage des micro-ondes

L'utilisation de la technologie micro-ondes pour activer les réactions chimiques connaît un grand succès en chimie organique [55]. Les avantages et les intérêts apportés par l'utilisation de cette technologie en synthèse organique sont nombreux.

- 1/ Rapidité (diminution de temps).
- 2/ Amélioration des rendements et la sélectivité des réactions.
- 3/ Transfert rapide et répartition homogène de l'énergie dans le milieu réactionnel.
- 3/ Intérêts économique et écologique (absence de solvant).
- 4/ La pureté et la récupération aisée des produits synthétisés.

Ce mode d'activation par micro-ondes présente plusieurs avantages et nécessite de prendre quelques précautions [56].

II.1.2.3. Méthodes et appareillage

Les fours à micro-ondes sont constitués d'un magnétron (générateur principal), un guide d'ondes et une cavité [51]. Il existe deux principaux modèles de réacteurs, aussi nommé applicateurs, utilisés dans les fours micro-ondes:

Les réacteurs multi-modes utilisés dans les fours domestiques (par exemple, *Milestone MicroSYNTH Labstation*, *AntonParr Synthos 3000*) et les réacteurs monomodes utilisés dans les appareils spécifiquement employés aux laboratoires de synthèse organique (par exemple, *CEM Discover/Voyager*, *BIOTAGE Initiator*).

Les réacteurs multimodes : Ces réacteurs utilisés aux laboratoires pour les réactions à plus grande échelle (multi-grammes), sont composés d'un générateur de rayonnement micro-ondes. Dans ce type de réacteurs, la puissance varie selon la nécessité et les ondes se réfléchissent sur les parois métalliques du four de façon hétérogène ce qui permet une forte agitation des molécules [57].

Les réacteurs monomodes: Ces types de réacteurs ont une cavité plus petite et un magnétron avec une densité d'énergie plus élevée que dans les appareillages multi-modes (30 à 40 fois). Dans ce cas, les rayonnements micro-ondes sont focalisés sur l'échantillon à irradier ce qui permet un chauffage homogène avec une puissance d'irradiation moins importante (0 à 300 W) [54]. De plus, ce type de réacteur permet de réguler la puissance selon les besoins et la température peut être mesurée avec précision [57].

Les synthèses des dérivés 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines sont réalisées à l'aide d'un four monomode *Synthewave*TM 402 – Prolabo.

II.1.2.4. Préparation des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes par micro-onde.

Dans la première stratégie de synthèse, nous avons utilisé la méthodologie classique (catalyseur + chauffage à reflux dans un solvant). L'objectif de notre travail est de développer de nouvelles méthodologies nous permettant l'accès rapide aux dérivés hétérocycliques d'intérêts pharmacologiques. Dans ce cas, deux autres réactions impliquant l'irradiation micro-ondes peuvent être envisagées. Soit la condensation intermoléculaire dans un solvant sous irradiation micro-ondes. Soit l'activation par l'irradiation micro-ondes en milieu sec (sans solvant).

II.1.2.4.1. Synthèse en présence de solvant.

La synthèse de 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines est effectuée selon un mode opératoire décrit dans la littérature [59-60].

La réaction est réalisée dans l'éthanol sous irradiation micro-ondes avec une puissance de 245 Watt et à une température de 110 °C. Les produits thiadiazolo-quinoxalines [167-169](#) sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 70% après 20 min de réaction.

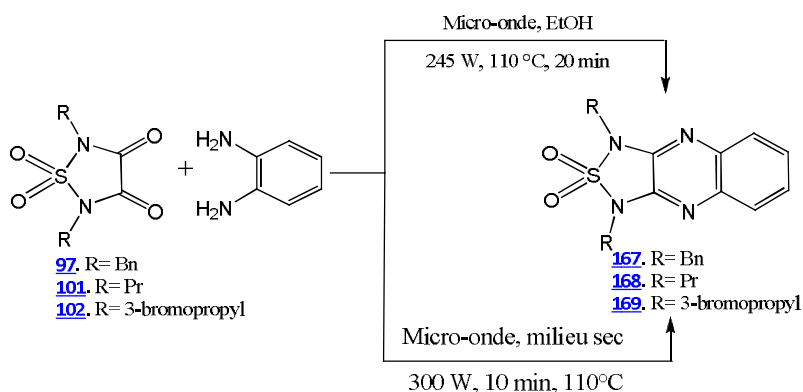


Schéma 37. Synthèse assisté par micro-onde de [1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.

II.1.2.4.2. Synthèse en milieu sec (*sans solvant*).

Avant de comparer les résultats obtenus dans les conditions micro-ondes avec les conditions classiques, nous avons procédé à quelques modifications dans les conditions réactionnelles, notamment l'utilisation du solvant. La synthèse est alors réalisée dans une micro-onde en milieu sec, en chauffant à 110 °C. Après 10 minutes d'agitation dans un four micro-ondes, avec une puissance de 300 W, les produits de condensation [167-169](#) sont obtenus avec de bons

rendements. Ces résultats montrent une nouvelle fois l'intérêt et l'efficacité des micro-ondes dans la synthèse des dérivés [1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.

Tableau 12. Temps et rendements de synthèse assistée par micro-ondes de [1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.

Com	R	Conditions micro-ondes			
		EtOH 245 W, 110 °C		Sans solvant 300 Watt, 110 °C	
		Temps	Rdt %	Temps	Rdt %
167	<i>Benzyl</i>	20 min	68*	10 min	76*
168	<i>Propyl</i>	20 min	70*	10 min	81*
169	<i>3-bromopropyl</i>	20 min	64*	10 min	79*

* : Rendement en produit pur

Ces résultats montrent que les rendements de la réaction sont influencés par la nature du chauffage, l'effet de solvant et la puissance de l'irradiation.

Dans les conditions classiques (réaction effectuée dans l'éthanol en chauffant à 110 °C et en présence de la pipéridine), les 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes [167-169](#) sont obtenus avec des rendements moyens de l'ordre de 45% pour un temps de réaction de 5 heures. Par ailleurs, les conditions micro-ondes en présence de solvant, ont permis la préparation de ces molécules [167-169](#) avec des rendements variant entre 64% et 70% en seulement 20 min (15 fois plus rapide). Dans ce cas, les interactions micro-ondes-réactifs seront influencées par le solvant et les rendements de synthèse seront proches de ceux obtenus par chauffage thermique [57].

Enfin, l'activation par micro-ondes permet la diminution des temps de réactions (gain de temps) et l'amélioration des rendements pour la synthèse des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.

L'usage des micro-ondes prend encore plus d'ampleur lorsque la synthèse est effectuée en milieu sec (sans solvant). Dans ce cas, les réactifs disparaissent complètement après seulement 10 minutes à 300 W et 110 °C (**Tableau 12**). Les composés [167-169](#) sont alors obtenus avec des rendements variant entre 76% et 80% (**Tableau 12**) deux fois supérieurs à ceux obtenus par la méthode conventionnelle.

L'analyse comparative des résultats obtenus montrent que l'activation des réactions par micro-ondes sans solvant conduit à des synthèses propres, à hauts rendements, économiques, transfert

rapide et homogène de chaleur (énergie) dans le milieu réactionnel et la récupération facile des produits de synthèse [60].

Dans cette expérience, l'absence de solvants présente un intérêt économique et écologique, et les rayonnements sont absorbés exclusivement par les réactifs [57].

II.1.2.5. Caractérisation

Les structures des dérivés 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes ont été identifiées grâce à la RMN¹H, RMN¹³C, IR et la spectroscopie de masse. Nous rapportons dans le **Tableau 13** suivant les données spectrales de RMN¹H des produits [167-169](#) :

Tableau 13 : Données spectroscopiques RMN¹H de dérivés 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.

	<i>R</i>	Données spectrales de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) correspondantes	
		<i>Aromatiques</i>	<i>Substituant R</i>
167	<i>Benzyl</i>	7.67-7.70 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar) 7.86-7.90 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar)	4.81 (<i>s</i> , 4H, CH ₂ Ph), 7.34 (<i>s broad</i> , 10H, 2Ph)
168	<i>Propyl</i>	7.66-7.69 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar) 7.85-7.88 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar)	0.99 (<i>t</i> , 6H, 2CH ₃), 1.78 (<i>m</i> , 4H, 2CH ₂), 3.92 (<i>s</i> , 4H, 2CH ₂).
169	<i>3-bromopropyl</i>	7.69-7.72 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar) 7.88-7.91 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar)	2.23 (<i>m</i> , 4H, 2CH ₂), 3.63 (<i>t</i> , 2H, CH ₂), 4.10-4.26 (<i>t</i> , 4H, CH ₂)

Les spectres IR des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes [167-169](#) montrent des bandes d'absorption à 1595 cm⁻¹ attribuables aux groupements imines (C=N). Nous observons dans l'analyse des spectres RMN¹H pour chaque composé (**Tableau 13**), enregistrés dans le chloroforme deutéré, l'apparition de deux signaux relatifs aux noyaux aromatiques sous forme de doublet dédoublé (couplage méta).

Outre l'analyse spectroscopique de RMN¹H, les spectres de masse des produits cycliques pris en mode positif IC, confirment les structures attribuées aux composés 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines par la présence des pics pseudo-moléculaires à 403, 307 et 465 correspondant aux ions quasi-moléculaires [M+H]⁺

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons cité quelques exemples qui justifient l'importance biologique et thérapeutique des dérivés quinoxaliniques. On a également donné une mise au point concernant les méthodes les plus connues pour la synthèse de ces dérivés.

Une série de 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes a été préparée par deux méthodologies différentes à partir des 1,2,5-thiadiazolidine-3,4(2*H*)-dione 1,1-dioxydes et l'*o*-phénylènediamine. L'accès à ces composés a été réalisé en une seule étape, au moyen de la réaction de cyclo-condensation intermoléculaire.

Pour la première méthode, la synthèse est effectuée dans les conditions classiques (EtOH, piperidine, reflux, 5h) et les dérivés thiadiazolo-quinoxalines ont été obtenus avec des rendements moyens.

La seconde voie a également permis d'accéder aux produits cibles en utilisant la technique d'activation par micro-ondes avec solvant et en milieu sec.

Cette méthode efficace, propre, aisément manipulable et facilement reproductible, nous a permis d'obtenir ces composés avec de bons rendements et temps de réaction beaucoup plus court qu'en conditions classiques. Les structures de ces composés ont été élucidées par des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN du proton et du carbone 13). et

Référence bibliographiques:

- [1]. S. S. Nikam, J. J. Cordon, D. F. Ortwine, T. H. Heimbach, A. C. Blackburn, M. G. Vartanian, C. B. Nelson, R. D. Schwarz, P. A. Boxer, M. F. Rafferty. “Design and synthesis of novel quinoxaline-2,3-dione AMPA/GlyN receptor antagonists: Amino acid derivatives”. *J. Med. Chem.*, vol. 42, pp. 2266-2271, **1999**.
- [2]. Y.P. Auberson, S. Bischoff, R. Moretti, M. Schmutz, S. Veenstra. “5-Aminomethylquinoxaline-2, 3-diones. Part I: A novel class of AMPA receptor antagonists”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 8, pp. 65-70, **1998**.
- [3]. D. O'Brien, M. S. Weaver, D. G. Lidzey, D. D. C. Bradley. “Use of poly(phenyl quinoxaline) as an electron transport material in polymer light-emitting diodes”. *Appl. Phys. Lett.*, vol. 69, pp. 881-883, **1996**.
- [4]. A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti. «Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones”. *Mini. Rev. Med. Chem.*, vol. 6, pp. 1179–200, **2006**.
- [5]. C. Deleuze-Masquefa, G. Gerebtzoff, G. Subra, J. R. Fabreguettes, A. Ovens, M. Carraz, M. P. Strub, J. Bompard, P. George, P.A. Bonnet. “Design and synthesis of novel imidazo[1,2- a]quinoxalines as PDE4 inhibitors”. *J. Bioorg. Med. Chem.*, vol. 12, pp. 1129–1139, **2004**.
- [6]. S. A. Kotharkar, D. B. Shinde. “Synthesis of antimicrobial 2,9,10-trisubstituted-6-oxo-7,12-dihydro-chromeno[3,4-b]quinoxalines”. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 16, pp. 6181–6184, **2006**.
- [7]. M. Loriga, M. Fiore, P. Sanna, G. Paglietti. «Quinoxaline chemistry, Part 4 2-(R)-anilinoquinoxalines as non classical antifolate agents. Synthesis, structure elucidation and evaluation of in vitro anticancer activity”. *Il Farmaco*, vol. 50, pp. 289–301, **1995**.
- [8]. A. R. Rees, C. W. Katrizky. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds.; Pergamon: New York, vol. 3, pp. 157–197, **1984**.
- [9]. A. Burguete, E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, R. Villar. “Synthesis and antiinflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogues”. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, pp. 6439–6443, **2007**.
- [10]. Carta, A.; Corona, P.; Loriga, M. “Quinoxaline 1,4-dioxide: A versatile scaffold endowed with manifold activities”. *Curr. Med. Chem.*, vol. 12, pp. 2259–2272, **2005**.
- [11]. D. O'Brien, M. S. Weaver, D. G. Lidzey, D. D. C. Bradley. “Use of poly(phenyl quinoxaline) as an electron transport material in polymer light-emitting diodes”. *Appl. Phys. Lett.*, vol. 69, pp. 881-883, **1996**.

- [12]. Y.P. Auberson, S. Bischoff, R. Moretti, M. Schmutz, S. Veenstra. "5-Aminomethylquinoxaline-2, 3-diones. Part I: A novel class of AMPA receptor antagonists". *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 8, pp. 65-70, **1998**.
- [13]. Brown, D.J. "Quinoxalines: Supplement II in The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Taylor, E.C., Wipf, P., Eds.; JohnWiley and Sons: New Jersey, vol. 61, pp. 20-29, **2004**.
- [14]. Katoh, A.; Yoshida, T.; Ohkanda, J. "Synthesis of quinoxaline derivatives bearing the styryl and phenylethynyl groups and application to a fluorescence derivatization reagent". *Heterocycles*, 52, 911-920, **2000**.
- [15]. K. Burger.; M. Eggersdorfer. « Carboxylgruppen-aktivierte α -funktionelle Carbonsäure-Derivate, I Ein neuer Weg zu N-Pyruvoylaminosäure-methylestern ». *Liebigs. Ann. Chem*, vol. 1979, n°. 10, pp. 1547-1553, **1979**.
- [16]. J. F. W. Keana.; S. M. Kher.; S. X. Cai.; C. M. Dinsmore.; A. G. Glenn.; J. Fuastella.; J.-C. Huang.; V. Ilyin.; Y. Lu.; P. L. Mouser.; R. W. Westward.; E. Weber. "Synthesis and structure-activity relationships of substituted 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-diones: antagonists of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor glycine sites and non-NMDA glutamate receptors". *J. Med. Chem*, vol. 38, n°. 22, pp. 4367-4379, **1995**.
- [17]. Jellal M., Ramli Y., Moussaif A., Kandri Rodi Y., Fifani J., Essassi E.M., Pierrot M. « Réaction de l'o-phénylènediamine avec la 4-arylidène oxazolin-5-one dans le n-butanol ». *J. Soc. Chim. Tun.*, **2005**, vol. 7, 19.
- [18]. Jeffery M. Wallace, Bjoörn C.G. Soöderberg, Joaquín Tamariz, Novruz G. Akhmedov, Mathew T. Hurley. « Palladium-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives ». *Tetrahedron*, vol. 64, pp. 9675–9684, **2008**.
- [19]. Yingjun Xu, Fanhong Wu, Zhiyi Yao, Minmin Zhang and Sheng Jiang. "Synthesis of Quinoxaline 1,4-di-N-Oxide Analogues and Crystal Structure of 2-Carbomethoxy-3-hydroxyquinoxaline-di-N-oxide». *Molecules*, vol. 16, pp. 6894-6901, **2011**.
- [20]. C. Qi.; H. Jiang.; L. Huang.; Z. Chen.; H. Chen. "DABCO-Catalyzed Oxidation of Deoxybenzoins to Benzils with Air and One-Pot Synthesis of Quinoxalines". *Synthesis*, pp.387-396, **2011**.
- [21]. Kondapalli Venkata Gowri Chandra Sekhar, Vajja Sambasiva Rao and Dalip Kumar. "Synthesis of Triazoloquinoxalines as Antitubercular Agents". *Bull. Korean Chem. Soc*, vol. 32, no. 8, pp. 2657-2660, **2011**.

- [22]. M. Suresh, P. Lavanya, D. Sudhakar, K. Vasu, C. Venkata Rao. "Synthesis and biological activity of 8-chloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines». *J. Chem. Pharm. Res*, vol. 2, n°. 1, pp. 497-504, **2010**.
- [23]. Catarzi, D. ; Colotta, V. ; Varano, F. ; Filacchioni, G. ; Martini, C. ; Trincavelli, L. ; Lucacchini, A. « 1,2,4-Triazolo[1,5-a]quinoxaline derivatives: synthesis and biological evaluation as adenosine receptor antagonists ». *Farmaco*, vol. 59, n°. 2, pp. 71-81, **2004**.
- [24]. Benzeid, H. « Synthèse de nouvelles quinoxalines et évaluation de leurs propriétés antitumorales et fluorecentes ». *Thèse de doctorat*, (Faculté des Sciences de Rabat), **2007**.
- [25]. Javad Azizian, Mohammad R. Mohammadizadeh, Shahab Zomorodbakhsh, Ali A. Mohammadi, and Ali R. Karimi. « Microwave-assisted one-pot synthesis of some dicyano- methylene derivatives of indenoquinoxaline and tryptanthrin under solvent free conditions ». *Arkivoc*, pp. 24-30, **2007**.
- [26]. Antonino Lauria.; Annalisa Guarcello.; Gaetano Dattolo. ; Anna Maria Almerico. "Bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines of pharmaceutical interest from 1,3-dipolar cycloaddition". *Tetrahedron. Lett*, vol. 49, pp. 1847–1850, **2008**.
- [27]. Mohammed Boutayeb, Soufiane El Imadi, Mohammed Benchidmi, El Mokhtar Essassi, Nour-Eddine Es-Safi, Lahcen El Ammari. "Synthesis of New Pyrazolo[1.5.4-de]quinoxalines". *Synth. Commun*, vol. 40, n°. 14, **2010**.
- [28]. Zhigang Xu, Justin Dietrich, Arthur Y. Shaw, Christopher Hulme. "Two step syntheses of fused quinoxaline-benzodiazepines and bis-benzodiazepines". *Tetrahedron. Lett*, vol. 51, n°.34, pp. 4566–4569, **2010**.
- [29]. B. Prasanna.; B. Srinivas.; Y. Jagnadham.; Sumangala, Rao. "An Efficient Synthesis of Thiazolo and Thiadiazolo Quinoxaline Derivatives in Ionic Liquid". *E-Journal of Chemistry*, vol. 9, n°.2, 893-898, **2012**
- [30]. Laurent BOUFFIER. "Synthèse d'hétérocycles azotes derives d'acridine et étude de leur interaction avec l'ADN". *Thèse de Doctorat*, Université Josef Fourier, p. 15, **2005**.
- [31]. A. R. English, C. M. Dunegan. "Quinoxaline-1,4-di-N-oxides. I. Inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in *Escherichia coli* by 2,3-dihydromethylquinoxaline-1,4-di-N-oxide". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, vol. 133, pp. 398-400, **1970**.
- [32]. W. Suter, A. Rosselet, F. Knusel. "Mode of action of quindoxin and substituted quinoxalinedi-Noxides on *Escherichia coli*". *Antimicrob. Agents. Chemother*, vol. 13, pp. 770-783, **1978**.

- [33]. Nasr, M.; Nasr, A. "Synthesis and antibacterial activity of fused 1, 2, 4-triazolo[4, 3-a]quinoxaline and oxopyrimido[2', 1':5, 1]-1, 2, 4-triazolo[4, 3-a]quinoxaline derivatives". *Arch. Pharm*, vol. 335, n. 8, pp. 389-394, **2002**.
- [34]. A.K. Salman, Kishwar S, K Zaheer . "Synthesis, characterization and in vitro antibacterial activity of new steroidal thiazolo quinoxalines". *Eur. J. Med. Chem*, vol. 42, pp. 103-108, **2007**.
- [35]. Xu, H.; Fan, L. L. "Synthesis and antifungal activities of novel 5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline derivatives". *Eur. J. Med. Chem*, vol. 46n n°. 5, pp. 1919-1925, **2011**.
- [36]. Rübsamen-Waigmann, H.; Huguenel, E.; Shah, A.; Paessens, A.; Ruoff, H.-J.; Briesen, H V.; Immelmann, A.; Dietrich, U.; Wainberg, M. A. "Resistance mutations selected in vivo under therapy with anti-HIV drug HBY 097 differ from resistance pattern selected in vitro". *Antivir. Res*, vol. 42, n°.1, pp. 15-24, **1999**.
- [37]. Patel, M.; McHugh, R. J.; Cordova, C. B.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor G. L.; Rodgers, J. D. "Synthesis and evaluation of quinoxalinones as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors". *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 10, n°.15, pp. 1729-1731, **2000**.
- [38]. Ali, I. A. I.; Al-Masoudi, I. A.; Hassan, H. Gh.; Al-Masoudi, N. A. "Synthesis and anti-HIV activity of new homo acyclic nucleosides, 1-(pent-4-ethyl)quinoxalin-2-ones and 2-(pent-4-enyloxy)quinoxalines". *Chem. Heterocycl. Comp*, vol. 43, pp. 1052-1059, **2007**.
- [39]. Kleim, J. P.; Bender, R.; Billhardt, U. M.; Meichsner, C.; Riess, G.; Rösner, M.; Winkler, I.; Paessens, A. "Activity of a novel quinoxaline derivative against human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and viral replication". *Antimicrob. Agents.Chemother*, vol. 37, pp. 1659-1664, **1993**.
- [40]. Székelyhidi, Z.; Pató, J.; Wączek, F.; Bánhegyi, P.; Hegymegi-Barakonyi, B.; Erős, D.; Mészáros, G.; Hollósy, F.; Hafenbradl, D.; Obert, S.; Klebl, B.; Kéri, G.; Orfi, L. "Synthesis of selective SRPK-1 inhibitors: novel tricyclic quinoxaline derivatives". *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 15, n°.13, pp. 3241-3246, **2005**.
- [41]. (a). Harding W.C. "Pesticide profiles, part F", *Univ. Maryland, Coop. Ext. Serv. Bull.*, **1979**, 267, 30. (b). Thomson W. T. "Agricultural chemicals" - book 1, Revised ed. Thomson Publ., Indianapolis, IN, **1976**, 232. (c). Meister R. T., Berg G. L., Sine C., Meister S., Poplyk J. "Farm Chemicals Handbook". **1984**, 70. (d). Worthing C. R. "The Pesticide Manual: A World Compendium", 7e édition. British Crop Protection Council, **1983**, 7, 695.
- [42]. Li J. J., Carson K. G., Trivedi B. K., Yue W. S., Ye Q., Glynn R. A., Miller S. R., Connor D.T., Roth B. D., Luly J. R., Low J. E., Heilig D. J., Yang W., Qin S., Hunt S.

- “Synthesis and structure-activity relationship of 2-amino-3-heteroaryl-quinoxalines as non-peptide, small-molecule antagonists for interleukin-8 receptor”. *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 11, 3777-3790, **2003**.
- [43]. Guillon, J.; Mouray, E. ; Moreau, S.; Mullié, C.; Forfar, I. ; Desplat, V.; Belisle-Fabre, S.; Pinaud, N.; Ravanello, F.; Le-Naour, A.; Léger, J. M. ; Gosmann, G. ; Jarry, C. ; Déléris, G. ; Sonnet, P. ; Grellier, P. «*New ferrocenic pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives: Synthesis, and in vitro antimalarial activity – Part II*”. *Eur. J. Med. Chem.* vol. 46, n°. 6, pp. 2310–2326, **2011**.
- [44]. Lee Heesoon, Cho Sungmoon, Namgoong Kwon, Jung Kyung Jae-Kyung, Cho sook Jung, Yang Il Sung. “Synthesis and in vitro evaluation of 7-dialkylaminomethylbenzo[g]quinoxaline-5,10-diones”. *Bioorg & Med. Chem.*, vol. 14, pp. 1235-1237, **2004**.
- [45]. G. Fedora, A. Francesca, G.D. Osvaldo, B. Antonella, G. Antonio, N. Nouri. “Synthesis and antitumor activities of a series of novel quinoxalinhydrazides”. *Bioorg & Med. Chem.* **2007**, 15, pp. 288-294.
- [46]. Diana, P.; Martorana, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Dall'acqua, F.; Salvador, A.; Vedaldi, D.; Basso, G.; Viola, G. “Isoindolo[2,1-a]quinoxaline derivatives, novel potent antitumor agents with dual inhibition of tubulin polymerization and topoisomerase I”. *J. Med. Chem.* Vol. 51, n°.8, pp. 2387-2399, **2008**.
- [47]. Corona, P.; Carta, A.; Loriga, M.; Vitale, G.; Paglietti, G. “Synthesis and in vitro antitumor activity of new quinoxaline derivatives”. *Eur. J. Med. Chem.* vol. 44, no.4, pp. 1579-1591, **2009**.
- [48]. Bavetsias, V. “A facile route to quinazolin-4(3H)-ones functionalised at the 2-position”. *Synth. Commun.*, 28, 4547-4559, **1998**.
- [49]. Ryoji Noyori. “Pursuing practical elegance in chemical synthesis”. *Chem. Comm.*, vol. 14, pp. 1807-1811, **2005**.
- [50]. Strauss, C. R. “Applications of Microwaves for Environmentally Benign Organic Chemistry”, in *Handbook of Green Chemistry and Technology* (eds J. H. Clark and D. Macquarrie), Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, **2007**.
- [51]. Caddick, S. “Microwave-Assisted organic-reactions”. *Tetrahedron*, vol. 51, n°. 38, pp. 10403-10432, **1995**.
- [52]. *Industrial Microwave Heating*. A.C. Metaxas, R.J. Meredith, Peter Peregrinus Ltd., London, **1983**.

- [53]. *Foundations and Industrial Applications of Microwaves and Radio Frequency Fields*. G. Roussy.; J. A. Pearce, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **1995**.
- [54]. Rodrigue Leuma Yona, « *Etude des interactions des dérivés de la Thioflavine T avec les agrégats amyloïdes* » Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 283 pages, **2009**.
- [55]. Perreux, L.; Loupy, A. “*Microwaves in Organic Chemistry*”, Loupy, A. Wiley VCH, **2002**.
- [56]. Kappe, C. O.; Stadler, A. “*Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*”, Wiley VCH, **2005**.
- [57]. Joly, Nicolas. « *Synthèse et caractérisation de nouveaux films plastiques obtenus par acylation et réticulation de la cellulose* ». Thèse de doctorat, Limoges, Université de Limoges, 166 pages, **2003**.
- [58]. Krishnakumar, B.; Swaminathan, M.A. “*Recyclable and highly effective sulfated TiO₂-P25 for the synthesis of quinoxaline and dipyrrophenazine derivatives at room temperature*”. *J. Organomet. Chem*, vol. 695, pp. 2572–2577, **2010**.
- [59]. J. Jesús Morales-Castellanos.; Karina Ramírez-Hernández. ; Nancy S. Gómez-Flores.; Oscar R. Rodas-Suárez.; Javier Peralta-Cruz. “*Microwave-assisted Solvent-free Synthesis and in Vitro Antibacterial Screening of Quinoxalines and Pyrido[2,3b]pyrazines*”. *Molecules*, vol. 17, pp. 5164-5176, **2012**.
- [60]. Moha OUTIRITE. *Thèse de Doctorat*, Univ-Lille 1, 139 p, **2008**.

***C*ONCLUSION *G*ENERALE
ET *P*ERSPECTIVES**

Combinant les travaux déjà réalisés par notre équipe et l'intérêt biologique grandissant porté aux cyclosulfamides et analogues polyhétérocycliques, l'objectif des travaux présentés dans ce mémoire était de synthétiser les 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines et 1,2,5-thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline 2,2-dioxydes selon une séquence réactionnelle originale, facilement reproductible et aisément manipulable.

Au cours du **Chapitre 1**, nous nous sommes intéressés en premier lieu à souligner l'importance thérapeutique des cyclosulfamides en générale et les dérivés fusionnés en particulier (benzothiadiazépines et benzothiadiazines). Nous avons rappelé le large éventail d'applications pharmacologiques des différents noyaux hétérocycliques étudiés et mis en évidence la place importante qu'occupent ces molécules dans différentes thérapies.

Au cours du **Chapitre 2**, nous avons présenté nos travaux de synthèse et l'élucidation structurale de nouveaux benzothiadiazépines fusionnées. La stratégie de synthèse des différents composés est basée sur l'utilisation de l'isocyanate de chlorosulfonyle et le chlorure de sulfuryle dans l'insertion du motif sulfamide.

Une première partie de ce chapitre, nous a permis de faire un rappel bibliographique sur la synthèse et la réactivité des benzothiadiazépines et leurs analogues benzothiadiazines. Cette partie présente les différentes applications possibles de l'isocyanate de chlorosulfonyle en synthèse hétérocyclique et nous a permis de rappeler l'importance du caractère polyfonctionnel de ce réactif dans les réactions d'addition, de substitution et de cycloaddition.

Dans une deuxième partie du chapitre II, nous avons préparé les précurseurs *N,N'*-bissulfamides et carboxylsulfamides issus de l'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle et le chlorure de sulfuryle par les amines, aminoacides et les diamines. Ces intermédiaires ont été ensuite utilisés comme précurseurs dans la synthèse de diverses structures hétérocycliques, pouvant servir de charpentes de base d'un bon nombre de produits biologiquement actifs.

Nous avons préparé les 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione 1,1-dioxydes, 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazine-3,5-dione 1,1-dioxydes et 1,2,4,5-tetrahydrobenz[*d*][1,2,7]thiadiazépine-1,5-dione 3,3-dioxydes par double acylation régiospécifique des *N,N'*-bissulfamides par le dichlorure d'oxalyle, le dichlorure de malonyle et le dichlorure d'*o*-phtaloyle. Nous avons étudié la réactivité des carboxylsulfamides vis-à-vis des dérivés 1,2-bis(bromométhyl)benzene. La cyclocondensation classique est observée par la formation de *N*(*Boc*),*N'*-alkyl-benzothiadiazépine 3,3-dioxydes avec de bon rendements.

Nous avons également étudié la réactivité des carboxylsulfamides et les *N,N'*-bisulfamide vis-à-vis du 1,2,4,5-tétrakisbromométhylbenzène. La double cyclo-condensation intermoléculaire donne naissance à des structures 1,2,7-thiadiazépino[5,4-*f*]benzo[*d*][1,2,7]thiadiazépines originales en une seule étape. Dans le cas des carboxylsulfamides, la réaction conduit à un mélange d'isomères symétrique et dissymétrique, n'étant pas totalement séparables par chromatographie et recristallisation fractionnée mais facilement identifiables par RMN ¹H.

Le **Chapitre 3** nous a permis de présenter dans une première partie, les principales méthodes de construction du noyau quinoxaline et ces dérivés polyhétérocycliques rapportées dans la littérature, dont le précurseur est dans la plupart des cas un dérivé dicarboxylé et une orthodiamine aromatique. Ainsi, nous avons rappelé l'importance des quinoxalines en chimie médicinale et leurs indications thérapeutiques en tant qu'agents antimicrobiens, anticancéreux, anti-inflammatoires, antiviraux et inhibiteurs d'enzymes.

Dans la deuxième partie, après un rappel sur l'utilisation de la méthodologie micro-ondes, nous avons rapporté la synthèse des molécules cibles, les 1,2,5-thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline 2,2-dioxydes, par action de l'*o*-phénylènediamine sur les 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione 1,1-dioxydes dans les conditions classique (chauffage au reflux catalysé dans un solvant) et dans des proportions distinctes. Au cours de cette étude, nous avons pu mettre au point un nouveau protocole opératoire pour la synthèse des composé 1,2,5-thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline 2,2-dioxydes en améliorant ainsi le rendement et le temps de la réaction sous irradiation micro-ondes.

Perspectives

Nous avons pu préparer une nouvelle famille de cyclosulfamides fusionnés. La méthode utilisée peut être étendue à d'autres dérivés, d'une part, et d'autre part, les intermédiaires obtenus peuvent être le siège d'une multitude de transformations chimiques qui permettent d'accéder rapidement à une large gamme de structures chimiques potentiellement actives.

Les molécules que nous avons préparées présentent deux pôles d'intérêts. Ils sont, comme tous les polyhétérocycles susceptibles d'avoir des propriétés biologiques intéressantes et ils offrent des possibilités réactionnelles supplémentaires grâce à la présence des groupements azotés protégés. L'élimination des groupements protecteurs permet de créer des centres actifs pouvant réagir comme nucléophiles après déprotection. Les tests biologiques (*in vivo* et *in vitro*) et l'évaluation réactive des produits synthétisés sont en cours de réalisation.

CHAPITRE IV

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS GENERALES**1. Solvants et Produits**

Les composés organiques de départ disponibles commercialement (Aldrich, Acros organics) sont utilisés tels que reçus sans purification additionnelle. Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon, à moins d'avis contraire.

Les solvants de réaction sont préalablement séchés et distillés selon les méthodes usuelles.

L'avancement des réactions et la pureté des produits ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM) de silice sur aluminium (plaques commerciales Merck Kieselgel 60 F254, épaisseur de silice 0,2 mm) et révélées sous rayonnement UV à 254 nm.

La séparation des produits a été effectuée soit par chromatographie flash sur colonne de gel de silice, soit par recristallisation ou précipitation.

2. Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du ^{13}C

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été enregistrés respectivement à (300 ou 400) et 75 MHz sur des spectromètres (*Bruker Avance* 300 MHz ou *Bruker AMX* 400 MHz) à température ambiante. Les déplacements chimiques (δ) sont rapportés en parties par million (ppm) par rapport au signal du Me_4Si pris comme référence interne.

La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes:

s: singlet, *d*: doublet, *dd*: double dédoublé, *t*: triplet, *q*: quadruplet, *m*: multiplet....etc. Les constantes de couplage *J* (valeurs absolues) sont exprimées en Hertz (Hz). Le logiciel SpinWorks 3.0 a été utilisé pour traiter les spectres obtenus.

3. Spectrométrie de masse

Les spectres de Masse ont été enregistrés sur un appareil HP 5989A MS, à 70 eV pour les spectres IE et avec du méthane comme gaz réactif pour les spectres IC. Les spectres ESI masse ont été obtenus sur Mariner (TOF ESI) et API 365 (ESI 3Q) spectromètres de masse avec du méthanol comme un jet de solvant.

4. Spectre Infrarouge

Les spectres Infrarouge sont réalisés à l'aide du spectrophotomètre à transformée de Fourier (Bruker Vector 22) à partir d'échantillons dispersés dans une matrice de bromure de potassium. Les fréquences caractéristiques sont repérées par leur nombre d'onde exprimé en cm^{-1} .

5. Point de fusion

Les points de fusion (non corrigées) ont été déterminés en utilisant un Thermovar Reichert ou Electrothermal 9200 appareil. Toutes les réactions ont été effectuées dans un tube en verre de 10 mL scellé avec un bouchon de téflon.

6. Réacteur micro-ondes

Les expériences sous irradiation micro-ondes sont effectuées sur un appareil monomode SynthewaveTM 402 – Prolabo.

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE II
--

I. PREPARATION DES *N,N'*-BISSULFAMIDES :**I.1. *N,N'*-bissulfamides dérivés d'amines:**

Dans un ballon de 250 mL émergé dans un bain de glace surmonté d'une ampoule à brome, une solution de chlorure de sulfuryle (1 équiv, 0.135 g) dans 20 mL de dichlorométhane est additionnée lentement à 0°C à une solution d'amine primaire correspondante (4-6 éq., 4-6 mmol) dans 50 mL CH₂Cl₂. Le ballon est agité à température ambiante pendant 24 heures.

Lorsque les produits de départ sont totalement consommés, le mélange réactionnel est lavée par une solution de NaHCO₃ 1M (2 x 20 mL), de l'eau (2 x 30 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium (Na₂SO₄) anhydre. Après évaporation du solvant sous pression réduite, les *N,N'*-bissulfamides issus de cette réaction sont recueillis directement par filtration ou par purification sur colonne de gel de silice éluée par le mélange CH₂Cl₂-MeOH dans les proportions 95:5. Les sulfamides ont été obtenus sous forme des solides blancs dont la pureté à été vérifiée par CCM.

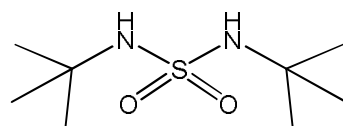
***N,N'*-di-tert-Butylsulfamide: [69](#)**Formule Chimique: C₈H₂₀N₂O₂S

Mm = 208,32

Poudre Blanche: 60%

R_f = 0.62 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:5)]T_f °C = 140 - 142

Masse LRMS (IC)

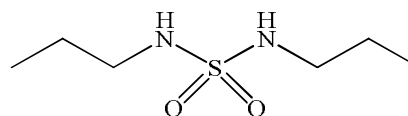
IR(KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (CDCl₃, δppm)209 [M+H]⁺, 1513303(NH), 1368 et 1131 (SO₂)1.35 (s, 18H, *t*Bu), 4.27 (s, 2H, NH).***N,N'*-dipropylsulfamide : [70](#)**Formule Chimique: C₆H₁₆N₂O₂S

Mm = 180,27

Poudre Blanche: 60%

R_f = 0.45 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:5)]T_f °C = 64-65

Masse LRMS (IC)

181 [M+H]⁺

IR(KBr, ν cm^{-1})	3280 (NH), 1333 et 1150 (SO_2)
RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ ppm)	0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, CH ₃), 1.57 (sext, $J=J'=7.1$ Hz, 4H, β -CH ₂), 2.99 (q, 4H, α -CH ₂), 4.27 (t broad, 2H, NH).
RMN ¹³ C(CDCl ₃ , δ ppm)	11.26 (γ -C), 22.89 (β -C), 44.95 (α -C).

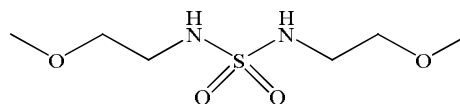
***N,N'*-di(2-méthoxy)éthylsulfamide: 71**Formule Chimique: C₆H₁₆N₂O₄S

Mm = 212,27

Huile: Yield= 61%

R_f= 0.36 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:5)]

Masse LRMS (IC)

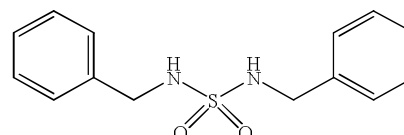
IR(KBr, ν cm^{-1})RMN¹H(CDCl₃, δ ppm)RMN¹³C(CDCl₃, δ ppm)213 [M+H]⁺3279 (NH), 1316 et 1147 (SO_2).3.22(q, 4H, α -CH₂), 3.36 (s, 6H, CH₃), 3.52 (m, 4H, β -CH₂), 5.28 (t, 2H, NH)42.67 (α -C), 58.57 (CH₃), 70.93 (β -C).***N,N'*-dibenzylsulfamide: 72**Formule Chimique: C₁₄H₁₆N₂O₂S

Mm = 276,09

Poudre Blanche: 59%

R_f=0.37 (SiO₂, CH₂Cl₂)T_f °C = 182-184 °C

Masse LRMS (IC)

IR(KBr, ν cm^{-1})RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)277 [M+H]⁺, 199, 913270 (NH), 3034 (CH-Ar), 1350 et 1143 (SO_2).4.17 (d, 4H, CH₂), 4.37 (t large, 2H, NH), 7.28-7.34 (m, 10H, Ar-H).

***N,N'*-dicyclohexylsulfamide: [73](#)**Formule Chimique: C₁₂H₂₄N₂O₂S

Mm = 260,40

Poudre Blanche: 66%

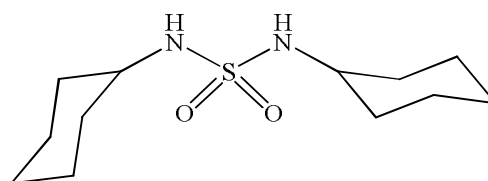
R_f = 0.38 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:05)]T_f °C = 154 - 155

Masse LRMS (IC)

261, 179, 83.

IR(KBr, ν cm⁻¹)3283(NH); 1337 et 1138 (SO₂)RMN¹H (CDCl₃, δppm)4.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, NH); 3.16 (m, 2H, CH);
1.12-2.01(m, 20H, 2(CH₂)₅).RMN¹³C (CDCl₃, δppm)

52.63 (α-C), 34.01 (β-C), 25.27 (δ=C), 24.78(γ-C)

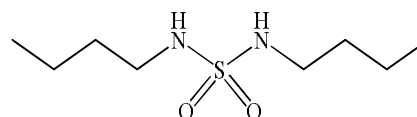
***N,N'*-dibutylsulfamide: [74](#)**Formule Chimique: C₈H₂₀N₂O₂S

Mm = 208,32

Poudre Blanche: 58%

R_f = 0.36 (SiO₂, CH₂Cl₂)T_f °C = 126 - 127 °C

Masse LRMS (IC)

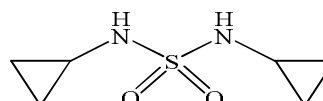
209 [M+H]⁺IR(KBr, ν cm⁻¹)3281 (NH), 1314 et 1145 (SO₂)RMN¹H (CDCl₃, δppm)4.33 (t broad, 2H, NH), 3.04 (m, 4H, α-CH₂),
1.54 (m, 4H, β-CH₂), 1.38 (m, 4H, γ-CH₂), 0.93
(t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₃)RMN¹³C (CDCl₃, δppm)43.2 (α-C), 31.7 (β-C), 20.11 (γ-C), 13.88 (CH₃).***N,N'*-dicyclopropylsulfamide: [75](#)**Formule Chimique: C₆H₁₂N₂O₂S

Mm = 176,24

Poudre Blanche: 52%

R_f = 0.36 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:05)]T_f °C = 147 - 149

Masse LRMS (IC)

177 [M+H]⁺

IR(KBr, ν cm^{-1})	3271(NH);1316 et 1142 (SO_2)
RMN ¹ H (CDCl ₃ , δ ppm)	5.01 (s, 2H, NH); 1.98 (m, 2H, α -CH); 0.71 (m, 8H, β -CH ₂).
RMN ¹³ C (CDCl ₃ , δ ppm)	24.15 (α -C), 6.02 (β -C)

I.2. *N,N'*-bissulfamides dérivés d'amoesters et bromosalkylamines chlorhydrates:

Dans un bicol de 250 mL émergé dans un bain de glace et sous atmosphère d'argon, deux équivalents d'amoester chlorhydrate (2équiv, 15,56 mmol) ou de bromosalkylamine chlorhydrate sont introduits puis 85 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés. 4 équivalents de TEA (44.5 mmol) dans le DCM sont ajoutés goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. Après 15 mn d'agitation à température ambiante, un équivalent de chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂) dans le même solvant est ajouté pendant 45 mn. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 3 heures. Le solvant est concentré à 15 ml sous pression réduite puis 150 mL d'EtOAc sont ajoutés. La solution est lavée par une solution de NaHSO₄ 10% (2 x), une solution aqueuse de NaHCO₃ puis séchée sur MgSO₄. Après filtration, le solvant est évaporé sous vide puis le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (CH₂C₂ / MeOH 95:5) ou (Hexane/EtOAc 1:1,) pour donner le *N,N'*-bissulfamide sous forme de solides blancs.

N,N'-di(2-bromoethyl)sulfamide: [76](#)

Formule Chimique: C₄H₁₀Br₂N₂O₂S

Mm = 310,01

Poudre Blanche: 69 %

R_f= 0.60 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:05)]

T_f °C = 73-75

Masse LRMS (CI)

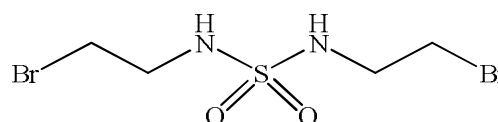
311 [M+H]⁺.

IR(KBr, ν cm^{-1})

3307 (NH), 1135 et 1353 SO₂.

RMN¹H (CDCl₃, δ ppm)

4.76 (t, 2H, NH), 3.54 (t, 4H, CH₂Br), 3.51 (q, 4H, CH₂N),



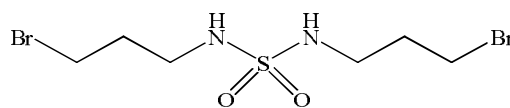
***N,N'*-di(3-bromopropyl)sulfamide: [77](#)**Formule Chimique: C₆H₁₄Br₂N₂O₂S

Mm = 338,06

Poudre Blanche: 73%

R_f = 0.58 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:05)]T_f °C = 72 - 74

Masse LRMS (IC)

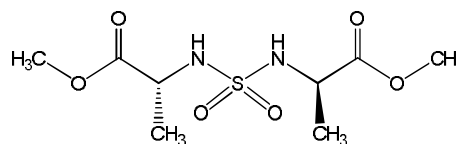
IR(KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (CDCl₃, δppm)339 [M+H]⁺, 257, 231, 138.3286 (NH), 1133 et 1351 SO₂.2.13 (t, 4H, β-CH₂), 3.26 (q, 4H, α-CH₂), 3.51 (t, 4H, γ-CH₂), 4.39 (t, 2H, NH).***N,N'*-Sulfonyl bis-L-alanine diméthylester: [78](#)**Formule Chimique: C₈H₁₆N₂O₆S

Mm = 268,29

Poudre Blanche: 50 %

R_f = 0.40 [SiO₂, hexane/EtOAc 2 :1]T_f °C = 90 - 92

Masse LRMS (IC)

IR(KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (CDCl₃, δppm)269 [M+H]⁺3273 (NH), 1734 (C=O), 1353 et 1137 (SO₂)

5.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.09 (dq, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 6H)

RMN¹³C (CDCl₃, δppm)

173.7, 52.7, 51.8, 19.2

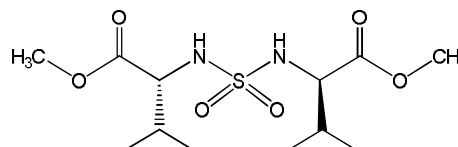
***N,N'*-Sulfonyl bis-L-valine diméthylester: [79](#)**Formule Chimique: C₁₂H₂₄N₂O₆S

Mm = 324,39

Poudre Blanche: 80%

R_f = 0.58 [SiO₂, n-hexane/AcOEt (2:1)]T_f °C = 75-77

Masse LRMS (IC)

IR(KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (CDCl₃, δppm)325 [M+H]⁺3317 (NH), 1737 (C=O); 1355 et 1137 (SO₂)

5.01 (d, J = 9.6 Hz, 2H, NH); 3.88 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz,

2H, CHN); 3.77 (s, 6H, 2CH₃); 2.18-2.10 (m, 2H, CH);
0.90 (d, J= 6.9Hz, 12H, 4CH₃)

***N,N'*-Sulfonyl bis-L-phénylalanine diméthylester: [80](#)**

Formule Chimique: C₂₀H₂₄N₂O₆S

Mm = 420,48

Poudre Blanche: 73 %

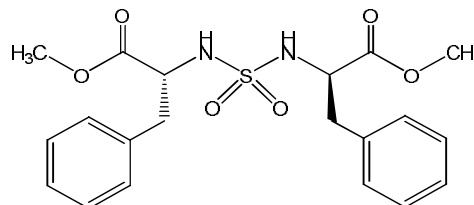
R_f = 0.42 [SiO₂, n-hexane/AcOEt (2:1)]

T_f °C = 127-129.

Masse LRMS (CI)

IR(KBr, ν cm⁻¹)

RMN¹H (CDCl₃, δppm)



421 [M+H]⁺.

3480 (NH), 1752 (C=O); 1357 et 1163 (SO₂).

2.95 (d, 4H, 2CH₂Ph); 3.70 (s, 6H, 2CH₃); 4.20 (m, 2H, 2CH), 4.85 (d, 2H, 2NH); 7.00-7.30 (m, 10H, Har).

***N,N'*-Sulfonyl bis-glycine diéthylester: [81](#)**

Formule Chimique: C₆H₁₂N₂O₆S

Mm = 240,23

Poudre Blanche: 66%

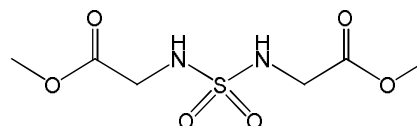
R_f = 0.48 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:05)]

T_f °C = 64 - 65

Masse LRMS (IC)

IR(KBr, ν cm⁻¹)

RMN¹H (CDCl₃, δppm)



241 [M+H]⁺, 181, 90

1737 (C=O); 1345 et 1161 (SO₂)

5.31 (t, 2H, NH); 3.91 (d, 4H, 2CH₂); 3.77 (s, 6H, 2CH₃).

II. PREPARATION DES CARBOXYLSULFAMIDES

Mode opératoire générale « Carbamoylation – Sulfamoylation »

A une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle dans du dichlorométhane anhydre placée dans un ballon à fond rond émergé dans un bain de glace, est ajouté goutte à goutte d'une quantité équimolaire de *tert*-Butanol dans le même solvant à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. Après une demi-heure d'agitation à la même température, le mélange réactionnel (carbamate de chlorosulfonyle) issu de cette première étape est transvasé dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionné goutte à goutte sur une quantité équivalente d'une amine, d'un aminoester hydrochloride, d'une amine ou d'un dérivé de diamine dans du CH₂Cl₂ anhydre et placé dans un ballon bicol émergé dans un bain de glace. Un à deux équivalents de triéthylamine (TEA) dans le même solvant est rajouté en même temps que le carbamate dans le ballon à l'aide d'une deuxième ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par CCM et les produits sont révélés par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage à 110 °C. Le ballon est retiré du bain et la réaction est abandonnée sous agitation à température ambiante. La réaction est complète en 1h. Le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé avec une solution d'HCl 0,1 N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre (Na₂SO₄). Après évaporation du solvant sous vide, les carboxylsulfamides sont recueilli directement ou par purification sur colonne de gel de silice éluée par CH₂Cl₂ – MeOH (95-5).

II.1. Carboxylsulfamides dérivés d'amines :

[*N-tert-butyloxycarbonyl, N'-benzyl*]-sulfamide: [82](#)

Formule Chimique: C₁₂H₁₈N₂O₄S

Mm = 286,35

Poudre Blanche: 82 %

R_f = 0.48 (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:05)

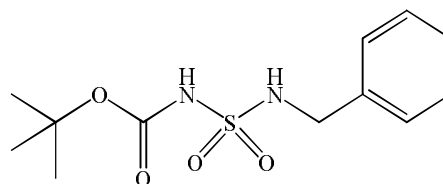
T_f °C = 111-113

Masse HRMS ESI⁺

IR(KBr, ν cm⁻¹)

RMN¹H(CDCl₃, δppm)

RMN¹³C(CDCl₃, δppm)



m/z: 309 [M+Na]⁺.

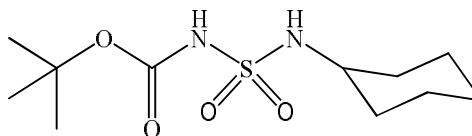
3298 (NH); 1708 (C=O); 1355 et 1150 (SO₂).

7.25 (m, 6H, NHBoc + Ar-H); 5.45 (t, 1H, NHBn); 4.25 (d, 2H, CH₂Bn); 1.45 (s, 9H, tBu).

[N-tert-butyloxycarbonyl, N'-cyclohexyl]-sulfamide: 83Formule Chimique: C₁₁H₂₂N₂O₄S

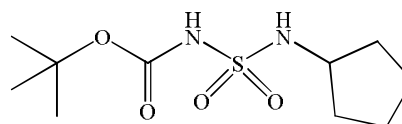
Mm = 278,37

Poudre Blanche: 83%

Masse HRMS ESI⁺m/z: 301 [M+Na]⁺.IR(KBr, ν cm⁻¹)3271 (NH) ; 1698 (C=O) ; 1343 et 1137 (SO₂)RMN¹H(CDCl₃, δppm)7.80 (large, 1H, NH_{Boc}); 5.80 (d, 1H, NHCy_h); 4.05 (m, 1H, CH); 1.88 (m, 4H, 2CH₂); 1.48 (s, 9H, tBu); 1.05 (m, 4H, 2CH₂).**[N-tert-butoxycarbonyl, N'-cyclopentyl]-sulfamide: 84**Formule Chimique: C₁₀H₂₀N₂O₄S

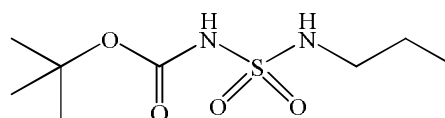
Mm = 264,34

Poudre Blanche: 73%

R_f = 0.30 (SiO₂, CHCl₃)T_f °C = 105 -107Masse HRMS ESI⁺m/z: 287 [M+Na]⁺.IR (KBr, ν cm⁻¹)3250 (NH) ; 1705 (C=O) ; 1360 et 1165 (SO₂)RMN¹H (CDCl₃, δppm)7.80 (large, 1H, NH_{Boc}); 5.80 (d, 1H, NHCyp); 4.05 (m, 1H, CH); 1.88 (m, 4H, 2CH₂); 1.48 (s, 9H, tBu); 1.05 (m, 4H, 2CH₂).**[N-tert-butoxycarbonyl, N'-propyl]-sulfamide: 85**Formule Chimique: C₈H₁₈N₂O₄S

Mm = 238,30

Poudre Blanche: 82%

R_f = 0.80 (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5)T_f °C = 135 - 136Masse HRMS ESI⁺m/z: 261 [M+Na]⁺.RMN¹H (CDCl₃, δppm)0.90 (t, 3H, CH₃); 1.50 (s, 9H, tBu); 1.55 (q, 2H, βCH₂); 3.10 (q, 2H, αCH₂); 5.50 (t, 1H, NH).

RMN¹³C(CDCl₃, δppm) 12 (CH₃); 22.50 (CH₂); 30.0 (3CH₃); 45.0 (CH₂); 160 (C=O).

N-tert-butoxycarbonyl, N'-terButyl]-sulfamide: 86

Formule Chimique: C₉H₂₀N₂O₄S

Mm = 252,33

Poudre Blanche: 80%

R_f = 0.54 (SiO₂, CHCl₃)

T_f °C = 144 - 145

Masse HRMS ESI⁺

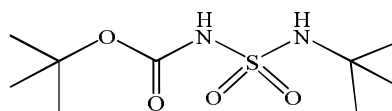
m/z: 275 [M+Na]⁺

IR (KBr, ν cm⁻¹)

3200 (NH); 1705 (C=O); 1360 et 1165 (SO₂).

RMN¹H (CDCl₃, δppm)

7.80 (s, 1H, NHBoc); 5.40 (s, 1H, NHtBu); 1.50 (s, 9H, tBu); 0.98 (s, 9H, tBu).



II.2. Carboxylsulfamides dérivés des diamines.

N,N'-bis(tert-butoxycarbonylsulfamoyl)-1,2-diaminoethane: 87

Formule chimique: C₁₂H₂₆N₄O₈S₂

Mm = 418,49

Poudre Blanche: 70%

R_f = 0.20 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5]

T_f °C =

Masse HRMS ESI⁺

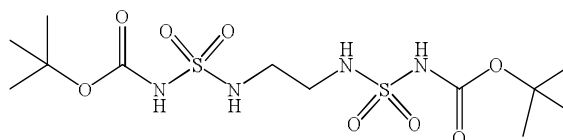
m/z: 441 [M+Na]⁺

IR (KBr, ν cm⁻¹)

3286 et 3311(NH); 1346 et 1141 (SO₂); 1709 (C=O)

RMN¹H (DMSO-*d*₆, δppm)

10.90 (s, 2H, NHBoc); 7.65 (s, 2H, NH); 2.98 (s, 4H, CH₂); 1.43 (s, 18H, tBu)



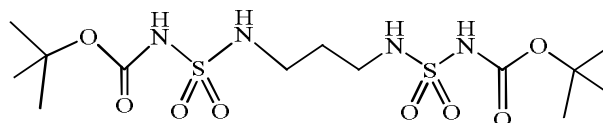
***N,N'*-bis(*tert*-butoxycarbonylsulfamoyl)-1,3-diaminopropane: [88](#)**Formule chimique: C₁₂H₂₈N₄O₈S₂

Mm = 432.51

Poudre Blanche: 70%

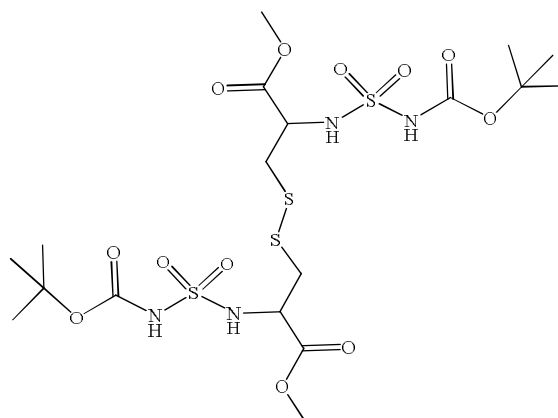
R_f = 0.25 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH

95:5

T_f °C = 175-177Masse HRMS ESI⁺IR (KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (DMSO-*d*₆, δppm)m/z: 455 [M+Na]⁺, 887 [M*2+Na]⁺3266 et 3212 (NH); 1348 et 1138 (SO₂); 1697 (C=O)10.79 (s, 2H, NHBoc); 7.52 (t, 2H, NH); 2.89 (q, 4H, CH₂-N); 1.63 (m, 2H, CH₂); 1.42 (s, 18H, *t*Bu).***Compound: 89***Formule Chimique: C₁₈H₃₄N₄O₁₂S₄

Mm = 626,74

Poudre Blanche: 71%

R_f = 0.37 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5]Masse HRMS(ESI⁺)IR (KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (DMSO-*d*₆, δppm)m/z: 659 [M+Na]⁺, 1275 [M*2+Na]⁺.3289 et 3240(NH); 1709 et 1748 (C=O); 1364 et 1139 (SO₂).10.98 (s, 2H, NHBoc); 8.40 (d, 2H, NH); 4.22 (q, 2H, CH); 3.66 (s, 6H, CH₃); 3.00 (d, 4H, CH₂); 1.41 (s, 18H, *t*Bu)

Dimethyl 5,5'-oxybis(2-(N-(tert-butoxycarbonyl)sulfamoylamino)pentanoate): [89](#)Formule Chimique: C₁₆H₃₄N₄O₉S₂

Mm = 490,72

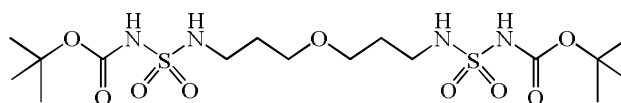
Poudre Blanche: 73%

R_f = 0.49 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH

95:5]

T_f °C = 132 - 134

Masse HRMS (MS-ESI)

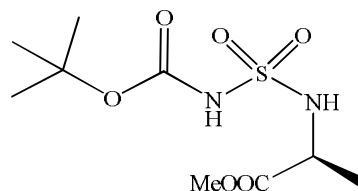
IR (KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (DMSO-d₆, δppm)m/z: 514 [M+Na]⁺, 1004 [M*2+Na]⁺.3296 (NH); 1713 et 1738 (C=O); 1371 et 1143 (SO₂).7.52 (s, 2H, NHBoc); 5.79 (t, 2H, NH); 3.57 (t, 4H, CH₂-O); 3.20 (q, 4H, CH₂-N); 1.84 (m, 4H, CH₂); 1.49 (s, 18H, tBu).**II.3. Carboxylsulfamides dérivés d' aminoesters et bromoalkylamines chlorhydrates.****Méthyl[N,(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-alaninate: [91](#)**Formule Chimique: C₉H₁₈N₂O₆S

Mm = 282

Poudre Blanche: 84%

R_f = 0.59[SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5]T_f °C = 72 - 74

Masse HRMS (MS-ESI)

IR (KBr, ν cm⁻¹)RMN¹H (CDCl₃, δpp)305 [M+Na]⁺.1762 et 1708 (C=O); 1365 et 1152 (SO₂).7.52 (s, 1H, NHBoc); 5.82 (d, 1H, J=6.78 Hz, NH); 4.40 (qd, 1H, J₁=6.78 Hz, J₂=3.20 Hz, CH); 3.38 (s, 3H, CH₃); 1.55 (s, 9H, tBu); 1.45 (d, 3H, CH₃).

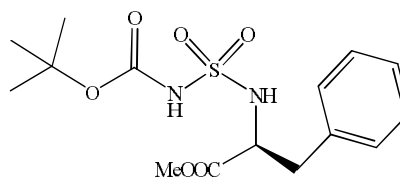
Méthyl[N,(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-phénylalaninate: 94Formule Chimique: C₁₅H₂₂N₂O₆S

Mm = 358

Poudre Blanche: 79%

R_f = 0.65 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 9:1]T_f °C = 131 - 132

Masse HRMS (MS-ESI)

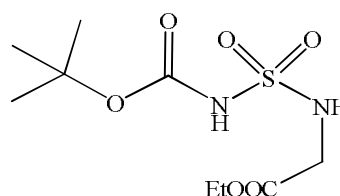
m/z: 381 [M+Na]⁺IR (KBr, ν cm⁻¹)1358 et 1162 (SO₂); 1753 et 1702 (C=O);
3267 et 2664 (NH)RMN¹H (CDCl₃, δpp)1.45 (s, 9H, tBu), 3.10 (2dd, 2H, *J*_{vic}=2.7 Hz et *J*_{gem}=6 Hz, CH₂Bn), 3.70 (s, 3H, OCH₃); 4.50 (m, 1H, CH*); 5.60 (s, 1H, 1H, *J*=8.2 Hz, NH_α éch.); 7.10 (s, 1H, NH éch.); 7.20 (m, 2H, Ar-H *ortho*); 7.30 (m, 3H, Ar-Hc).**Ethyl [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-glycinate: 96**Formule Chimique: C₉H₁₈N₂O₆S

Mm = 282,31

Poudre Blanche: 72%

R_f = 0.60 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 9:1]T_f °C = 122 -123

Masse HRMS (MS-ESI)

306 [M+Na]⁺.IR (KBr, ν cm⁻¹)1352 et 1126 (SO₂), 1735 et 1675 (C=O).RMN¹H (CDCl₃, δppm)1.5 (s, 9H, tBu), 1.30 (t, 3H, CH₃), 3.96 (d, 2H, N-CH₂), 4.24 (q, 2H, CH₂), 5.63 (t, 1H, NH-CH₂), 7.25 (s, 1H, NHBoc).

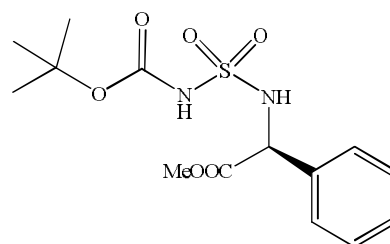
Méthyl [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-2-phénylglycinate: 95Formule Chimique: C₁₄H₂₀N₂O₆S

Mm = 344,41

Poudre Blanche: 76%

R_f = 0.70[SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 9:5]T_f °C = 144-146

Masse HRMS (MS-ESI)

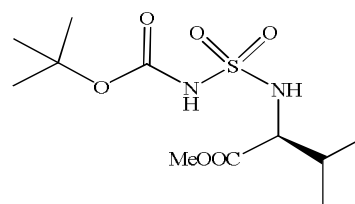
m/z: 367[M+Na]⁺.IR (KBr, ν cm⁻¹)1362 et 1141 (SO₂), 1735 et 1712 (C=O).RMN¹H (CDCl₃, δppm)1.44 (s, 9H, tBu), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 5.27 (d, 1H, CH), 6.27 (d, 1H, NH), 7.36 (s, 5H, Ph), 7.44 (s, 1H, NHBoc).**Méthyl [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-valinate: 92**Formule Chimique: C₁₁H₂₂N₂O₆S

Mm = 310,37

Poudre Blanche: 80%

R_f = 0.70[SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5]T_f °C = 88-90

Masse HRMS (MS-ESI)

m/z: 333[M+Na]⁺.IR (KBr, ν cm⁻¹)1357 et 1152 (SO₂), 1752 et 1697 (C=O).RMN¹H (CDCl₃, δppm)1.02 (d, 6H, J=7.10 Hz, 2CH₃); 1.44 (s, 9H, tBu), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (dd, 1H, CH*), 5.20 (d, 1H, NH), 7.20 (s, 1H, NHBoc).

III. Double Acylation Régiospécifique

Mode opératoire:

Une solution de 2 à 2.5 équivalents de triéthylamine (2-2.5 equiv, 2.5 mmol) dans le benzène anhydre est ajoutée à une solution de *N, N*-bissulfamides (1 equiv, 1 mmol) dans le même solvant placée dans un ballon à fond rond surmonté d'un réfrigérant. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C. A cette solution agitée magnétiquement, est ajouté goutte à goutte, une solution de (COCl)₂ (1 equiv, 1 mmol) ou de CH₂(COCl)₂ (1 equiv, 1 mmol) dans 20 mL du benzène. Une réaction exothermique a eu lieu. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement du milieu, la solution est filtrée pour éliminer le Et₃N⁺H•Cl⁻ comme solide blanc et le solvant est évaporé sous vide. Une recristallisation du produit brut dans (CH₂Cl₂/n-hexane 1:1) à basse température ou chromatographie sur colonne gel de silice éluée par du CH₂Cl₂ permet d'obtenir le 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4(*H*)-dione-1,1-dioxydes ou le 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazine-3,5(*H*)-dione-1,1-dioxydes avec de bons rendements.

III.1. Acylation par le Chlorure d'oxalyle : Préparation de 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4(*H*)-dione 1,1-dioxydes.

2,5-dibenzyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione 1,1-dioxydes: [97](#)

Formule Chimique: C₁₆H₁₄N₂O₄S

Mm = 330,36

Poudre Blanche: 82%

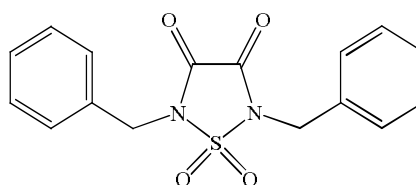
R_f = 0.45 (SiO₂, CH₂Cl₂)

T_f °C = 115 - 116

Masse LRMS (IC)

IR(KBr, ν cm⁻¹)

RMN¹H(CDCl₃, δppm)



331 [M+H]⁺, 91(100%)

1761 et 1772 (C=O), 1187 et 1356 (S=O)

4.90 (s, 4H, CH₂), 7.35-7.44 (m, 10H, Ar-H).

2,5-dicyclohexyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4-dione 1,1-dioxydes: [98](#)Formule Chimique: C₁₄H₂₂N₂O₄S

Mm = 314,40

Poudre Blanche: 75%

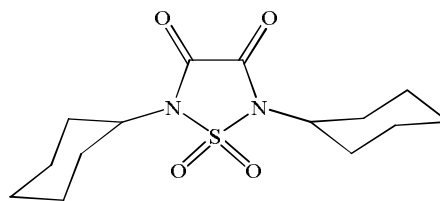
R_f = 0.58 (SiO₂, CH₂Cl₂)T_f °C = 140 - 142

Masse LRMS (IC)

83, 233

IR(KBr, v cm⁻¹)

1755 C=O, 1155 et 1346 S=O

RMN¹H(CDCl₃, δppm)1.25-2.06 (m, 20H, 2(CH₂)₅), 4.12 (m, 2H, CH)**2,5-dibutyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione 1,1-dioxydes: [99](#)**Formule Chimique: C₁₀H₁₈N₂O₄S

Mm = 262,33

Poudre Blanche: 80%

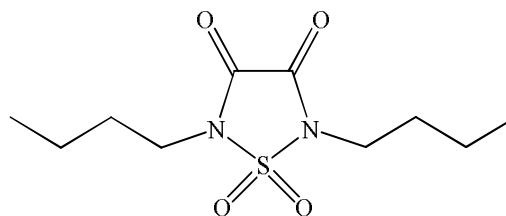
R_f = 0.46 (SiO₂, CH₂Cl₂)T_f °C = 36 - 38

Masse LRMS (IC)

263, 206, 191, 150.

IR(KBr, v cm⁻¹)

1772 C=O, 1185 et 1344 S=O

RMN¹H(CDCl₃, δppm)0.97 (t, 6H, 2CH₃), 1.42 (m, 4H, 2CH₂), 1.81 (m, 4H, 2CH₂), 3.80 (t, 4H, 2CH₂-N).**2,5-ditertbutyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4-dione 1,1-dioxydes: [100](#)**Formule Chimique: C₁₀H₁₈N₂O₄S

Mm = 262.33

Poudre Blanche: 76%

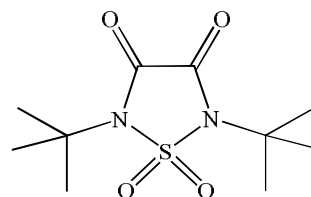
R_f = 0.44 (SiO₂, CH₂Cl₂)T_f °C = 132-134 °C

Masse LRMS (IC)

207, 149, 246, 57

IR(KBr, v cm⁻¹)1647 et 1751 (C=O); 1161 et 1350 SO₂RMN¹H(CDCl₃, δppm)

1.71 (s, 18H, 2tBu)



2,5-dipropyl-1,2,5-thiadiazolidin-3,4-dione 1,1-dioxydes: [101](#)Formule Chimique: $C_8H_{14}N_2O_4S$

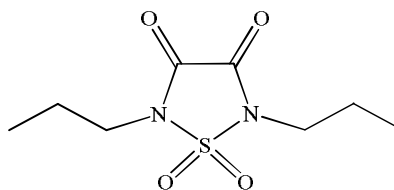
Masse Molaire = 234,27

Huile: 63%

 $R_f = 0.42$ (SiO_2 , CH_2Cl_2)

Masse LRMS (IC)

235, 193, 151.

IR(KBr, ν cm^{-1})1765 (C=O); 1191 et 1336 SO_2 RMN¹H($CDCl_3$, δ ppm)1.01 (t, 6H, 2CH₃), 1.86 (m, 4H, 2CH₂), 3.77 (t, 4H, 2CH₂-N).**2,5-di(3-bromopropyl)-1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione 1,1-dioxydes: [102](#)**Formule Chimique: $C_8H_{12}Br_2N_2O_4S$

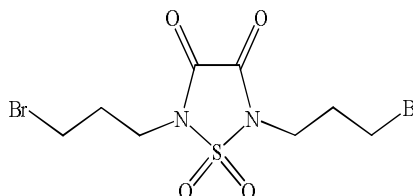
Mm = 392,06

Poudre Blanche: 75%

 $R_f = 0.44$ (SiO_2 , CH_2Cl_2) T_f °C = 95 - 97

Masse LRMS (IC)

393, 313, 270, 151.

IR(KBr, ν cm^{-1})1770 (C=O); 1166 et 1348 SO_2 RMN¹H($CDCl_3$, δ ppm)2.38 (m, 4H, 2CH₂), 3.47 (t, 4H, 2CH₂-Br), 4.01 (t, 4H, 2CH₂-N).**III.2. Acyclation par le chlorure de malonyle : Préparation de 2,6-dialkyl-1,2,6-thiadiazine-3,5(H)-dione 1,1-dioxydes.****2,6-dipropyl-1,2,6-thiadiazine-3,5-dione 1,1-dioxydes: [103](#)**Formule Chimique: $C_9H_{16}N_2O_4S$

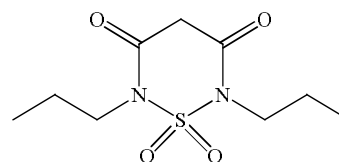
Mm = 248,30

Huile: 76%

 $R_f = 0.34$ (SiO_2 , CH_2Cl_2)

Masse LRMS (IC)

249, 207, 165.

IR(KBr, ν cm^{-1})1707 et 1731 (C=O); 1152 et 1372 SO_2 RMN¹H($CDCl_3$, δ ppm)0.95 (t, 6H, 2CH₃); 1.72 (m, 4H, 2CH₂); 3.82 (t, 4H, 2CH₂-N); 3.93 (s, 2H, CH₂carb).

2,6-dibutyl-1,2,6-thiadiazine-3,5-dione 1,1-dioxydes: 104Formule Chimique: $C_9H_{14}Br_2N_2O_4S$

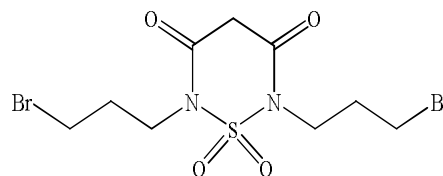
Mm = 406,09

Huile: 81%

 $R_f = 0.37$ (SiO_2 , CH_2Cl_2)

Masse LRMS (IC)

407, 327.

IR(KBr, ν cm^{-1})1731 et 1707 (C=O); 1161 et 1371 SO_2 RMN¹H($CDCl_3$, δ ppm)2.26 (m, 4H, 2 CH_2); 3.41 (t, 4H, 2 CH_2 -Br); 3.96 (s, 2H, CH_2 carb); 4.02 (t, 4H, 2 CH_2 -N).**III.3. Double acylation régiospécifique par le chlorure d'o-phthaloyle:****Synthèse de 1,5-dihydro-2,4-di-alkylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine-1,5(2H)-dione 3,3-dioxydes.**

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour l'acylation par le chlorure d'oxalyle et le chlorure de malonyl. Une solution de 2.5 équivalents de triéthylamine dans le benzène anhydre est ajoutée à une solution de *N, N*-bissulfamides (1 équiv) dans le même solvant placée dans un ballon à fond rond surmonté d'un réfrigérant et émergé dans un bain de glace. A cette solution agitée magnétiquement a été ajouté goutte à goutte le chlorure d'*o*-phthaloyle dissous dans le benzène. Une réaction exothermique a eu lieu. Une fois l'addition est terminée, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures jusqu'à épuisement du sulfamide de départ (contrôle par CCM). Après filtration du solide blanc $Et_3N^+H \cdot Cl^-$ suivie par évaporation du solvant sous vide, une recristallisation du produit brut dans CH_2Cl_2/n -hexane à basse température ou chromatographie sur colonne gel de silice éluée par du CH_2Cl_2 permet d'isoler le *N, N'*-dialkyl-3,4-dion-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxyde sous formes de solides blancs avec de bons rendements.

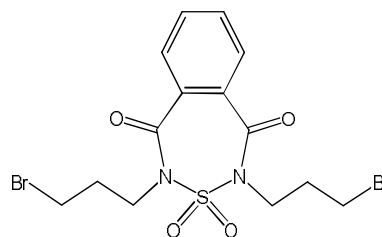
1,5-dihydro-2,4-di(3-bromométhyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazépine-1,5(2H)-dione 3,3-dioxydes:**107**Formule Chimique: $C_{14}H_{16}Br_2N_2O_4S$

Masse Molaire = 468,16

Poudre Blanche: 82%

 $R_f = 0.37$ [SiO_2 , CH_2Cl_2] T_f °C = 75-77

Masse LRMS (CI)

IR (KBr, ν cm^{-1})RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm)

469 (M+H), 425, 379, 343.

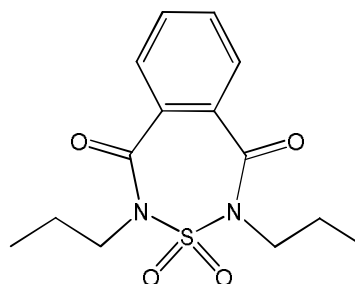
1399 et 1174 (SO_2), 1667 (C=O).2.23 (m, 4H, 2 CH_2), 3.63 (t, 2H, CH_2), 4.10-4.26 (t, 4H, CH_2), 7.69-7.72 (dd, 2H, H-Ar), 7.88-7.91(dd, 2H, H-Ar)**1,5-dihydro-2,4-di(propyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazépine-1,5(2H)-dione 3,3-dioxydes: 105**Formule Chimique: $C_{14}H_{18}N_2O_4S$

Masse Molaire = 310,37

Poudre Blanche: 77%

 $R_f = 0.46$ [SiO_2 , CH_2Cl_2] T_f °C = 75-77

Masse LRMS (CI)

IR (KBr, ν cm^{-1})RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm)

311 (M+H), 269

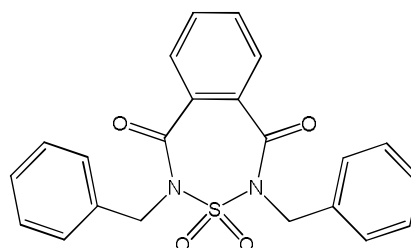
1332 et 1139 (SO_2), 1672 et 1595(C=O).0.99 (t, 6H, CH_3), 1.78 (s, 4H, CH_2), 3.92-7.06 (dd, 2H, CH_aH_b), 7.66-7.88 (dd, 2H, H-Ar).**1,5-dihydro-2,4-dibenzylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine-1,5(2H)-dione 3,3-dioxydes: 106**Formule Chimique: $C_{22}H_{18}N_2O_4S$

Masse Molaire = 406,45

Poudre Blanche: 84%

 $R_f = 0.53$ [SiO_2 , CH_2Cl_2] T_f °C = 170-172

Masse LRMS (CI)



339 (M+H), 257, 231, 138

IR (KBr, ν cm^{-1})	1314 et 1138 (SO_2), 1732 ($\text{C}=\text{O}$).
RMN^1H (CDCl_3 , δ ppm)	4.81 (s, 4H, CH_2Ph), 7.34 (s <i>broad</i> , 10H, 2Ph), 7.67-7.70 (dd, 2H, H-Ar), 7.86-7.90 (dd, 2H, H-Ar).

IV. Procédure Générale pour la synthèse de 2-(tert-butoxycarbonyl)-4-alkylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes:

Dans un ballon sec de 100 mL, sous atmosphère d'argon, on place du α,α -dibromométhylbenzène (1 éq., 1 mmol, 0.26396 g), du carbonate de potassium K_2CO_3 (2.5 éq., 2.5 mmol, 0.34552 g) et du carboxylsulfamide (1 equiv, 1 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre 50 mL et on porte à reflux pendant 4h.

On refroidi le mélange réactionnel à température ambiante, le précipité blanc est filtré puis le solvant (CH_3CN) est évaporé. Le produit obtenu est dissoudre dans du dichlorométhane, lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M (3x20mL), avec du l'eau (3x20mL), séchée sur MgSO_4 anhydre, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifiée par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2) pour donner les benzothiadiazépines sous forme de solides blancs ou huiles incolores avec de bons rendements.

IV.1. 2-(tert-butoxycarbonyl)-4-benzylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes:

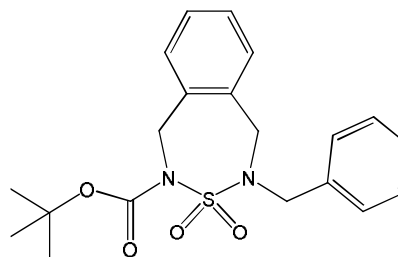
1,5-dihydro-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-benzylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes: [108](#)

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

Masse Molaire = 388,48

Huile : 71%

$R_f = 0.36$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]



HRMS ESI⁺

799 [M^*2+Na]⁺.

IR(KBr, ν cm^{-1})

1389 et 1141 (SO_2), 1732 ($\text{C}=\text{O}$)

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3)

1.43 (s, 9H, tBu), 4.14 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.37 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$), 4.91 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.03-7.37 (m, 9H, H-Ar)

1, 5-dihydro-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-((ethoxycarbonyl)méthyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes: [110](#)

Formule chimique: C₁₇H₂₄N₂O₆S

Masse Molaire = 384,45

Poudre Blanche: 79%

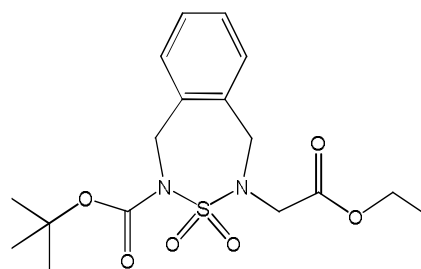
R_f = 0.20 [SiO₂, CH₂Cl₂]

T_f °C = 91-92

HRMS ESI⁺:

IR (KBr) ν cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)



m/z: 407 [M+Na]⁺, 791[M*2+Na]⁺.

1382 et 1134 (SO₂), 1729 et 1748 (C=O).

1.28 (t, 3H, CH₃), 1.41 (s, 9H, tBu), 3.77 (s, 2H, CH₂CO), 4.23 (q, 2H, CH₂-O), 4.72 (s, 2H, CH₂-N), 4.88 (s, 2H, CH₂-N-Boc), 7.20-7.35 (m, 4H, H-Ar)

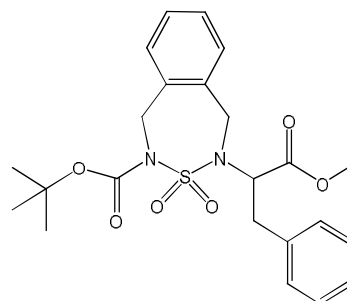
1, 5-dihydro-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-(benzyl(méthoxycarbonyl)méthyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes: [111](#)

Formule chimique: C₂₃H₂₈N₂O₆S

Masse Molaire = 460,54

Huile: 76%

R_f = 0.37 [SiO₂, CH₂Cl₂].



HRMS ESI⁺:

IR (KBr) ν cm⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

m/z: 483 [M+Na]⁺, 944[M*2+Na]⁺

1368 et 1142 (SO₂), 1735 et 1742 (C=O).

1.40 (s, 9H, tBu), 3.25 (s, 3H, CH₃-O), 5.01 (t, 1H, CH), 4.76 (d, 2H, CH₂-Ph), 4.73 (s, 2H, CH₂-N-Boc), 4.65 (s, 2H, CH₂-N), 7.08-7.28 (m, 9H, Ar-H).

1, 5-dihydro-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-(phényl(méthoxycarbonyl)méthyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes: [112](#)

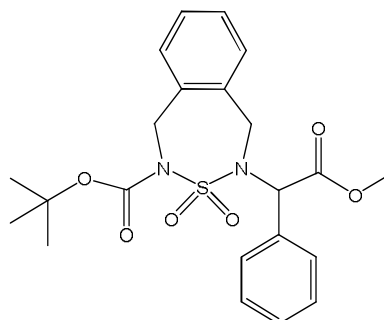
Formule chimique: $C_{22}H_{26}N_2O_6S$

Masse Molaire = 446,52

Poudre Blanche: 66%

$R_f = 0.38$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]

T_f °C = 90-92



HRMS ESI⁺:

IR (KBr) ν cm^{-1}

RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$)

m/z: 469 $[M+Na]^+$, 915 $[M*2+Na]^+$

1314 et 1138 (SO_2), 1732 et 1708 (C=O).

1.43 (s, 9H, tBu), 3.66 (s, 3H, CH_3-O), 5.96 (s, 1H, CH), 6.98-7.32 (m, 9H, H-Ar), 4.38-4.80 (dd, 2H, CH_aH_b-N), 4.85-5.05 (dd, 2H, $CH_aH_b-N-Boc$)

1, 5-dihydro-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-(cyclohexyl)benzo[d][2,3,4]thiadiazépine 3,3-dioxydes: [109](#)

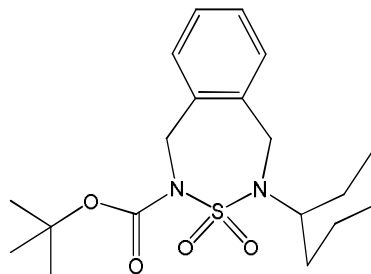
Formule Chimique: $C_{19}H_{28}N_2O_4S$

Masse Molaire = 380,50

Poudre Blanche: 80%

$R_f = 0.42$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]

T_f °C = 96-98



Masse HRMS (ESI⁺)

IR (KBr, ν cm^{-1})

RMN ¹H ($CDCl_3$, δ ppm)

m/z: 784 $[M*2+Na]^+$.

1376 et 1145 (SO_2), 1726 (C=O).

1.41 (s, 9H, tBu), 3.94 (m, 1H, CH), 4.58 (s, 2H, CH_2), 4.88 (s, 2H, CH_2), 7.20-7.28 (m, 4H, H-Ar).

V. Procédure générale pour la synthèse des 1,2,7-thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines.

A une solution de *N, N*-dialkylsulfamide (2équiv, 2 mmol) et K_2CO_3 anhydre (4.5 équiv, 4.5 mmol, 0.6219g) dans 40 mL est ajouté 2,3,4,5-tetrakis (bromométhyl)benzene (1 équiv, 1 mmol, 0.44980g) dans 20 mL d'acétonitrile. Cette solution est agitée au reflux sous atmosphère d'argon pendant 10, jusqu'à disparition du produit de départ observé en CCM. Lorsque le produit de départ a été totalement consommé, l'acétonitrile est alors évaporé, et le résidu obtenu est repris par le dichlorométhane. Le mélange est lavé à l'HCl 1M (2x20 mL) puis à l'eau (2x30 mL). La phase organique est enfin séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée au CH_2Cl_2 . Les nouveaux benzothiadiazépines fusionnés dérivés de *N,N*-bisulfamides sont recueillis solides blancs avec des rendements quantitatifs.

V.1. Benzothiadiazépines fusionnés dérivés de *N,N'*-bissulfamides

2,4,8,10-tetrapropyl[1,2,7]thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tetraoxydes: [114](#)

Formule Chimique: $C_{22}H_{38}N_4O_4S_2$

Masse Molaire (Mm) = 486,69

Poudre Blanche: 76%

$R_f = 0.25$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]

T_f °C = 264-266

Masse LRMS (CI)

487 $[M+H]^+$

IR (KBr, ν cm^{-1})

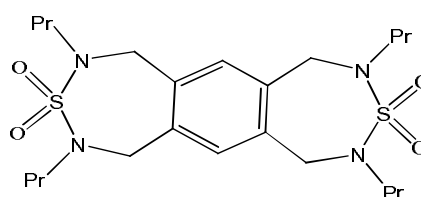
1339 et 1148 (SO_2)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

0.90 (t, 12H: CH_3), 1.58 (m, 8H: β - CH_2), 2.91 (t, 8H, α - CH_2), 4.46 (s, 8H: N- CH_2 -Ar), 7.15 (s, 2H: H-Ar).

^{13}C NMR ($CDCl_3$)

11.02 (γ -C), 21.08 (β -C), 48.90 (α -C), 50.03 (CH_2), 132.50 et 136.85



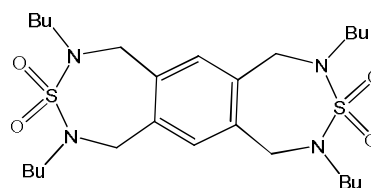
2,4,8,10-tetrabutyl[1,2,7]thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tetraoxydes: [115](#)Formule Chimique: C₂₆H₄₆N₄O₄S₂

Masse Molaire (Mm) = 542,80

Poudre Blanche: 79%

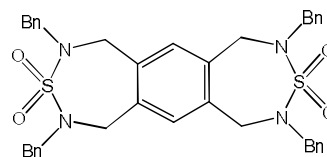
R_f = 0.29 [SiO₂, CH₂Cl₂]T_f °C = 141-143

Masse LRMS (CI)

IR(KBr, ν cm⁻¹)RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃)543 [M+H]⁺; HRMS ESI⁺: m/z: 567 [M+Na]⁺1354 et 1149 (SO₂)0.91 (t, 12H, CH₃), 1.34 (m, 8H, γ-CH₂), 1.52 (m, 8H, β-CH₂), 2.94 (t, 8H, α-CH₂), 4.46 (s, 8H, N-CH₂), 7.16 (s, 2H, H-Ar)13.68 (δ-C), 19.58 (γ-C), 29.79 (β-C), 46.82 (α-C), 49.97 (CH₂), 132.49 et 136.85 (CAr)**2,4,8,10-tetrabenzyl[1,2,7]thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tetraoxydes: [113](#)**Formule Chimique: C₃₈H₃₈N₄O₄S₂

Masse Molaire = 678,86

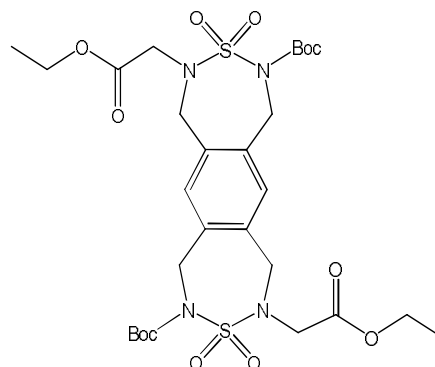
Poudre Blanche: 75%

R_f = 0.46 [SiO₂, CH₂Cl₂]T_f °C = 313-314Masse: HRMS ESI⁺IR (KBr, ν cm⁻¹)RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)m/z: 701 [M+Na]⁺1364 et 1157 (SO₂).4.25 (s, 8H, CH₂-Ph), 4.35 (s, 8H, N-CH₂), 6.79 (s, 2H, H-Ar), 7.28-7.37 (m, 20H, Ph).

V.2. Benzothiadiazépines fusionnés dérivés des carboxylsulfamides :**2,8-di(tert-butoxycarbonyl)-4,10-di((ethoxycarbonyl)méthyl)[1,2,7]thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tetraoxydes: [120](#)**Formule Chimique: C₂₈H₄₂N₄O₁₂S₂

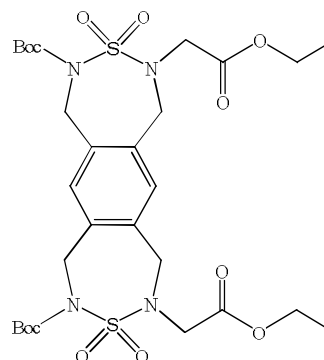
Masse Molaire = 690,78

Poudre Blanche: 48%

R_f = 0.18 [SiO₂, CH₂Cl₂]T_f °C = 181-183Masse: HRMS ESI⁺IR (KBr, ν cm⁻¹)RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)m/z: 713 [M+Na]⁺1380 et 1139 (SO₂), 1723 et 1751 (C=O)1.40 (s, 18H, tBu), 1.29 (t, 6H, CH₃), 3.75 (s, 4H, CH₂CO), 4.22 (q, 4H, CH₂CH₃), 4.73 (s, 4H, CH₂), 4.86 (s, 4H, CH₂-N-Boc), 7.21 (s, 2H, H-Ar)**2,10-di(tert-butoxycarbonyl)-4,8-di((ethoxycarbonyl)méthyl)[1,2,7]thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tetraoxydes: [117](#)**Formule chimique: C₂₈H₄₂N₄O₁₂S₂

Masse Molaire = 690,78

Poudre Blanche: 24%

R_f = 0.22 [SiO₂, CH₂Cl₂]T_f °C = 179-181Masse: HRMS ESI⁺IR (KBr, ν cm⁻¹)RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)m/z: 713 [M+Na]⁺1380 et 1139 (SO₂), 1723 et 1755 (C=O)1.43 (s, 18H: tBu), 1.28 (t, 6H: CH₃), 3.77 (s, 4H, CH₂CO), 4.20 (q, 4H, CH₂CH₃), 4.71 (s, 4H, CH₂), 4.90 (s, 4H, CH₂-N-Boc), 7.05 (s, 1H, H-Ar), 7.32 (s, 1H, H-Ar).

2,8-di(tert-butoxycarbonyl)-4,10-di(méthyl(méthoxycarbonyl)méthyl)[1,2,7]thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tetraoxydes: [121](#)

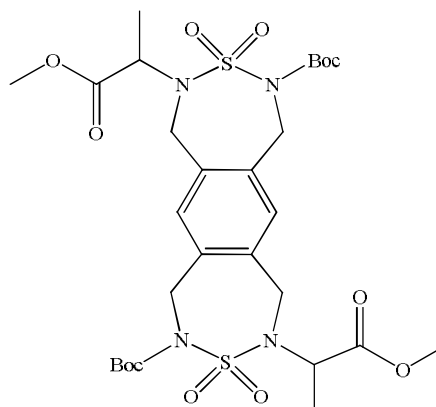
Formule chimique: $C_{28}H_{42}N_4O_{12}S_2$

Masse Molaire (Mm) = 690,78

Poudre Blanche: 34%

$R_f = 0.20$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]

T_f °C = 169-171°C



Masse

IR (KBr, ν cm^{-1})

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

HRMS ESI $^+$: m/z: 713 [$M+Na$] $^+$.

1368 et 1144 (SO_2), 1732 et 1745 ($C=O$).

1.44 (s, 18H: tBu), 1.34 (d, 6H, CH_3), 3.53 (s, 6H, O- CH_3), 4.65 (q, 2H, CH), 4.86 (s, 4H, N- CH_2 -Ar), 5.00 (s, 4H, CH_2 - N-Boc), 7.13 (s, 2H, H-Ar).

2,10-di(tert-butoxycarbonyl)-4,8-di(méthyl(méthoxycarbonyl)méthyl)[1,2,7]thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3,9,9-tetraoxydes: [118](#)

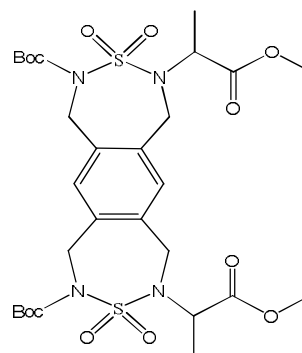
Formule chimique: $C_{28}H_{42}N_4O_{12}S_2$

Masse Molaire = 690,78

Poudre Blanche: 37%

$R_f = 0.24$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]

T_f °C = 168-170°C



Masse

IR (KBr, ν cm^{-1})

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

HRMS ESI $^+$: m/z: 713 [$M+Na$] $^+$.

1390 et 1144 (SO_2), 1732 et 1750

1.42 (s, 18H: tBu), 1.30 (d, 6H, CH_3), 3.47 (s, 6H, O- CH_3), 4.63 (q, 2H, CH), 4.84 (s, 4H, N- CH_2 -Ar), 4.96 (s, 4H, CH_2 - N-Boc), 7.00 (s, 1H, H-Ar), 7.24 (s, 1H, H-Ar).

**2,8-di(tert-butoxycarbonyl)-4,10-di(benzyl)[1,2,7]thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine
3,3,9,9-tetraoxydes: [119](#)**

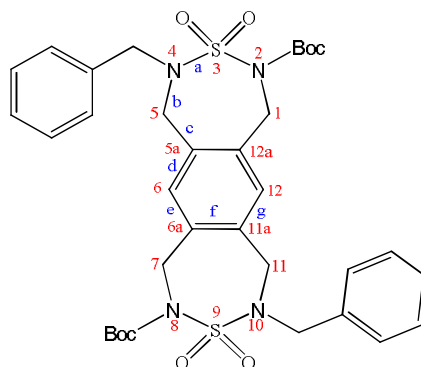
Formule Chimique: C₃₄H₄₂N₄O₈S₂

Masse Molaire = 698,85

Poudre Blanche: 55%

R_f = 0.22 [SiO₂, CH₂Cl₂]

T_f °C = 160-162



Masse: HRMS ESI⁺

m/z: 721 [M+Na]⁺

IR (KBr, ν cm⁻¹)

1392 et 1150 (SO₂), 1715 (C=O)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

1.42 (s, 18H, tBu), 4.05 (s, 4H, CH₂-N-Bn), 4.39 (s, 4H, CH₂-N-Boc), 4.90 (s, 4H, CH₂-Ph), 7.13 (s, 2H, H-Ar), 7.36-7.44 (m, 10H, Ph).

**2,10-di(tert-butoxycarbonyl)-4,8-di(benzyl)[1,2,7]thiadiazépine[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépine
3,3,9,9-tetraoxydes: [116](#)**

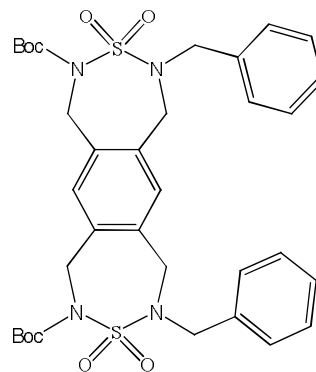
Formule Chimique: C₃₄H₄₂N₄O₈S₂

Masse Molaire = 698,85

Poudre Blanche: 15%

R_f = 0.25 [SiO₂, CH₂Cl₂]

T_f °C = 159-161



Masse: HRMS ESI⁺

m/z: 721[M+Na]⁺

IR (KBr, ν cm⁻¹)

1371 et 1155 (SO₂), 1715 (C=O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

1.45 (s, 18H, tBu), 4.17 (s, 4H, CH₂-N-Bn), 4.40 (s, 4H, CH₂-N-Boc), 4.90 (s, 4H, CH₂-Ph), 6.75 (s, 1H, H-Ar), 7.27 (s, 1H, H-Ar), 7.36-7.44 (m, 10H, Ph).

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE III**I. Procédure générale pour la synthèse des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.****I.1. Synthèse classique :**

Sous atmosphère d'argon, (1 éq, 1 mmol) de 2,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione-1,1-dioxydes dans 20 mL d'éthanol anhydre est additionné à une solution de (1 equiv, 1 mmol) d'*o*-phénylènediamine et de (5 éq, 5 mmol) de pipéridine dans le même solvant. La solution est chauffée à reflux pendant 5 heures. Pendant ce temps, la précipitation du produit a été observée. Le milieu est refroidi et concentré puis le résidu est repris avec du CH₂Cl₂ et lavé avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant: CH₂Cl₂) pour conduire au dérivé **5** thiadiazolo [3,4-b] quinoxalines sous forme de solides blancs-jaunâtres.

I.2. Synthèse assisté par micro-onde:**I.2.1. Synthèse avec solvant:**

Dans un ballon de 100 mL, sous atmosphère d'argon, deux quantités équimolaires de 1,5-dialkyl-1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione-1,1-dioxydes (1 équiv, 1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine (1 équiv, 1 mmol) sont dissous dans 6 mL d'éthanol. La solution est agitée pendant quelques minutes à température ambiante.

Le milieu réactionnel est ensuite mis dans un four à micro-ondes et chauffé de manière à atteindre le reflux du solvant à 110 °C sous irradiation à une puissance de 245 W. La réaction est suivie par CCM et stoppée au bout de 20 min. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans 100 mL d'eau froide ou le produit précipite. Le précipité est filtré puis essoré. Après recristallisation dans le mélange *n*-hexane/EtOH (7:3), ou colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec le mélange *n*-hexane-acétate (7:3) comme éluant, nous obtenons les 1,3-dialkyl[1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline avec des rendements quantitatifs.

I.2.2. Synthèse en milieu sec (sans solvant):

Les [1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline sont préparé selon le protocole expérimental décrite dans la littérature (27). Dans un tube de réaction en verre à micro-ondes, sont introduits (1,1 mmol) de 1,2,5-thiadiazolidine-3,4(2*H*)-dione-1,1-dioxydes et (1,1 mmol) l'*o*-phénylènediamine.

Le mélange est soumis à une irradiation micro-ondes de 300 W à une température de 110 °C pendant 10 min (**Tableau 2 chapitre IV**). La réaction est suivie par CCM en utilisant 07:03 de n-hexane-acétate d'éthyle comme éluant. Pas de solvants ou de catalyseurs ont été utilisés dans la synthèse, et l'eau formée dans la réaction est éliminée rapidement par évaporation due à la température élevée dans la micro-onde, ce qui élimine la nécessité d'agents déshydratants. Après refroidissement, les 1,2,5-thiadiazolo [3,4-b] quinoxalines sont obtenus sous forme de solides blancs-jaunâtres après recristallisation dans le mélange n-hexane/EtOH (7:3) avec de bons rendements.

1,3-dibenzyl[1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes : [167](#)

Formule Chimique: $C_{22}H_{18}N_4O_2S$

Masse Molaire = 402,47

Poudre Blanche: 46% (C)

68% (μ o-EtOH) et 76% (sans solvant)

$R_f = 0.36$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]

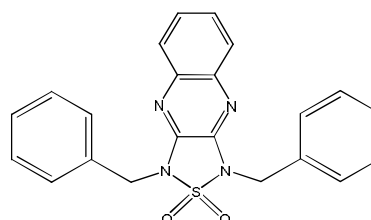
T_f °C > 350

Masse

IR(KBr, ν cm^{-1})

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

Analyse élémentaire $C_{22}H_{18}N_4O_2S$



LRMS (CI): 403 $[M+Na]^+$; HRMS ESI $^+$: m/z: 425 $[M+Na]^+$, 827.

1388 et 1140 (SO_2), 1595 (C=N)

4.81 (s, 4H, CH_2Ph), 7.34 (s large, 10H, 2Ph), 7.67-7.70 (dd, 2H, H-Ar), 7.86-7.90 (dd, 2H, H-Ar).

Calculée: C = 65.65; H = 4.51; N = 13.92.

Trouvée : C = 65.59; H = 4.46; N = 13.96.

1,3-dipropyl[1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes: [168](#)

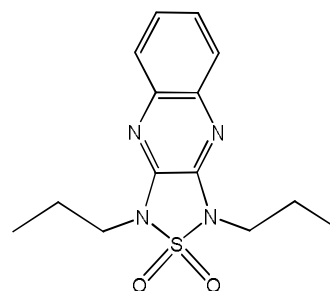
Formule Chimique: $C_{54}H_{64}N_4O_6S_2$

Masse Molaire = 306

Poudre Blanche: 48% (C)

70% (μ o-EtOH) et 81% (sans solvant)

$R_f = 0.30$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]



Masse LRMS (IC)

307 $[M+H]^+$, 265.

IR(KBr, ν cm^{-1})	1332 et 1139 (SO_2), 1595 ($\text{C}=\text{N}$ <i>str</i>).
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)	0.99 (t, 6H, 2 CH_3), 1.78 (m, 4H, 2 CH_2), 3.92 (s, 4H, 2 CH_2), 7.66-7.69 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar), 7.85-7.88 (<i>dd</i> , 2H, H-Ar)
Analyse élémentaire $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	Calculée: C = 54.88; H = 5.92; N = 18.29. Trouvée: C = 54.82; H = 5.95; N = 18.24.

1,3-di(3-bromopropyl)[1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes: [169](#)

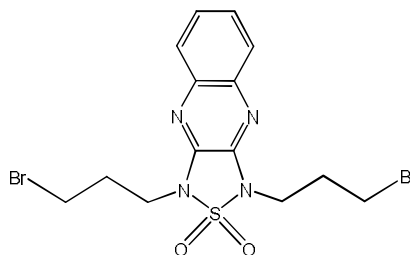
Formule Chimique: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Masse Molaire = 464,18

Poudre Blanche: 42% (C)

64% ($\mu\text{o-EtOH}$) et 79% (sans solvant)

$R_f = 0.25$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]



Masse LRMS (IC)

465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 386.

IR(KBr, ν cm^{-1})

1334 et 1149 (SO_2), 1594 ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

2.23 (*m*, 4H, 2 CH_2), 3.63 (*t*, 2H, CH_2), 4.10-4.26 (*t*, 4H, CH_2), 7.69-7.72 (*dd*, 2H, H-Ar), 7.88-7.91(*dd*, 2H, H-Ar).

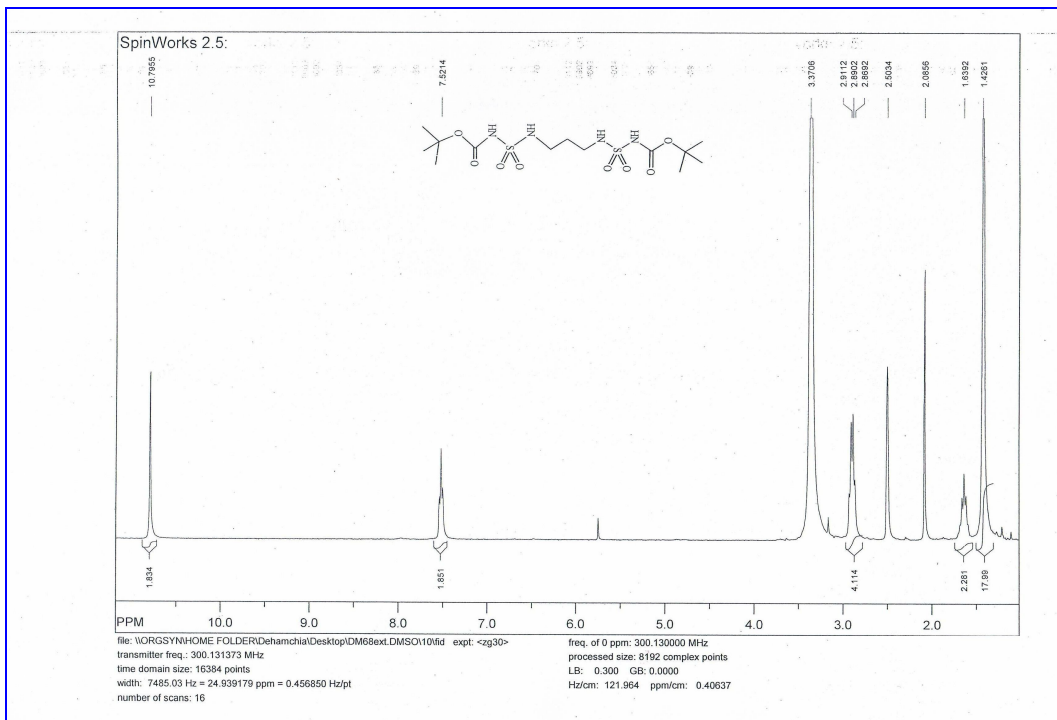
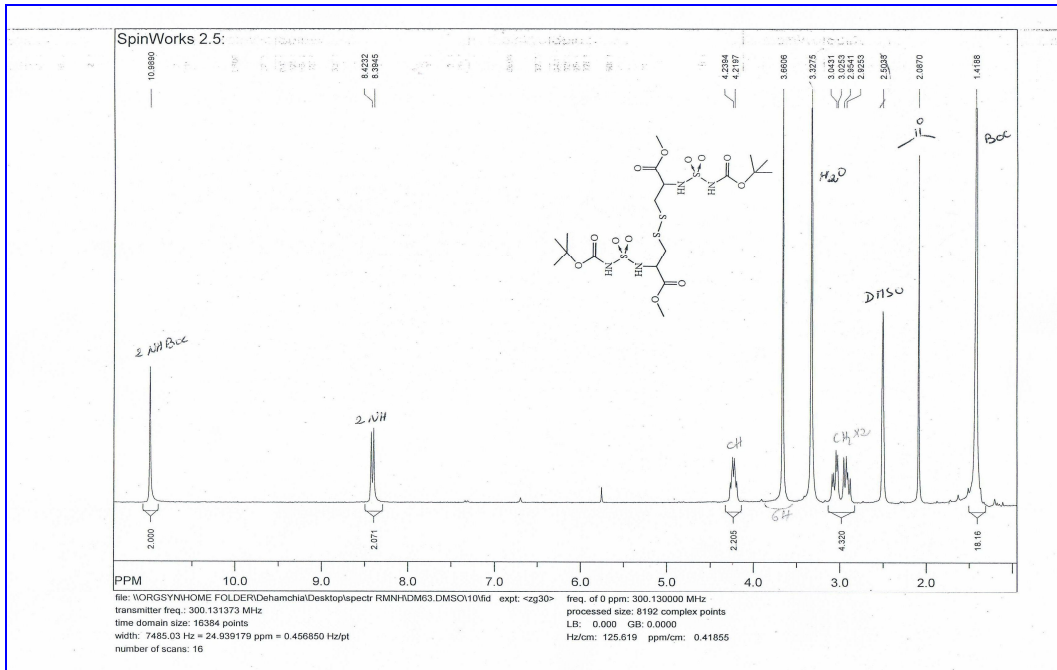
Analyse élémentaire $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

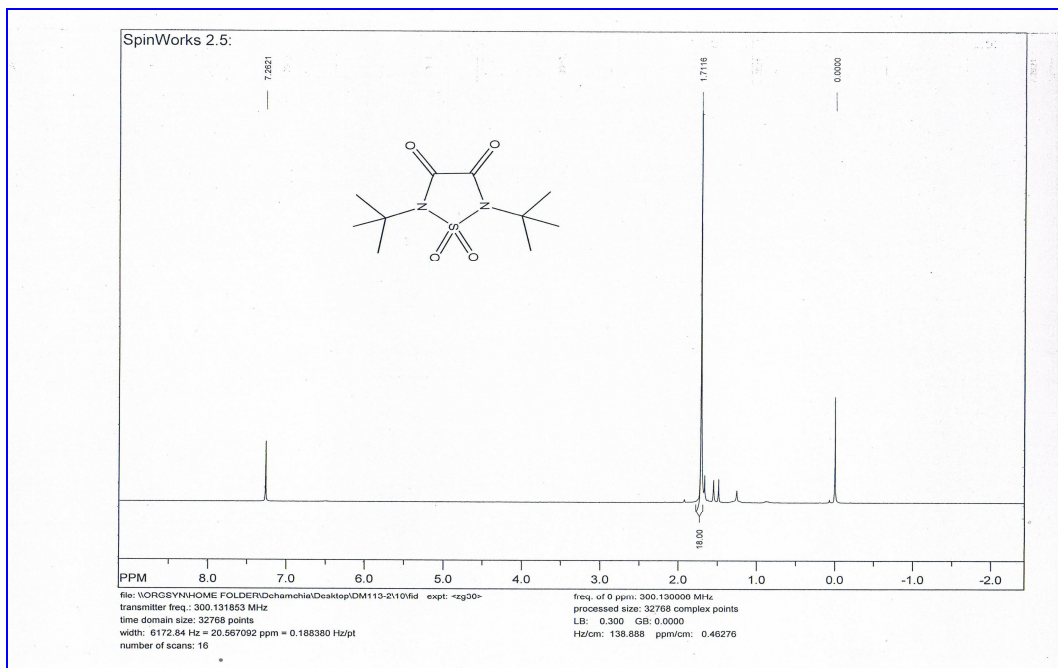
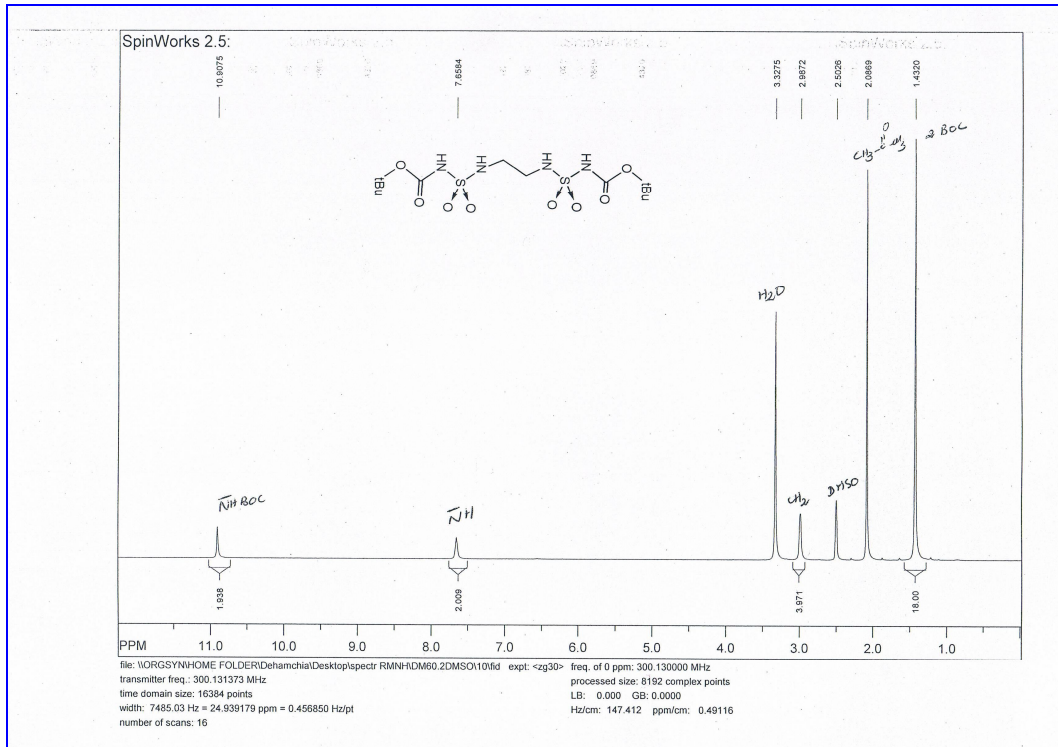
Calculée : C = 36.23; H = 3.47; N = 12.07.

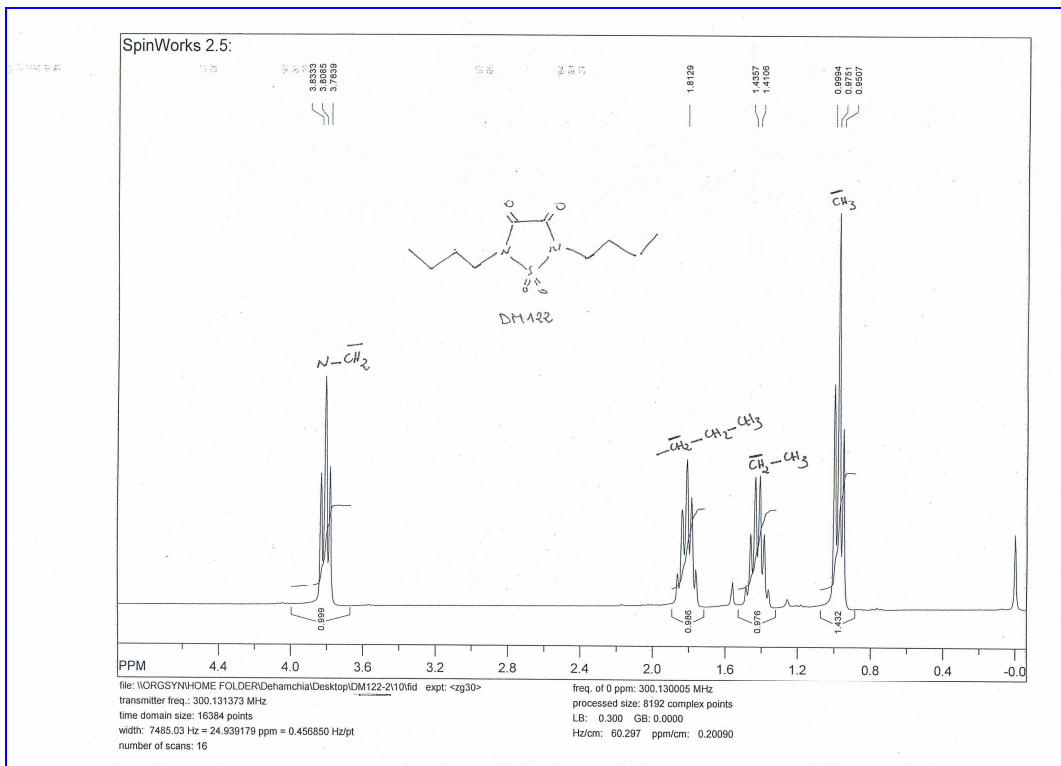
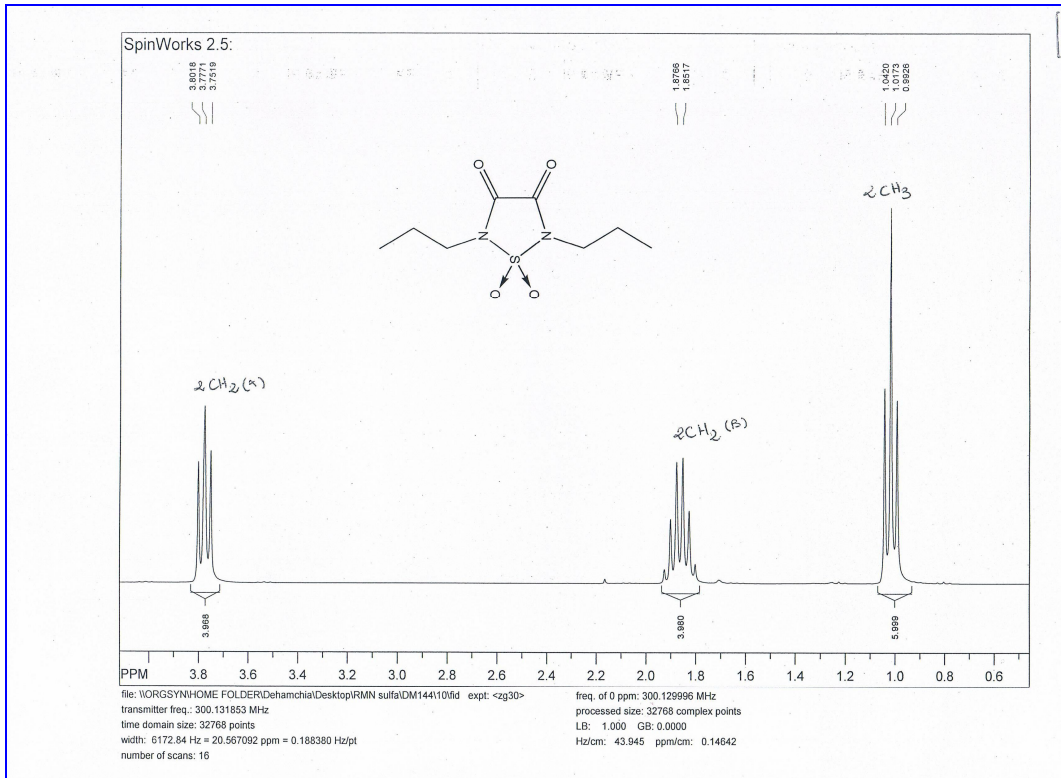
Trouvée: C = 36.18; H = 3.51; N = 12.09.

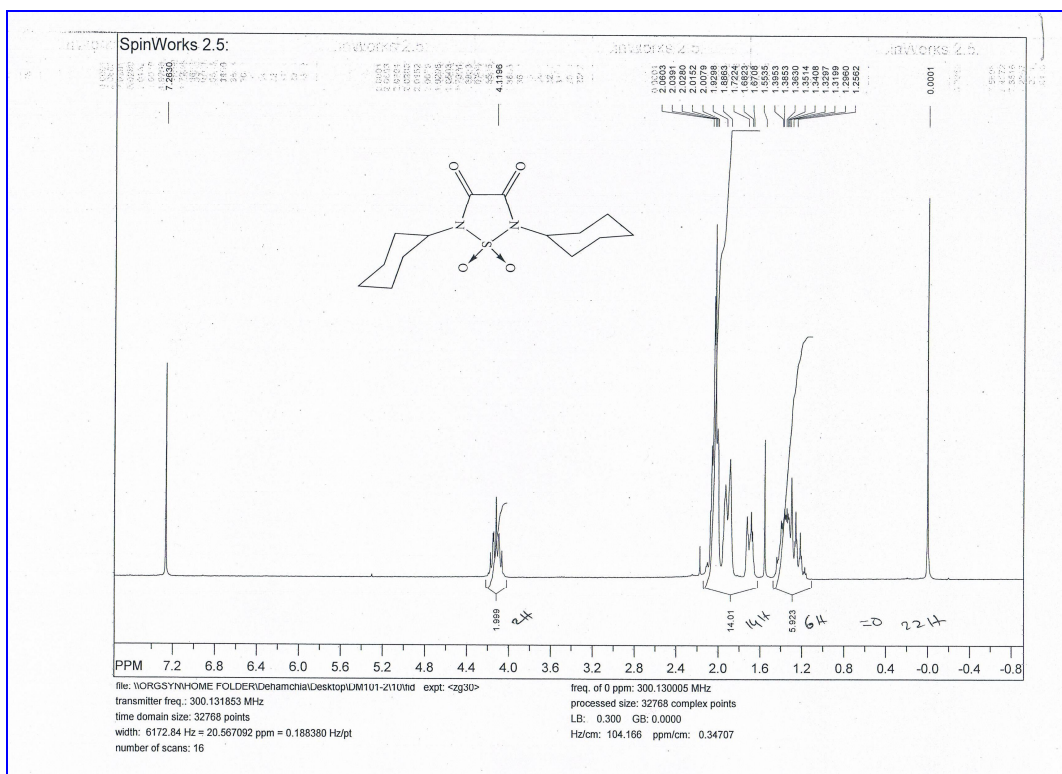
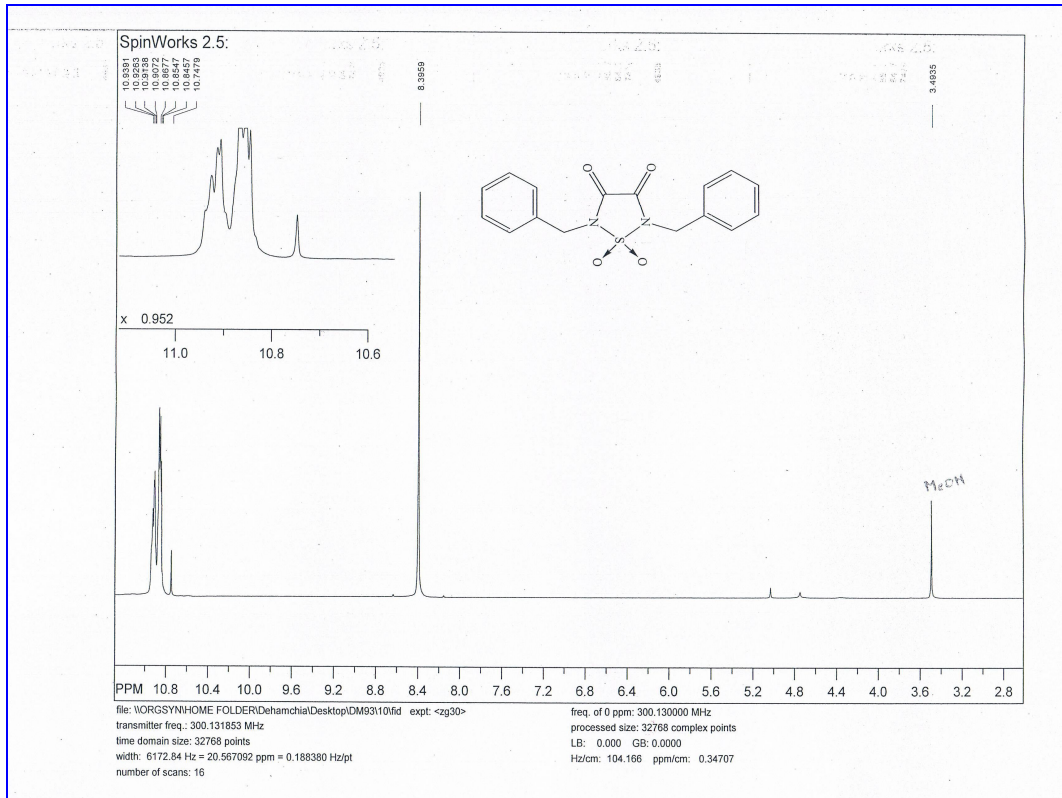
ANNEXE I

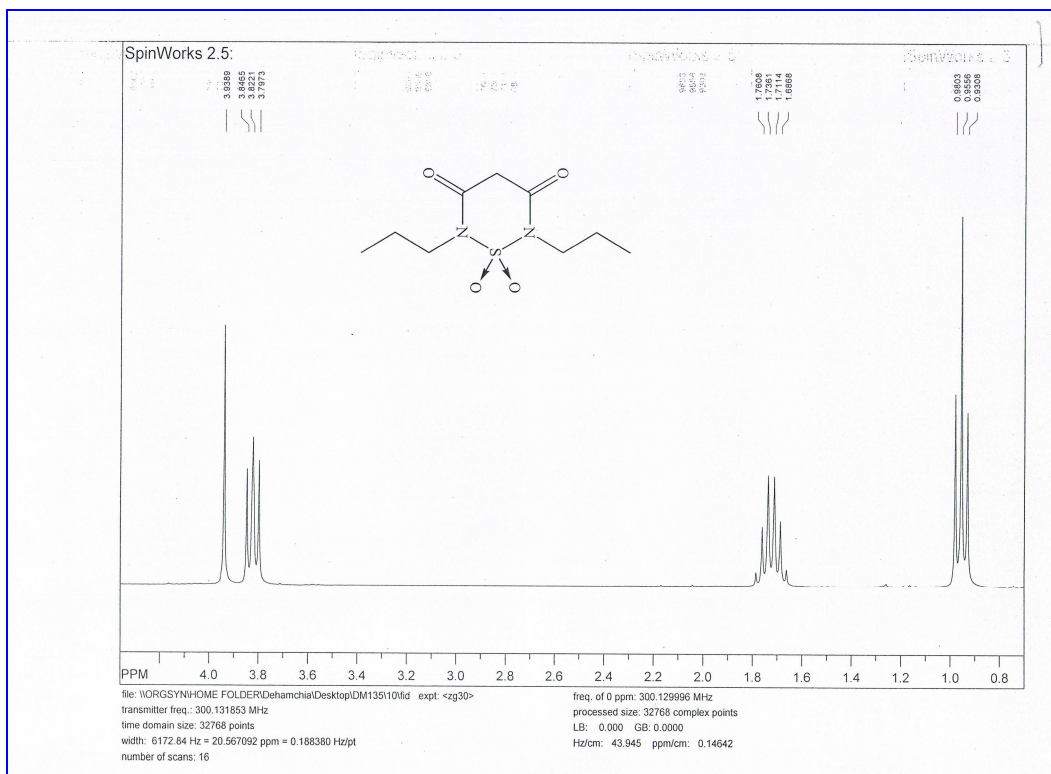
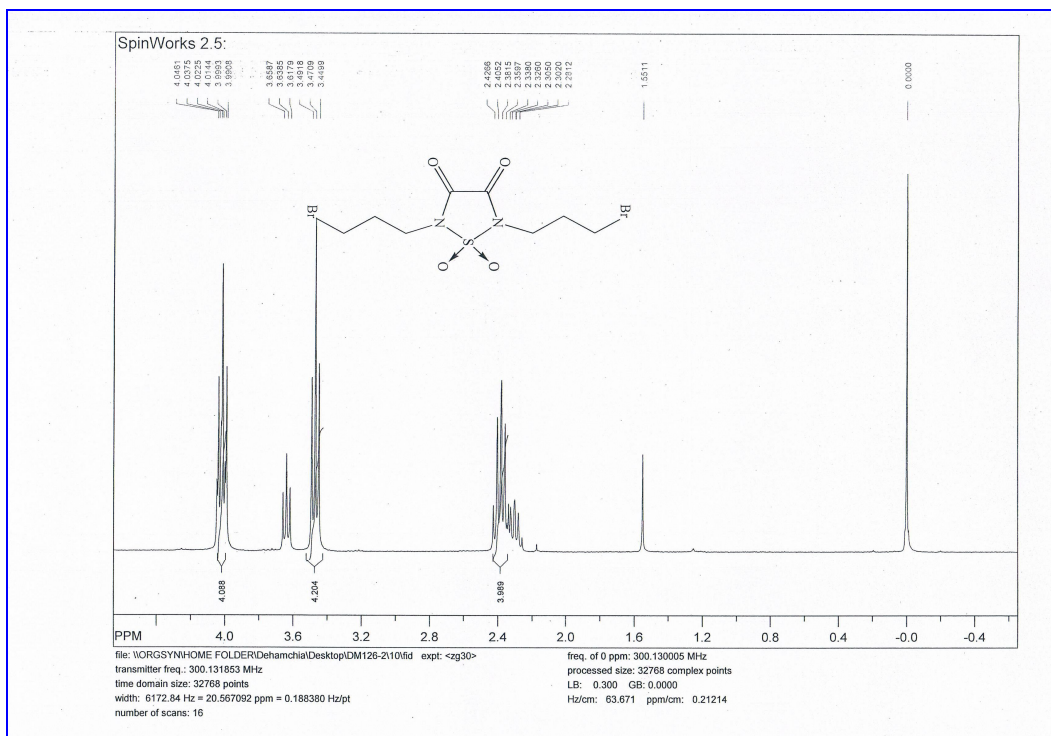
LES SPECTRES RMN¹H

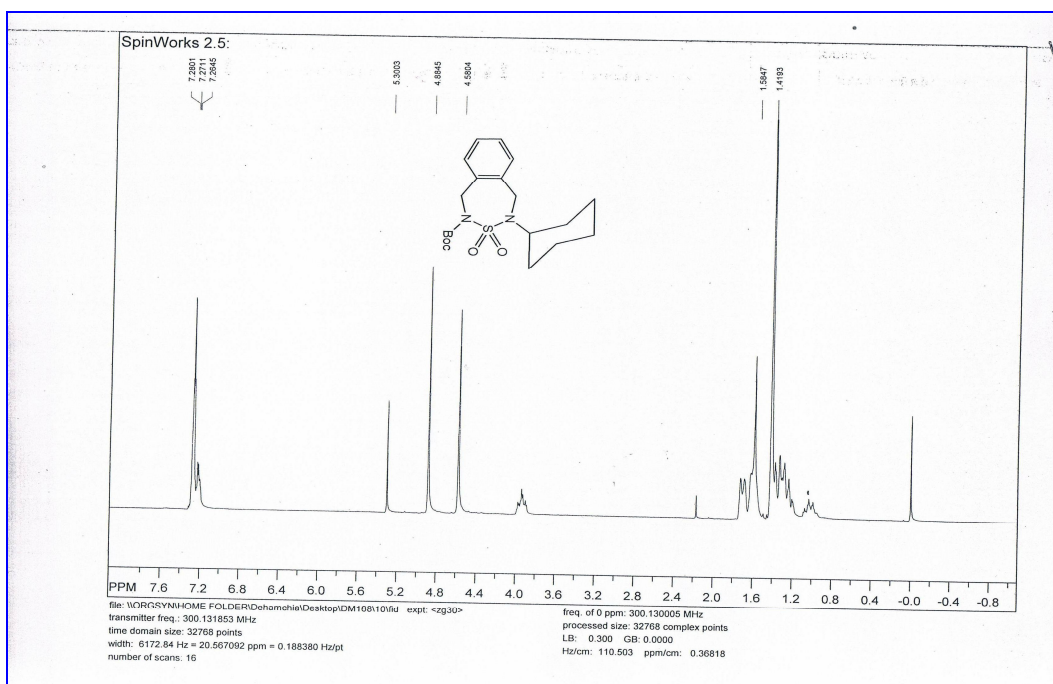
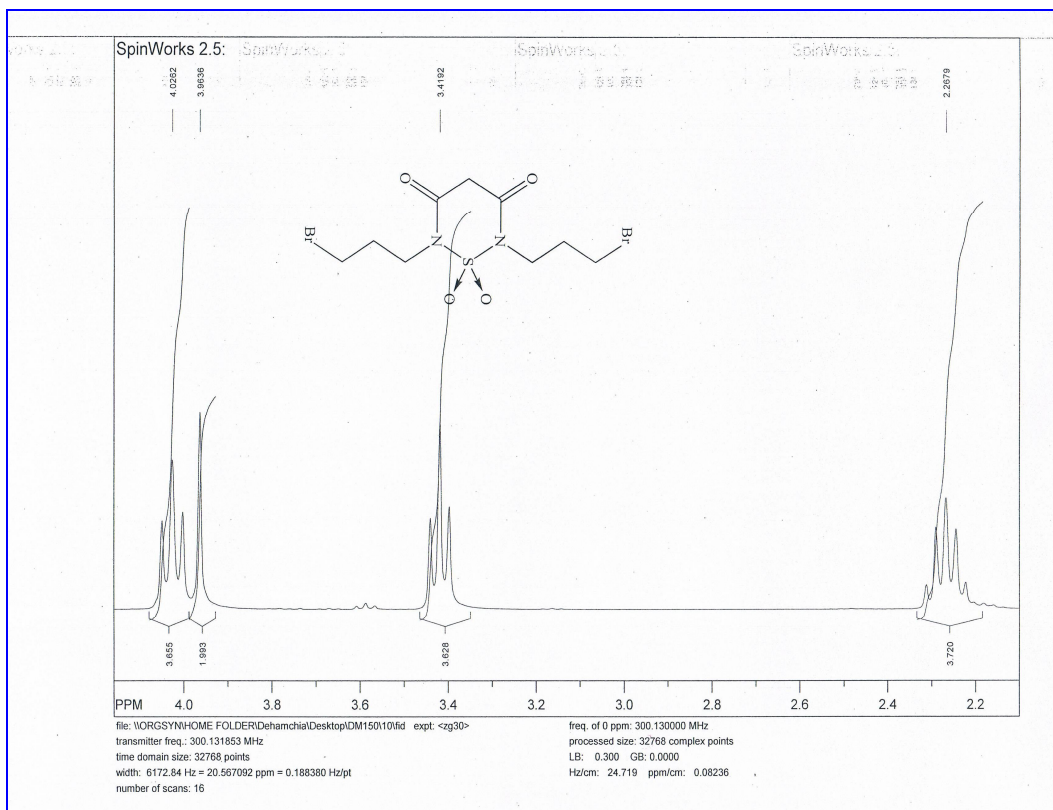


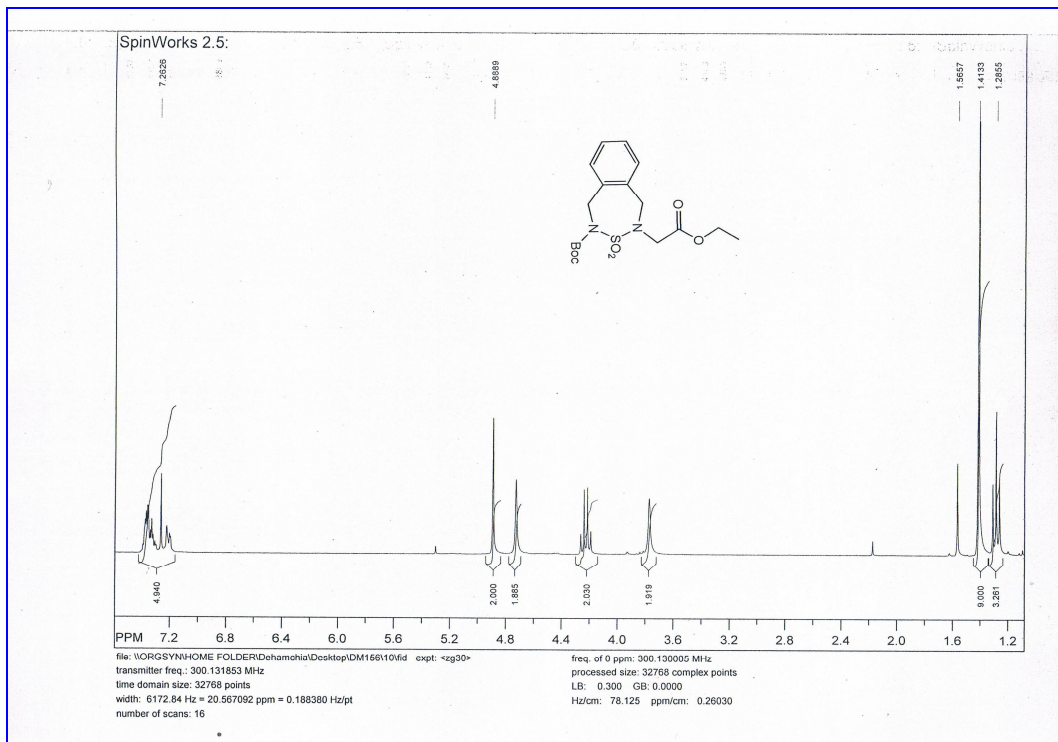
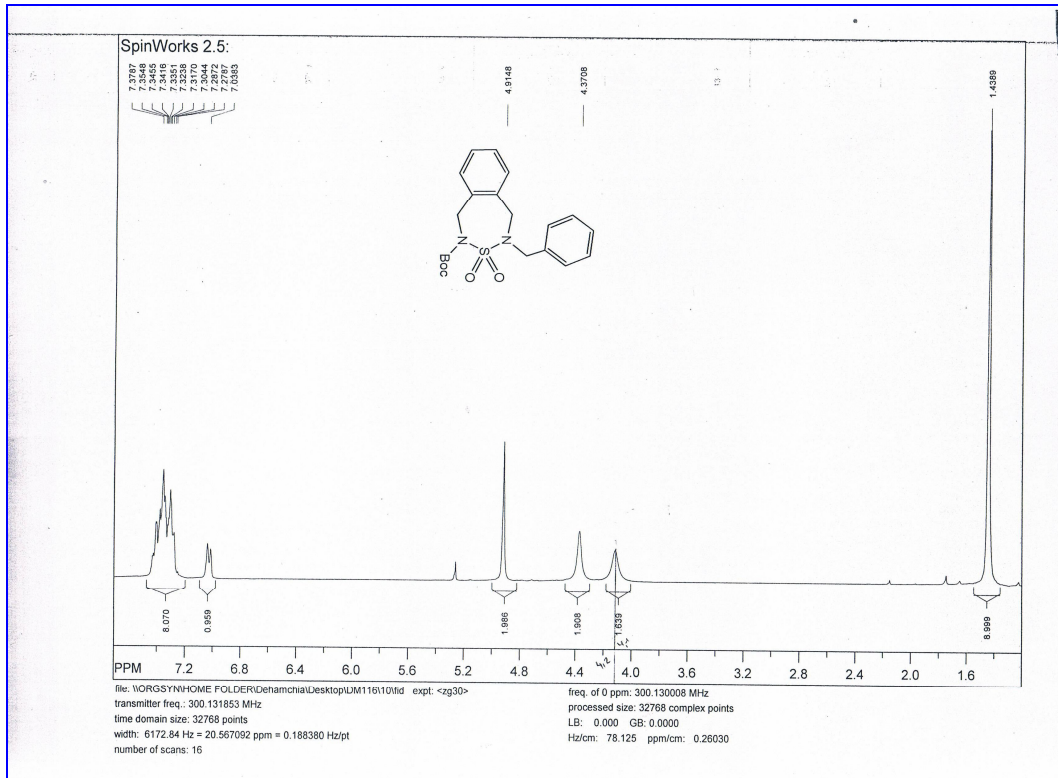


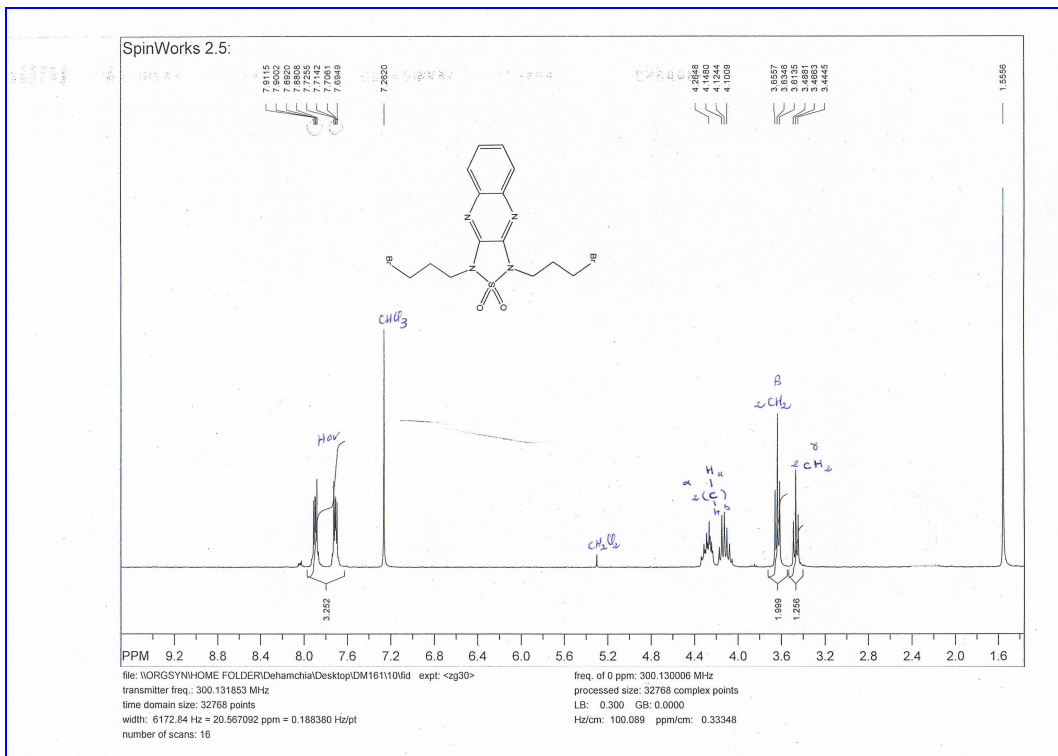
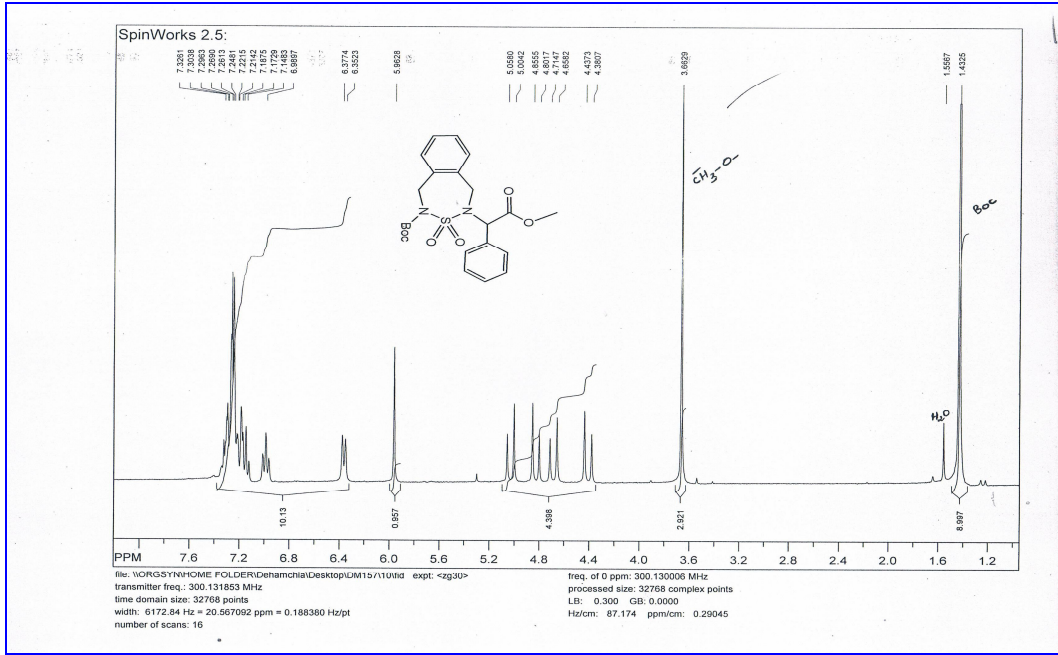


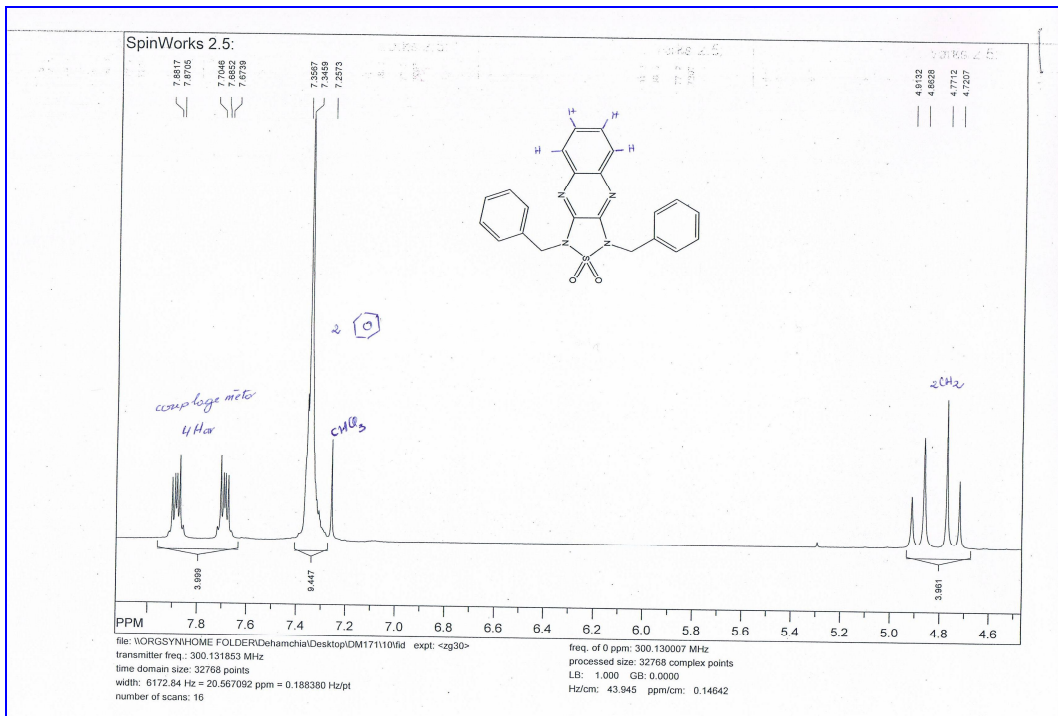
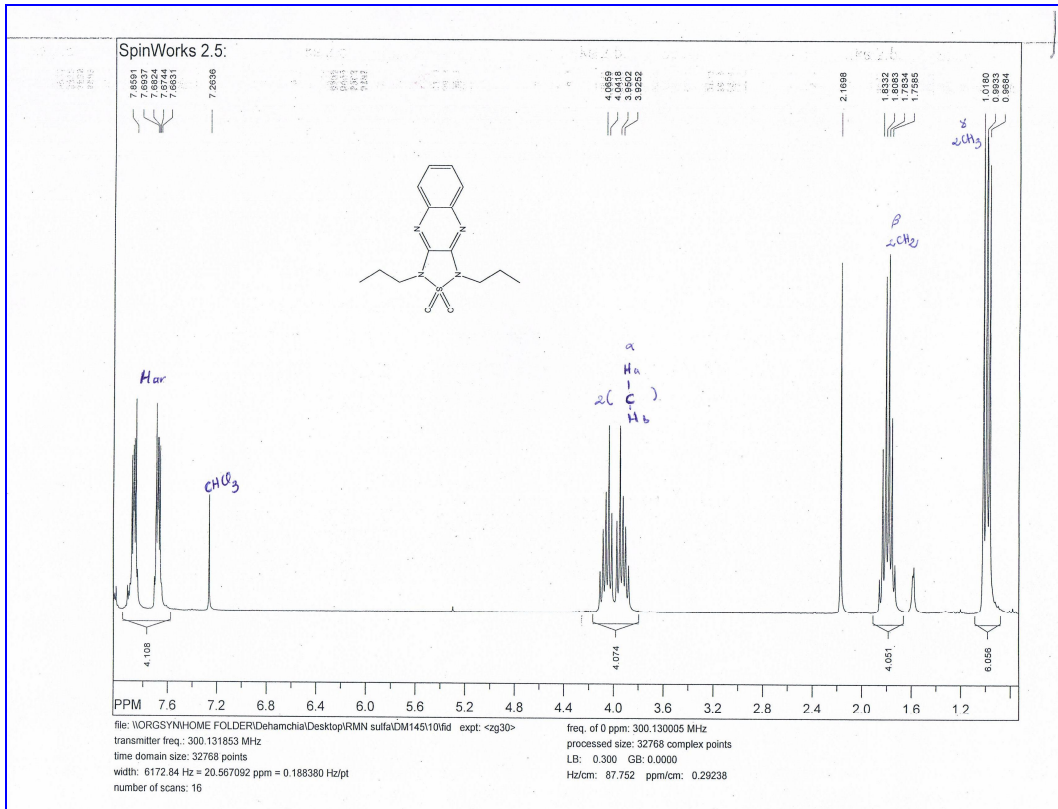


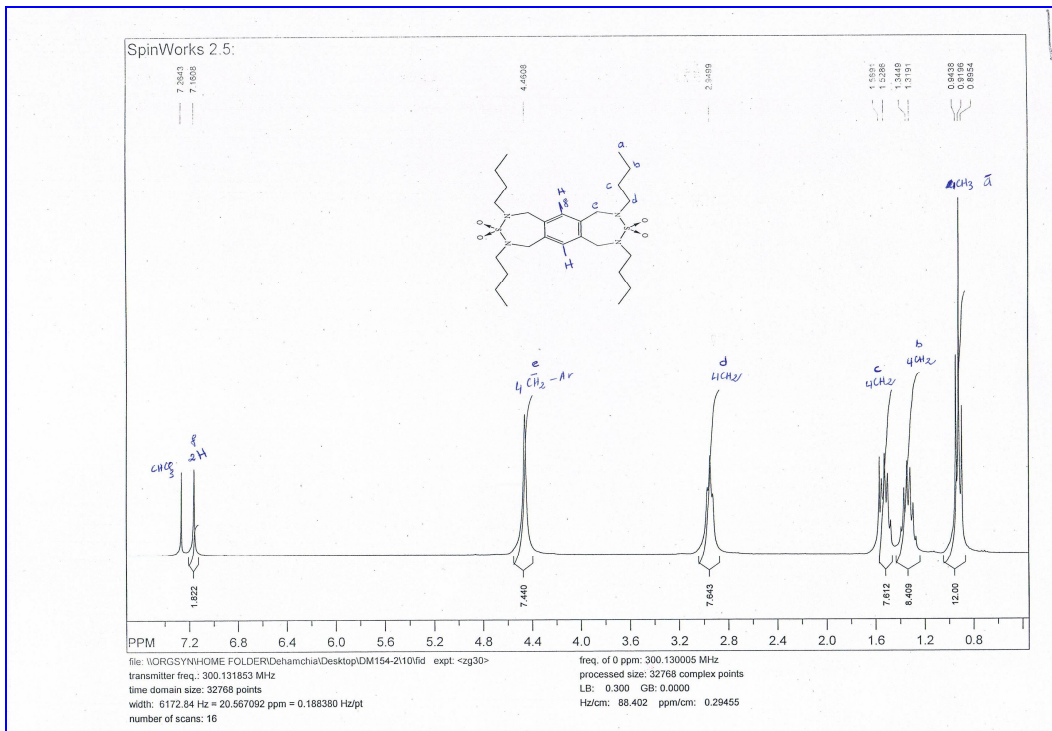
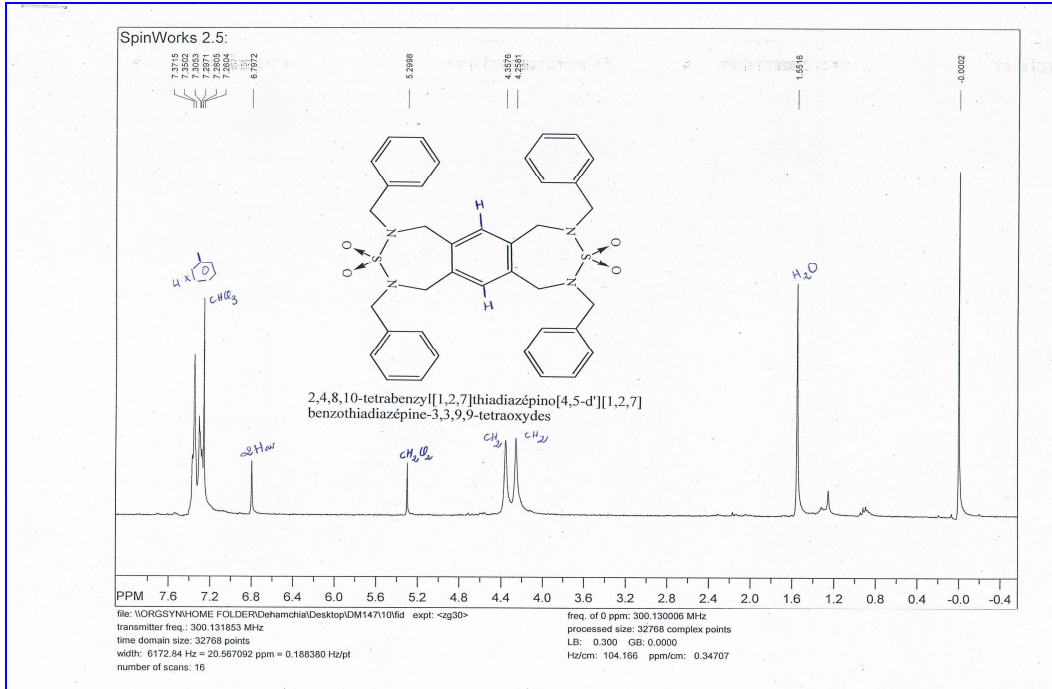


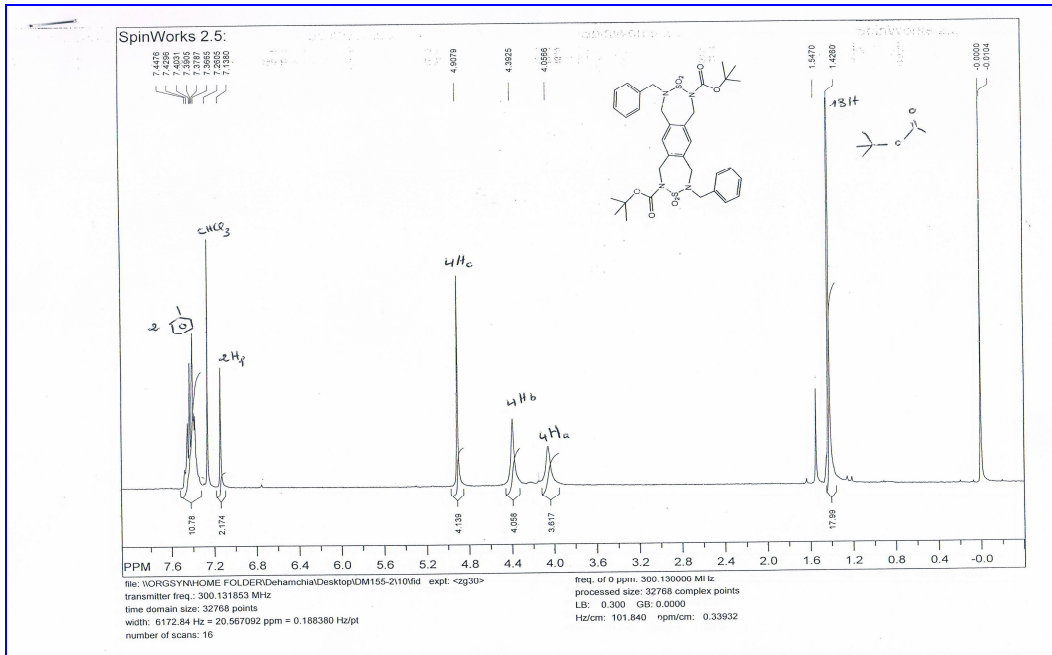
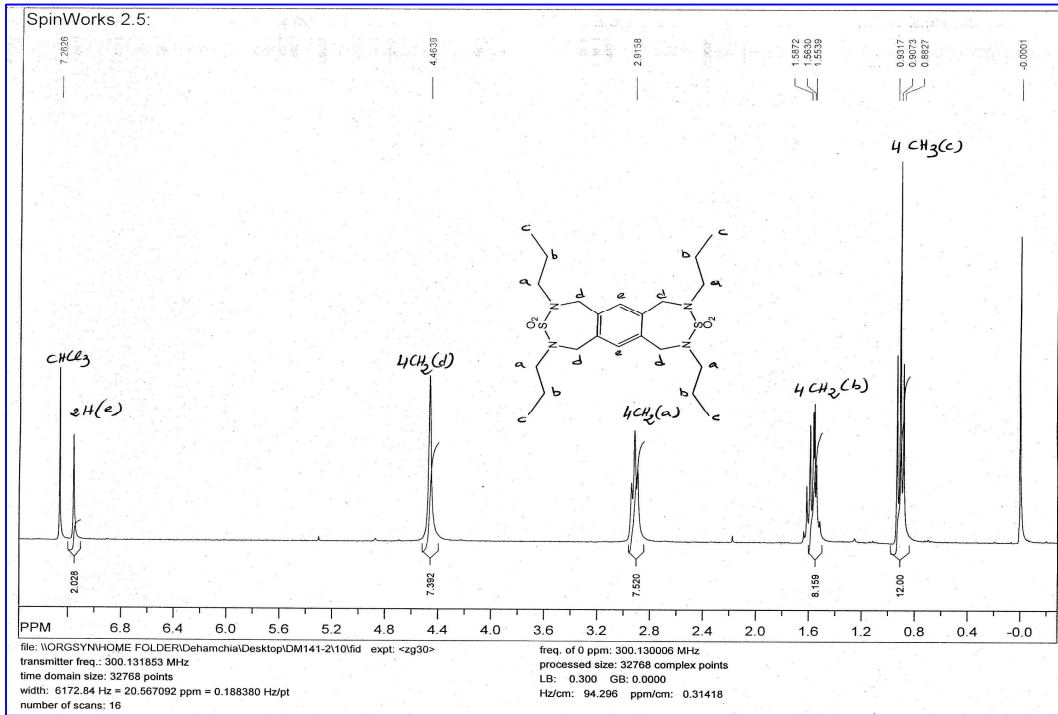












ANNEXE II

PUBLICATIONS

Ce travail a fait l'objet de deux publications internationales:

1. Mohamed Dehamchia and Zine Régainia. "Synthesis of New Fused Benzothiadiazepines and Macrocyclic Sulfamides Starting from *N,N'*-Disubstituted Sulfamides and *N*(Boc)-Sulfamides". *ISRN. Orgc. Chem*, vol. 2012, pp. 57-65. Article ID 810938, 9 pages, **2012**. doi:10.5402/2012/810938. Link web: <http://www.isrn.com/journals/oc/2012/810938/>.
2. Mohamed Dehamchia and Zine Régainia. "Conventional and Microwave-Assisted solvent free Synthesis of Fused 1,2,5-Thiadiazolo[3,4-*b*]quinoxaline derivatives". *J. Sulfur. Chem*, vol. 34, No. 3, pp. 242-249, **2013**.

Research Article

Synthesis of New Fused Benzothiadiazepines and Macrocyclic Sulfamides Starting from *N,N*-Disubstituted Sulfamides and *N*(Boc)-Sulfamides

Mohamed Dehamchia^{1,2} and Zine Regainia²

¹ Chemistry of Heterocycles Group, Laboratory of Applied Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Annaba, P.O. Box 12, Annaba 23000, Algeria

² Department of Chemistry, Katholieke Universiteit Leuven, Celestijnenlaan 200F, 3001 Leuven, Belgium

Correspondence should be addressed to Zine Regainia, regainiadz@yahoo.fr

Received 11 January 2012; Accepted 2 February 2012

Academic Editors: G. Li, R. Luisi, and A. Schlapbach

Copyright © 2012 M. Dehamchia and Z. Regainia. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Herein, we describe an efficient one-step synthesis of new fused benzothiadiazepine-1,1-dioxides and macrocyclic sulfamides. The synthesis of these compounds was achieved in moderate yields starting from previously described *N,N*'-disubstituted symmetric sulfamides and *N*-*tert*-butoxycarbonyl, *N*'-alkyl sulfamide. The chemical structures of all the new compounds reported in this work were confirmed by NMR, IR, and mass spectrometry. These compounds are beneficial building blocks that can be used in deriving new chemical entities that exert a wide spectrum of pharmacological activities.

1. Introduction

Cyclic sulfamides and their analogues have been the subject of many organic and medicinal chemistry studies due to their interesting biological activities that include anti-HIV and serine protease [1–4]. In addition, some cyclic sulfamide derivatives have been reported as nonhydrolyzable peptidomimetics [5, 6], metalloprotease inhibitors [7], and constrained peptides [8–10].

The benzothiadiazepine ring system has been considered as cyclic sulfamides, and these derivatives have been the subject, especially in the field of medicinal chemistry, because many useful therapeutic agents contain this heterocyclic system. For example, the nevirapine analogs, the pyrrolo[1,2-*b*][1,2,5]benzothiadiazepine-1,1-dioxides (PBTDs) and the pyrrolo[2,1-*d*][1,2,5]benzothiadiazepine-1,1-dioxides, were tested and reported as potential nonnucleosidic reverse transcriptase inhibitors [11]. Furthermore, the pyrrolo[1,2-*b*][1,2,5]benzothiadiazepine (PBTD) derivatives were also reported to exert potent anticancer activities [12]. Considering the diverse biological properties of this class of compounds and as part of continuous work on the synthesis of biologically active heterocycles [13], we herein report

simple and efficient procedures for the synthesis of a new class of fused benzothiadiazepine derivatives (a), (b), (c) (Figure 1). These derivatives include two thiadiazepine rings and macrocyclic molecules containing a sulfamide functionality ($-N-SO_2-N-$), which were synthesised using previously described *N,N*'-disubstituted symmetric sulfamides and *N*(Boc), *N*'(alkyl)sulfamide [14–18].

In particular, we report the synthesis and spectroscopic properties of novel macrocyclic rings containing the sulfamide unit, which was incorporated by a direct reaction between *m*-dibromomethylbenzene derivatives and *N,N*'-disubstituted symmetric sulfamide. This strategy provides a ready access to a broad range of products. Beyond their pivotal role in the development of supramolecular chemistry [19, 20], this class of molecules has also served as the basis for designing various receptors of organic molecules [21]. Moreover, they have become useful building blocks for constructing nanoporous structures [22, 23].

2. Results and Discussion

Our earlier studies involved the synthesis of heterocyclic compounds containing sulfonyl groups [9, 10, 15, 16].

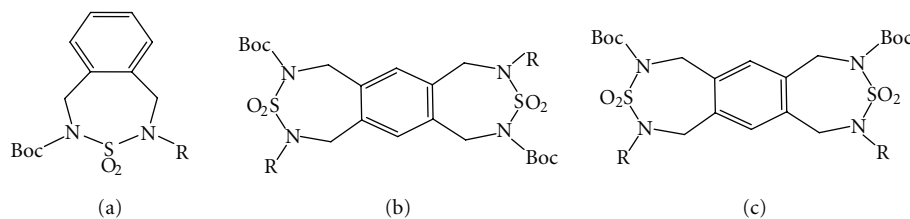


FIGURE 1: Fused benzothiadiazepine derivatives.

Chlorosulfonyl isocyanate (CSI) and sulfonyl chloride (SO_2Cl_2) have been shown to be versatile reagents in the synthesis of heterocyclic chemistry. They have been used in the direct introduction of sulfonyl groups into heterocycles. Several total syntheses of N,N' -disubstituted symmetric sulfamides (**1a-d**) have been reported in the literature including the original synthetic approaches [24–27]. Thus, the starting material, sulfonyl chloride, was treated with an excess of the corresponding amine in dichloromethane for 24 h (Scheme 1), and this resulted in the formation of products **1a-d** in moderate yields. The synthesis of the key intermediates $N(\text{Boc})$, N' -alkyl-sulfamide (**2a-f**) and N -((Boc)sulfamoylamino)carboxylates (**2g-j**) was accomplished as shown in Scheme 1. The carbamylation of chlorosulfonyl isocyanate with *tert*-butyl alcohol at 0°C in dichloromethane followed by *in situ* sulfamoylation with the corresponding amine, amino acid ester hydrochloride, or diamine in the presence of triethylamine (TEA) gave the desired $N(\text{Boc})$, N' (alkyl)sulfamide (**2a-b**), $N(\text{Boc})$, N' -sulfamoylamino acid esters (**2g-j**) or *bis*-carboxylsulfamides (**2c-f**) [28, 29].

As outlined in Scheme 2, the N,N' -disubstituted symmetric sulfamides (**1a-d**) are a suitable starting material for the synthesis of an array of new benzocondensed scaffolds (**4a-c**) in good yields 75–79%. The starting materials, N,N' -disubstituted symmetric sulfamides **1a-d**, were condensed with 1,2,4,5-tetrakis(bromomethyl)benzene (0.5 equiv) by refluxing in acetonitrile for 10 h in the presence of potassium carbonate (K_2CO_3) to afford fused Benzo-di-thiadiazepines **4a-c**.

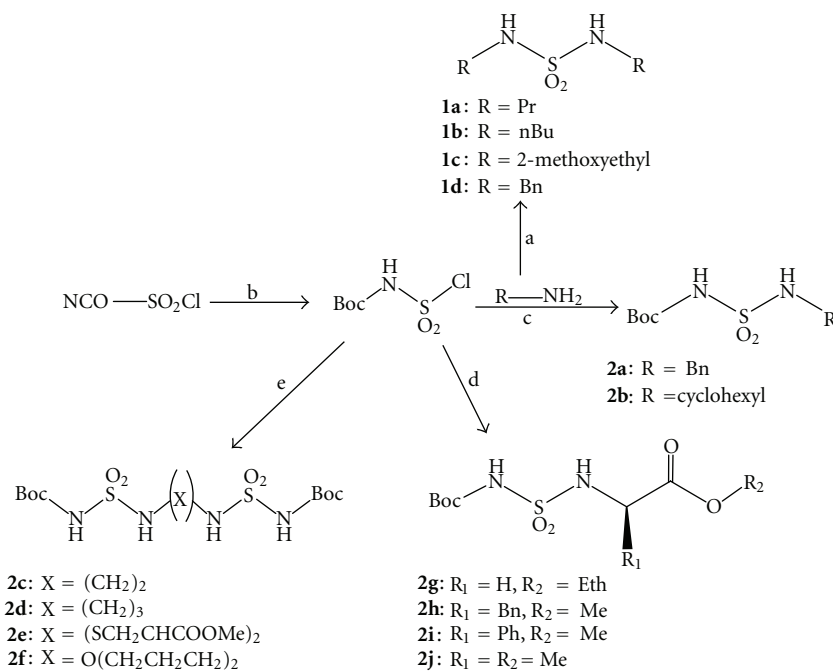
In the second route, after replacing N,N' -disubstituted sulfamides by $N(\text{Boc})$ sulfamides derivatives (**2a-j**) under the same conditions, products **4d-f** and **4d'-f'** were formed. Both isomers (symmetric and asymmetric) were separated by flash chromatography using dichloromethane as an eluent. The products were obtained in different yields as summarized in Table 1. Notably, the percentage yields of the asymmetric fused benzothiadiazepines **4d'-f'** were relatively low. These yields seem to be strongly dependent upon the reaction conditions (solvent, temperature, and steric effect). Therefore, further optimization of the reaction conditions might improve the yield of these reactions.

The prepared $N(\text{Boc})$ -protected compounds (**2a-j**) have traditionally been a starting point for the design of novel benzocondensed derivatives (**3a-e**) by condensation with α,α' -dibromo-*o*-xylene in acetonitrile in the presence of potassium carbonate (K_2CO_3) (Scheme 2).

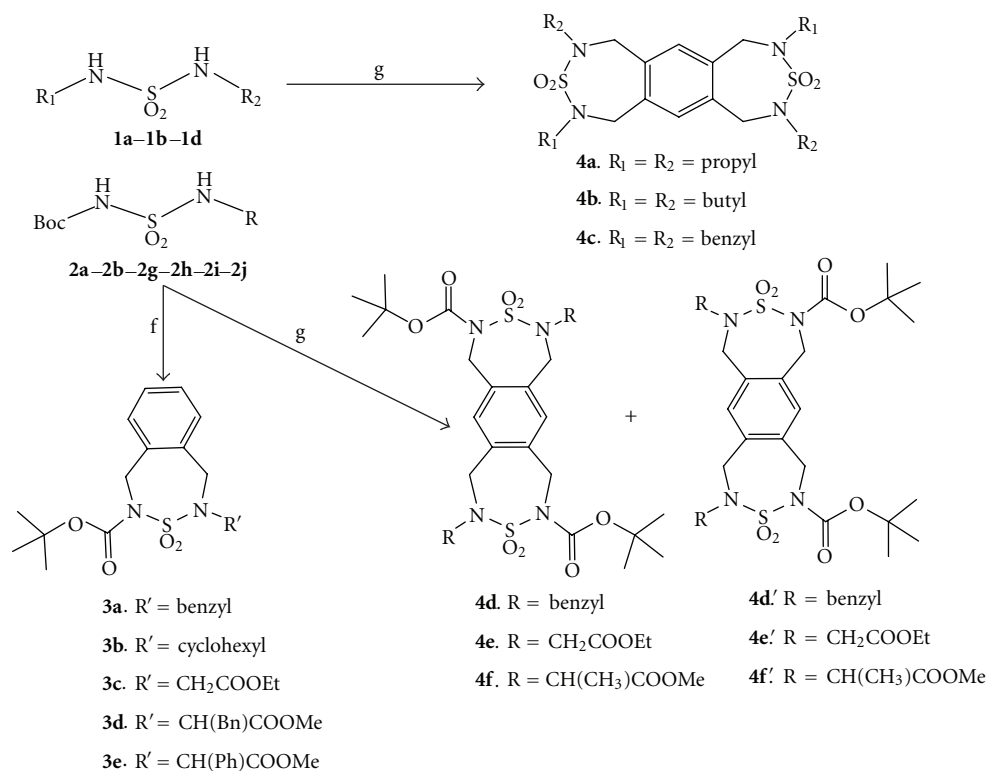
The presence of the *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group, which activates the sulfamide nitrogen nucleophilicity, was required for substitution. This protecting group was removed by trifluoroacetic acid to yield the unprotected fused cyclic sulfamides [30]. These deprotected compounds were considered excellent starting materials for preparation of biomolecule analogues employing different types of reactions such as regioselective Mitsunobu reaction (DEAD, PPh_3 , THF at room temperature, 2 h) [31, 32]. The structures of fused compounds were confirmed by IR, mass spectrometry, and NMR (^1H , ^{13}C), and the results are presented in Table 1.

The IR spectra of compounds **3a-e** displayed the characteristic absorption bands near 1370 for SO_2 , near 1140 cm^{-1} for SO_2 and strong absorption in the vicinity of 1740 cm^{-1} due to C=O stretching. If the substituent R is an ester group, there must also be an intense stretch in the carbonyl region of the spectrum near to 1750 cm^{-1} . At ambient temperature, the ^1H -NMR spectra of the benzothiadiazepines showed sharp signals near 1.40 ppm indicating the presence of *Boc* group. The aromatic proton signals appear at 7 ppm as one multiplet of 4H for (**3a-c**) and 9H for (**3d-e**). ESI-MS spectra of the compounds **3a-e** showed ion peaks due to $[\text{M}+\text{Na}]^+$ and $[\text{M}+2\text{Na}]^+$.

The structures of fused **a**, **b**, and **c** compounds were supported by analysis of the mass spectra ESI-MS, which showed peaks respectively at m/z 509, 567, and 710 indicating molecular masses of ions $[\text{M}+\text{Na}]^+$. As shown in Table 1, all the ^1H NMR spectra showed one singlet peak near 7 ppm, which is a strong indication of the presence of aromatic protons. In the infrared data, all spectra showed bands near 1150 and 1350 cm^{-1} due to SO_2 stretching. In the ESI-MS spectra, all the prepared fused compounds **4d-f'** exhibit intense peaks corresponding to the molecular weight $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Since the symmetric and asymmetric fused compounds have the same molecular weight, it was difficult to extract all the rich structural information from the mass spectra. In the IR spectra (Table 1), there are peaks at about (1140 – 1170) and (1368 – 1390) cm^{-1} , due to the sulfonyl group (SO_2) stretching, and at about 1715 – 1732 cm^{-1} , due to C=O stretching vibrations. For the compounds containing an ester group, IR spectra showed also bands near 1700 cm^{-1} due to C=O stretching. The one difference in the ^1H NMR spectra between the symmetric and asymmetric fused is the aromatic region. The ^1H NMR spectra of symmetric fused **4d-f** showed resonances attributed a two aromatic protons, which appeared as one singlet with a relative integration of 2 indicating the equivalency of the two hydrogens. However,



SCHEME 1: General synthesis of bis sulfamides and N(Boc)-sulfamides. *Reagents and conditions:* (a) SO₂Cl₂ (1/4 equiv), CH₂Cl₂, 24 h (b) *tert*-BuOH, CH₂Cl₂, 0°C (c) Amine, TEA, CH₂Cl₂, 0°C to rt (d) α-amino ester, TEA (2 equiv), CH₂Cl₂, 0°C to rt (e) diamine (0.5 equiv), TEA (1 equiv), CH₂Cl₂, 0°C to rt.



SCHEME 2: General synthesis of tricyclic benzothiadiazepine-1,1-dioxides. *Reagents and conditions:* (f) α,α'-dibromo-*o*-xylene, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 4 h (g) K₂CO₃, 2,3,4,5-tetrakis(bromomethyl)benzene, CH₃CN, reflux 10 h.

TABLE 1: IR, ^1H NMR, and mass spectral data for compounds **4a-f** and **4d'-f'**.

Comp.	R	RMN ^1H signals for aromatic region (δ : ppm)		Yield [%]	ESI (m/z)	IR (KBr, νcm^{-1})	
						SO_2	C=O
4a	<i>Propyl</i>	7.15 (s, 2H)		76	509	1148, 1339	/
4b	<i>Butyl</i>	7.16 (s, 2H)		79	567	1149, 1354	/
4c	<i>Benzyl</i>	6.79 (s, 2H)		75	710	1157, 1357	/
4d	<i>Benzyl</i>	7.13 (s, 2H)		55	721	1150, 1392	1715
4e	CH_2COOEt	7.21 (s, 2H)		48	713	1139, 1380	1723, 1751
4f	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe}$	7.13 (s, 2H)		37	713	1144, 1368	1732, 1745
4d'	<i>Benzyl</i>	6.75 (s, 1H)	7.27(s, 1H)	15	721	1155, 1371	1715
4e'	CH_2COOEt	7.05 (s, 1H)	7.32 (s, 1H)	24	713	1139, 1380	1723, 1755
4f'	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe}$	7.00 (s, 1H)	7.24(s, 1H)	34	713	1144, 1390	1732, 1750

for the asymmetric fused derivatives, the ^1H -NMR spectra showed two different kinds of aromatic protons with relative integration of 1 : 1.

3. Synthesis of New Macrocyclic Sulfamides

There are many strategies available for the synthesis of benzylic amide macrocycles that involve the reaction of an ester group with an amino group [33–35]. In this work, we also investigated the synthesis of new macrocyclic containing the sulfamide unit. As shown in Scheme 3, the desired macrocyclic sulfamides **5** were synthesized in one step [2+2] condensation under high dilution conditions [36]. A solution of 1-methoxy-4-tert-butyl-(2,6-dibromomethyl)benzene (1 equiv) in 20 mL of acetonitrile and a solution of N,N' -disubstituted symmetric sulfamide (1 equiv) in 20 mL of CH_3CN were added dropwise using two mechanically driven syringes over 5 h into solution of K_2CO_3 (4.5 equiv) in 130 mL of CH_3CN under nitrogen with stirring at reflux for 24 h. The reaction mixture was subsequently cooled down, and the solvent was removed. Dichloromethane was added to the obtained crude, and this solution was washed with 2 N HCl then with water and dried with magnesium sulfate. The solvent was evaporated to give the macrocycle **5a** in 58% yield. In the macrocyclization reactions, it was critical to find suitable reaction conditions that maintain the correct condensation, while keeping the reactions fast enough to prevent buildup of reactive intermediates.

The structure of macrocyclic compounds **5a** was unambiguously confirmed by IR, mass spectrometry, and NMR (^1H , ^{13}C) spectroscopy. The infrared spectrum showed characteristic bands at 1148 and 1361 cm^{-1} , which were assigned to the sulfonyl group (SO_2). A molecular peak of 952 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ was observed by ESI mass spectrometry. In addition, the 300 MHz ^1H spectrum, measured on a sample dissolved in CDCl_3 , showed a relative integration of 4 : 20 for the two sets of peaks at 6.78 and 7.30–7.45 ppm. These signals were assigned to the aromatic regions of product.

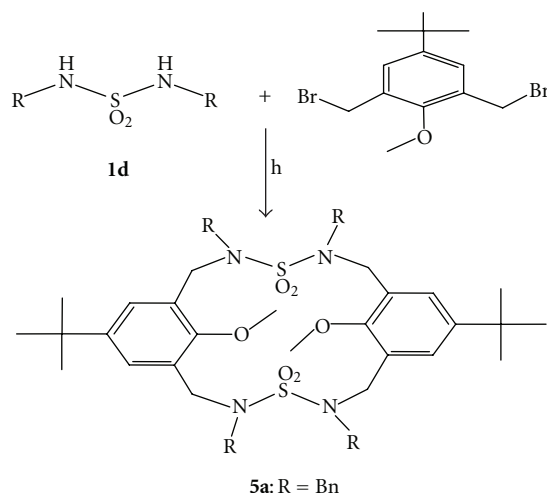
4. Conclusion

In summary, we have successfully synthesized and characterized a new series of N -protected fused benzothiadiazepines, which offer good starting materials for the synthesis of new molecules with interesting biological activities. In the second part, we described an efficient method for the synthesis of new macrocycle with sulfamide moiety with potential diverse applications in supramolecular chemistry and as starting materials for further synthetic transformations. The synthetic example presented in this work is one of the simplest and most efficient macrocyclization reactions based on the technique of high-dilution conditions. The biological evaluation of the compounds synthesized in this work is currently being carried out.

5. Experimental Section

5.1. Instrumentals and Characterization. NMR spectra were acquired on commercial instruments (Bruker Avance 300 MHz or Bruker AMX 400 MHz) and chemical shifts (δ) are reported in parts per million downfield from internal Me_4Si (s = singlet, d = doublet, dd = double of doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet). Mass spectrometry data were obtained with an HP MS apparatus 5989A, at 70 eV for EI spectra and with methane as reagent gas for CI spectra. The ESI-MS were obtained on Mariner (ESI TOF) and API 365 (ESI 3Q) mass spectrometers with methanol as a spray solvent. UV-Vis spectra were taken on a PerkinElmer Lambda 20 spectrometer. Melting points (not corrected) were determined using a Reichert Thermovar or Electrothermal 9200 Apparatus. The microwave oven was a monomode discover MW reactor. All reactions were done in a 10 mL glass tube sealed with a Teflon stopper unless stated otherwise.

5.2. General Procedure A for the Synthesis of N,N' -Disubstituted Symmetric Sulfamides (1a-d**).** These compounds were



SCHEME 3: Synthetic pathway for the synthesis of macrocyclic sulfamide. *Reagents and conditions:* (h) K_2CO_3 , CH_3CN high-dilution, reflux 24 h.

prepared as described in the literature [15]. The reaction was carried out by dropwise addition of a solution of sulfuryl chloride (1 equiv) in 20 mL of dichloromethane to a solution of the corresponding amine (4–6 equiv) in 50 mL of CH_2Cl_2 at $0^\circ C$ in darkness. Gas evolution was observed during the addition. The reaction mixture was warmed to room temperature (rt), stirred for 24 h, and monitored by TLC (SiO_2). The crude was washed by HCl (2 N, 2×20 mL) water (2×30 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was filtered and then concentrated under reduced pressure to leave yellow solid as the crude product. Column chromatography (CH_2Cl_2 , MeOH 95 : 5) afforded the N,N' -dialkyl sulfamide.

N,N' -Dipropylsulfamide (1a). This compound was prepared according to the general procedure A, using a solution of propylamine (6 equiv) in CH_2Cl_2 and SO_2Cl_2 (1 equiv) in CH_2Cl_2 . Yield = 60% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.45$ [SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ (95 : 5)]; Mp 64 – $65^\circ C$ (described: 62 – $63^\circ C$). IR (KBr, νcm^{-1}): 3280 (NH), 1333 and 1150 (SO_2). 1H NMR ($CDCl_3$): 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3), 1.57 (sext, $J = J' = 7.1$ Hz, 4H, $\beta-CH_2$), 2.99 (q, 4H, $\alpha-CH_2$), 4.27 (t broad, 2H, NH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 11.26 ($\gamma-C$), 22.89 ($\beta-C$), 44.95 ($\alpha-C$). LRMS (CI): 181 $[M+H]^+$.

N,N' -Dibutylsulfamide (1b). Yield = 58% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.36$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp: 126 – $127^\circ C$ (described $126.5^\circ C$). IR (KBr, νcm^{-1}): 3281 (NH), 1314 and 1145 (SO_2). 1H NMR ($CDCl_3$): 4.33 (t broad, 2H, NH), 3.04 (m, 4H, $\alpha-CH_2$), 1.54 (m, 4H, $\beta-CH_2$), 1.38 (m, 4H, $\gamma-CH_2$), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 43.2 ($\alpha-C$), 31.7 ($\beta-C$), 20.11 ($\gamma-C$), 13.88 (CH_3). LRMS (CI): 209 $[M+H]^+$.

N,N' -Di(2Methoxyethyl)Sulfamide (1c). Yield = 61% (was obtained as a viscous oil); $R_f = 0.36$ [SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ (95 : 5)]; IR (KBr, νcm^{-1}): 3279 (NH), 1316 and 1147 (SO_2). 1H NMR ($CDCl_3$): 3.22 (q, 4H, $\alpha-CH_2$), 3.36 (s, 6H, CH_3),

3.52 (m, 4H, $\beta-CH_2$), 5.28 (t, 2H, NH), ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 42.67 ($\alpha-C$), 58.57 (CH_3), 70.93 ($\beta-C$). LRMS (CI): 213 $[M+H]^+$.

N,N' -Dibenzylsulfamide (1d). Yield = 59% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.37$ (SiO_2 , CH_2Cl_2); Mp: 182 – $184^\circ C$ (described 180 – $182^\circ C$). IR (KBr, νcm^{-1}): 3270 (NH), 3034 ($CH-Ar$), 1350 and 1143 (SO_2). 1H NMR ($CDCl_3$): 4.17 (d, 4H, CH_2), 4.37 (t broad, 2H, NH), 7.28–7.34 (m, 10H, Ar-H). LRMS (CI): 277 $[M+H]^+$, 199, 91.

5.3. General Procedure B for the Synthesis of N -tert-Butyloxycarbonyl, N' -Alkyl Sulfamide: Carbamoylation-Sulfamoylation (2a-f). To a stirred solution of CSI (1 equiv, 10 mmol, 1.4153 g) in 20 mL of anhydrous dichloromethane at $0^\circ C$ was added a solution of *tert*-butyl alcohol (1 equiv, 10 mmol, 0.7412 g) in 20 mL of dried CH_2Cl_2 . After being stirred for 30 min, the resulting solution of N (*Boc*)-sulfamoyl chloride and triethylamine (TEA) in 20 mL dichloromethane was added dropwise to a solution of amine (1 equiv) or (diamine 0.5 equiv) in 20 mL of CH_2Cl_2 . The reaction temperature did not rise above $5^\circ C$. The resulting reaction solution was allowed to warm up to rt over 3 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with 0.1 N HCl and brine. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo* to give the crude product. Recrystallization from CH_2Cl_2 at low temperature afforded the expected compounds in 70–85% yield.

2a and **2b** were prepared according to the general procedure **B**; see [29].

N,N' -Bis(*tert*-Butoxycarbonylsulfamoyl)-1,2-Diaminoethane (2c). This compound was prepared according to the general procedure B using a solution of 1,2-ethan diamine (0.5 equiv, 5 mmol, 0.6010 g) in CH_2Cl_2 . Yield = 70% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.20$ [SiO_2 , CH_2Cl_2 -MeOH 95 : 5]; IR(KBr, νcm^{-1}): 3286 and 3311(NH); 1709 (C=O);

1346 and 1141 (SO₂). ¹H NMR (DMSO-d₆): 10.90 (s, 2H, NHBoc); 7.65 (s, 2H, NH); 2.98 (s, 4H, CH₂); 1.43 (s, 18H, *t*Bu). HRMS ESI⁺: *m/z*: 441 [M+Na]⁺.

N,N'-Bis(*tert*-Butoxycarbonylsulfamoyl)-1,3-Diaminopropane (**2d**). This compound was prepared according to the general procedure B using a solution of 1,3-propanediamine (0.5 equiv, 5 mmol, 0.3706 g) in dichloromethane. Yield = 70% (was obtained as a white solid); *R_f* = 0.25 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5]; Mp: 175–177°C. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3266 and 3212(NH); 1697 (C=O); 1348 and 1138 (SO₂). ¹H NMR (DMSO-d₆): 10.79 (s, 2H, NHBoc); 7.52 (t, 2H, NH); 2.89 (q, 4H, CH₂-N); 1.63 (m, 2H, CH₂); 1.42 (s, 18H, *t*Bu). HRMS. ESI⁺: *m/z*: 455 [M+Na]⁺, 887 [M*2+Na]⁺.

Compound (2e). This compound was prepared according to the general procedure B using a solution of L-cystine methyl ester dihydrochloride (0.5 equiv, 5 mmol, 1.7064 g) in CH₂Cl₂ and triethylamine (2 equiv, 20 mmol, 2.0238 g). Yield = 71% (was obtained as a white solid); *R_f* = 0.37 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5]; IR (KBr, ν cm⁻¹): 3289 and 3240(NH); 1709 and 1748 (C=O); 1364 and 1139 (SO₂). ¹H NMR (DMSO-d₆): 10.98 (s, 2H, NHBoc); 8.40 (d, 2H, NH); 4.22 (q, 2H, CH); 3.66 (s, 6H, CH₃); 3.00 (d, 4H, CH₂); 1.41 (s, 18H, *t*Bu). HRMS ESI⁺: *m/z*: 659 [M+Na]⁺, 1275 [M*2+Na]⁺.

Dimethyl-5,5'-oxybis(2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)sulfamoyl-amino)pentanoate) (**2f**). This compound was prepared according to the general procedure B using a solution of 1,3-propan diamine (0.5 equiv, 5 mmol, 0.661 g). Yield = 73% (was obtained as a white solid); *R_f* = 0.49 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 95:5]; Mp: 132–134°C. IR (KBr, ν cm⁻¹): 3296 (NH); 1713 and 1738 (C=O); 1371 and 1143 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃): 7.52 (s, 2H, NHBoc); 5.79 (t, 2H, NH); 3.57 (t, 4H, CH₂-O); 3.20 (q, 4H, CH₂-N); 1.84 (m, 4H, CH₂); 1.49 (s, 18H, *t*Bu). HRMS ESI⁺: *m/z*: 514 [M+Na]⁺, 1004 [M*2+Na]⁺.

5.4. General Procedure C for the Preparation of *N*(Boc), *N'*-Sufamoyl amino Acid Esters (2g-j**)**. To a suspension of the amino acid ester hydrochloride (1 equiv, 10 mmol) was added triethylamine (1 equiv, 10 mmol, 1.0119 g) in 20 mL of dichloromethane. Simultaneously the *tert*-butyl chlorosulfonyl carbamate was prepared by addition of *tert*-butyl alcohol (1 equiv, 10 mmol, 0.7412 g) in 20 mL of CH₂Cl₂ to an ice-cooled solution containing CSI (1 equiv, 10 mmol, 1.4153 g) in 20 mL of dichloromethane. The obtained reagent solution was slowly added to the solution of amino acid ester hydrochloride in 30 mL of dichloromethane at the same time as of Et₃N (1 equiv, 10 mmol, 1.0119 g). The reaction was monitored by TLC. The mixture was then diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with 2 portions of 1 M HCl and water. The solution was then dried with Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give the crude product. Recrystallization from CH₂Cl₂ at low temperature or chromatography on silica gel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) afforded the pure carboxyl sulfamide.

The synthesis of the compounds, starting from CSI, *tert*-butyl alcohol and methyl esters of amino acids (L-alanine **2j** and L-phenylalanine **2h**) has been previously reported [9, 10].

Ethyl [N,(N'-*tert*-Butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-Acetate (**2g**). This compound was prepared according to the general procedure C using a solution of glycine ethyl ester hydrochloride (1 equiv, 10 mmol, 1.396 g). Yield = 72% (was obtained as a white solid); *R_f* = 0.60 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 9:1]; Mp 122–123°C. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1352 and 1126 (SO₂), 1735 and 1675 (C=O). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.5 (s, 9H, *t*Bu), 1.30 (t, 3H, CH₃), 3.96 (d, 2H, N-CH₂), 4.24 (q, 2H, CH₂), 5.63 (t, 1H, NH-CH₂), 7.25 (s, 1H, NHBoc). HRMS ESI⁺: *m/z*: 306[M+Na]⁺.

Methyl [N,(N'-*tert*-Butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-2-phenylglycinate (**2i**). This compound was prepared according to the general procedure C using a solution of phenyl glycine methyl ester hydrochloride (1 equiv, 10 mmol, 2.0165 g). Yield = 76% (was obtained as a white solid); *R_f* = 0.70 [SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH 9:1]; Mp 144–146°C. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1362 and 1141 (SO₂), 1735–1712 (C=O). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 5.27 (d, 1H, CH), 6.27 (d, 1H, NH), 7.36 (s, 5H, Ph), 7.44 (s, 1H, NHBoc). HRMS ESI⁺: *m/z*: 367[M+Na]⁺.

5.5. General Procedure D for the Synthesis of Benzothiadiazepines (3a-e**)**. To a stirring solution of [*N*-*tert*-butyloxycarbonyl, *N'*-alkyl]-sulfamide (1 equiv, 1 mmol) in CH₃CN (50 mL) in a 100 mL round bottom flask was added K₂CO₃ (2.5 equiv, 2.5 mmol, 0.34552 g) and α,α' -dibromo-*o*-xylene (1 equiv, 1 mmol, 0.26396 g). The resulting mixture was stirred at reflux for 4 hours then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with 2 portions of HCl (1 M) and water and dried with Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude oil. Flash chromatography on silica gel CH₂Cl₂ to furnish the pure fused cyclic sulfamide in 70–85% yields the following.

*1,5-dihydro-2-tert-butoxycarbonyl-4-benzylbenzo[d][1,2,7]thiadiazepine-3,3-dioxides (**3a**)*. This compound was prepared according to the general procedure D, using a solution of **2a** (1 equiv, 1 mmol, 0.28635 g). Yield = 71% (was obtained as a viscous oil); *R_f* = 0.36 [SiO₂, CH₂Cl₂]. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1389 and 1141 (SO₂), 1732 (C=O). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 4.14 (s, 2H, CH₂-N), 4.37 (s, 2H, CH₂-N-Boc), 4.91 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.03–7.37 (m, 9H, H-Ar). HRMS ESI⁺: *m/z*: 799 [M*2+Na]⁺.

*1,5-dihydro-2-tert-butoxycarbonyl-4-(cyclohexyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazepine-3,3-dioxides (**3b**)*. This compound was prepared according to the general procedure D, using a solution of **2b** (1 equiv, 1 mmol, 0.27837 g). Yield = 80% (was obtained as a white solid); *R_f* = 0.42 [SiO₂, CH₂Cl₂]; Mp 96–98°C. IR (KBr, ν cm⁻¹): 1376 and 1145 (SO₂), 1726

(C=O). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.23–1.72 (m, 10H, Cyclohexyl); 1.41 (s, 9H, *t*Bu), 3.94 (m, 1H, CH), 4.58 (s, 2H, CH_2), 4.88 (s, 2H, CH_2), 7.20–7.28 (m, 4H, H-Ar). HRMS ESI^+ : m/z : 784 [M^*2+Na] $^+$.

1,5-dihydro-2-tert-butoxycarbonyl-4-((ethoxycarbonyl)methyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazepine-3,3-dioxides (3c). This compound was prepared according to the general procedure D, using a solution of 2 g (1 equiv, 1 mmol, 0.28231 g). Yield = 79% (was obtained as a white solid); R_f = 0.20 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 91–92°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1382 and 1134 (SO_2), 1729 and 1748 2(C=O). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.28 (t, 3H, CH_3), 1.41 (s, 9H, *t*Bu), 3.77 (s, 2H, CH_2CO), 4.23 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.72 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.88 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$), 7.20–7.35 (m, 4H, H-Ar). HRMS ESI^+ : m/z : 407 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 791 [M^*2+Na] $^+$.

1,5-dihydro-2-tert-butoxycarbonyl-4-(benzyl(methoxycarbonyl)methyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazepine-3,3-dioxides (3d). This compound was prepared according to the general procedure D, using a solution of 2 h (1 equiv, 1 mmol, 0.35841 g). Yield = 76% (was obtained as a viscous oil); R_f = 0.37 [SiO_2 , CH_2Cl_2]. IR (KBr, νcm^{-1}): 1368 and 1142 (SO_2), 1735 and 1742 (C=O). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 9H, *t*Bu), 3.25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 5.01 (t, 1H, CH), 4.76 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.73 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$), 4.65 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.08–7.28 (m, 9H, Ar-H). HRMS ESI^+ : m/z : 483 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 944 [M^*2+Na] $^+$.

1,5-dihydro-2-tert-butoxycarbonyl-4-(phenyl(methoxycarbonyl)methyl)benzo[d][1,2,7]thiadiazepine-3,3-dioxides (3e). This compound was prepared according to the general procedure D, using a solution of 2i (1 equiv, 1 mmol, 0.34438 g). Yield = 66% (was obtained as a white solid); R_f = 0.38 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp: 90–92°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1314 and 1138 (SO_2), 1732 and 1708 (C=O). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 3.66 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 5.96 (s, 1H, CH), 6.98–7.32 (m, 9H, H-Ar), 4.38–4.80 (dd, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-N}$), 4.85–5.05 (dd, 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-N-Boc}$), 6.98–7.32 (m, 9H, H-Ar). HRMS ESI^+ : m/z : 469 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 915 [M^*2+Na] $^+$.

5.6. General Procedure E for the Synthesis of Fused Benzothiadiazepines (4a-f). An acetonitrile solution (50 mL) containing *N,N'*-disubstituted symmetric sulfamide (2 equiv, 2 mmol), 2,3,4,5-tetrakis(bromomethyl)benzene (1 equiv, 1 mmol, 0.44980 g), and anhydrous K_2CO_3 (4.5 equiv, 4.5 mmol, 0.6219 g) was heated at reflux for 10 hours. The reaction was followed by TLC (CH_2Cl_2). On completion, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered, and after removal of the solvent under reduced pressure a solid was obtained. The solid was redissolved in dichloromethane (CH_2Cl_2), washed with 2 portions of HCl 1 M (2 \times 20 mL) followed with water (2 \times 30 mL), and dried with Na_2SO_4 . The solution was filtered and concentrated under reduced pressure to leave a crude product. The residue was purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 to yield fused symmetric and asymmetric benzothiadiazepines

Compound (4a). This compound was prepared according to the general procedure E, using a solution of 1a (2 equiv, 2 mmol and 0.36054 g). Yield = 76% (was obtained as a white solid); R_f = 0.25 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 264–266°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1339 and 1148 (SO_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.90 (t, 12H, CH_3), 1.58 (m, 8H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.91 (t, 8H, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.46 (s, 8H, N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7.15 (s, 2H, H-Ar). ^{13}C NMR (CDCl_3): 11.02 ($\gamma\text{-C}$), 21.08 ($\beta\text{-C}$), 48.90 ($\alpha\text{-C}$), 50.03 (CH_2), 132.50 and 136.85 (CAr). LRMS (CI): 487 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS ESI^+ : m/z : 509 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Compound (4b). This compound was prepared according to the general procedure E, using a solution of 1b (2 equiv, 2 mmol and 0.41664 g). Yield = 79% (was obtained as a white solid); R_f = 0.29 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 141–143°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1354 and 1149 (SO_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.91 (t, 12H, CH_3), 1.34 (m, 8H, $\gamma\text{-CH}_2$), 1.52 (m, 8H, $\beta\text{-CH}_2$), 2.94 (t, 8H, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.46 (s, 8H, N- CH_2), 7.16 (s, 2H, H-Ar). ^{13}C NMR (CDCl_3): 13.68 ($\delta\text{-C}$), 19.58 ($\gamma\text{-C}$), 29.79 ($\beta\text{-C}$), 46.82 ($\alpha\text{-C}$), 49.97 (CH_2), 132.49 and 136.85 (CAr). LRMS (CI): 543 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS ESI^+ : m/z : 567 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Compound (4c). This compound was prepared according to the general procedure E, using a solution of 1d (2 equiv, 2 mmol and 0.5527 g). Yield = 75% (was obtained as a white solid); R_f = 0.46 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 313–314°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1364 and 1157 (SO_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.25 (s, 8H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.35 (s, 8H, N- CH_2), 6.79 (s, 2H, H-Ar), 7.28–7.37 (m, 20H, Ph). HRMS ESI^+ : m/z : 701 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Compound (4d). This compound was prepared according to the general procedure E, using a solution of 2a (2 equiv, 2 mmol, 0.5727 g). Yield = 55% (was obtained as a white solid); R_f = 0.22 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 160–162°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1392 and 1150 (SO_2), 1715 (C=O). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 18H, *t*Bu), 4.05 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-Bn}$), 4.39 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$), 4.90 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.13 (s, 2H, H-Ar), 7.36–7.44 (m, 10H, Ph). HRMS ESI^+ : m/z : 721 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Compound (4d'). Yield = 15% (was obtained as a white solid); R_f = 0.25 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 159–161°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1371 and 1155 (SO_2), 1715 (C=O). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.45 (s, 18H, *t*Bu), 4.17 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-Bn}$), 4.40 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$), 4.90 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6.75 (s, 1H, H-Ar), 7.27 (s, 1H, H-Ar), 7.36–7.44 (m, 10H, Ph). HRMS ESI^+ : m/z : 721 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Compound (4f). This compound was prepared according to the general procedure E, using a solution of 2j (2 equiv, 2 mmol, 0.5646 g). Yield = 37% (was obtained as a white solid); R_f = 0.20 [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 169–171°C. IR (KBr, νcm^{-1}): 1368 and 1144 (SO_2), 1732 and 1745 (C=O). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.44 (s, 18H, *t*Bu), 1.34 (d, 6H, CH_3), 3.53 (s, 6H, O- CH_3), 4.65 (q, 2H, CH), 4.86 (s, 4H, N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 5.00 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-Boc}$), 7.13 (s, 2H, H-Ar). HRMS ESI^+ : m/z : 713 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Compound (4f). Yield = 34% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.24$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 168–170°C. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1390 and 1144 (SO_2), 1732 and 1750 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 18H, *t*Bu), 1.30 (d, 6H, CH_3), 3.47 (s, 6H, O- CH_3), 4.63 (q, 2H, CH), 4.84 (s, 4H, N- CH_2 -Ar), 4.96 (s, 4H, CH_2 -N-Boc), 7.00 (s, 1H, H-Ar), 7.24 (s, 1H, H-Ar). HRMS ESI^+ : m/z : 713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Compound (4e). This compound was prepared according to the general procedure E, using a solution of 2 g (2 equiv, 2 mmol, 0.5646 g). Yield = 48% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.18$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 181–183°C. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1380 and 1139 (SO_2), 1723 and 1751 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.40 (s, 18H, *t*Bu), 1.29 (t, 6H, CH_3), 3.75 (s, 4H, CH_2CO), 4.22 (q, 4H, CH_2CH_3), 4.73 (s, 4H, CH_2), 4.86 (s, 4H, CH_2 -N-Boc), 7.21 (s, 2H, H-Ar). HRMS ESI^+ : m/z : 713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Compound (4e'). Yield = 24% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.22$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp 179–181°C. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1380 and 1139 (SO_2), 1723 and 1755 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.43 (s, 18H: *t*Bu), 1.28 (t, 6H: CH_3), 3.77 (s, 4H, CH_2CO), 4.20 (q, 4H, CH_2CH_3), 4.71 (s, 4H, CH_2), 4.90 (s, 4H, CH_2 -N-Boc), 7.05 (s, 1H, H-Ar), 7.32 (s, 1H, H-Ar). HRMS ESI^+ : m/z : 713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5.7. General Procedure F for the Synthesis of New Macrocyclic Sulfamide 5a. A solution of 1-methoxy-4-*tert*-butyl-(2,6-dibromomethyl)benzene (1 equiv, 1 mmol, 0.350 g) in 20 mL of anhydrous CH_3CN and a solution of *N,N*-disubstituted sulfamide **1d** (1 equiv, 1 mmol, 0.2763 g) in CH_3CN (20 mL) were slowly added by syringe pump over several 5 hours at the same rate to a mixture of K_2CO_3 (4.5 equiv, 4.5 mmol, 0.622 g) and CH_3CN (150 mL). After stirring at reflux for 24 h, the reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with HCl (0.1 N) (2×20 mL) water (2×30 mL), and dried with Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 to yield the pure macrocyclic sulfamide **5a**.

Macrocyclic Sulfamide (5a). Yield = 58% (was obtained as a white solid); $R_f = 0.47$ [SiO_2 , CH_2Cl_2]; Mp > 350°C. IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1361 and 1148 (SO_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 18H, *t*Bu), 3.10 (s, 6H, CH_3), 3.8 (br, 8H, N- CH_2), 4.85 (br, 8H, CH_2 -Ph), 6.78 (s, 4H, H-Ar), 7.30–7.45 (m, 20H, Ph). HRMS ESI^+ : m/z : 952 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Acknowledgments

The authors would like thank *Professor Wim Dehaen* for the opportunity to perform a part of the experiments described here in his laboratory. The authors wish also to thank *KU Leuven* and the Algerian Ministry of Research for financial assistance.

References

- [1] K. Bäckbro, S. Löwgren, K. Österlund et al., “Unexpected binding mode of a cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitor,” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 40, no. 6, pp. 898–902, 1997.
- [2] J. Hultén, N. M. Bonham, U. Nilroth et al., “Cyclic HIV-1 protease inhibitors derived from mannitol: synthesis, inhibitory potencies, and computational predictions of binding affinities,” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 40, no. 6, pp. 885–897, 1997.
- [3] W. Schaal, A. Karlsson, G. Ahlsén et al., “Synthesis and comparative molecular field analysis (CoMFA) of symmetric and nonsymmetric cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitors,” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 44, no. 2, pp. 155–169, 2001.
- [4] Z. Lai, X. Gan, L. Wei et al., “Potent inhibition of human leukocyte elastase by 1,2,5-thiadiazolidin-3-one 1,1 dioxides-based sulfonamide derivatives,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 429, no. 2, pp. 191–197, 2004.
- [5] W. C. Groutas, R. Kuang, R. Venkataraman, J. B. Epp, S. Ruan, and O. Prakash, “Structure-based design of a general class of mechanism-based inhibitors of the serine proteinases employing a novel amino acid-derived heterocyclic scaffold,” *Biochemistry*, vol. 36, no. 16, pp. 4739–4750, 1997.
- [6] W. C. Groutas, R. Kuang, S. Ruan, J. B. Epp, R. Venkataraman, and T. M. Truong, “Potent and specific inhibition of human leukocyte elastase, cathepsin G and proteinase 3 by sulfone derivatives employing the 1,2,5-thiadiazolidin-3-one 1,1 dioxides scaffold,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 6, no. 6, pp. 661–671, 1998.
- [7] J. J. Chen, Y. Zhang, S. Hammond et al., “Design, synthesis, activity, and structure of a novel class of matrix metalloproteinase inhibitors containing a heterocyclic P'2-P'3 amide bond isostere,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 6, no. 13, pp. 1601–1606, 1996.
- [8] J. Gante, “Peptidomimetics—Tailored enzyme inhibitors,” *Angewandte Chemie—International Edition in English*, vol. 33, no. 17, pp. 1699–1720, 1994.
- [9] Z. Regaïnia, M. Abdaoui, N. E. Aouf, G. Dewynter, and J. L. Montero, “Synthesis of 1,2,5-thiadiazolidines 1,1-dioxides (Cyclosulfamides) starting from amino acids and chlorosulfonyl isocyanate,” *Tetrahedron*, vol. 56, no. 3, pp. 381–387, 2000.
- [10] S. Boudjabi, G. Dewynter, N. Voyer, L. Toupet, and J. L. Montero, “Sulfahydantoins as tripeptide constraints: synthesis and structure of chiral substituted 3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxides,” *European Journal of Organic Chemistry*, no. 9, pp. 2275–2283, 1999.
- [11] R. Di Santo, R. Costi, M. Artico et al., “1,2,5-Benzothiadiazepine and pyrrolo[2,1-d]-[1,2,5]benzothiadiazepine derivatives with specific anti-human immunodeficiency virus type 1 activity,” *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, vol. 9, no. 2, pp. 127–137, 1998.
- [12] G. Marfe and C. Di Stefano, “In vitro anti-leukaemia activity of pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzothiadiazepines (PBTDs),” *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, vol. 5, no. 1, pp. 58–68, 2010.
- [13] Z. Regaïnia, J. Y. Winum, F. Z. Smaine, L. Toupet, N. E. Aouf, and J. L. Montero, “General synthesis of n-membered cyclic sulfamides,” *Tetrahedron*, vol. 59, no. 32, pp. 6051–6056, 2003.
- [14] H. Hirai, H. Naito, H. Hara, and K. Saito, “Heat-developable color photographic material,” US patent, No. 4473631, 1984.

- [15] L. Chai-Ho and K. Harold, "Functionalized 5,6-dihydro-2H-1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxides. synthesis, structure and chemistry," *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 27, no. 7, pp. 2107–2111, 1990.
- [16] G. Dewynter, N. Aouf, Z. Regainia, and J. L. Montero, "Synthesis of pseudonucleosides containing chiral sulfahydantoin as aglycone (II)," *Tetrahedron*, vol. 52, no. 3, pp. 993–1004, 1996.
- [17] G. Dewynter, N. Aouf, M. Criton, and J. L. Montero, "The synthesis of chiral sulfahydantoin. Stereochemical aspects and regiospecific protection," *Tetrahedron*, vol. 49, no. 1, pp. 65–76, 1993.
- [18] R. Sowada, "Synthesen mit *N,N*-disubstituierten schwefelsäurediamiden. I. Darstellung 1,3-disubstituierter schwefelsäurediamide aus sulfurylchlorid und primären aminen," *Journal für Praktische Chemie*, vol. 20, no. 5, pp. 310–319, 1963.
- [19] J. M. Lehn, "Cryptates: the chemistry of macropolycyclic inclusion complexes," *Accounts of Chemical Research*, vol. 11, no. 2, pp. 49–57, 1978.
- [20] F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, and J. Rebek, "Molecular encapsulation," *Angewandte Chemie—International Edition*, vol. 41, no. 9, pp. 1488–1508, 2002.
- [21] B. W. Purse and J. Rebek, "Functional cavitands: chemical reactivity in structured environments," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 31, pp. 10777–10782, 2005.
- [22] D. M. Vriezema, M. C. Aragonès, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, and R. J. M. Nolte, "Self-assembled nanoreactors," *Chemical Reviews*, vol. 105, no. 4, pp. 1445–1489, 2005.
- [23] D. Zhao and J. S. Moore, "Shape-persistent arylene ethynylene macrocycles: syntheses and supramolecular chemistry," *Chemical Communications*, vol. 9, no. 7, pp. 807–818, 2003.
- [24] J. M. Dougherty, D. A. Probst, R. E. Robinson et al., "Ring-closing metathesis strategies to cyclic sulfamide peptidomimetics," *Tetrahedron*, vol. 56, no. 50, pp. 9781–9790, 2000.
- [25] B. Gong, C. Zheng, E. Skrzypczak-Jankun, Y. Yan, and J. Zhang, "A robust two-dimensional hydrogen-bonded network: the sulfamide moiety as a new building block for the design of molecular solids," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 120, no. 43, pp. 11194–11195, 1998.
- [26] B. Gong, C. Zheng, H. Zeng, and J. Zhu, "Polar assembly of *N,N'*-bis(4-substituted benzyl)sulfamides," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, no. 41, pp. 9766–9767, 1999.
- [27] A. Vandi, T. Moeller, and L. F. Audrieth, "Syntheses and properties of some *N*-substituted sulfamides," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 26, no. 4, pp. 1136–1138, 1961.
- [28] A. Bendjeddou, R. Djeribi, Z. Regainia, and N. E. Aouf, "*N,N'*-substituted 1,2,5 thiadiazolidine 1,1-dioxides: synthesis, selected chemical and spectral properties and antimicrobial evaluation," *Molecules*, vol. 10, no. 11, pp. 1387–1398, 2005.
- [29] C. H. Lee and H. Kohn, "Intra- and intermolecular α -sulfamidoalkylation reactions," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 55, no. 25, pp. 6098–6104, 1990.
- [30] T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, New York, NY, USA, 2nd edition, 1991.
- [31] O. Mitsunobu, "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products," *Synthesis*, vol. 1981, no. 1, pp. 1–28, 1981.
- [32] D. L. Hughes, "The Mitsunobu reaction," *Organic Reactions*, vol. 42, pp. 335–656, 1992.
- [33] H. Sharghi and H. Eshghi, "Efficient synthesis of macrocyclic diamides," *Tetrahedron*, vol. 51, no. 3, pp. 913–922, 1995.
- [34] V. Ravindar, S. J. Swamy, S. Srihari, and P. Lingaiah, "Synthesis and spectral studies of copper(II) complexes with amide group ligands," *Polyhedron*, vol. 4, no. 8, pp. 1511–1518, 1985.
- [35] S. J. Swamy and B. K. Kumar, "Lanthanide complexes of a new tetradentate nitrogen donor and their applications in organic synthesis," *Indian Journal of Chemistry—Section A Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical Chemistry*, vol. 35, no. 6, pp. 489–493, 1996.
- [36] D. Pelissard and R. Louis, "Ligands macrocycloques pentadentes," *Tetrahedron Letters*, vol. 13, no. 45, pp. 4589–4592, 1972.