

THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : Géophysique, Patrimoine Naturel et Chimie Verte

Structure de Recherche : Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bio-organique

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie organique et pharmacochimie

Présentée et soutenue le : 21/10/2023 par :

Ayoub EL MAHMOUDI

**Synthèse verte de nouveaux aza-hétérocycles pentagonaux liés aux
sulfonamides tertiaire et secondaire : application larvicide et anti-biofilm**

JURY

Youssef BAKRI	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences - Rabat	Président
Mohamed SAFI	PES, FST Mohammadia Université Hassan II -Casablanca	Rapporteur/Examinateur
Mohammed LAHCINI	PES, Faculté des Sciences et Techniques, Université Cadi Ayyad, Marrakech	Rapporteur/Examinateur
Lhou MAJIDI	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences - Rabat	Rapporteur/Examinateur
Mohsine DRIOWYA	PA, Université Sultan Moulay Sliman, Ecole Supérieure de Technologie - Khénifra	Invité
Khalid BOUGRIN	PES, Université Mohammed V, Faculté des Sciences - Rabat	Directeur de thèse

Année Universitaire : 2023/2024

A mes parents

A mes sœurs et frères

A ma famille

A mes amies

Dédicace

Louange à Allah, le Tout-Puissant

*, pour m'avoir béni de la vie, de la force, de la santé et de la persévérance qui m'ont mené
jusqu'à ce jour tant attendu*

En cette occasion significative, je dédie avec un cœur rempli de gratitude cette thèse à

Mes parents

À la première étoile dans mon ciel, à celle qui m'a guidé avec amour et qui a illuminé mon chemin, je dédie ce travail. À toi, ma mère bien-aimée, **Aicha Aboutaib**. Chacun de mes pas vers ce moment a été façonné par ta sagesse, ton dévouement et ton soutien inconditionnel. Ton exemple de force, de courage et de persévérance continue de m'inspirer chaque jour. À travers les hauts et les bas de cette aventure, tu as été mon pilier et mon mentor. Tes sacrifices silencieux et ton amour profond ont été les fondations sur lesquelles j'ai bâti mon parcours académique. Je t'offre ces mots en signe de gratitude sincère pour tout ce que tu as fait pour moi. Puisses-tu toujours être entourée de bonheur, de paix et de bénédictions. Que les dieux veillent sur toi et te combent de santé et de joie

À mon père exemplaire, **Idriss EL MAHMOUDI**,

Ton altruisme et ta générosité ont été des phares dans ma vie. Tes encouragements, ton amour et ton soutien constant ont été mes piliers dans ce voyage. Grâce à toi, j'ai appris la modestie, la persévérance et l'importance du travail acharné.

Ta présence a été mon refuge dans les moments difficiles et ta sagesse a illuminé ma route. Ta guidance m'a inculqué des valeurs qui ont été au cœur de mes réussites.

Merci, papa, pour tes sacrifices innombrables, ton enseignement et ta protection. J'espère être à la hauteur de tes attentes et que mes accomplissements témoigneront de l'impact positif que tu as eu sur ma vie.

Puisses-tu voir dans mes réalisations une manifestation de tes enseignements et de ton amour. Ton héritage vivra à travers mes actions et je m'efforcerai de te rendre fier à chaque étape.

À mes sœurs et frères

À ma petite sœur bien-aimée, **Imane EL MAHMOUDI**. Dans le jardin de ma vie, tu es la plus précieuse des fleurs, la perle qui brille de mille éclats. Avec un cœur rempli d'affection et de fierté, je dédie ces mots à toi, qui a illuminé mon parcours de ta lumière rayonnante

Ma chère Imane, sache que je suis là pour toi comme tu l'as toujours été pour moi. Mes conseils, mon soutien et mon amour t'accompagneront à chaque étape de ta propre aventure. J'espère que tu continueras à grandir et à briller, car tu es une source infinie de bonheur pour nous tous

À mes chers frères : **Yassin, Mehdi, Adil et Hicham**. Chacun de vous est une étoile qui a illuminé mon chemin de sa propre manière unique. Votre appui inébranlable et vos encouragements constants ont été une source d'inspiration et de force tout au long de cette aventure. Chaque fois que j'ai rencontré des défis, votre présence a été un rappel puissant de la famille solide que nous formons.

À mes chères sœurs : **Ilham, Fatima, Laila et Lamyae**. Vos encouragements constants et votre soutien moral ont été une source de réconfort et de motivation. Votre présence bienveillante a éclairé mon parcours de ses éclats de bonheur et d'affection. Chacun de vous a apporté sa propre touche spéciale à ma vie, et je suis reconnaissant d'avoir des sœurs aussi exceptionnelles.

Que cette dédicace témoigne de mon amour inconditionnel pour chacun de vous. Puisseons-nous continuer à grandir ensemble, à partager des moments mémorables et à nourrir notre lien familial précieux.

À mes amies

À **Mohcine, Hamza EL et Ismail EL**. Cette dédicace est pour vous, mes amis, qui avez illuminé mon chemin de votre amitié sincère et de votre soutien inconditionnel. Vos présences dans ma vie ont été des lumières qui ont dissipé l'obscurité des moments difficiles et ont fait briller les instants de bonheur.

À vous trois, je dois les souvenirs mémorables de nos voyages et de nos balades nocturnes, les rires partagés et les conversations qui ont nourri nos âmes. Vous n'êtes pas seulement des amis, vous êtes une famille que j'ai choisie.

Cette dédicace est un hommage à l'amour et à l'affection que j'ai pour vous. Que notre amitié continue de grandir et de prospérer, tout comme les souvenirs que nous continuons à créer ensemble.

À **Loubna, Khadija** et **Chaimae**, mes collègues doctorantes. Cette dédicace est un témoignage de ma reconnaissance envers vous. Votre amitié, votre aide et vos sourires ont été des éléments essentiels de mon parcours académique. Nos échanges mixtes, nos rires et nos moments partagés ont créé une atmosphère unique au laboratoire. Merci pour tout ce que nous avons partagé

Je remercie chaleureusement **Hamza, Aïcha** et **Fatima Zahra**, mes anciennes collègues du laboratoire. Vos contributions et votre soutien ont eu un impact significatif sur mon parcours.

Les échanges et les enseignements partagés avec vous ont été une source d'apprentissage inestimable. Grâce à vos connaissances et à votre amitié, j'ai pu grandir professionnellement et personnellement. Je vous souhaite un avenir exceptionnel et rempli de succès.

En dehors du laboratoire, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ceux qui ont été à mes côtés à chaque étape. Leur soutien a été une source de réconfort et de force tout au long de mon parcours. À Youssef ELOUAFY, Youness ZAWI, Walid GUERRAB, Fatima Zahra Ma, Salma et Hajar

Ayoub

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse, qui représente quatre années de recherche au sein du Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bio-organique de la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V de Rabat, sous la direction éclairée du Professeur **Khalid BOUGRIN**.

En premier lieu, je souhaite remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Monsieur **Khalid BOUGRIN**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la faculté des Sciences de Rabat, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Sa disponibilité, sa confiance, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie ont grandement contribué à mon parcours de recherche. Je lui suis sincèrement reconnaissant pour la confiance qu'il m'a accordé, pour tout ce qu'il m'a appris durant ces années de thèse, ainsi que pour le temps précieux qu'il a consacré à la lecture et à la correction de ce manuscrit. Sa guidance éclairée a été une source d'inspiration et de motivation tout au long de ce travail, et je lui adresse ma plus profonde gratitude pour toutes ces précieuses leçons.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers Monsieur **Youssef BAKRI**, Professeur d'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat à l'Université Mohammed V-Rabat, pour avoir accepté avec bienveillance de présider le jury de ma thèse.

Je tiens à remercier également Monsieur **Mohamed SAFI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Hassan II-Mohammedia, pour son précieux travail en tant que rapporteur de ce manuscrit de thèse.

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude à Monsieur **Mohammed LAHCINI**, Professeur de l'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences et Techniques Marrakech, pour avoir accepté avec honneur d'être rapporteur de ce travail et d'être membre du jury de soutenance.

Je remercie aussi vivement Monsieur **Lhou MAJIDI**, Professeur d'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat à l'Université Mohammed V-Rabat, d'avoir accepté de rapporter ce travail.

J'adresse également mes sincères remerciements à Monsieur **Mohsine DRIOWYA** Professeur Assistant à l'Ecole Supérieure de Technologie de Khénifra, pour le temps qu'il a consacré pour examiner ce travail et de faire partie du membre de jury.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à Mme **Rachida FEGROUCHE**, Professeur d'Enseignement Supérieur à la Faculté des Sciences de Rabat à l'Université Mohammed V-Rabat et membre du Laboratoire de Biodiversité, Écologie et Génome, pour sa précieuse collaboration et son expertise inestimable lors de l'évaluation du pouvoir larvicide de nos molécules dans le cadre de cette thèse. Sa contribution exceptionnelle a joué un rôle clé dans la réussite de cette recherche.

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à M. **Luc Demange**, Professeur à l'Université Paris-Descartes, et Mme **Sylvie Chevalier**, Professeur et membre du Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement de l'Université de Rouen Normandie, pour leur collaboration, leur aide précieux et leur contribution au perfectionnement de ce travail de thèse, notamment à travers l'évaluation de l'activité anti-biofilm de notre chimiothèque. Leur courtoisie, leur souplesse et leur amabilité ont été des atouts appréciables dans notre collaboration.

Résumé

La chimie verte est une philosophie de la chimie visant à promouvoir l'utilisation des procédés et des produits chimiques respectueux de l'environnement, ainsi qu'à prévenir la pollution et les sous-produits nuisibles. Dans ce contexte, notre étude s'est concentrée sur la conception, la synthèse et la découverte de nouveaux dérivés d'aza-hétérocycles en utilisant des méthodes d'activation non conventionnelle telles que les ultrasons et les micro-ondes. Le développement de telles réactions, qui permettent de limiter la quantité de solvant et de matières secondaires, révèle une importance particulière en raison des contraintes liées aux coûts de production et au nombre de purifications nécessaires. Dans un premier temps, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse d'isoxazoles/isoxazolines sulfonamides tertiaires et secondaires en utilisant des réactions *One-pot* en catalyse hétérogène associées aux ultrasons. Par la suite, nous avons développé la synthèse de nouveaux dérivés d'acylhydrazones isoxazoline-sulfonamides secondaires dans l'éthanol, en réalisant une réaction de condensation entre des aldéhydes et de nouveaux dérivés d'acylhydrazide-isoxazolines sulfonamides secondaires. Ensuite, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse sélective et écologique à l'échelle du gramme de nouveaux 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole sulfonamides secondaires catalysée par l'Ag (I) dans les conditions de AgAAC *via* une réaction *one-pot* à quatre composants dans l'eau et sous micro-ondes. Enfin, nous avons évalué l'activité larvicide de nos nouvelles molécules contre le dernier stade de *S. maroccana* Ley, l'un des principaux ravageurs du chêne-liège. Nous avons également étudié l'activité antibiofilm des dérivés d'acylhydrazide-isoxazoles/isoxazolines-sulfonamides secondaires contre la bactérie Gram négatif *Pseudomonas aeruginosa*.

Mots-clés : Chimie verte; Isoxazoline, Isoxazole; Sulfonamides; 1,2,3-Triazoles; AgAAC; Cycloaddition dipolaire-1,3; Ultrasons; Micro-ondes; Chimie verte; Larvicide; Anti-biofilm

Abstract

Green chemistry is a philosophy of chemistry aimed at promoting the use of environmentally friendly processes and chemicals, as well as preventing pollution and harmful byproducts. In this context, our study focused on the design, synthesis, and discovery of new derivatives of aza-heterocycles using clean activation methods such as ultrasound and microwave. The development of such reactions, which help to limit the amount of solvent and waste materials, is of particular importance due to production cost constraints and the number of necessary purifications. Initially, we developed a new synthesis method for tertiary and secondary sulfonamide isoxazoles/isoxazolines using *one-pot* reactions in heterogeneous catalysis combined with ultrasound. Subsequently, we developed the synthesis of new derivatives of secondary acylhydrazone isoxazoline-sulfonamides in aqueous medium, by condensation reactions between aldehydes and new derivatives of secondary acylhydrazide-isoxazoline sulfonamides. Furthermore, we developed a new selective and environmentally friendly gram-scale synthesis strategy for new secondary 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole sulfonamides catalyzed by Ag(I) under AgAAC conditions *via* four-component *one-pot* reaction in water under microwave irradiation. Finally, we evaluated the larvicidal activity of our new molecules against *S. maroccana* Ley, one of the main pests of cork oak. We also studied the anti-biofilm activity of secondary acylhydrazide-isoxazole/isoxazoline-sulfonamide derivatives against the Gram-negative bacterium *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords : Green chemistry; Isoxazoline, Isoxazole; Sulfonamides; 1,2,3-Triazoles; AgAAC; 1,3-dipolar cycloaddition; Ultrasound; Microwave; Green chemistry; Larvicide; Anti-biofilm

Liste des figures

Figure 1. Structures tautomériques de la saccharine	4
Figure 2. Exemples d'agonistes partiels sélectifs des récepteurs (5-HT _{1A}).....	11
Figure 3. Nouvelles molécules dérivées de la saccharine comme antibactériens préparées par Mortazavi et al.....	12
Figure 4. Nouvelles molécules dérivées de la saccharine comme antibactériens préparées par Aly et al	13
Figure 5. Anti mycobactériens tuberculeux dérivés de saccharine N-substitués	14
Figure 6. Anti-mycobactériens tuberculeux analogues de saccharine N-substitués.....	14
Figure 7. Dérivé présentant une activité anti-Alzheimer	15
Figure 8. Un analogue saccharinique présentant une activité anti-Alzheimer	15
Figure 9. (phénylurényl/thiourényl) saccharine inhibiteur de l'anhydrase carbonique AC I et II	16
Figure 10. Structure des composés inhibiteurs de l'anhydrase carbonique humaine (CAIX)	16
Figure 11. Analogues sacchariniques présentant une activité antifongique.....	17
Figure 12. Analogues sacchariniques portant du 2-aminothiazole présentant une activité antifongique.....	17
Figure 13. Nouvelles molécules dérivées de la saccharine comme anticancéreux	18
Figure 14. Activités anticancéreuse : analogues de saccharine N-substitués.....	18
Figure 15. Formation du cycloadduit	19
Figure 16. Classification des dipôles-1,3	20
Figure 17. Analogues de l'isoxazole	20
Figure 18. Différentes méthodes antérieures de génération d'oxyde de nitrile développées par notre équipe	22
Figure 19. Tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amine (TBTA)	26
Figure 20. Positionnement des micro-ondes dans le spectre électromagnétique	29
Figure 21. Représentation des mécanismes de conduction ionique et de polarisation dipolaire sous chauffage par micro-ondes (A , B) ; comparaisons des deux modes de chauffage conventionnel (D) et micro-ondes (C).	31
Figure 22. Types de réacteurs micro-ondes [I] Réacteur multimodes [II] Réacteur monomode Les micro-ondes en synthèse organique.....	32
Figure 23. Diagramme circulaire représentant la répartition proportionnelle des manuscrits sur la synthèse sonochimique d'hétérocycles de 2001 à 2021.....	36

Figure 24. Spectre des fréquences sonores.....	36
Figure 25. Phénomène de cavitation	37
Figure 26. (I) : Un dispositif expérimental représentatif d'un bain ultrasonique, (II) : Bain ultrasonique du laboratoire.....	39
Figure 27. (I) : Un dispositif expérimental représentatif d'une sonde ultrasonore (II) : sonde ultrasonique du laboratoire.....	40
Figure 28. Représentation des effets cavitationnels dans un système homogène (I) , et hétérogène (II)	41
Figure 29. Catégories d'hybrides (a) , représentation schématique de trois modes d'interaction possibles pour les hybrides (b)	47
Figure 30. Médicaments et molécules bioactives à base de la sulfonamide, l'isoxazole ou l'isoxazoline	48
Figure 31. Structures des produits hybrides sulfonamides-isoxazolines/isoxazoles à synthétiser	49
Figure 32. Spectre RMN ^1H du composé 65l	59
Figure 33. Spectre RMN ^{13}C du composé 65l	60
Figure 34. Spectre RMN-2D Homonucléaire COSY {corrélacion ^1H – ^1H } du composé 65l . 61	
Figure 35. Spectre RMN-2D Hétéroucléaire HMQC {corrélacion ^1H – ^{13}C } du composé 65l	61
Figure 36. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits 64a , 64c , 64h , 65c , 65f et 65l , (CCDC : n°. 1881717 (64a); 1881718 (64c); n°. 1881719 (64h); n°. 2232230 (65l))	62
Figure 37. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits 71 et 72a	67
Figure 38. Caractéristiques spectroscopiques RMN ^{13}C et ^1H du produit 68l	71
Figure 39. Spectre RMN ^1H du composé 68l	72
Figure 40. Spectre RMN ^{13}C du composé 68l	72
Figure 41. Spectre RMN-2D Homonucléaire COSY {corrélacion ^1H – ^1H } du composé 68l . 73	
Figure 42. Spectre RMN-2D Hétéroucléaire HMQC {corrélacion ^1H – ^{13}C } du composé 68l 74	
Figure 43. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits 67c , 67d , 67e , 67j , 67k , 67r et 68q	75
Figure 44. Mécanisme réactionnel proposé.....	77
Figure 45. Molécules bioactives à base des N-acylhydrazones	80
Figure 46. Caractéristiques spectroscopiques RMN ^{13}C et ^1H du produit 73d	83
Figure 47. Spectre RMN ^1H du composé 73d	84
Figure 48. Spectre RMN ^{13}C du composé 73d	84

Figure 49. Spectre RMN-2D Homonucléaire COSY {corrélacion $^1\text{H}-^1\text{H}$ } du composé 73d	85
Figure 50. Spectre RMN-2D Hétéroucléaire HMQC {corrélacion $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ } du composé 73d	86
Figure 51. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits 73f et 74a	86
Figure 52. Les quatre formes isomériques possibles pour les N-acylhydrazones	91
Figure 53. Spectre RMN ^1H du composé 75f	92
Figure 54. Spectre RMN ^{13}C du composé 75f	93
Figure 55. Spectre ESI-MS du composé 75f	94
Figure 56. Mécanisme proposé pour la synthèse d'acylhydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaires 75a-p	95
Figure 57. Molécules bioactives à base de 1,2,3-triazole-sulfonamides	98
Figure 58. La cyclisation du produit 79 peut être effectuée à l'aide d'acides de Lewis de cuivre (I) ou cuivre (II) pour obtenir 80 comme principal produit cyclisé.	103
Figure 59. Caractéristiques spectroscopiques RMN ^{13}C et ^1H du produit 79c	106
Figure 60. Spectre RMN ^1H du composé 79c	107
Figure 61. Spectre RMN ^{13}C du composé 79c	107
Figure 62. ORTEP de la structure moléculaire du composé 79c	108
Figure 63. Mécanisme catalytique proposé pour la réaction AgAAC	109
Figure 64. Recyclabilité du catalyseur $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ pour la synthèse en one-pot du produit 79a	110
Figure 65. Chimiothèques soumises aux tests larvicides et anti-biofilm	114
Figure 66. Exemples d'agents insecticides potentiels contenant l'unité isoxazoline ou sulfonamide	116
Figure 67. Molécules testées contre les larves du dernier stade de <i>S. maroccana</i> Ley	117
Figure 68. Larves anormales représentatives de <i>Sphodroxia maroccana</i> produites par les composés 68k (MA-16), 68l (MA-19), 68q (MA-6), 68g (MA-8), 68n (MA-13), 68m (MA-21), 68j (MA-22), 65l (MA-12), 68c (MA-11), 68p (MA-5) and 68b (MA-7) au cours de la période larvaire (CK: "blank control").	122
Figure 69. Représentation des pupes malformées de <i>Sphodroxia maroccana</i> produites par les composés 68g (MA-8) (0,125mg/ml), 68b (MA-7) (0,25mg/ml), 68m (MA-17) (0,125mg/ml) pendant la période de nymphose (CK: "blank control"). Échelle (x8) (Leica EZ4HD Magnifier)	122
Figure 70. Adultes malformés représentatifs de <i>Sphodroxia maroccana</i> produits par les composés 68l (MA-19) (0.125 mg/ml), 68k (MA-16) (0.125 mg/ml), 68q (MA-6) (0.125	

mg/ml), 68m (MA-21) (0.125 mg/ml), 68o (MA-23) (0.125 g/ml), 68c (MA-11) (0.125 mg/ml), 65l (MA-12) (1 mg/ml) , 65f (MA-24) (1 mg/ml), 68d (MA-18) (0.5mg/ml), 68p (MA-5) (0.25mg/ml), 68e (MA-26) (0.5mg/ml) pendant la période de métamorphose (CK: "blank control"). Échelle (x8) (Leica EZ4HD Magnifier).....	123
Figure 71. Cycle de formation et de dispersion du biofilm bactérien	125
Figure 72. Molécules testées pour leur activité antibactérienne	126
Figure 73. Production de la pyocyanine et du biofilm en présence des dérivés sulfonamidiques	127
Figure 74. Dispersion du biofilm en présence des dérivés sulfonamidiques	128
Figure 75. Diagrammes DRX pour les échantillons Ag_3PO_4 et $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$	169
Figure 76. (a) Micrographie MEB des particules d' Ag_3PO_4 telles que synthétisées, (b) histogrammes de distribution de la taille des particules, (c) analyse chimique EDX montrant la présence d'éléments Ag, P et O avec les fractions pondérales et atomiques correspondantes	170
Figure 77. (a) Micrographie MEB des poudres $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ telles que synthétisées avec un diamètre moyen des particules réduit, (b) histogrammes de distribution de taille, (c) analyse chimique EDX montrant la présence des éléments Ag, P et O avec les fractions pondérales et atomiques correspondantes.	171
Figure 78. Spectres FT-IR de Ag_3PO_4 et $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$	171
Figure 79. Interaction proposée de la MEA avec Ag_3PO_4	172
Figure 80. Molécules finales synthétisées dans ce travail	184

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse des dérivés sacchariniques à partir du toluène substitué	5
Schéma 2. Synthèse des dérivés sacchariniques par la carbonylation de la liaison C-H sp^2 des sulfonamides.....	6
Schéma 3. Synthèse des dérivés sacchariniques par action du formiate de phényle.....	6
Schéma 4. Synthèse des dérivés sacchariniques photoréactifs par action des diazirines	7
Schéma 5. Synthèse des dérivés sacchariniques par action du N-amino-hétérocycles	7
Schéma 6. Synthèse de saccharine à partir d'anthranilamide	8
Schéma 7. Les différentes voies réactionnelles de la saccharine.....	9
Schéma 8. N-alkylation de saccharine avec des méthides de quinone substitués	9
Schéma 9. N-acylation de saccharine avec des chlorures d'acyle	10
Schéma 10. N-alkylation de saccharine avec des esters conjugués.....	10
Schéma 11. Méthodes de formation d'oxydes de nitrile	21
Schéma 12. Synthèse de nouveaux isoxazolines	21
Schéma 13. Synthèse de nouveaux isoxazoles et isoxazolines	22
Schéma 14. Dimérisation des oxydes de nitrile.....	23
Schéma 15. Cycloaddition azide-alkyne par chauffage et catalyse par le cuivre (CuAAC) ...	24
Schéma 16. Mécanisme proposée par Sharpless et Fokin pour la réaction CuAAC.....	25
Schéma 17. Mécanisme de la réaction CuAAC avec la participation d'un intermédiaire dinucléaire du cuivre	25
Schéma 18. Réactions secondaires observées lors de la réaction CuAAC.....	27
Schéma 19. Cycloaddition alcyne-azide catalysée par différents types de métaux "MAAC" ..	28
Schéma 20. Synthèse one-pot en tandem d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides tertiaire, catalysée par $CaCl_2/K_2CO_3/Oxone$ dans l'eau sous cavitation ultrasonique	50
Schéma 21. Synthèse de N-propargyl et N-allyl saccharine	51
Schéma 22. Synthèse de N-propargyl et N-allyl saccharine	53
Schéma 23. Synthèse one-pot en tandem de nouvelles molécules hybrides d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire, catalysée par $CaCl_2/K_2CO_3$ dans de l'eau par activation ultrasonique	63
Schéma 24. La synthèse des dérivés d'o-sulfamoyl benzamides N-substitués à partir de saccharine N-substituée.....	63
Schéma 25. L'ouverture du cycle saccharinique par des amines dans H_2O	64

Schéma 26. Synthèse de nouvelles molécules hybrides d'hydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaire.	81
Schéma 27. L'effet de la température et du catalyseur sur la synthèse d'acylhydrazone – isoxazolines sulfonamides secondaire.....	89
Schéma 28. Synthèse de nouvelles molécules de 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaires catalysée par Ag_3PO_4 -MEA dans l'eau sous micro-ondes	100

Liste des tableaux

Tableau 1. Quelques exemples des réactions organiques assistées par micro-ondes	33
Tableau 2. Quelques réactions organiques assistées par ultrasons	42
Tableau 3. Optimisation de la réaction de N-propargyl	51
Tableau 4. Optimisation de la réaction one-pot entre le 4-Br-benzaldéhyde, le chlorhydrate d'hydroxylammonium et la N-propargyl saccharine sous agitation magnétique et par sonication.	54
Tableau 5. Synthèse one-pot des cycloadduits 64a-j et 65a-h,k,l en présence de CaCl ₂ sous US	57
Tableau 6. Optimisation de la réaction d'ouverture du cycle saccharinique	64
Tableau 7. Synthèse des produits 71 et 72a-c par réactions d'ouverture du cycle saccharinique	66
Tableau 8. Optimisation de la synthèse du composé 67a via la réaction one-pot tandem.....	68
Tableau 9. Nouvelles molécules d'isoxazoles / isoxazoles-sulfonamides secondaire 67a-r et 68a-q synthétisés en one-pot à cinq composants dans l'eau sous ultrasons	68
Tableau 10. Nouvelles molécules de synthèse d'hybrides d'hydrazide-isoxazoles / isoxazoles-sulfonamides secondaire	81
Tableau 11. Optimisation de la synthèse du composé 75f via la réaction de condensation....	87
Tableau 12. Synthèse de nouvelles molécules d'acylhydrazones-isoxazoles-sulfonamides secondaire 75a-p dans EtOH à 50°C.....	89
Tableau 13. Optimisation de la réaction AgAAC en one-pot à quatre composants.....	101
Tableau 14. Extension de la synthèse sélective AgAAC de nouveaux 1,2,3-triazole-sulfonamides 79a-n catalysée par Ag ₃ PO ₄ -MEA (10 %) sous irradiation micro-ondes.....	104
Tableau 15. Synthèse à l'échelle de gramme du 1,2,3-triazole sulfonamide 79c	111
Tableau 16. Activités insecticides des composés 65b-e , 65f , 65l et 68a-q contre les larves du dernier stade de <i>S. maroccana</i> Ley après 72 heures de traitement	118
Tableau 17. Valeurs LC ₅₀ des composés cibles contre les larves du dernier stade de <i>S. maroccana</i> Ley après un traitement de 72 heures	120
Tableau 18. Largeur à mi-hauteur (FWHM) du pic (210) pour les échantillons Ag ₃ PO ₄ et Ag ₃ PO ₄ -MEA	169
Tableau 19. Surface area and pore volume obtained by BET for the samples of Ag ₃ PO ₄ , Ag ₃ PO ₄ -MEA	169

Liste des abréviations

TEA : Triéthylamine

THF : Tétrahydrofurane

MO : Micro-ondes

CTP : Catalyse par transfert de phase

TBAB : Bromure de tétrabutylammonium

API : Principes actifs pharmaceutiques

5-HT1A : Récepteur de la sérotonine 1A

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

HLE : Elastase leucocytaire humaine

OMS : Organisation mondiale de la Santé

CMI : Concentration minimale inhibitrice

TB : tuberculose

ADN : Acide désoxyribonucléique

Mtb : Mycobacterium tuberculosis

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

hAC : Anhydrase carbonique humaine

Ki : Constante inhibitrice

CuAAC : Cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre

Cu(I) : Cuivre I

DMF : Diméthylformamide

DCM : Dichlorométhane

DMSO : Diméthylsulfoxyde

NMP : N-Méthyl-2-pyrrolidone

TBTA : tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]amine

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

CPMV : Capside du Cowpea Mosaic Virus

RMN : Résonance magnétique nucléaire

TMS : Triméthylsilyl

nm : Nanomètre

δ : Déplacement chimique en ppm

s : singulet

dd : ou d Doublet dédoublet ou doublet

t : triplet

m : multiplet

ml : Millilitre

mmol : Millimole

H_{Ar} : Hydrogène aromatique

T(°C) : Température en degré Celsius

ta : Température ambiante

°C : degré Celsius

v/v : Rapport de volumes

US ou))) : Ultrasons

Δ : Chauffage classique

ppm : Partie par million

ORTEP : Oak ridge thermal ellipsoid plot

TCCA : Acide trichloroisocyanurique

NCS : N-chlorosuccinimide

NaDCC : Dichloroisocyanurate de sodium

Ar : Aryle

AscNa : Ascorbate de sodium

CCM : Chromatographie sur couche mince

CAN : Nitrate de cérium et d'ammonium

CD-1,3 : Cycloaddition dipolaire-1,3

DRX : Diffraction des rayons X

IR : Infrarouge

équiv. : Equivalent

% : Pourcent

IBD : Diacétate d'iodobenzène

CCDC : Centre de Données Cristallographique de Cambridge

ESI : Electrospray ionization

MS : Spectrométrie de masse

CA : carbonic anhydrase

Ac : Acétyl

MHz : MégaHertz

Me : Méthyle

R_f : Rapport frontal

NOESY : Effet Overhauser nucléaire 2D

OMe : Méthoxy

Ph : Phényle

t-Bu tert-Butyl

UV : Ultra violet

μM : Micromolaire

Hz : Hertz

mg : Milligramme

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements	iv
Résumé	vi
Abstract	vii
Liste des figures	viii
Liste des schémas	xii
Liste des tableaux	xiv
Liste des abréviations	xv
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Généralités bibliographiques.....	3
I. Synthèse et intérêts biologiques des dérivés sacchariniques.....	4
I.1 Introduction	4
I.2 La synthèse de la saccharine.....	5
I.3 Réactivité de la saccharine	8
I.4 Dérivés sacchariniques et ses applications biologiques	11
I.4.1 Activité anti- bactérienne	12
I.4.2 Activité anti-tuberculose	13
I.4.3 Activité anti-Alzheimer.....	14
I.4.4 Inhibiteur des anhydrases carboniques.....	15
I.4.5 Activité antifongique.....	16
I.4.6 Activités anticancéreuse et antitumorale.....	17
II. Généralités sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.....	18
II.1 Types de dipôles-1,3.....	19
II.2 La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile : synthèse des isoxazoles et isoxazolines.....	20
II.3 Dimérisation des oxydes de nitrile	22

II.4	Le concept de la " chimie click "	23
II.4.1	La cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azide et un alcyne.....	24
II.4.2	L'effet du ligand sur la réaction du CuAAC	25
II.4.3	. Réactions secondaires de CuAAC.....	26
II.4.4	Réactions de MAAC avec divers catalyseurs métalliques	27
III.	Les sources d'énergie non conventionnelles et leurs applications en chimie	28
III.1	Principe de l'irradiation micro-ondes	28
III.1.1	Histoire	28
III.1.2	Nature et domaine des micro-ondes	29
III.1.3	Les bases du chauffage par micro-ondes.....	29
III.1.4	Types de réacteurs micro-ondes utilisés au Laboratoire	31
III.2	Principe des ultrasons	34
III.2.1	Introduction	34
III.2.2	Nature et domaine des ultrasons.....	36
III.2.3	Phénomène de cavitation et effets des ultrasons	36
III.2.4	Types d'émetteurs ultrasonores au laboratoire.....	38
III.2.5	Les ultrasons en synthèse organique	40
	Conclusion.....	44
	Chapitre II. Nouvelle méthode de synthèse de nouveaux dérivés d'isoxazoles / isoxazolines sulfonamides tertiaire et secondaire via une réaction one-pot catalysée par MCl_2/K_2CO_3 ($M=Ca^{2+}$, Mg^{2+}) sous ultrasons	45
	Introduction	46
I.	Stratégie de synthèse de nouvelles molécules hybrides d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides tertiaire <i>via</i> une réaction <i>one-pot</i> catalysée par $CaCl_2$ dans l'eau sous activation ultrasonique	49
I.1	Synthèse des <i>N</i> -propargyl et <i>N</i> -allyl saccharine	50
I.2	Mise au point de la cycloaddition dipolair-1,3	53
I.3	Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques et isoxazoliques	56

II. Stratégie de synthèse de nouveaux molécules hybrides d'isoxazoles / isoxazoline-sulfonamides secondaire <i>via</i> une réaction <i>one-pot en tandem à cinq composants</i> catalysée par CaCl_2 dans l'eau sous activation ultrasonique	62
II.1 Ouverture du cycle saccharinique par les amines.....	63
II.2 Optimisation de la réaction d'ouverture du cycle saccharinique.....	64
II.3 Mise au point d'une réaction modèle	67
II.4 Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques et isoxazoliques	68
II.5 Mécanisme réactionnel	75
Conclusion.....	77
Chapitre III. Synthèse de nouveaux dérivés d'acylhydrazones isoxazoline-sulfonamides secondaire en milieu aqueux	79
I. Introduction	80
II. Stratégie de synthèse de nouvelles molécules hybrides d'acylhydrazone- isoxazoline-sulfonamides secondaires.....	81
II.1 Synthèse <i>one-pot tandem</i> d'hydrazide-isoxazole / isoxazoline-sulfonamides secondaire dans l'eau	81
II.2 Mise au point d'une réaction modèle pour la synthèse d'acylhydrazones-isoxazoline-sulfonamides secondaire	87
II.3 Extension de la chimiothèque des dérivés de l'acylhydrazone 75a-p	89
II.4 Mécanisme réactionnel proposé	94
Conclusion.....	96
Chapitre IV. Synthèse sélective à l'échelle du gramme, de nouveaux 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole sulfonamides secondaires catalysée par l'Ag (I) <i>via</i> une réaction <i>one-pot</i> à quatre composants dans l'eau sous irradiation micro-ondes.....	97
I. Introduction	98
II. Stratégie de synthèse de nouvelles molécules 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaire <i>via</i> une réaction <i>one-pot</i> catalysée par $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ dans l'eau sous micro-ondes.	101
II.1 Mise au point d'une réaction modèle	101

II.2	Extension de la chimiothèque des dérivés de 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaires	104
II.3	Mécanisme réactionnel proposé	108
II.4	Recyclabilité du catalyseur $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ pour la synthèse de 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaires.....	109
II.5	Synthèse à l'échelle du gramme du produit 79a	110
	Conclusion.....	111
Chapitre V. Évaluation des activités larviques et anti-biofilm des dérivés des isoxaoles/isoxazoline-sulfonamides		
I.	Introduction	114
II.	Activité larviques	114
II.1	Introduction	114
II.2	Activités larviques contre <i>S. maroccana</i> Ley et relation structure-activité.....	117
III.	Activité anti-biofilm.....	124
III.1	Inhibition de la production de la pyocyanine et du biofilm bactérien	126
III.2	Dispersion du biofilm bactérien.....	127
	Conclusion.....	129
Chapitre VI. Partie expérimentale		
I.	Matériel et méthodes	131
I.1	Réactifs et solvants	131
I.2	Chromatographie sur couche mince (CCM).....	131
I.3	Chromatographie sur colonne.....	131
I.4	Spectrométrie de Masse (SM)	131
I.5	Spectroscopie Infra-rouge.....	131
I.6	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	131
I.7	Diffraction au Rayon X (DRX)	132
I.8	Ultrasons	132
I.9	Micro-ondes.....	132

Molécules synthétisées	133
Chapter II.....	133
Chapter III	135
Chapter IV	137
II. Partie expérimentale (Chapitre II).....	138
II.1 Procédure générale pour la synthèse de la <i>N</i> -propargyl 63a et <i>N</i> -allyl saccharine 63b 138	
II.2 Procédure générale pour la synthèse des Saccharine-Isoxazoles / Isoxazolines 64 et 65 139	
II.3 Procédure générale pour la synthèse d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire 67a-r et 68a-q	143
II.4 Procédure générale pour la synthèse de 69a,b, 71, 72a-c par réactions d'ouverture du cycle saccharinique	156
III. Partie expérimentale (Chapitre III)	158
III.1 Procédure générale pour la synthèse des nouvelles molécules d'hydrazide- isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire.....	158
III 2. Procédure générale pour la synthèse des nouvelles molécules d'acylhydrazones- isoxazolines-sulfonamides secondaire 75a-p.	163
III.2 Procédure générale pour la synthèse de 4-methylbenzaldehyde hydrazone 76 ...	168
IV. Partie expérimentale (Chapitre IV)	168
IV.1 Préparation de catalyseurs à base de phosphate d'argent Ag ₃ PO ₄ -MEA	168
IV.2 Caractérisation du catalyseur Ag ₃ PO ₄ -MEA	168
IV.3 Recyclage des catalyseurs Ag ₃ PO ₄ -MEA.....	172
IV.4 Procédure générale pour la synthèse de nouveaux 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole sulfonamides secondaires catalysée par Ag ₃ PO ₄ -MEA	173
IV.5 Procédure générale pour la synthèse de 1,2,3-triazole-saccharine (80) par CuAAC 177	
V. Partie expérimentale (Chapitre V).....	178
V.1 Activité larvicides.....	178

V.2 Activité anti-biofilm	179
Conclusion générale et perspectives.....	182
Conclusion générale	183
Perspectives	186
Références bibliographiques	187
Annexes	219
Publications :	220
Communications :	221

Introduction générale

Les hétérocycles, présents dans de nombreux composés naturels et synthétiques, ont suscité un vif intérêt dans le développement de molécules pharmaceutiques, en particulier les analogues azotés en raison de leurs activités biologiques et thérapeutiques diverses. Ces dernières années, l'intérêt des chimistes organiciens pour la synthèse et la réactivité des aza-hétérocycles a considérablement augmenté.¹⁻³

Dans ce contexte, l'objectif principal de cette thèse est de développer de nouvelles méthodes de synthèse hétérocyclique plus efficaces, plus douces et respectueuses de l'environnement, ce qui est un objectif essentiel de la chimie organique moderne. Plusieurs chimistes s'efforcent également de mettre en œuvre des principes visant à minimiser les réactions indésirables et à contrôler la réactivité afin de réduire la production de composés indésirables et les déchets générés. Ce changement de perspective découle du concept de "Chimie Verte" développé en 1990 par les chimistes américains Anastas et Warner^{4,5}. La Chimie Verte propose des approches simples, sélectives et économiquement viables pour les étapes de synthèse, de séparation et de purification, afin de créer des procédés respectueux de l'environnement et durables sur le plan économique. Depuis près de 30 ans, notre équipe a développé un axe de recherche visant à concevoir de nouvelles méthodes de synthèse des aza-hétérocycles en utilisant des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. L'objectif est de limiter les réactions indésirables, d'améliorer la réactivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans ces synthèses.⁶⁻¹⁰

Dans ce travail, nous avons utilisé l'expertise de notre laboratoire dans les domaines de la chimie hétérocyclique et de la synthèse organique par activation non-conventionnelle, notamment les ultrasons et les micro-ondes.⁶⁻¹⁰ Notre objectif était de développer des stratégies innovantes pour les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 et l'ouverture de l'amide cyclique dans le système saccharinique. Nous souhaitions ainsi surmonter les limitations des méthodes traditionnelles et accéder à de nouveaux analogues aza-hétérocycliques et explorer leurs activités biologiques. Notre travail de thèse s'inscrit dans ce contexte et s'articule autour de cinq chapitres distincts :

Dans le premier chapitre, nous présenterons l'état de l'art bibliographique sur les sujets qui nous intéresseront par la suite. Dans un premier temps, nous étudierons la synthèse et la réactivité des dérivés sacchariniques, ainsi que leurs intérêts biologiques. Ensuite, nous présenterons une étude approfondie sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, en abordant

également les généralités sur la technologie des ultrasons et des micro-ondes, ainsi que leurs applications en synthèse hétérocyclique.

Le second chapitre de notre travail sera consacré, d'une part, à la synthèse de nouveaux dérivés isoxazoles/isoxazolines sulfonamides tertiaires *via* une nouvelle méthode en *one-pot*, catalysée pour la première fois par $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Oxone}$ dans l'eau en tant que solvant non toxique sous cavitation ultrasonique. D'autre part, nous avons synthétisé de nouveaux systèmes de dérivés isoxazoles/isoxazolines sulfonamides secondaires par une réaction *one-pot* tandem en quatre étapes, impliquant successivement la N-propargylation, l'oximation, la cycloaddition dipolaire-1,3, ainsi que le clivage de la liaison N-C σ de l'anneau saccharinique par des amines primaires dans l'eau en présence de $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ comme précatalyseur.

Ensuite, le troisième chapitre s'articulera en premier lieu autour de la synthèse de nouveaux dérivés d'acylhydrazide-isoxazoles/isoxazolines-sulfonamides secondaires dans l'eau à 25°C sous activation ultrasonique. Ensuite, ces derniers subiront une réaction de condensation avec des aldéhydes afin de synthétiser de nouveaux dérivés d'acylhydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaires dans l'EtOH à 50°C.

Au cours du quatrième chapitre nous décrirons, une synthèse sélective et écologique à quatre composants en *one-pot*, de nouveaux 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole sulfonamides secondaires dans les conditions de AgAAC en présence de $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ comme catalyseur recyclable dans l'eau sous micro-ondes. Cette méthode a permis d'accéder facilement, à l'échelle du gramme de 1,2,3-triazole fusionnés avec des motifs sulfonamides secondaires.

Dans le cinquième chapitre, nous aborderons l'exploration des activités biologiques de nos molécules synthétisées. Plus précisément, nous étudierons leur effet larvicide sur les larves du dernier stade de *S. maroccana* Ley, l'un des principaux ravageurs du chêne-liège. Nous analyserons également leur activité antibiofilm en évaluant leur capacité à inhiber la production de la pyocyanine et du biofilm, ainsi que leur capacité à disperser le biofilm bactérien de la *Pseudomonas aeruginosa*.

Enfin, la dernière partie de notre travail (Partie expérimentale) sera dédiée aux procédures opérationnelles et à l'analyse des produits synthétisés.

Chapitre I : Généralités bibliographiques

I. Synthèse et intérêts biologiques des dérivés sacchariniques

I.1 Introduction

La synthèse des composés hétérocycliques est sans doute l'une des disciplines les plus anciennes et en même temps l'une des plus récentes de la chimie organique¹¹. Selon les statistiques, plus de 85 % de toutes les entités chimiques biologiquement actives contiennent un hétérocycle.¹² Ce fait reflète le rôle central des hétérocycles dans la conception moderne des médicaments. Les hétérocycles ont un large éventail d'utilisations, notamment agrochimiques, médicinales et vétérinaires.¹³ A titre d'exemple, ces composés sont utilisés comme désinfectants, antioxydants, copolymères, inhibiteurs de corrosion, et colorants.¹ Plusieurs composés, principalement d'origine naturelle, tels que les alcaloïdes, la morphine, la vinblastine et la réserpine, et une variété d'antibiotiques, tels que la céphalosporine, la pénicilline et d'autres, comprennent des composants hétérocycliques.¹ En particulier, les hétérocycles contenant les atomes d'azote et de soufre, offrent une multitude d'activités assez remarquables notamment comme principe actifs, produits agrochimiques et des colorants.¹⁴

En effet, la saccharine (1,2-benzothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide) est un hétérocycle qui comporte un noyau aromatique (benzène) et un noyau hétérocyclique constitué d'un sulfonamide cyclique et un amide, sa structure peut être représentée par l'une ou l'autre des deux structures tautomères (**Figure 1**).¹⁵

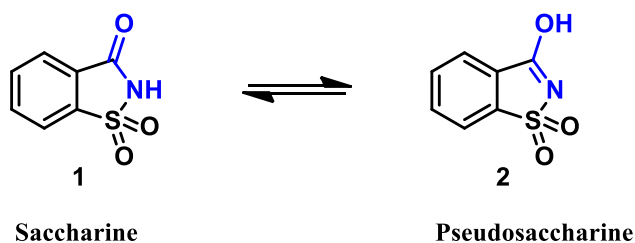


Figure 1. Structures tautomériques de la saccharine

Depuis plus d'un siècle, la saccharine est couramment utilisée comme édulcorant artificiel non calorique sous la forme de ses sels hydrosolubles principalement le sodium, l'ammonium et le calcium, ayant un pouvoir sucrant 300 à 500 fois plus élevé que le saccharose. Elle a été accidentellement découverte par Fahlberg en 1878 lors de l'oxydation de l'o-toluènesulfonamide et publiée un an plus tard par Remsen et Fahlberg.¹⁶⁻¹⁸

En outre, les dérivés sacchariniques ont montré au fil des années une variété d'activités biologiques et des effets thérapeutiques importantes tels que l'activité anti-inflammatoire, anticancéreuse, antimicrobienne, antivirale, antimycobactérienne, antioxydante, Alzheimer, antidiarrhéiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.¹⁹⁻²¹ Ces activités biologiques

multiples résultent probablement de sa haute stabilité dans un large éventail de conditions et aucun métabolisme détectable de la saccharine n'a été observé chez l'animal ou l'homme.¹⁷

Par ailleurs, la saccharine joue un rôle de précurseur dans la synthèse de nombreux sulfonamides cycliques et acycliques.²²⁻²⁴

I.2 La synthèse de la saccharine

La voie la plus courante pour la synthèse des dérivés sacchariniques est basée sur la chlorosulfonation du toluène substitué **3** suivie d'une sulfonamidation en utilisant soit NH_3 (aq), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4OH ou tert-BuNH_2 pour donner des *N*-alkyl-o-méthyl-toluènesulfonamides **4** qui subissent par la suite une cyclisation oxydative par le système $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ dans l'acétonitrile pour aboutir finalement aux dérivés de la saccharine **5** avec des rendements modérés (Schéma 1).²⁵⁻²⁹

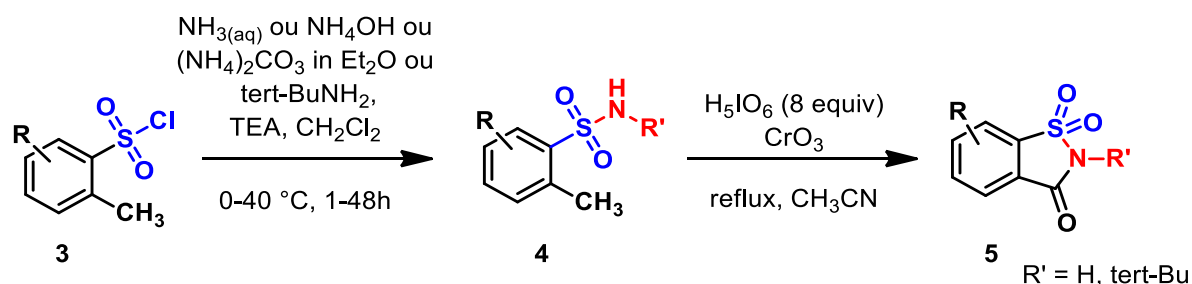


Schéma 1. Synthèse des dérivés sacchariniques à partir du toluène substitué

Une autre méthode a été décrite par Daugulis et *al.*³⁰ pour la synthèse des dérivés sacchariniques substitués par la carbonylation de la liaison C-H sp^2 des sulfonamides substitués **6** catalysée par le cobalt et dirigée par les aminoquinoléines en présence d'azodicarboxylate de diisopropyle comme source de monoxyde de carbone CO. La méthodologie tolère aussi bien les substrats pauvres en électrons que les substrats riches en électrons et permet d'obtenir les produits souhaités avec des rendements bons à excellents. Pour obtenir des dérivés de la saccharine non protégés, le groupement aminoquinoléine peut être éliminé en présence de $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ et de BBr_3 dans CH_2Cl_2 (Schéma 2).

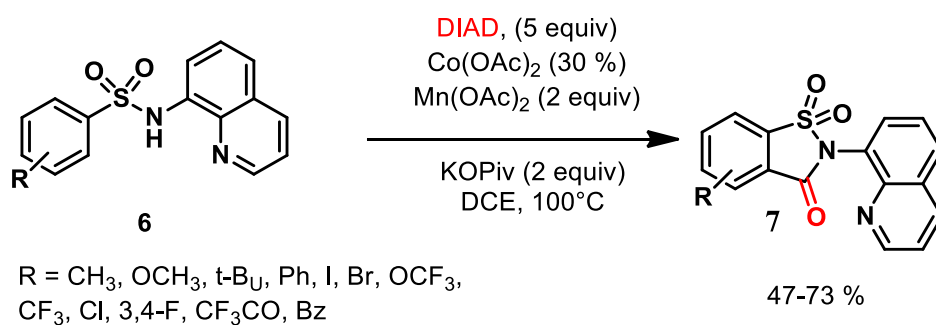


Schéma 2. Synthèse des dérivés sacchariniques par la carbonylation de la liaison C-H sp^2 des sulfonamides

Bhanage et *al.*³¹ ont développé un protocole simple pour la synthèse de la saccharine *N*-substituées par la cyclisation carbonylative du 2-iodosulfonamides **8** catalysée par $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ et l'utilisation du formiate de phényle **9** pour la génération *in situ* de CO dans le toluène en présence de Et_3N comme base. La méthodologie approuve une variété de groupes fonctionnels et donne des dérivés de saccharine *N*-substitués **10** avec des rendements bons à excellents (**Schéma 3**).

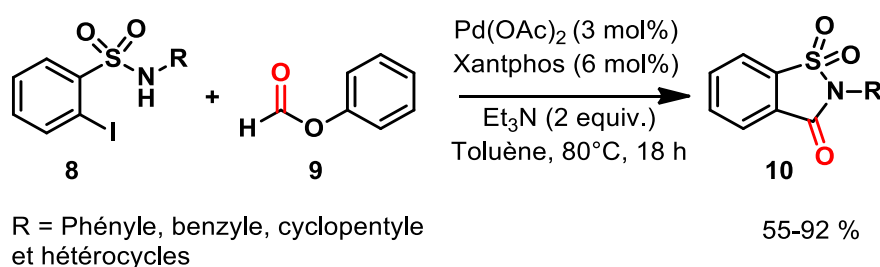


Schéma 3. Synthèse des dérivés sacchariniques par action du formiate de phényle

Une autre voie de synthèse qui donne accès aux dérivés sacchariniques photoréactifs diazirinylique **13** a été développé par Wang et *al.*³² donnant lieu à des analogues photoréactifs dérivés de saccharine protégés **12**, par une réaction *one-pot* des diazirines **11** avec l'acide chlorosulfonique et la *tert*-Butylamine, en présence du mélange oxydative $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ dans l'acétonitrile à 0°C. Les produits ont été isolés avec des faibles rendements variant entre 28 et 33%, tandis que la déprotection du groupe *N*-*tert*-butyle a été effectuée au reflux de l'acide trifluoroacétique avec des rendements allant de 54% à 57% (**Schéma 4**).

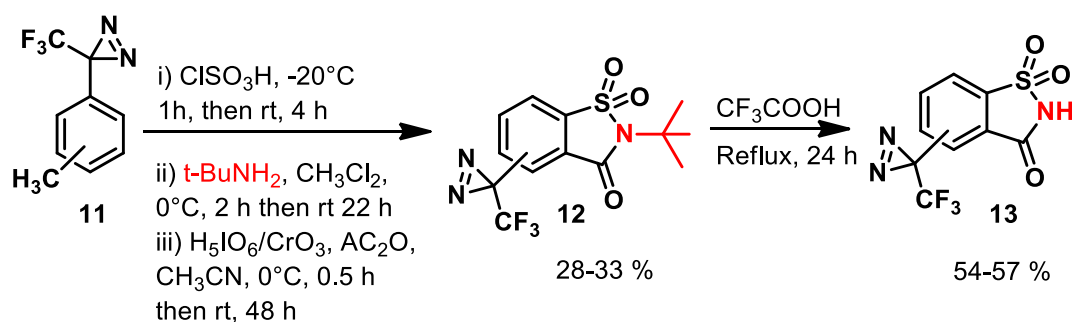


Schéma 4. Synthèse des dérivés sacchariniques photoréactifs par action des diazirines

Dans un autre travail, Zakharova et *al.*³³ ont rapporté une réaction tandem d'acylation-sulfonylation par l'action de différents *N*-amino-hétérocycles sur le chlorure de 2-chlorosulfonylbenzoyle **14** dans le dioxane à 80°C durant 1h 30min. Ce protocole reflète une approche efficace permettant d'accéder à des *N*-*N'*-bisazahétérocycles dérivés de la saccharine **15** avec des rendements allant jusqu'à 93% (**Schéma 5**).

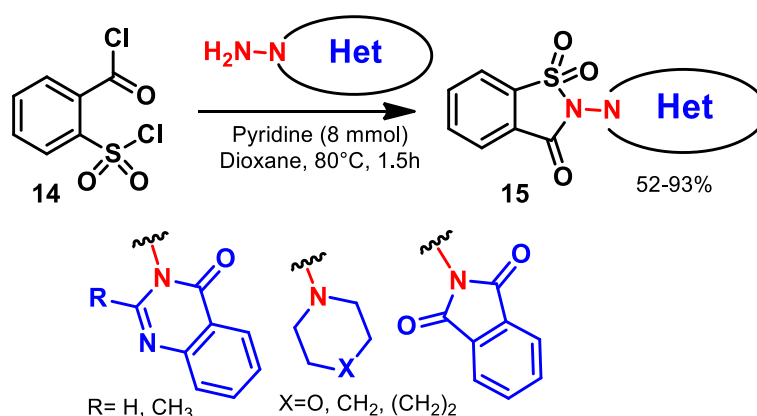


Schéma 5. Synthèse des dérivés sacchariniques par action du *N*-amino-hétérocycles

Une autre voie qui donne accès directement à la saccharine a été développée par Májek et *al.*³⁴ à partir de la diazotation *in situ* d'anthranilamide **16** par *i*-amylONO dans l'acétonitrile suivie d'une chlorosulfonylation photocatalytique en présence de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ à 0,5 mol% comme catalyseur, l'intermédiaire obtenu **18** est converti en saccharine **1** par sulfoxamidation intramoléculaire avec un rendement de 70%. La même réaction réalisée en *one-pot* offre une conversion quantitative en saccharine de 98% (**Schéma 6**).

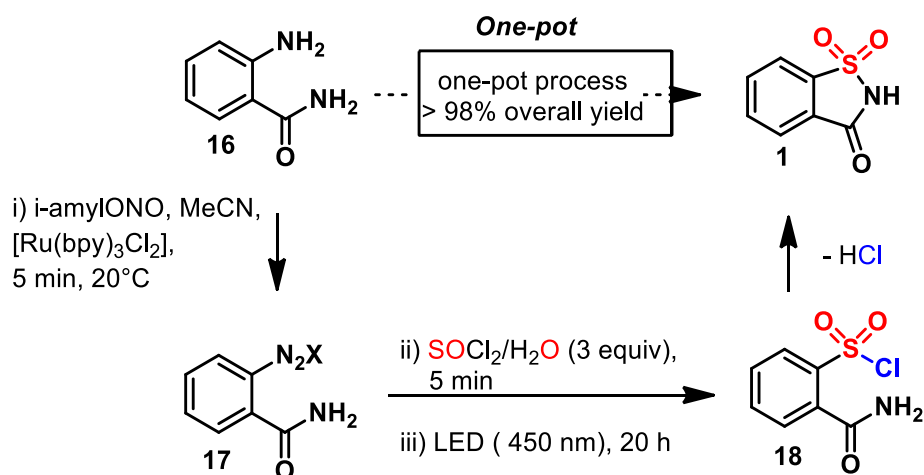


Schéma 6. Synthèse de saccharine à partir d'anthranilamide

En raison de sa disponibilité et de son coût relativement faible, notre étude a été établie en utilisant la saccharine commerciale comme réactif de départ dans nos expériences.

I.3 Réactivité de la saccharine

En plus de son application étendue en tant qu'édulcorant, la saccharine est un précurseur largement utilisé dans la synthèse de diverses chimiothèques à fort potentiel biologique en raison de sa diversité atomique.^{15,35,36} La structure de la saccharine présente de principaux centres actifs, en particulier, la *N*-fonctionnalisation par l'introduction de groupements halogène,³⁷ alkyle,^{38,39} aryle, hétéroaryle,^{40–42} formyl,⁴³ acyle,⁴⁴ carbamide et thiocarbamide⁴⁵ (**Schéma 7(a)**). D'autres réactions sur la saccharine comportent sur la fonctionnalisation du Camidique et conduisent à des dérivés d'isosaccharine substitués par des groupements alkyle,⁴⁶ aryle et amino⁴⁷ (**Schéma 7(b)**). Ainsi que l'évolution vers les réactions d'ouvertures produites soit par clivage de la liaison N-C accédant aux dérivés sulfonamidiques (**Schéma 7(c)**), soit par clivage de la liaison N-S (**d**) pour aboutir aux dérivés 2-(sulfonyl)benzamides.^{48–51} Il peut subir aussi des réactions d'expansion en donnant lieu à différents cycles à six (**Schéma 7(e)**) ou à sept chaînons (**Schéma 7(f)**).^{23,52–54}

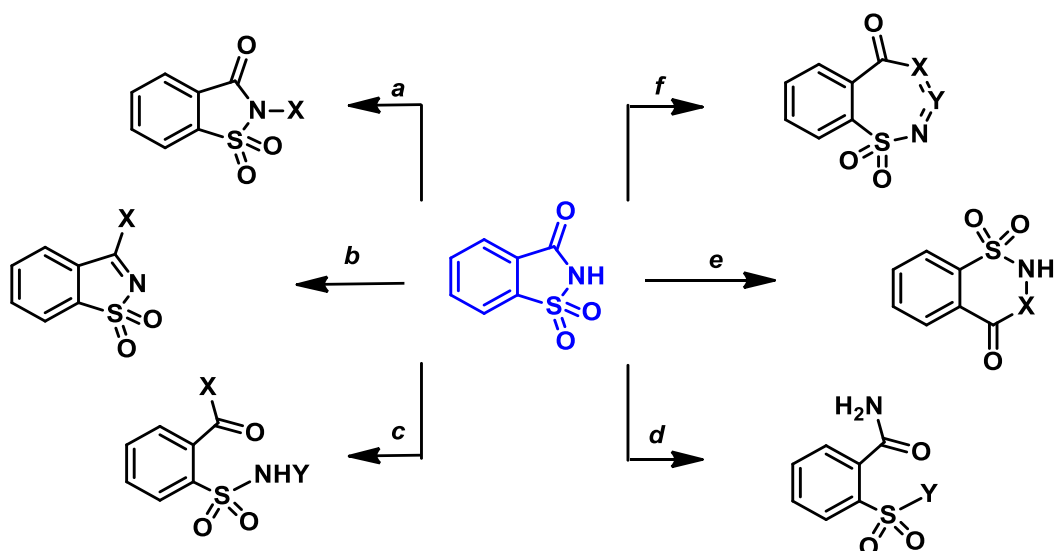


Schéma 7. Les différentes voies réactionnelles de la saccharine

Dans notre travail de thèse, on vise à développer la chimie de la saccharine, principalement les réactions de la *N*-fonctionnalisation, qui sont thermodynamiquement plus stables que leurs dérivés pseudosacchariniques *O*-substitués, et à poursuivre le programme de recherche antérieur depuis en 2007.¹⁵

Dans ce contexte, Guin et *al.*⁵⁵ ont récemment signalé une nouvelle technique de la *N*-alkylation de la saccharine commercialisée **1** avec des méthides de quinone substitués **19** en présence du $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ comme catalyseur dans l'acétonitrile. Par addition 1,6-aza-Michael régiosélective, cette réaction a permis d'obtenir principalement les *N*-diarylméthylsubstitués **20** portant une fraction phénolique avec des rendements bons à élevés 79-88% (**Schéma 8**). Les auteurs ont noté que dans des conditions basiques, la *N*-alkylation sélective de la saccharine est très difficile en raison de la concurrence des centres N et O nucléophiles, ce qui entraîne de faibles régiosélectivités.

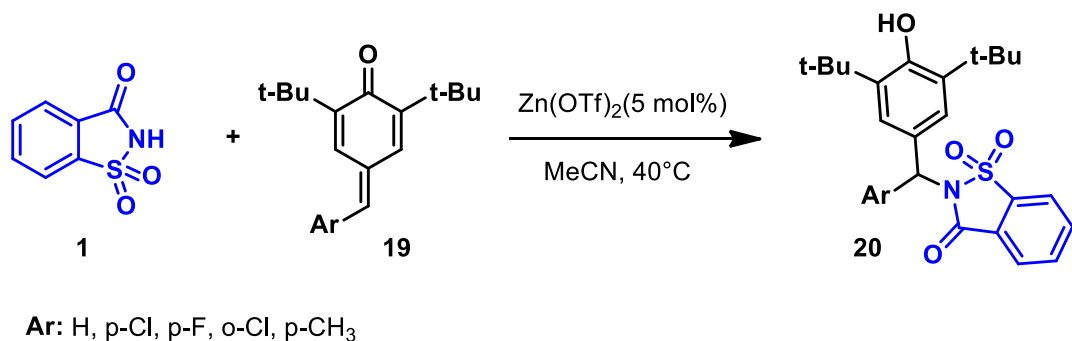


Schéma 8. *N*-alkylation de saccharine avec des méthides de quinone substitués

Par ailleurs, notre groupe de recherche a décrit une méthode simple pour la réaction d'acylation de la saccharine.⁵⁶ Cette réaction démarre à partir de la saccharine **1** en utilisant des chlorures d'acyle **21** fraîchement préparés, en présence de la triéthylamine (TEA) comme base, dans le tétrahydrofurane (THF). La réaction est réalisée sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, et elle donne de bons rendements. Pour accélérer la réaction, notre groupe opté pour un mode de chauffage non conventionnel sous irradiation micro-ondes (MO) en présence de K₂CO₃, aliquat 336 dans les conditions de CTP, à 95°C pendant 90s (**Schéma 9**).

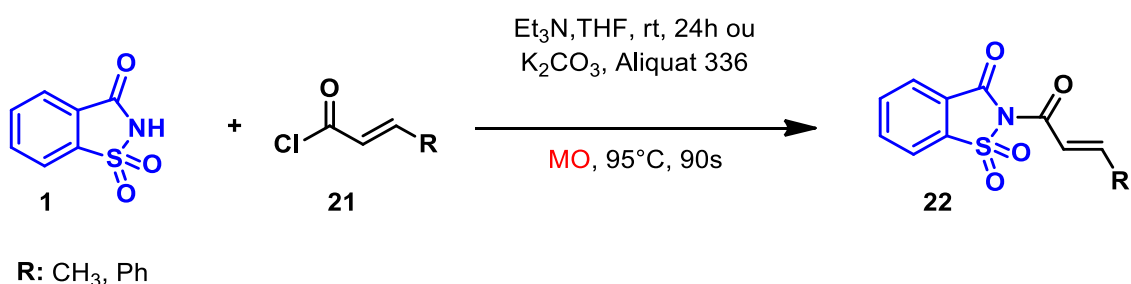


Schéma 9. N-acylation de saccharine avec des chlorures d'acyle

Zare et al.⁵⁷ ont décrit une procédure simple sans solvant pour la synthèse de dérivés N-alkylés de saccharine **24** via l'addition de Michael sur des esters conjugués **23** en présence d'une quantité catalytique de l'oxyde de zinc (ZnO) et du bromure de tétrabutylammonium (TBAB), sous activation MO, permettant l'obtention des composés **24** avec des rendements moyens (**Schéma 10**).

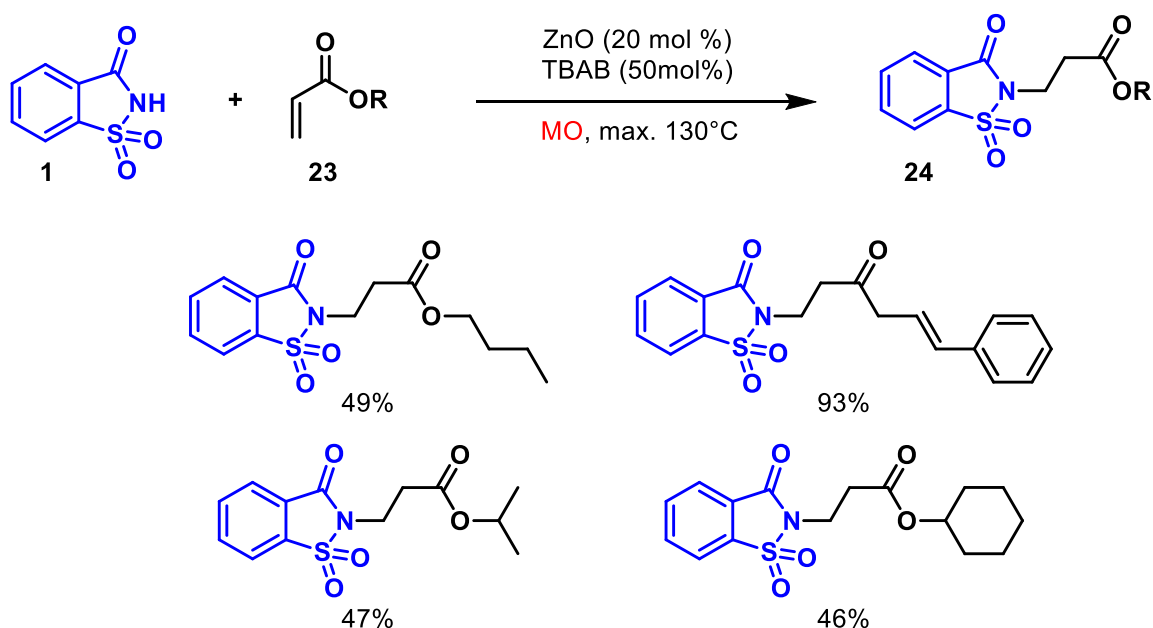


Schéma 10. N-alkylation de saccharine avec des esters conjugués

I.4 Dérivés sacchariniques et ses applications biologiques

Le système saccharinique est présent dans de nombreux composés dotés d'un grand intérêt biologique.⁵⁸⁻⁶⁰ Son importance a augmenté au fil des ans et actuellement, il peut être considéré comme une unité privilégiée dans le domaine de la chimie médicinale.⁶¹⁻⁶³ Cet hétérocycle particulier peut également être employé dans la synthèse de promédicaments à base d'éther phénolique, dans le but d'augmenter leur biodisponibilité orale.¹⁵ En tant qu'acide faible, la saccharine forme facilement des sels avec divers principes actifs pharmaceutiques (API) de base, ce qui donne des saccharinates très solubles, pouvant être utilisés surtout dans les médicaments pédiatriques, du fait que la saccharine est un édulcorant puissant capable de masquer le goût amer de nombreux médicaments.⁶⁴ Ainsi, il faut particulièrement créditer ce potentiel d'activité biologique à la présence de la fonction sulfonamide dans le noyau saccharinique qui joue un rôle clé dans la présence de ce dernier dans de nombreux produits pharmaceutiques. Par exemple, l'Ipsapirone et le Repinotan sont des agonistes du récepteur 1A de l'hydroxytryptamine (5-HT_{1A}) et sont utilisés comme agents antidépresseurs, dérivés de la saccharine, respectivement par fonctionnalisation avec la pyrimidinopipérazine **25** ou l'aminométhyl chromontivement **26** (**Figure 2**). En outre, les saccharines *N*-substitués sont utilisés comme précurseurs pour la synthèse du piroxicam, un produit pharmaceutique principal largement utilisé comme anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).⁶⁵

De plus, les analogues de la saccharine sont utilisés pour l'inhibition de l'élastase leucocytaire humaine (HLE), comme agents antibactériens, herbicides, anti-Alzheimer, anti-inflammatoires, anticancéreux, antidiarrhéiques, antivirales, antioxydants, antipyrétiques et pour l'inhibition des hcA I, II, IX et XII^{20,25,66-69}.

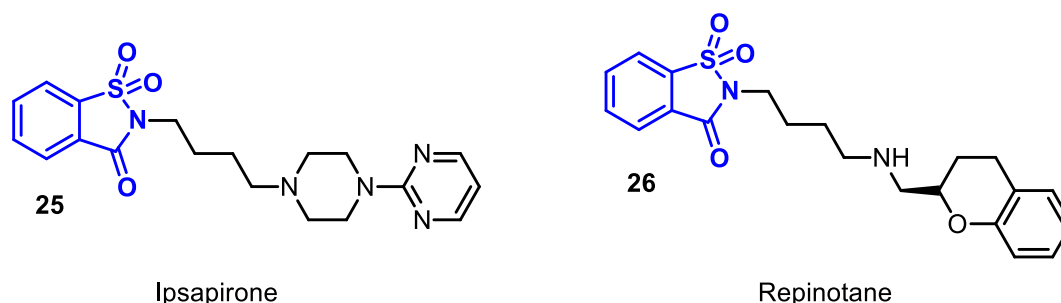


Figure 2. Exemples d'agonistes partiels sélectifs des récepteurs (5-HT_{1A})

I.4.1 Activité anti- bactérienne

Les bactéries sont des organismes unicellulaires microscopiques, et la majorité d'entre elles sont inoffensives pour l'homme; certaines souches sont même bénéfiques. Cependant, plusieurs espèces de bactéries sont pathogènes et peuvent provoquer de graves maladies infectieuses.⁷⁰ Par exemple, les agents pathogènes Gram positif tels que *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumonia* (*S. pneumoniae*), et les organismes Gram négatif tels que *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) sont responsables de la plupart des cas d'infections nosocomiales et communautaires.^{71,72} Les antibiotiques sont essentiels pour le traitement des infections bactériennes, or, les bactéries ont déjà développé une résistance à presque tous les antibiotiques, principalement en raison de la surutilisation et de la mauvaise utilisation des antibiotiques.⁷³ L'augmentation de la multirésistance des bactéries devient une menace sociale majeure et une charge économique croissante pour les systèmes de santé.⁷⁴ Selon un récent rapport de l'OMS, le nombre de décès lié à des infections causées par des micro-organismes multirésistants est susceptible d'augmenter régulièrement et devrait atteindre 10 millions de décès par an dans le monde d'ici 2050, d'où la nécessité de développer des agents antibactériens plus efficaces. En effet, les dérivés de la saccharine se sont avérés hautement actifs contre plusieurs types de bactéries.⁷⁵

Mortazavi et *al.*¹⁹ ont synthétisé une nouvelle série de dérivés sacchariniques portant un cycle β -lactame trisubstitué, qui a été évaluée pour son activité antibactérienne contre huit souches. Les deux composés **27** et **28** ont montré de bonnes activités antibactériennes, notamment le composé **28** présente un effet antibactérien sur les huit souches étudiées avec un diamètre d'inhibition moyen de 23.5 mm. La zone maximale d'inhibition était de 26 mm sur le *Staphylococcus aureus* (PTCC 1112) (**Figure 3**).

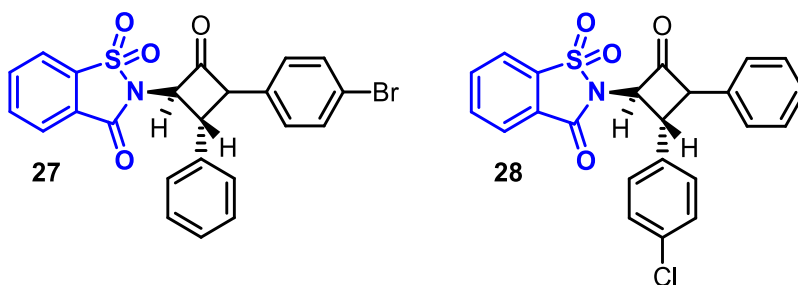


Figure 3. Nouvelles molécules dérivées de la saccharine comme antibactériens préparées par Mortazavi et *al*. Concernant la même activité, de nouveaux dérivés de saccharine ont été testée *in vitro* par Aly et *al.*⁷⁶ contre quatre bactéries pathogènes (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*), le composé **29** a montré la meilleure capacité inhibitrice contre

ces bactéries avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) qui varie entre 125 et 250 $\mu\text{g/mL}$ (**Figure 4**).

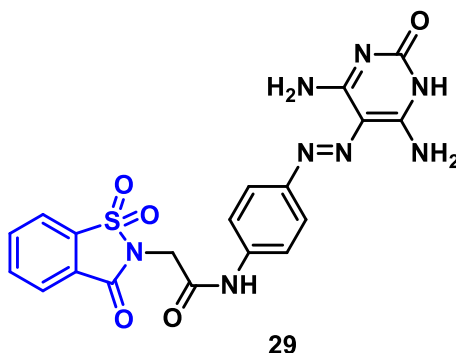


Figure 4. Nouvelles molécules dérivées de la saccharine comme antibactériens préparées par Aly et al

I.4.2 Activité anti-tuberculose

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* ou germes de la TB, qui infecte plus de 23 % de la population mondiale. La maladie affecte le plus souvent les poumons (tuberculose pulmonaire), mais l'agent pathogène peut également toucher d'autres parties du corps, notamment les ganglions lymphatiques (lymphadénite tuberculeuse).⁷⁷ Selon le rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) datant de 2021, la tuberculose (TB) était la plus grande cause de décès due à un seul agent infectieux jusqu'à la pandémie de coronavirus (COVID-19), ayant même dépassé le VIH/SIDA.^{78,79} *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) est l'agent étiologique de la tuberculose, et sa capacité à pénétrer les cellules immunitaires et à développer une niche en échappant aux mécanismes de défense de l'hôte est cruciale pour son succès pathogène. La première étape du processus d'infection par Mtb est la phagocytose de Mtb par les macrophages alvéolaires résidant dans les poumons. Mtb peut se répliquer dans ces cellules, s'échapper du phagosome et transmettre l'infection en migrant vers les ganglions lymphatiques voisins. L'ampleur de l'épidémie de tuberculose est si grave et si dommageable que l'élimination de la tuberculose d'ici à 2030 est l'un des objectifs de développement durable des Nations unies.^{78,79}

Dans le même but, Bangalore et al.⁸⁰ ont développé la synthèse de nouveaux analogues dérivés de 1,2,3-triazoles couplés à une énamine d'acide usnique. Ces analogues ont été évalués *in vitro* contre la bactérie *M. tuberculosis* H37Rv. Parmi les composés synthétisés, le dérivé de la saccharine **30** s'est avéré être l'analogue le plus actif, inhibant *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) à une valeur de concentration minimale d'inhibition CMI de 2,5 μM (**Figure 5**).

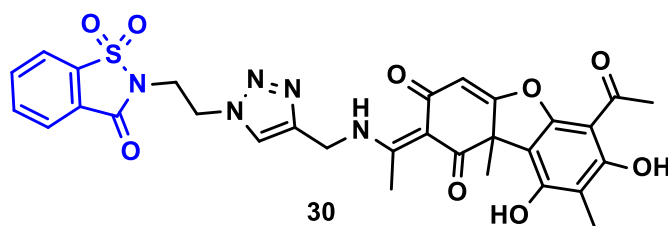


Figure 5. Anti mycobactériens tuberculeux dérivés de saccharine *N*-substitués

Plus récemment, Trawally et *al.*⁵⁹ ont synthétisé et étudié le pouvoir antimycobactériens d'une nouvelle série d'hybrides dithiocarbamates/dithiocarbonate-nitrosaccharine contre la souche H37Rv de *M. tuberculosis*. Les dithiocarbamates ont montré une inhibition de la croissance mycobactérienne généralement plus forte que les dithiocarbonates. Les composés **31** et **32** se sont révélés être les composés les plus actifs avec des valeurs IC₅₀ de 0,460 µg/mL et 0,450 µg/mL, respectivement (**Figure 6**).

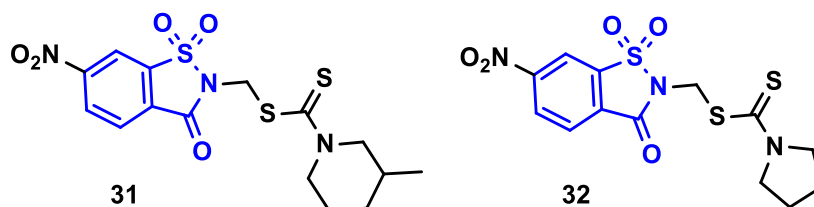
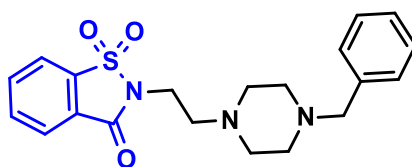


Figure 6. Anti-mycobactériens tuberculeux analogues de saccharine *N*-substitués

I.4.3 Activité anti-Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est un trouble neurodégénératif complexe qui affecte la mémoire, la communication et la capacité à effectuer des tâches simples. Les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase, de la β -sécrétase et du β -amyloïde sont des approches thérapeutiques qui visent à traiter la maladie en ciblant différents aspects de la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.

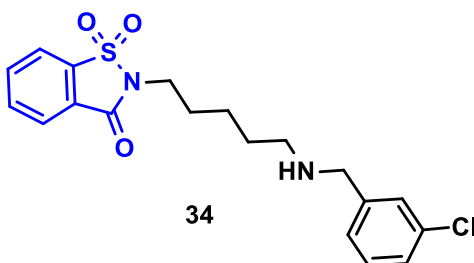
Panek et *al.*²⁰ ont montré une propriété intéressante des dérivés sacchariniques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Parmi les molécules testées, la saccharine avec un fragment pipérazine **33** a présenté l'inhibition la plus élevée contre l'acétylcholinestérase (IC₅₀ 0,83 mM) et une activité inhibitrice satisfaisante contre β -sécrétase (33,61 % à 50 mM). Les études cinétiques et de modélisation moléculaire indiquent que le composé **33** peut agir comme un inhibiteur non compétitif de l'acétylcholinestérase capable d'interagir avec le site actif catalytique et périphérique de l'enzyme (**Figure 7**).



33

Figure 7. Dérivé présentant une activité anti-Alzheimer

De même, Hebda et *al.*⁸¹ ont synthétisé une série de dérivés saccharine-benzylamines qui a été testée pour son activité anti-alzheimer. Il s'est avéré que le composé **34** présente une capacité inhibitrice contre acétylcholinestérase avec une IC₅₀ de 70 nM (**Figure 8**).



34

Figure 8. Un analogue saccharinique présentant une activité anti-Alzheimer

I.4.4 Inhibiteur des anhydrases carboniques

Les anhydrases carboniques sont des enzymes qui jouent un rôle important dans le métabolisme du carbone dans les organismes vivants. Elle catalyse l'hydratation et la déshydratation de l'acide carbonique (CO₂), ce qui permet de contrôler la concentration de bicarbonate (HCO₃⁻) dans les liquides biologiques. Il existe plusieurs types d'anhydrases carboniques, notamment l'anhydrase carbonique cytoplasmique (CA, CA I), l'anhydrase carbonique mitochondriale (CA II), l'anhydrase carbonique chloroplastique (CA IV) et l'anhydrase carbonique rénale (CA IV). Chacun de ces types a des fonctions spécifiques dans différents organes et tissus. Les anhydrases carboniques sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques importants, tels que la régulation de la pression artérielle, la neutralisation de l'acide gastrique, la régulation de la respiration cellulaire et la régulation de la croissance des cellules. Les perturbations dans l'expression ou l'activité des anhydrases carboniques peuvent entraîner des anomalies métaboliques et des maladies, telles que l'hypertension artérielle, l'acidose tubulaire rénale et certains types de cancer.⁸²⁻⁸⁴

Sonmez et *al.*⁸⁵ ont étudié l'effet inhibiteur *in vitro* d'une nouvelle chimiothèques de 6-(phénylurényle)/thiourényle saccharine sur l'anhydrase carbonique I et II. Les résultats ont montré

que tous les composés inhibaient les activités enzymatiques de l'hCA I et de l'hCA II. Parmi les composés, le 6-(p-tolylthiourényl) saccharine **35** s'est avérée être le plus actif pour l'activité hCA I ($IC_{50} = 13,67 \text{ mM}$) et le 6-(m-méthoxyphénylurenyl) saccharine **36** comme le *Hit* pour l'activité hCA II ($IC_{50} = 6,54 \text{ mM}$). (**Figure 9**)

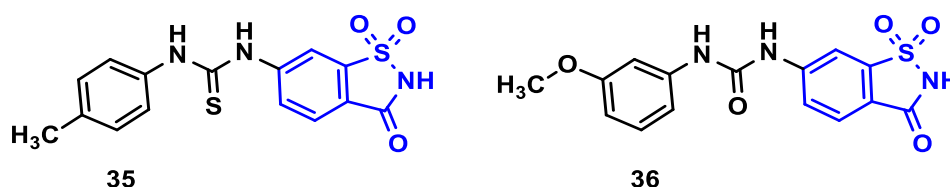


Figure 9. (phénylurényl/thiourényl) saccharine inhibiteur de l'anhydrase carbonique AC I et II

Coviello et al.⁸⁶ ont synthétisé trois nouvelles séries de dérivés de la saccharine portant des groupements alkyl- et arylamido substitués pour les analyser en tant qu'inhibiteurs de l'isoforme IX de l'anhydrase carbonique, les échantillons testés ont démontré leur capacité à inhiber la protéine cible avec des valeurs de la constante inhibitrice (K_i) de l'ordre du nanomolaire. Les composés **37** ($IC_{50} = 44,10 \pm 8,4 \text{ } \mu\text{M}$) et **38** ($IC_{50} = 50,97 \pm 0,049 \text{ } \mu\text{M}$), testés *in vitro* sur la lignée de cellules du côlon humain HT-29, ont bloqué la croissance des cellules cultivées dans des conditions hypoxiques induites chimiquement, révélant une activité spécifique contre les cellules cancéreuses caractérisées par l'upregulation du CAIX. (**Figure 10**)

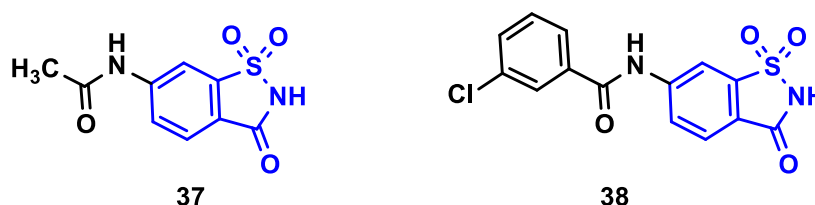


Figure 10. Structure des composés inhibiteurs de l'anhydrase carbonique humaine (CAIX)

I.4.5 Activité antifongique

Huang et al.⁸⁷ ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés de 2-aryl-thiazole contenant de la saccharine. Ces nouveaux composés ont indiqué de puissantes activités antifongiques contre (*Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, et *Alternaria altanata*). En particulier, le composé **39** affiche des taux d'inhibition de 49,2 % et 41,9 % à une concentration de 10 mg/L contre *S. sclerotiorum* et *B. cinerea* respectivement, tandis que le composé **40** présente un taux d'inhibition de 53,3% à une concentration de 10 mg/L contre *A. altanata*. (**Figure 11**)

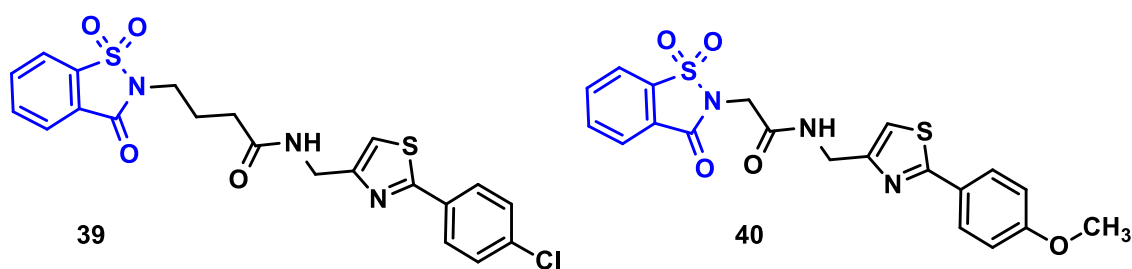


Figure 11. Analogues sacchariniques présentant une activité antifongique

Plus récemment, Zhang et *al.*⁸⁸ ont synthétisé et étudié le pouvoir antifongique d'une nouvelle chimiothèque de molécules dérivés de la saccharine portant du 2-aminothiazole. Les résultats ont indiqué que le composé **50** a montré des activités fongicides prometteuses contre *C. lunata*, et *R. solani* avec des valeurs IC_{50} de 15.0 mg/L et 12.9 mg/L respectivement, ce qui dépasse les valeurs de l'activité antifongique des produits commerciaux hymexazol et amicarthiazol. De plus, le composé **51** possède une valeur IC_{50} de 1,1 mg/L contre *B. cinerea*, supérieure à celle de l'hymexazol, de l'amicarthiazol et de la carboxine. (**Figure 12**).

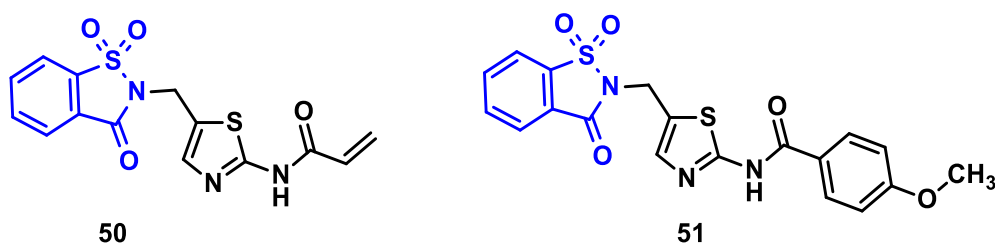


Figure 12. Analogues sacchariniques portant du 2-aminothiazole présentant une activité antifongique

I.4.6 Activités anticancéreuse et antitumorale

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays, notamment dans les pays industrialisés. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez les hommes et il est la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes dans le monde.

Chen et *al.*⁸⁹ ont rapporté la synthèse et l'évaluation biologique contre trois cellules cancéreuses humaines de la prostate (PC-3, LNCaP et DU145), d'une nouvelle classe de dérivés d'arylpipérazine contenant la fraction saccharine. La majorité des composés ont présenté une excellente activité sélective pour les cellules cancéreuses testées. En plus, ils ont pu repérer deux produits efficaces **52** et **53** contre des lignées cellulaires de cancer de la prostate DU145 avec des concentrations minimales inhibitrices d' $IC_{50} < 2 \mu M$. (**Figure 13**)

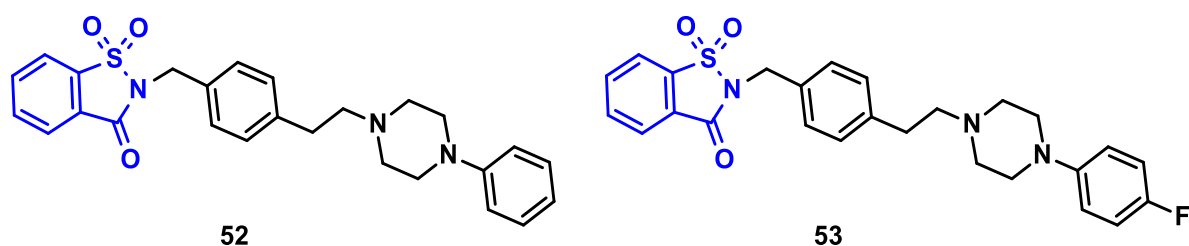


Figure 13. Nouvelles molécules dérivées de la saccharine comme anticancéreux

Récemment, Al-Fayez et *al.*²¹ ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés de saccharines *N*-substituées, ainsi que leurs activités anticancéreuses contre les cellules hépatiques.

Les résultats ont montré que le composé **54** avec un ester et le composé **55** avec un nitrile présentent la plus forte activité contre les cellules cancéreuses hépatiques avec des taux d'inhibition de 60% et 55%, respectivement. (**Figure 14**)

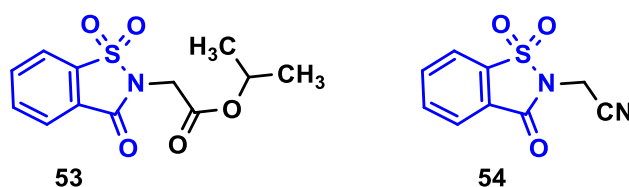


Figure 14. Activités anticancéreuse : analogues de saccharine *N*-substitués

II. Généralités sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3

La cycloaddition dipolaire-1,3 est considérée comme la méthode la plus rapide et la plus efficace pour obtenir des hétérocycles à cinq chaînons.⁹⁰ C'est une réaction entre un dipolarophile et un dipôle 1,3 qui réagissent simultanément, en assurant la formation d'un nouveau cycloadduit ainsi que la rupture des liaisons des réactifs d'une manière concertée (**Figure 15**).^{90,91} L'histoire de cette réaction a commencé avec la découverte de l'ester diazoacétique par Theodor Curtius en 1883.⁹² La première réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 a été conçue en 1888 par Buchner,⁹³ un membre du groupe de Curtius. Environ cinq ans plus tard, Ueber et Pechmann,⁹⁴ dans deux travaux distincts, ont rapporté deux nouvelles cycloadditions dipolaires-1,3. Beckmann (1890), et Werner et Buss (1894),⁹⁴ ont découvert respectivement les oxydes d'azométhine (nitrones) et les oxydes de nitrile, qui ont ensuite été largement utilisés comme dipôles-1,3 dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Les premières propositions concernant le mécanisme des cycloadditions dipolaires-1,3 ont été introduites par Huisgen dans les années 1960.⁹⁵ Au fil des années, la cycloaddition dipolaire-1,3 est devenue une réaction organique emblématique ayant des applications dans divers

domaines de la chimie, partant de la chimie des matériaux jusqu'à la chimie médicinale et la découverte de médicaments.⁹⁴

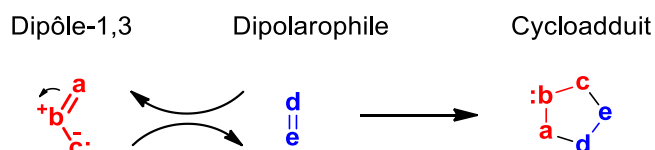


Figure 15. Formation du cycloadduit

II.1 Types de dipôles-1,3

Un dipôle-1,3 (parfois appelé dipôle zwitterionique) peut être décrit comme une molécule organique qui possède des électrons libres avec une distribution de charge sur trois centres atomique, et qui peuvent s'engager dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 (ou cycloaddition [3+2]) avec une entité insaturée appelée dipolarophile, produisant ainsi un cycloadduit. Au cours de cette réaction, deux liaisons σ sont formées impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile, comme décrit ci-dessous dans la figure 16. En effet, les dipôles-1,3 peuvent être subdivisés en différentes catégories en fonction de l'hybridation de l'atome "b" central : les dipôles de type allyliques N- ou O-centrés avec quatre électrons répartis sur trois orbitales π parallèles avec l'atome centrale "b" (hybridation sp^2 , avec une structure coudée), et les dipôles de type propargyliques qui présentent une quatrième orbitale π perpendiculaire au plan des autres orbitales dont celui de l'atome centrale "b" (hybridation sp , avec une structure linéaire) (**Figure 16**).^{90,96,97}

La stabilité des dipôles 1,3 est très variable. Certains sont relativement stables, qui peuvent être isolés et stockés, par contre d'autres sont très réactifs, donc ils sont générés et réagissent *in situ*.^{90,97}

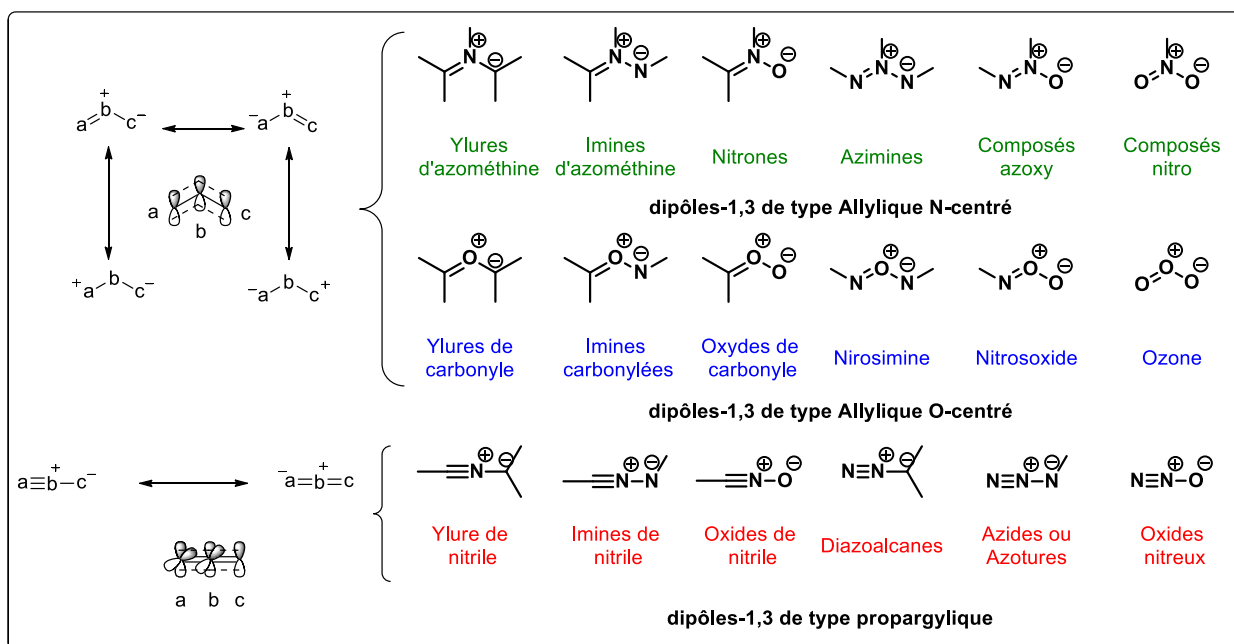


Figure 16. Classification des dipôles-1,3

II.2 La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile : synthèse des isoxazoles et isoxazolines

La cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxydes de nitrile sur divers alcènes et alcynes est une transformation impliquant la formation des liaisons C-C/C-O conduisant à des hétérocycles à cinq chaînons, isoxazolines ou les isoxazoles.⁹⁸

L'isoxazole (**1a**) est un composé hétérocyclique à cinq chaînons contenant des atomes d'oxygène (sp^3) et d'azote (sp^2) en positions 1 et 2. Ses analogues partiellement saturés sont appelés isoxazolines (**1b-d**) et ceux qui sont complètement saturé sont l'isoxazolidine (**1e**) (Figure 17).⁹⁸

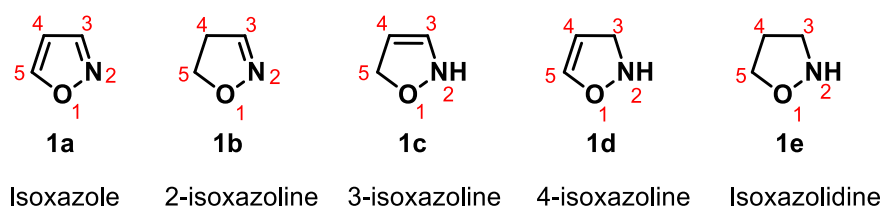


Figure 17. Analogues de l'isoxazole

Les isoxazoles ou les isoxazolines sont des intermédiaires particulièrement indispensables dans la synthèse de nombreux produits chimiques bioactifs, en raison de leur structure cyclique qui permet l'accès à d'autres cycles avec divers substituants.⁹⁹⁻¹⁰²

D'autre part, la formation d'oxydes de nitrile est primordiale pour la cycloaddition dipolaire-1,3. Ils sont largement obtenus soit par la déshydratation des nitroalcanes, soit l'oxydation des aldoximes (**Schéma 11**).^{103–107}

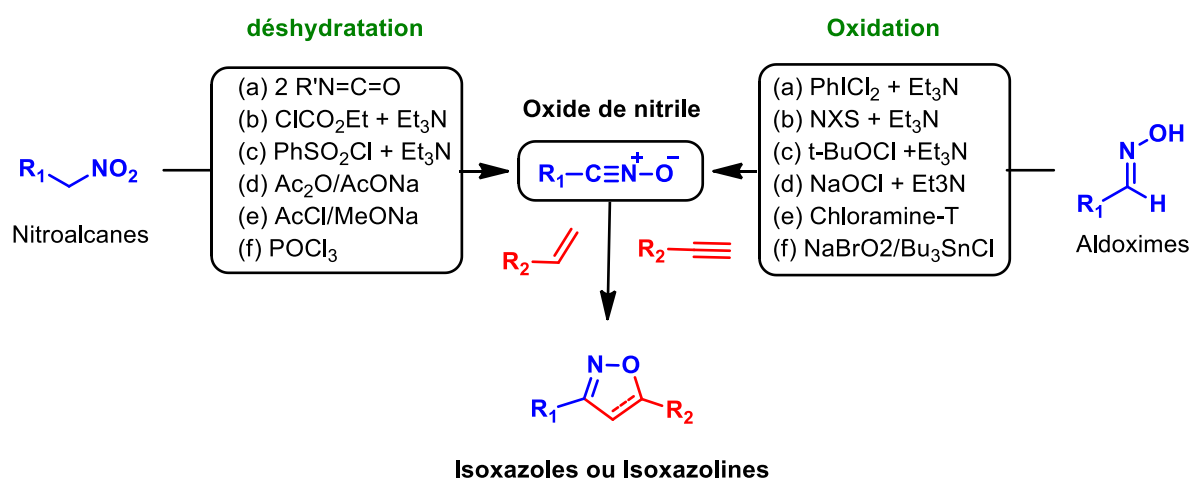


Schéma 11. Méthodes de formation d'oxydes de nitrile

Le processus oxydatif a fait l'objet d'une grande attention en vue du développement de la méthodologie et d'un plus grand nombre d'applications dans la synthèse de molécules complexes, en raison de la disponibilité des aldoximes (condensation d'aldéhyde et d'hydroxylamine), les conditions d'oxydation douces et sélectives ainsi que de la tolérance de divers groupes fonctionnels.^{103,108}

Dans le même contexte, Han et *al.*¹⁰⁹ ont décrit la synthèse de nouveaux isoxazolines, impliquant une cycloaddition catalytique entre des oxydes de nitrile et des alcènes. Ils ont utilisé l'iodobenzène comme catalyseur pour la génération *in situ* d'un intermédiaire iodé hypervalent qui va ensuite oxyder les aldoximes **55** en oxydes de nitrile **56**. Les isoxazolines **57** sont formés avec des rendements modérés à bons (**schéma 12**).

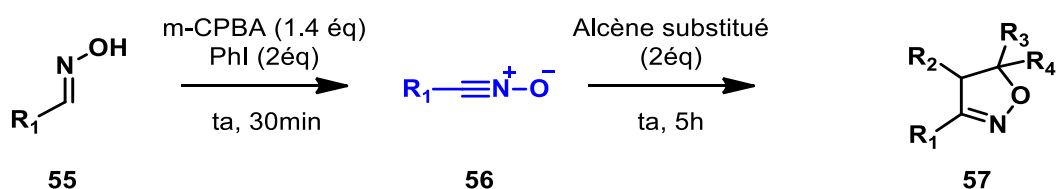


Schéma 12. Synthèse de nouveaux isoxazolines

Dans un autre travail, Zhao et *al.*¹¹⁰ ont décrit un nouveau protocole d'oxydation des aldoximes **58** afin de générer *in situ* des oxydes de nitrile **59** par NaCl/Oxone, et leur cycloaddition

dipolaire avec différents alcènes et alcynes en formant des nouveaux isoxazoles et isoxazolines **60** (Schéma 13).

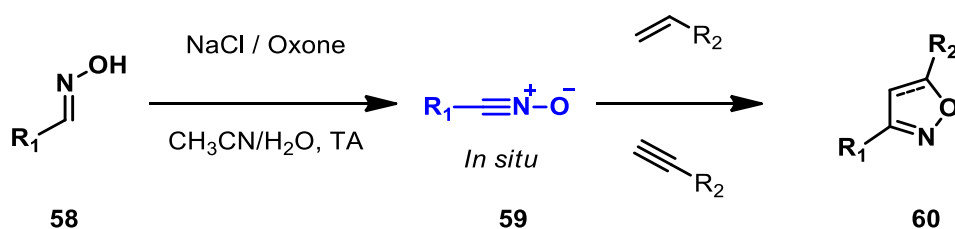


Schéma 13. Synthèse de nouveaux isoxazoles et isoxazolines

Depuis les années 90 notre équipe a visé de développer des nouvelles méthodes de synthèse simples et écologiques d'isoxazolines et d'isoxazoles en employant différents agents oxydants, capable de générer d'une manière efficace les oxydes de nitrile à partir des aldoximes (Figure 18).^{56,111–117}

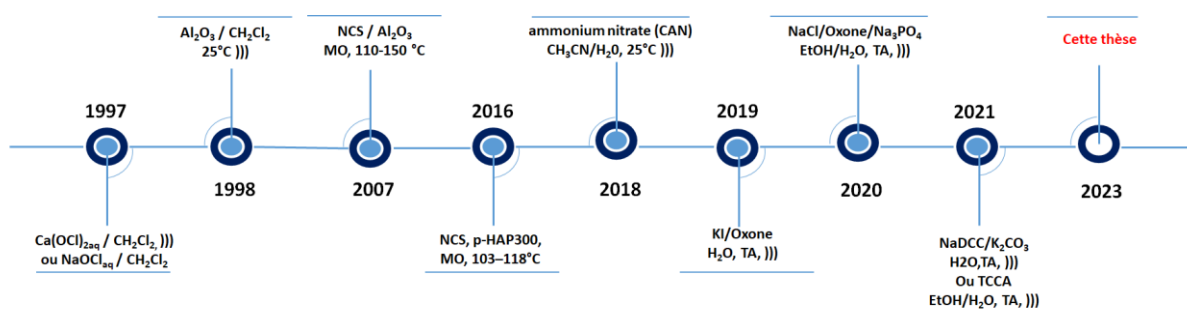


Figure 18. Différentes méthodes antérieures de génération d'oxyde de nitrile développées par notre équipe

II.3 Dimérisation des oxydes de nitrile

Les oxydes de nitrile "RCNO", bien qu'étant des espèces dipolaires-1,3 hautement réactifs, ils sont également des composés importants dans la synthèse organique, largement utilisés dans les réactions de cycloaddition dipolaire, notamment pour la formation d'hétérocycles substitués. Les oxydes de nitrile, les plus petits sont instables à l'état pur et en solution, et sont souvent générés *in situ*. En l'absence d'un dipolarophile, ils se dimérisent en trois produits possibles : le furoxane (1,2,5-oxadiazole-2-oxydes), la dioxadiazine et l'oxadiazole *N*-oxyde (Schéma 14), dans une réaction spéciale de cycloaddition [3 + 2] où les oxydes de nitrile agissent à la fois comme dipolarophiles et dipoles-1,3.^{118,119}

La vitesse de dimérisation des oxydes de nitrile aliphatiques est extrêmement rapide dans le cas des petites chaînes alors que la demi-vie de la plupart des autres oxydes de nitrile organiques à

température ambiante est de l'ordre de quelques minutes à quelques jours. Notant que la présence des substituants volumineux augmente leurs stabilités.^{105,120–122}

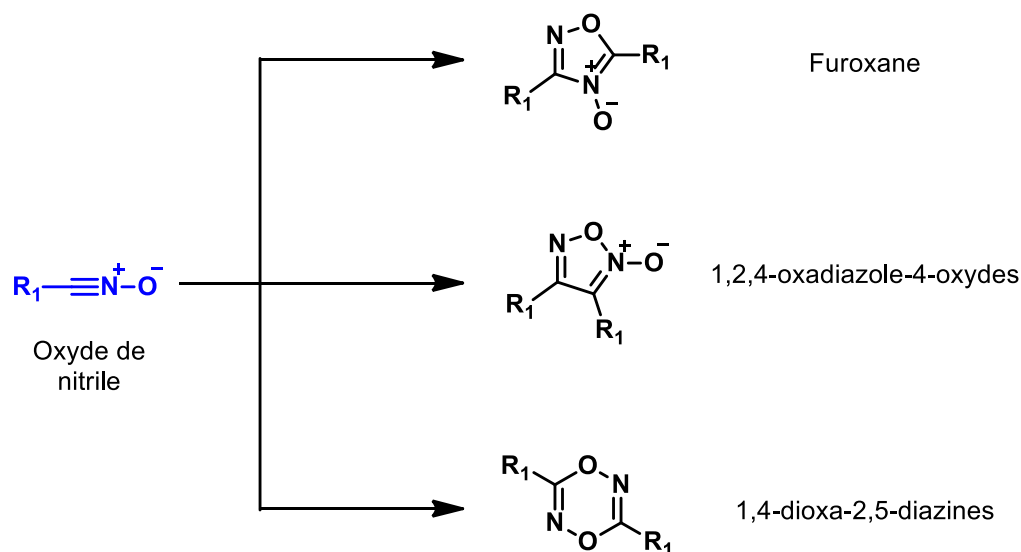


Schéma 14. Dimérisation des oxydes de nitrile

II.4 Le concept de la " chimie click "

"La chimie click" est un terme général désignant des réactions organiques qui se caractérisent par leur sélectivité, leur rendement élevé, leur tolérance au milieu aqueux et présence d'air, et leur bonne cinétique. Bien que plusieurs réactions répondent à ces critères, au fil des années, la notation est venue à se référer presque exclusivement aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen, dont la plus exploitée est celle entre alcynes et azides pour conduisant aux 1,2,3-triazoles.¹²³ Bien que les réactions de Huisgen soient connues depuis plus de 40 ans,^{124,125} c'est la découverte indépendante de la réaction de cycloaddition azide-alkyne catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) par les groupes de Sharpless et Meldal en 2002,¹²⁶ qui a donné une impulsion sans précédent à l'application de cette réaction dans divers domaines. La principale raison pour laquelle cette réaction a attiré l'attention des scientifiques est l'efficacité et la régiosélectivité accrues de la cycloaddition dipolaire-1,3 des groupes azide et alcyne, les conditions douces et la grande stabilité des groupes fonctionnels mis en œuvre. Elle a donc été qualifiée de meilleure réaction clic à ce jour.¹²³ En 2022, Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal et K. Barry Sharpless ont reçu le prix Nobel de chimie organique pour leur contribution révolutionnaire, qui a constitué un grand pas en avant.¹²⁷

II.4.1 La cycloaddition dipolaire-1,3 entre un azide et un alcyne

Les 1,2,3-triazoles sont des composés organiques hétérocycliques contenant un cycle à cinq chaînons composé de trois atomes d'azote et de deux atomes de carbone. Le **schéma 15** montre la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen bien connue qui aboutit généralement à un mélange des régioisomères 1,4 et 1,5.⁹⁰ Cette réaction nécessite des températures élevées, cette dernière n'est pas applicable aux substrats susceptibles de subir des réactions secondaires de dégradation, ainsi que le risque d'explosion de certains azides. Cependant, cette méthodologie classique a été améliorée en utilisant le cuivre(I) comme catalyseur par Meldal et *al.*¹²⁶ ce qui permet l'obtention du régioisomère 1,4-disubstitué du 1,2,3-triazole à température ambiante avec des rendements élevés (**Schéma 15**)

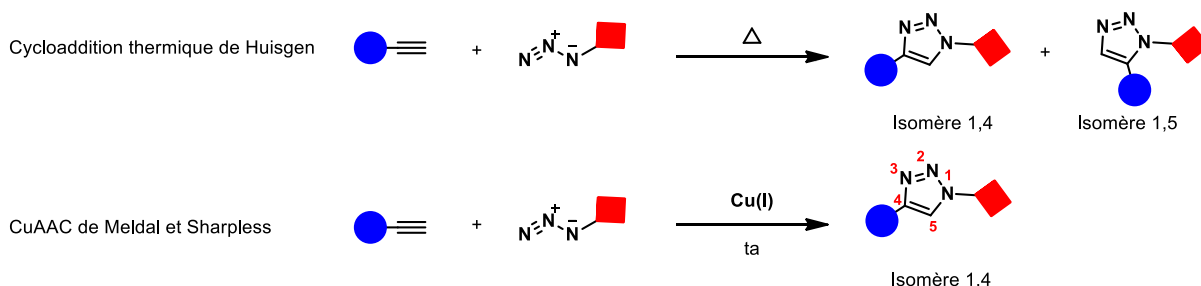


Schéma 15. Cycloaddition azide-alkyne par chauffage et catalyse par le cuivre (CuAAC)

Le premier mécanisme proposé pour une réaction CuAAC a été décrit par Sharpless et Fokin (**Schéma 16**).¹²⁸ La formation d'acétylure de cuivre(I) est initialement observée, puis l'azide est activé par coordination au centre métallique, produisant un intermédiaire entre les deux espèces, c'est-à-dire l'azide et l'acétylène. L'étape suivante est la formation de la liaison C-N qui se fait par un intermédiaire à six chaînons contenant le cuivre. Une élimination réductrice est finalement accomplie avec la seconde formation de liaison C-N conduisant à la formation du 1,4-régio-isomère du produit d'addition 1,2,3-triazole.

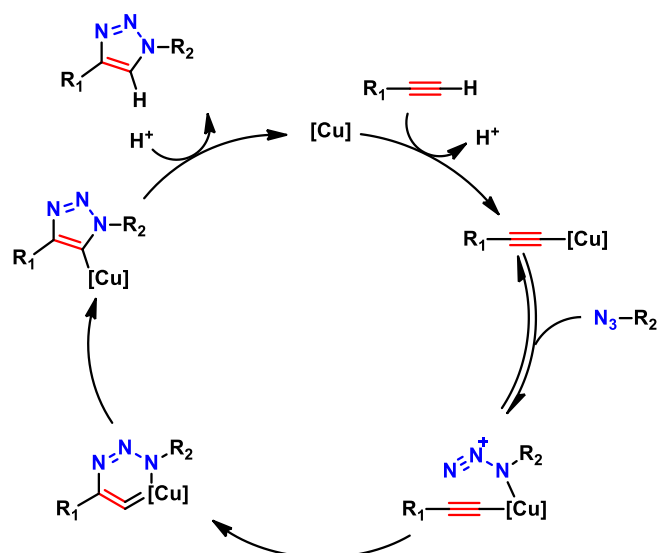


Schéma 16. Mécanisme proposée par Sharpless et Fokin pour la réaction CuAAC

Au cours des dernières années, plusieurs rapports ont réexaminé le mécanisme de la réaction CuAAC. Ainsi que des études computationnelles ont mis en évidence la possibilité que l'acétylure de cuivre(I) dinucléaire soit impliqué dans le mécanisme de cette réaction (**Schéma 17**).¹²⁸

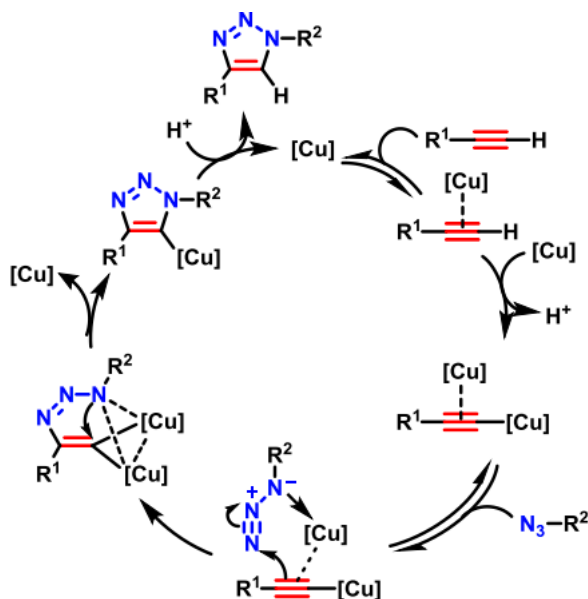


Schéma 17. Mécanisme de la réaction CuAAC avec la participation d'un intermédiaire dinucléaire du cuivre

II.4.2 L'effet du ligand sur la réaction du CuAAC

Il a été démontré que le CuAAC est sensible à l'effet d'accélération du ligand.¹²⁹ Les ligands dans les réactions CuAAC peuvent remplir plusieurs rôles afin d'augmenter la vitesse de réaction. La coordination des ligands chélateurs aux atomes de cuivre(I) permet de diminuer la capacité du solvant de la réaction à se lier de manière compétitive au centre métallique

catalytique, empêchant ainsi les solvants à forte coordination (par exemple DMSO, DMF ou NMP) d'inhiber la réaction.^{130,131} Les ligands peuvent également contribuer à la préorganisation de deux atomes de cuivre en une espèce hautement réactive, ce qui peut conduire à une augmentation des taux de réaction. Il existe de nombreux ligands pour la réaction CuAAC (trop nombreux pour être discutés ici), et plusieurs ont été développés par Finn et *al.*¹³² sur la base d'hétérocycles multiples contenant de l'azote, tels que le ligand tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]amine (TBTA), largement utilisé (**Figure 19**).

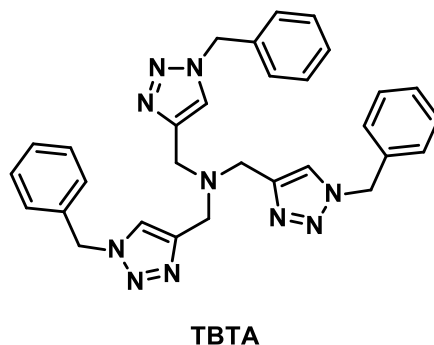


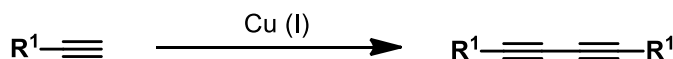
Figure 19. Tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]amine (TBTA)

II.4.3 . Réactions secondaires de CuAAC

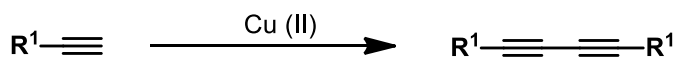
Bien que la réaction CuAAC puisse générer des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués compatibles sur des alcynes et des azides avec une grande fiabilité et une large modularité, plusieurs études fournissent des exemples de réactions secondaires qui montrent que cette cycloaddition représente des contraintes de sélectivité telles que les couplages Glaser-Hay et Eglinton, bis-triazoles, 5-iodo triazoles (**Schéma 18**).

Homocouplage

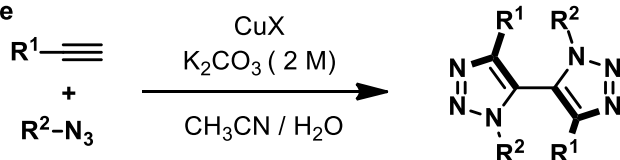
Couplage de Glaser-Hay



Couplage de Eglinton



Bis-triazole



Majoritaire

5-iodo triazoles

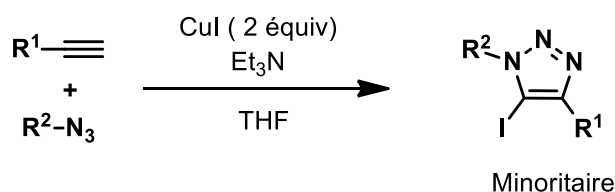


Schéma 18. Réactions secondaires observées lors de la réaction CuAAC

Le problème majeur qui doit être pris en compte dans la réaction CuAAC est la toxicité causée par les ions de cuivre. Ces derniers peuvent être facilement chélatés par les résidus d'acides aminés natifs et endommager la structure et la fonction des protéines, et peuvent aussi induire la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).^{133–135} Les cellules d'*E. coli* soumises à la ligature de CuAAC sur la surface cellulaire étaient incapables de se diviser après avoir été transférées dans un milieu nutritif.¹³⁶ Au-delà d'une concentration micromolaire, l'ion cuivreux provoque des dégâts cellulaires graves, arrivant à la mort.¹³³ En outre de la toxicité causée par les espèces de Cu(I), des niveaux élevés de produits triazoles avec l'existence de Cu(II) peuvent provoquer la décomposition et la dégradation de complexes de biomolécules tels que la capsid du Cowpea Mosaic Virus (CPMV).¹³⁷

II.4.4 Réactions de MAAC avec divers catalyseurs métalliques

Les réactions de cycloaddition azide-alcyne catalysées par des métaux représentent le moyen le plus pratique et le plus économique de construire des unités robustes de 1,2,3-triazole.¹³⁸ Des systèmes catalytiques remarquables à base de cuivre et de ruthénium ont été bien établis pour la préparation régiosélective de 1,2,3-triazoles disubstitués en position 1,4 et 1,5

respectivement, qui ont été largement utilisés dans divers domaines. En comparaison, l'exploitation de méthodes efficaces et propres pour promouvoir la cycloaddition d'azides avec des alcynes afin d'obtenir des motifs 1,4 ou 1,5-disubstitués de 1,2,3-triazole avec une régiosélectivité élevée a toujours été un défi.¹³⁹

Au cours des dernières années un ensemble de catalyseurs métalliques ont montré leurs activités spécifiques vis-à-vis la cycloaddition azide-alkyne (MAAC) y compris Ag, Au, Fe, Pd, Ir, Ni, Zn, Ru, Sm (**Schéma 19**).^{138,139}

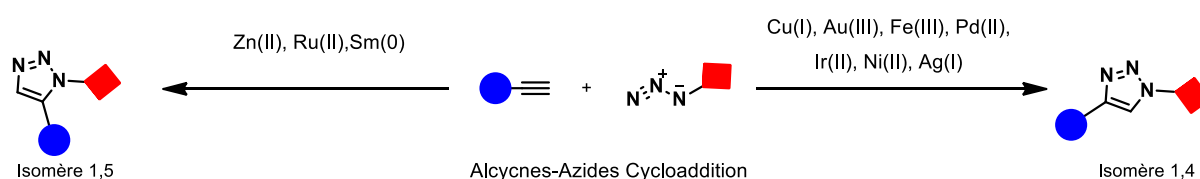


Schéma 19. Cycloaddition alkyne-azide catalysée par différents types de métaux "MAAC"

III. Les sources d'énergie non conventionnelles et leurs applications en chimie

III.1 Principe de l'irradiation micro-ondes

III.1.1 Histoire

Tout a commencé en 1865, lorsque J.C. Maxwell a introduit dans sa théorie électromagnétique de la lumière l'idée d'ondes invisibles. Les ondes électromagnétiques, comprenant les rayons gamma, les rayons X, la lumière visible et les ondes radioélectriques, ont été confirmées expérimentalement par des chercheurs tels que Hughes et Hertz, 25 ans plus tard.¹⁴⁰ En 1921, Hull a inventé un dispositif appelé "magnétron", qui consiste à faire osciller une diode simple placée dans un champ magnétique axial.¹⁴¹ En 1939, Boot et Randall ont développé un tube à électrons appelé "magnétron à cavités résonantes", capable de générer de fortes impulsions radio à fréquence élevée, ce qui a permis le développement du radar à micro-ondes.¹⁴² Sept ans plus tard, Spencer, dans le cadre de ses recherches sur les radars, a testé un nouveau magnétron et a remarqué que le morceau de chocolat dans sa poche avait fondu, ce qui l'a poussé à inventer le four à micro-ondes en exploitant les effets thermiques des micro-ondes. Cette invention a révolutionné la cuisine et l'industrie.¹⁴³

Par la suite, la technologie des micro-ondes s'est révélée utile dans divers domaines tels que le séchage, la minéralisation et le traitement des déchets.¹⁴⁴ Cependant, il a fallu attendre environ 40 ans pour que les micro-ondes soient utilisées en synthèse organique, grâce aux travaux de

Gedye et Giguere.^{145,146} Depuis lors, le nombre de publications dans ce domaine a considérablement augmenté.

Depuis 1989, notre laboratoire a été à la pointe de l'amélioration des méthodologies de synthèse des dérivés aza-hétérocycliques sous micro-ondes. En reconnaissance de ces travaux innovants, notre laboratoire a été honoré du premier prix de chimie du professeur Jean Marie Lehn (Prix Nobel de Chimie en 1987) en 1995.^{7,9,56,113,147-149}

III.1.2 Nature et domaine des micro-ondes

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques dont les fréquences se situent entre l'infrarouge et la radio, plus précisément entre 300 MHz et 300 GHz. La fréquence des micro-ondes couramment utilisée est réglementée à 2,45 GHz ($\lambda_{\text{air}} = 12,2 \text{ cm}$) afin d'éviter les interférences avec d'autres applications (télécommunications, radar, etc.). Il est important de noter que les énergies associées au rayonnement micro-ondes sont très faibles et incapables de couper les liaisons chimiques. Par exemple, l'énergie à 2,45 GHz est seulement de $1,0 \times 10^{-5} \text{ eV}$ et peut seulement affecter les rotations moléculaires. Par conséquent, le chauffage par micro-ondes n'induirait pas directement de changements moléculaires provoquant une réaction chimique (**Figure 20**).^{150,151}

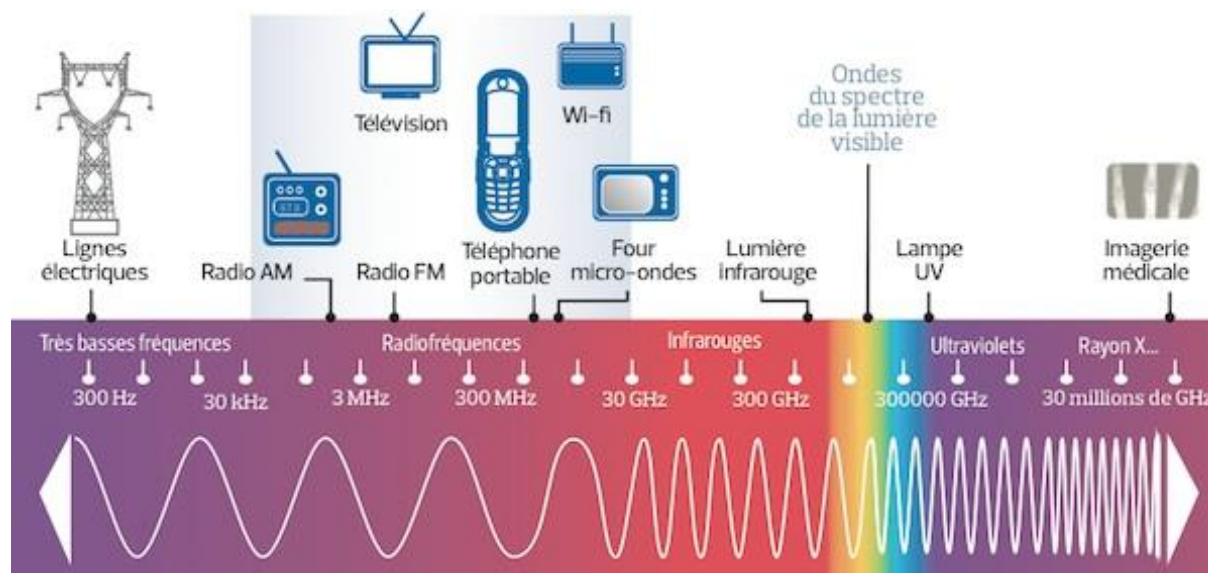


Figure 20. Positionnement des micro-ondes dans le spectre électromagnétique

III.1.3 Les bases du chauffage par micro-ondes

La chaleur est générée principalement de deux manières dans le chauffage par micro-ondes : par conduction ionique (**Figure 21 (A)**) et par polarisation dipolaire (**Figure 21 (B)**).¹⁵² La conduction ionique se produit lorsque les ions se déplacent en raison des changements de

direction du champ électrique, ce qui entraîne des frictions et des collisions. La polarisation dipolaire est due à la polarité des molécules réactives. Les molécules polaires avec des dipôles inhérents s'alignent avec un champ électrique alternatif, ce qui provoque des collisions, des frictions et des rotations entre les molécules. L'effet combiné de la conduction ionique et de la polarisation dipolaire entraîne une augmentation globale de la température. En raison de ces deux phénomènes et de l'origine de la chaleur "de l'intérieur vers l'extérieur", le chauffage par micro-ondes est très rapide (10°C/s). Les temps de synthèse peuvent être réduits de manière significative, ce qui permet d'augmenter le débit et favorise ainsi une mise à l'échelle industrielle.¹⁵²

D'autre part, le chauffage dans des bains d'huile ou avec des méthodes de chauffage conventionnelles est dû au mélange entre les couches. Une source de chaleur externe transfère l'énergie thermique aux solvants et finalement aux réactifs par convection, ce qui est beaucoup plus lent que le chauffage par micro-ondes. Il existe un gradient de température important dans le récipient de réaction, ce qui entraîne un mauvais contrôle de la température. Bien que l'agitation du mélange réactionnel permette de surmonter ce problème, l'obtention de la température de réaction souhaitée n'est pas aussi rapide que le chauffage par micro-ondes, comme le montre la **figure 21 (C-D)**.¹⁵² La comparaison des profils de température après des temps identiques montre que le chauffage par micro-ondes permet un chauffage plus rapide et plus homogène. Le tube de réaction de **la figure 21 (C)** montre que la température maximale atteinte est d'environ 50°C plus élevée pour le chauffage par micro-ondes, de manière homogène et située dans la région de réaction souhaitée. Le chauffage conventionnel entraîne clairement un chauffage moins efficace avec un gradient de température également visible (**Figure 21 (D)**).¹⁵²

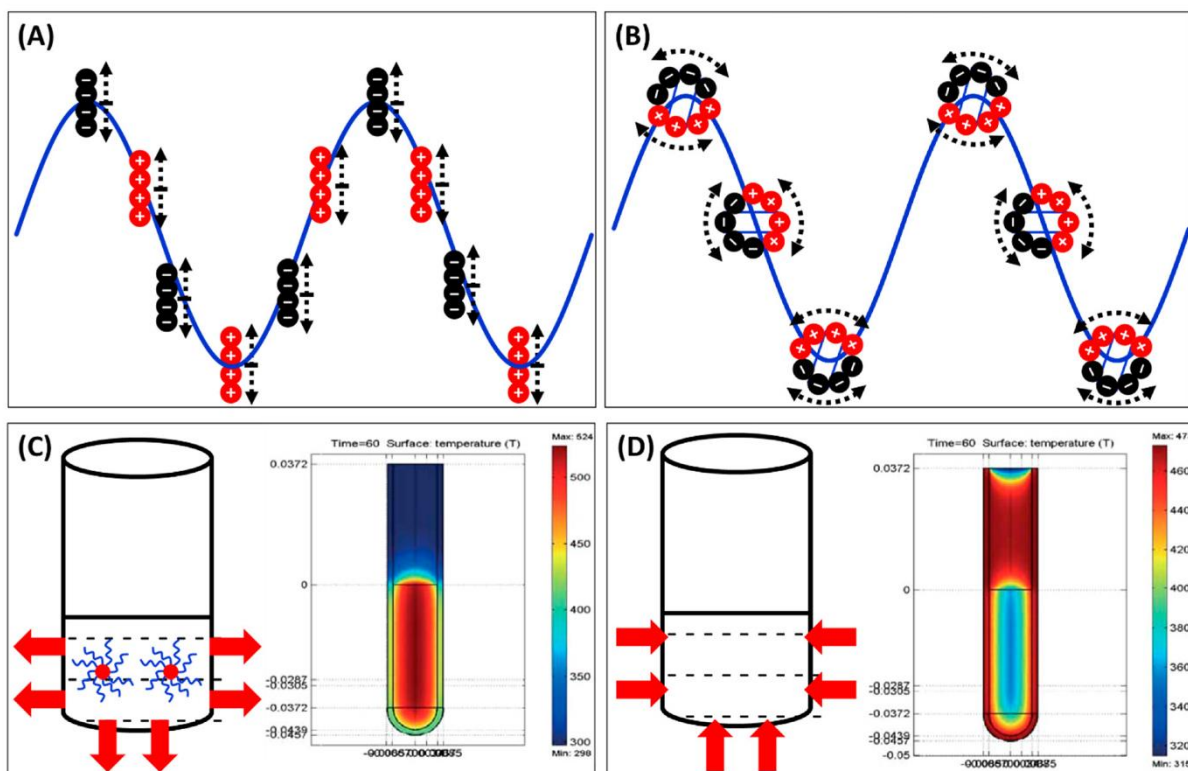


Figure 21. Représentation des mécanismes de conduction ionique et de polarisation dipolaire sous chauffage par micro-ondes (**A**, **B**) ; comparaisons des deux modes de chauffage conventionnel (**D**) et micro-ondes (**C**).

III.1.4 Types de réacteurs micro-ondes utilisés au Laboratoire

Les micro-ondes industrielles peuvent être classées en appareils monomodes et multimodes (**Figure 22**). En principe, ces deux types d'appareillages comportent un magnétron qui génère des radiations électromagnétiques. Les réacteurs multimodes contiennent d'énormes cavités où le champ de micro-ondes est réparti de manière très désorganisée. Ils sont de grande taille et accueillent de nombreux types d'assemblages de rotor et sont utilisés pour la synthèse de réactions dans la taille de lot de 300 μ L à 100 mL. Dans ces réacteurs, les radiations micro-ondes pénètrent directement dans la cavité du récipient et sont réfléchies vers le récipient de réaction par les parois de la cavité.^{153–155} Dans les réacteurs multimodes, les radiations micro-ondes adoptent un comportement ondulatoire typique en formant des modèles d'interférence constructive et destructive. Il en résulte la formation de "points chauds" locaux dans la cavité. Pour cette raison, les réacteurs multimodes sont équipés d'un agitateur de mode, qui est un ventilateur métallique permettant de diffuser les micro-ondes dans toute la cavité. Les réacteurs multimodes sont équipés d'isolateurs qui sont comme des diodes. Ils protègent le magnétron de l'énergie réfléchie et ne permettent pas aux micro-ondes de rebondir et de frapper le magnétron.¹⁵⁶ Les réacteurs à micro-ondes multimodes pour la mise à l'échelle d'un seul lot ont un guide d'ondes circulaire dans lequel de nombreux modes de radiations micro-ondes irradient

le contenu du récipient à plusieurs endroits pour un chauffage efficace des échantillons dans de grands volumes. Un seul réacteur de 1 L est placé dans la cavité très compacte du centre, ce qui permet un chauffage optimisé pour les grands volumes de réaction. Cela donne une densité de champ relativement élevée par rapport aux fours à micro-ondes multimodes ordinaires.¹⁵⁷

Dans les réacteurs monomodes, les radiations micro-ondes sont guidées par un guide d'ondes rectangulaire vers le récipient de réaction situé à un intervalle du magnétron qui crée une onde stationnaire. Par conséquent, une densité accrue du champ de micro-ondes est créée, ce qui entraîne des taux de chauffage extrêmement rapides. Dans les micro-ondes monomodes, la cavité est accordée sur la fréquence du magnétron. Le champ de micro-ondes est uniforme, il n'y a donc pas de formation de points chauds ou froids et le champ de micro-ondes est complètement homogène.^{157,158} Comme il n'y a pas d'énergie réfléchie, les isolateurs ne sont pas utilisés. Comme les micro-ondes monomodes transfèrent 100% de l'énergie à l'échantillon, elles sont plus petites que les multimodes, et généralement d'une puissance beaucoup plus faible. Les réacteurs à micro-ondes monomodes permettent l'irradiation d'un seul récipient à la fois et sont très simples à utiliser.¹⁵⁹

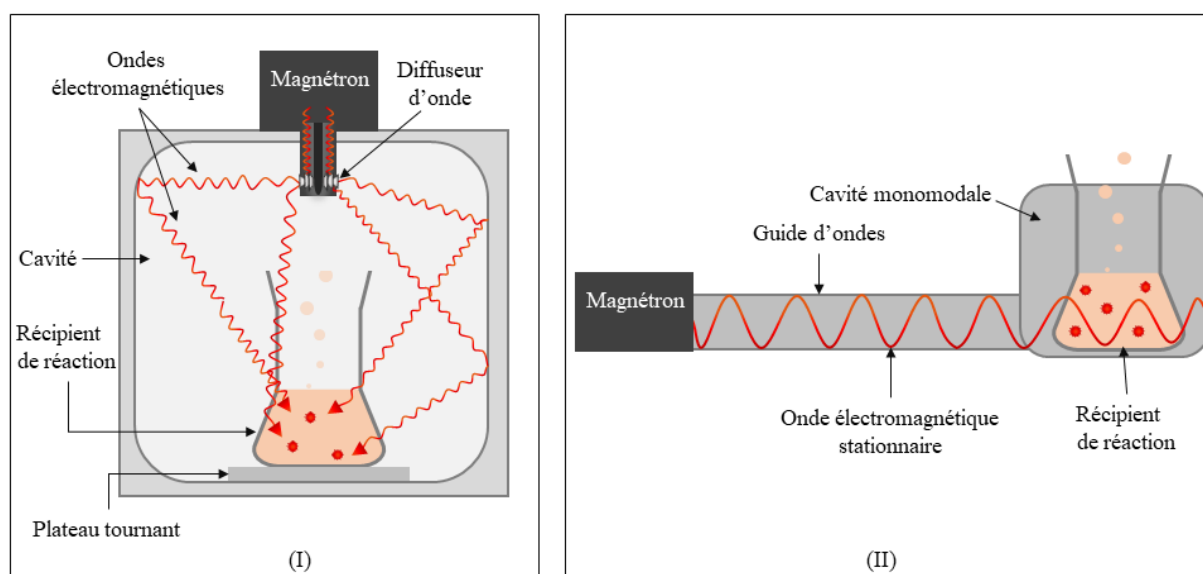
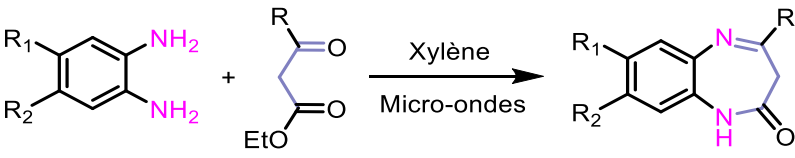
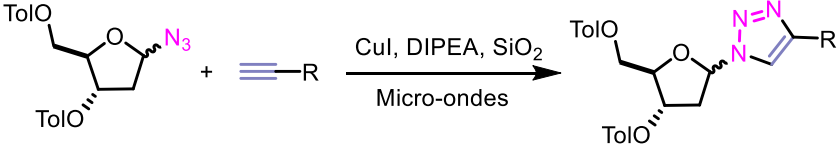
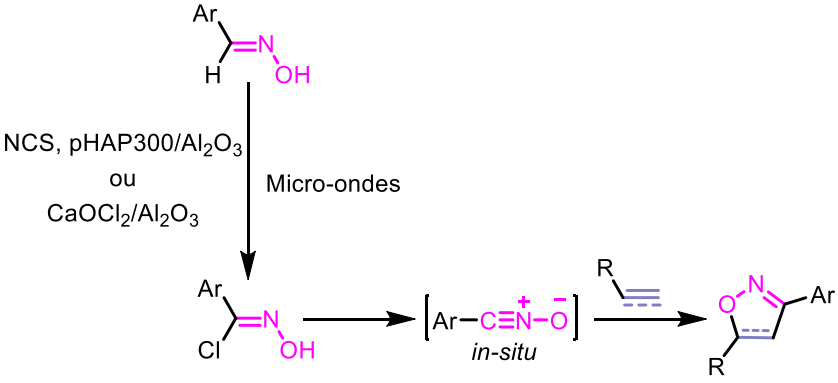
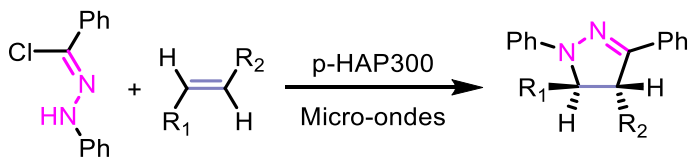


Figure 22. Types de réacteurs micro-ondes [I] Réacteur multimodes [II] Réacteur monomode Les micro-ondes en synthèse organique

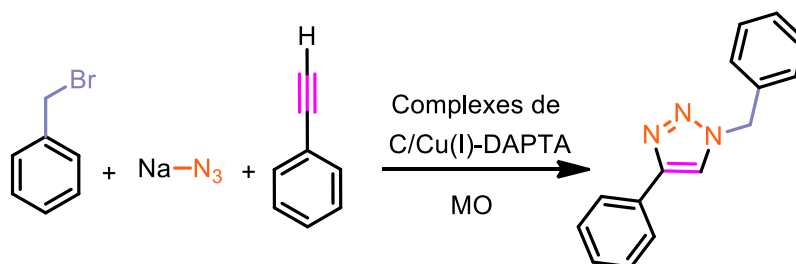
L'utilisation de l'énergie des micro-ondes en chimie a connu un essor rapide au cours des deux dernières décennies, avec des applications nouvelles et innovantes dans la synthèse organique et peptidique, la chimie des polymères, les sciences des matériaux, la nanotechnologie et les processus biochimiques.¹⁶⁰ Dans la plupart des cas, l'irradiation par micro-ondes a permis de réduire considérablement le temps de traitement (de quelques heures en quelques minutes voire

des secondes), d'augmenter le rendement de la réaction et d'améliorer la pureté des produits ou les propriétés des matériaux par rapport aux méthodes conventionnelles.¹⁶⁰ Depuis la première publication sous micro-ondes, réalisée par notre groupe, sur la synthèse des dérivés de benzodiazépines par condensation de 1,2-phénylènediamine et d'acétoacétate d'éthyle en 1994,⁷ notre groupe de recherche a développé plusieurs types de réactions sous micro-ondes en absence et en présence de solvant, tels que la cyclo-condensation, la cycloaddition dipolaire-1,3, l'alkylation, les couplages.^{7,9,97} Le **tableau 1** illustre quelques exemples choisis dans la littérature sur les réactions organiques assistées par micro-ondes.

Tableau 1. Quelques exemples des réactions organiques assistées par micro-ondes

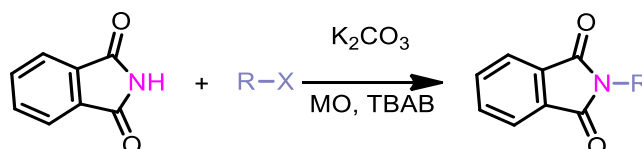
Type de réaction	Conditions sous irradiation micro-ondes	Référence
Cyclo-condensation		161
Cycloaddition dipolaire-1,3		148
Cycloaddition dipolaire-1,3		56,113,162
Cycloaddition dipolaire-1,3		56,163

**CuAAC
multi-
composantes**



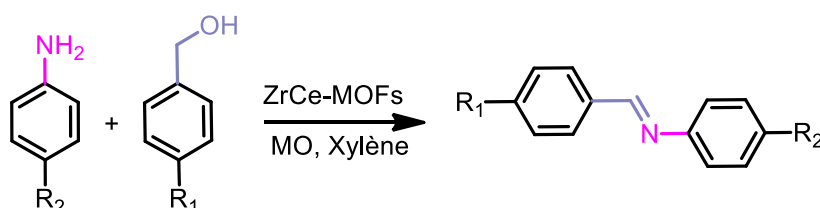
164

N-alkylation



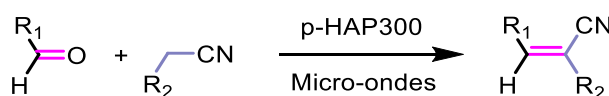
165

N-alkylation



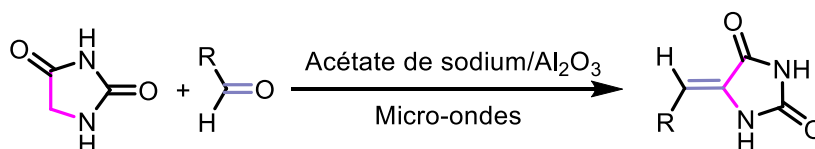
166

**Condensation
de
Knoevenagel**



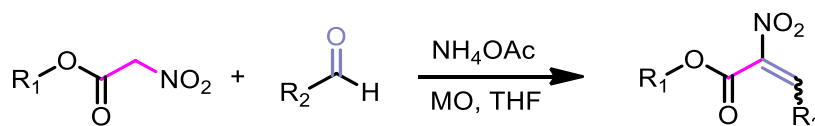
149

**Condensation
de
Knoevenagel**



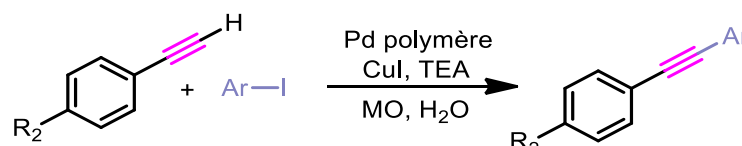
167

**Condensation
de
Knoevenagel**



168

**Couplage de
sonogashira**



169

III.2 Principe des ultrasons

III.2.1 Introduction

La sonochimie « Sonochemistry » est une filière de la chimie qui étudie les effets des ultrasons sur les réactions chimiques.¹⁷⁰ Les méthodes traditionnelles de synthèse organique présentent plusieurs inconvénients tels qu'un temps de réaction long, des rendements insatisfaisants, une

utilisation importante de solvant, des besoins en réactifs toxiques ou coûteux, ainsi que des températures élevées.¹⁷¹ Ceci peut entraîner la production de produits non rentables accompagnés le plus souvent par des produits secondaires et de dégradation. Par ailleurs, l'utilisation de systèmes hétérogènes peut également poser des problèmes de résistance au transfert de masse en fonction du nombre et du type de phases présentes, ainsi que l'agglomération des particules, ce qui réduit la surface et ralentit la vitesse de réaction. Pour surmonter ces inconvénients, l'utilisation des ultrasons (US) s'est avérée être une méthode efficace et rentable pour intensifier diverses réactions, notamment les réactions homogènes en milieux aqueux ou organique, ainsi que les réactions hétérogènes solide-liquide ou liquide-liquide.¹⁷¹

Les premières expériences d'utilisation des ultrasons ont été réalisées au début des années 90 par Richards et Loomis.^{172,173} Ils ont été suivis par Schultes et Frenzel qui ont étudié la formation de peroxyde d'hydrogène aqueux à 540 kHz.¹⁷⁴ De plus, en 1936, Schultes et Gohr ont observé que la lumière pouvait être produite par la réaction sonochimique de haute intensité de liquides dans la gamme de longueur d'onde de 190 à 750 nm.¹⁷⁴ Ce phénomène a été nommé "sonoluminescence". La sonochimie a connu un développement notable après les années 1980, lorsque les phénomènes de cavitation ont été pris en compte.¹⁷¹ En 2001, Chanda et *al.*¹⁷⁵ ont rapporté la première synthèse sonocatalysée de fluoroaziridines. Désormais, l'utilisation des ultrasons dans le développement de la synthèse organique, notamment la synthèse hétérocyclique a connu une augmentation exponentielle (**Figure 23**).¹⁷⁶

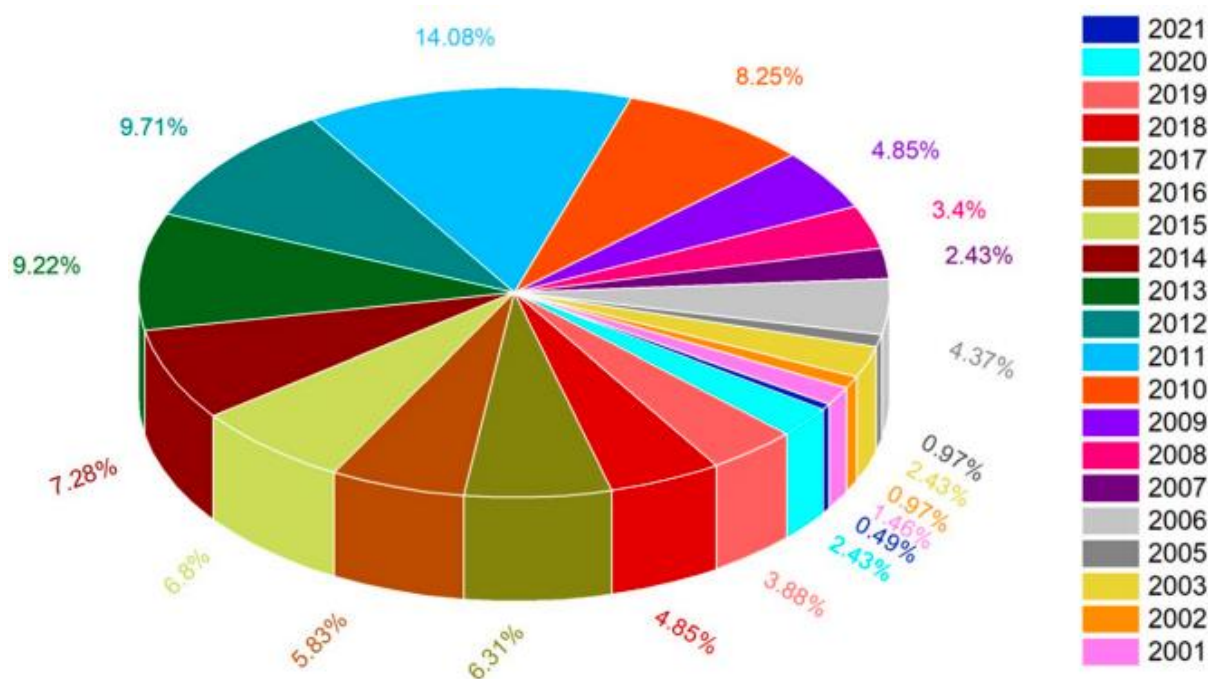


Figure 23. Diagramme circulaire représentant la répartition proportionnelle des manuscrits sur la synthèse sonochimique d'hétérocycles de 2001 à 2021

III.2.2 Nature et domaine des ultrasons

Les ultrasons sont des ondes sonores mécaniques et élastiques qui ont une fréquence supérieure à la limite supérieure de l'audition humaine. Comme toutes les ondes sonores, les ultrasons se propagent par des variations de pression dans un milieu élastique, tel que l'air, l'eau ou les solides. Lorsqu'ils rencontrent un objet ou une surface, les ultrasons peuvent être réfléchis, absorbés ou transmis en fonction des propriétés acoustiques de l'objet et de son environnement. Sur la base de la fréquence, les ondes sonores sont divisées en trois régions¹⁷⁷ (**Figure 24**) :

- **Infrasons** : les fréquences inférieures à 20 Hz entrent dans la catégorie des infrasons.
- **Sonique** : la gamme d'audition humaine (20 Hz-20 kHz) et est appelée gamme sonique.
- **Ultrasonique** : les fréquences supérieures à 20 kHz sont appelées ondes ultrasoniques.

Ainsi, les ultrasons sont la partie du spectre sonore qui s'étend d'environ 20 kHz à 10 MHz et peuvent être subdivisés en trois régions principales : les ultrasons de basse fréquence et de forte puissance (20-100 kHz), les ultrasons de haute fréquence et de moyenne puissance (100 kHz-1 MHz) et les ultrasons de haute fréquence et de faible puissance (1-10 MHz). La gamme de 20 kHz à environ 1 MHz est utilisée en sonochimie, tandis que les fréquences supérieures à 1 MHz sont utilisées dans les applications médicales et diagnostiques.^{177,178}

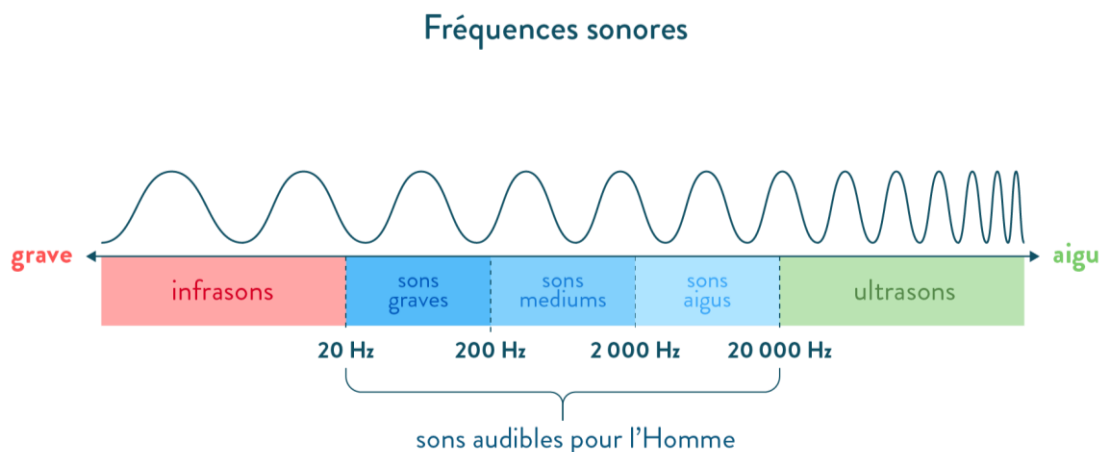


Figure 24. Spectre des fréquences sonores

III.2.3 Phénomène de cavitation et effets des ultrasons

La cavitation acoustique peut être définie comme la formation, la croissance, l'oscillation et l'effondrement de cavités remplies de gaz dans un milieu fluide en raison de changements de pression induits (**Figure 25**).¹⁷⁹ Les sources des bulles de gaz ou des noyaux de cavitation sont

généralement des bulles préexistantes qui étaient présentes dans le fluide, ou des bulles qui se sont formées lorsque la pression a été réduite en dessous de la pression de vapeur du liquide. La variation de pression provoquée par le passage d'une onde US dans le milieu insonorisé entraîne la formation de telles bulles, un phénomène appelé cavitation.¹⁷⁷

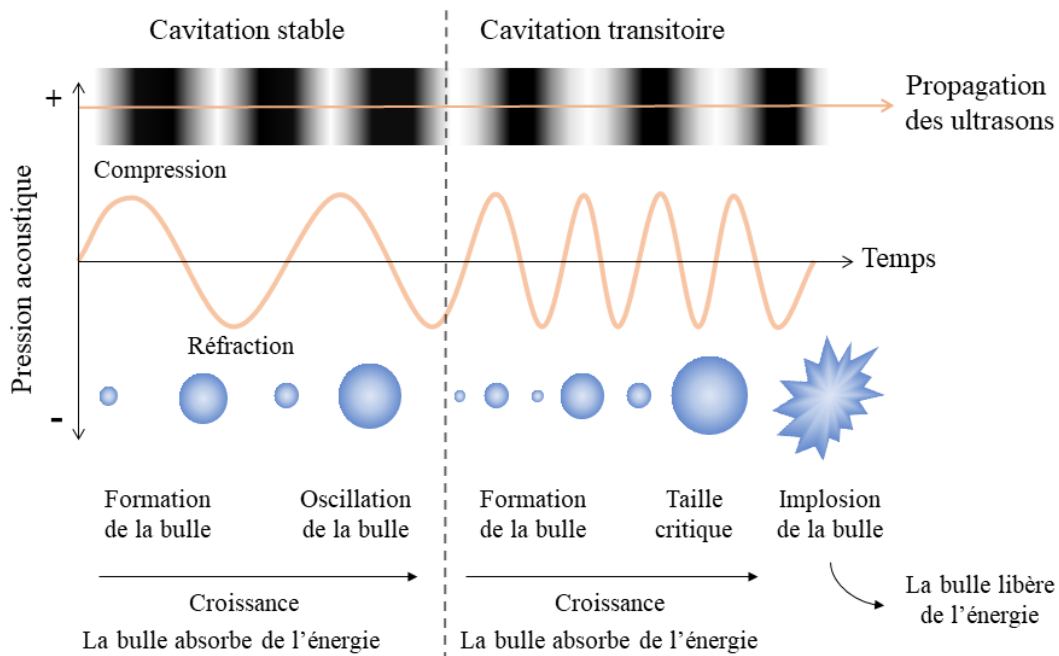


Figure 25. Phénomène de cavitation

Il existe deux principaux types de cavitation acoustique : la cavitation stable et la cavitation inertielle (transitoire).¹⁸⁰ Dans le cas d'une cavitation stable, le rayon de la bulle varie autour d'une valeur d'équilibre ; en revanche, les bulles de cavitation inertielle se développent rapidement, jusqu'à doubler ou tripler leur taille de résonance (valeur limite), puis s'effondrent violemment.^{181,182} La croissance des bulles de cavitation dans un champ US est favorisée par un processus appelé diffusion rectifiée, dans lequel la quantité nette de gaz qui diffuse dans une bulle pendant son expansion est supérieure à celle qui en sort pendant sa phase de contraction. Au cours de la cavitation inertielle, l'effondrement des bulles produit une augmentation momentanée de la température et de la pression locales. Il a été démontré que le voisinage de ces points de cavitation peut atteindre des températures de 5000 K et des pressions de 1000 atm.¹⁸³ Plusieurs théories expliquent comment ce phénomène affecte les réactions chimiques, comme la théorie de la décharge électrique mentionnée en 1940 et la formation d'un plasma à l'intérieur de la bulle,^{184,185} mais la théorie la plus connue et la plus largement acceptée est celle du point chaud, qui date de 1956 et propose que lorsqu'une bulle de cavitation acoustique s'effondre, elle crée des niveaux de pression et de température intenses.¹⁸⁶

III.2.4 Types d'émetteurs ultrasonores au laboratoire

Il existe plusieurs types d'appareillages utilisés pour effectuer une irradiation par ultrasons, communément appelés réacteurs sonochimiques. La classification de ces réacteurs dépend de la nature de l'irradiation, qu'elle soit directe ou indirecte.¹⁷¹ Dans le mode direct (Sonotrode ou sonde à ultrasons), le transducteur à ultrasons est en contact direct avec le milieu réactionnel. En revanche, dans le mode indirect (Bain à ultrasons), soit un réacteur séparé contenant les réactifs est suspendu dans un récipient à ultrasons rempli d'un liquide de couplage, soit le récipient de sonication lui-même contient le mélange liquide.¹⁷¹

III.2.4.1 Bain à ultrasons

Pour l'irradiation indirecte, le bain de sonication est un réacteur sonochimique largement utilisé. C'est un instrument peu coûteux équipé de transducteurs qui génèrent des ultrasons (**Figure 26**). Il est principalement utilisé en laboratoire pour les opérations ultrasonores assistées par ultrasons sur des systèmes hétérogènes.¹⁸⁷ La quantité d'énergie transmise au milieu réactionnel est relativement faible par rapport à la sonde à ultrasons utilisée en irradiation directe. La distribution de l'activité cavitationnelle dans le bain à ultrasons dépend de la taille de la cuve et du nombre de transducteurs.¹⁸⁸ À l'origine, les bains à ultrasons étaient conçus pour fonctionner à des fréquences de 20 à 40 kHz, mais de nos jours, la plupart d'entre eux fonctionnent à une fréquence d'environ 40 kHz pour des raisons de sécurité humaine.¹⁸⁹

En plus des avantages du bain à ultrasons, il existe plusieurs inconvénients potentiels, tels que la variation de l'intensité acoustique d'un bain à l'autre et d'un fabricant à l'autre, ce qui peut remettre en question la reproductibilité des résultats.¹⁷¹ De plus, des paramètres critiques tels que l'emplacement du flacon de réaction, la température, la hauteur du liquide dans le bain et dans le récipient de réaction doivent être soigneusement contrôlés.¹⁷¹ Les liquides de refroidissement sont utilisés pour la thermostatisation en passant à travers des bobines de cuivre sans entrer en contact avec les parois du bain. Dans le cas de liquides homogènes, les intensités acoustiques marginales peuvent être insuffisantes pour générer la cavitation. De même, dans le cas des solides, la résistance à la traction du liquide à l'interface peut entraîner une cavitation en dessous des seuils nécessaires par rapport aux solutions simples. Par conséquent, il convient de considérer que le bain de sonication présente un potentiel limité pour le milieu hétérogène sous ultrasons.¹⁷¹

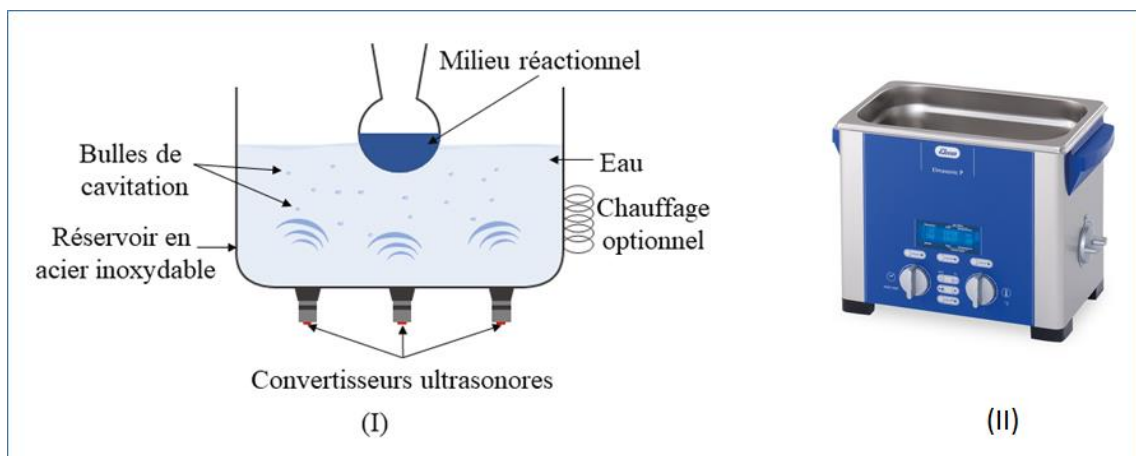


Figure 26. (I) : Un dispositif expérimental représentatif d'un bain ultrasonique, (II) : Bain ultrasonique du laboratoire

III.2.4.2 Sonde à ultrasons

Les réacteurs ultrasoniques à sonde immergée exploitent la puissance ultrasonique de haute intensité en étant directement en contact avec le mélange. Ils sont principalement utilisés pour les études sonochimiques et les applications industrielles nécessitant une cavitation de haute intensité. L'intensité locale de l'énergie ultrasonore peut être jusqu'à 100 fois plus élevée que dans les bains à ultrasons, en raison de la zone d'émission réduite.¹⁹⁰

Dans ces réacteurs, une tige métallique, également appelée sonotrode est fixée à l'extrémité du transducteur. Cette tige métallique amplifie l'énergie acoustique du transducteur, tandis que le dispositif du transducteur est maintenu à l'écart et à l'extérieur du milieu réactionnel. Seule la tige métallique est immergée dans le récipient de réaction, comme illustré dans la figure 27. La plupart des dispositifs de sonde sont conçus pour fonctionner avec une gamme de sondes détachables qui fournissent l'énergie requise. La forme et les dimensions de la sonde, ainsi que le volume du récipient de réaction et la hauteur du liquide, déterminent les zones d'activité acoustique et, par conséquent, les conditions de réaction dans un tel système.^{171,190,191}

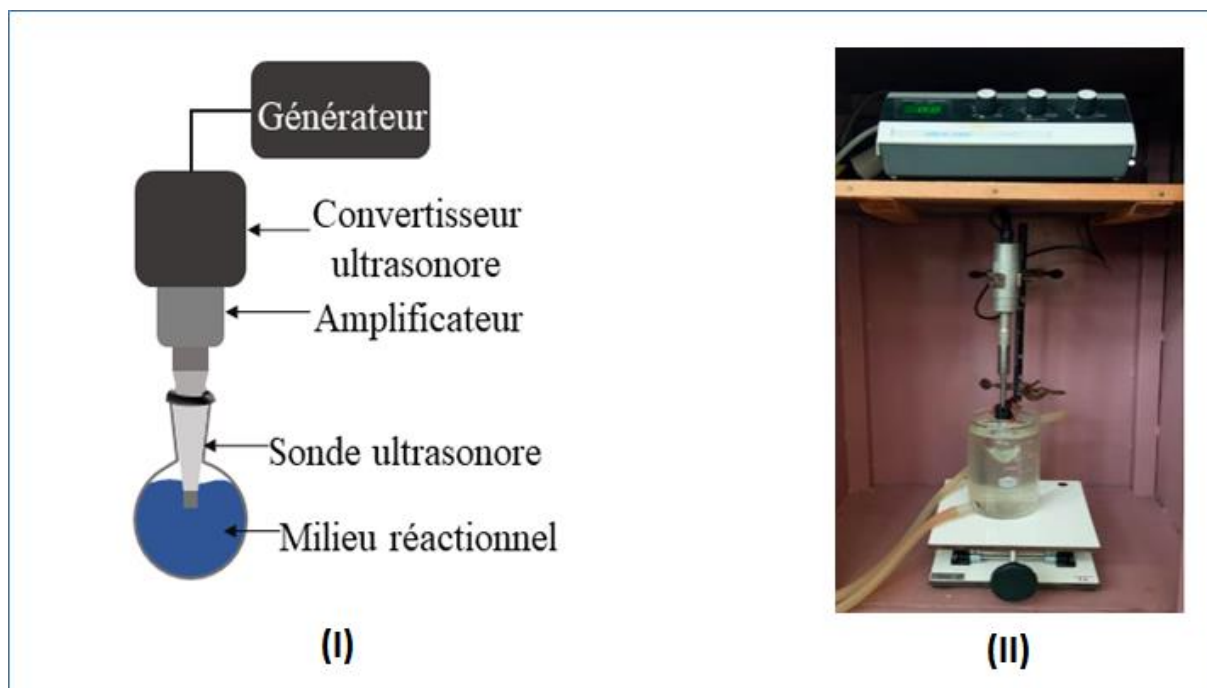


Figure 27. (I) : Un dispositif expérimental représentatif d'une sonde ultrasonore (II) : sonde ultrasonique du laboratoire.

III.2.5 Les ultrasons en synthèse organique

L'utilisation des ultrasons dans la synthèse organique a suscité un intérêt croissant ces dernières années, avec de nombreuses transformations organiques réalisées avec succès grâce à cette technologie. Les ultrasons offrent des avantages tels que des conditions de réaction douces, un temps de réaction réduit et un rendement accru. Dans cette classification, nous distinguons les réactions en systèmes homogènes et hétérogènes.^{192–194}

III.2.5.1 Système homogène

Les systèmes homogènes, qui impliquent la formation de radicaux ou d'ions radicaux, sont sensibles à l'effet de la sonication, tandis que les réactions ioniques sont peu susceptibles d'être affectées.¹⁷⁰ Dans le cas des molécules volatiles, les bulles ou les cavités agissent comme des microréacteurs lorsqu'elles emprisonnent les molécules volatiles. Les hautes températures et pressions générées pendant la cavitation provoquent la rupture des liaisons chimiques. Les espèces chimiques à courte durée de vie sont ensuite relâchées dans le liquide environnant à température ambiante, où elles peuvent réagir avec d'autres espèces. En revanche, les composés peu volatils ont peu de chances d'entrer dans les bulles et d'être exposés directement à ces conditions extrêmes. Cependant, ils peuvent réagir dans un environnement à haute énergie généré par les changements de pression associés à la propagation de l'onde acoustique ou à l'effondrement de la bulle, c'est-à-dire les ondes de choc. Ils peuvent également réagir avec les espèces radicalaires générées par la sonolyse du solvant.¹⁷⁷

III.2.5.2 Systèmes hétérogènes

Dans les systèmes hétérogènes, les réactions sont principalement influencées par les effets mécaniques de la cavitation, tels que le nettoyage des surfaces, la réduction de la taille des particules et l'amélioration du transfert de masse. Lorsque la cavitation se produit dans un liquide à proximité d'une surface solide, la dynamique de l'implosion de la cavité change radicalement. Dans les systèmes homogènes, la cavité reste sphérique pendant l'implosion car son environnement est uniforme (**Figure 28 (I)**). À proximité d'une limite solide, l'implosion de la cavité est très asymétrique et génère des jets de liquide à grande vitesse. Ces jets frappent la surface avec une force considérable. Ce processus peut causer des dommages importants au point d'impact et produire des surfaces hautement réactives nouvellement exposées (**Figure 28 (II)**).^{177,195}

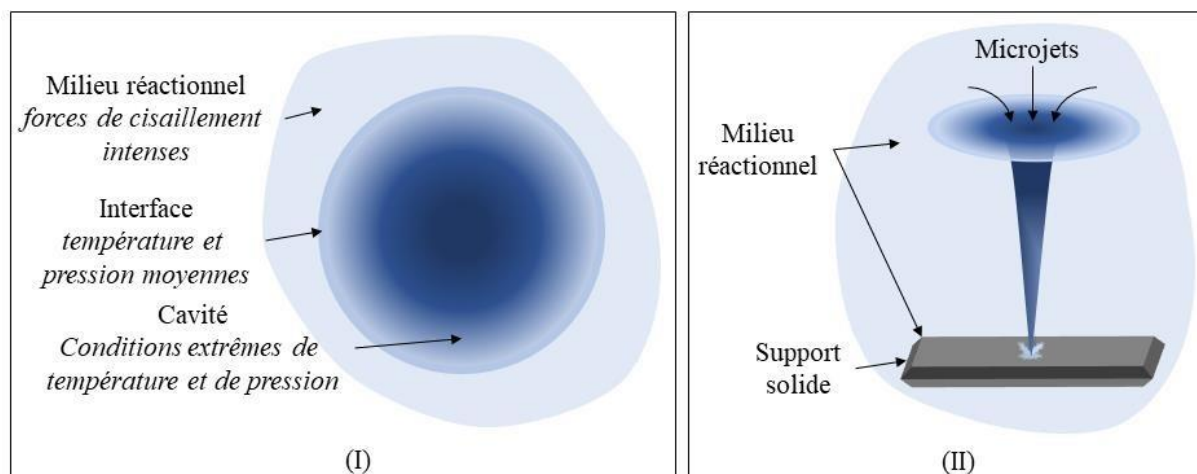
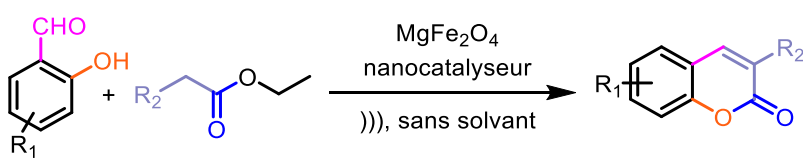
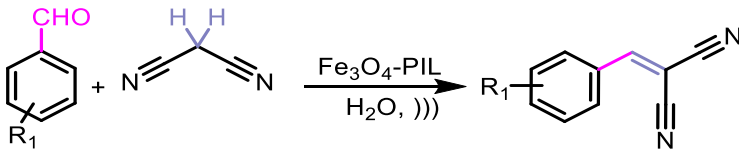
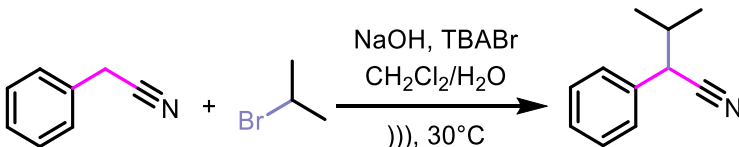
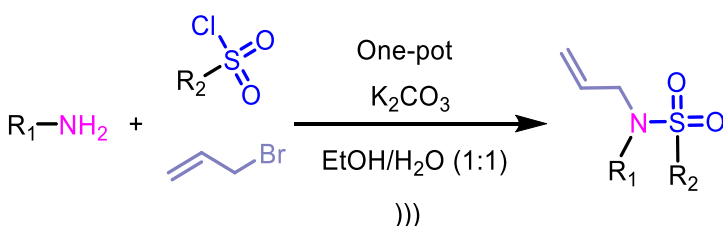
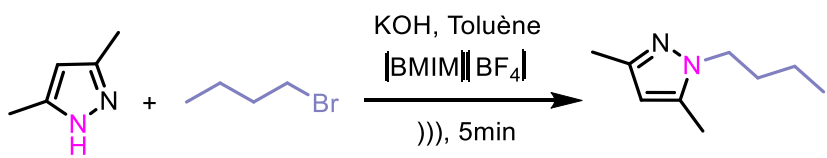
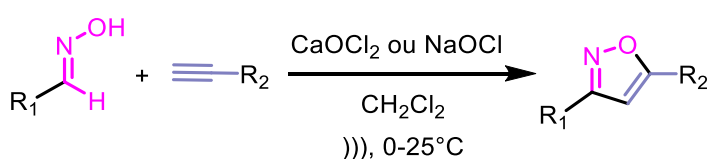
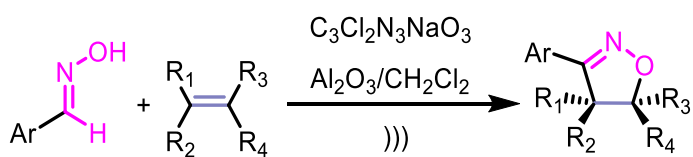


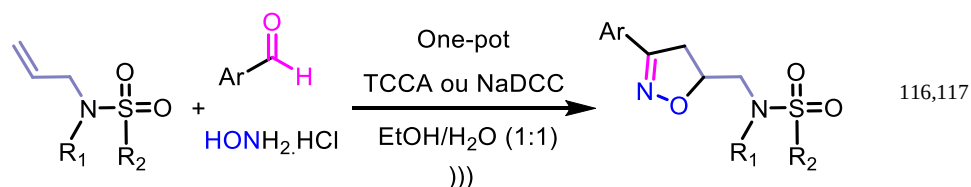
Figure 28. Représentation des effets cavitationnels dans un système homogène (I), et hétérogène (II)

Le tableau 2 présente quelques exemples choisis tirés de la littérature sur les réactions organiques assistées par ultrasons.

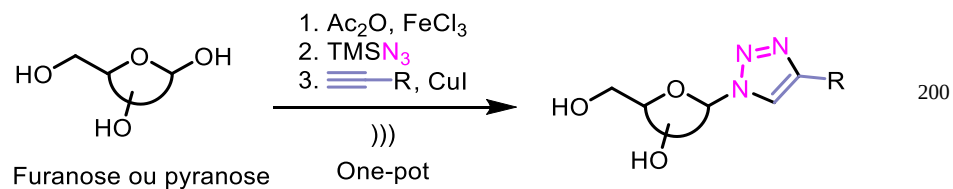
Tableau 2. Quelques réactions organiques assistées par ultrasons

Type de réaction	Conditions sous irradiation ultrasonique	Références
Condensation de Knoevenagel		196
Condensation de Knoevenagel		197
C-alkylation		198
N-alkylation		117
N-alkylation		199
Cycloaddition dipolaire-1,3		111
Cycloaddition dipolaire-1,3		112

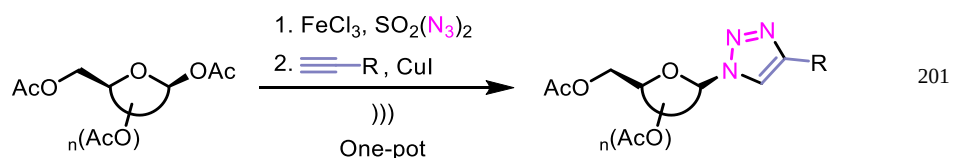
**Cycloaddition
dipolaire-1,3**



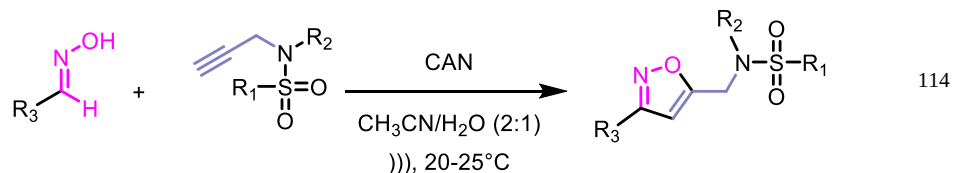
**Cycloaddition
dipolaire-1,3**



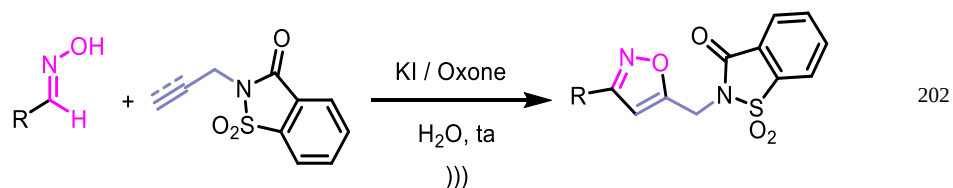
**Cycloaddition
dipolaire-1,3**



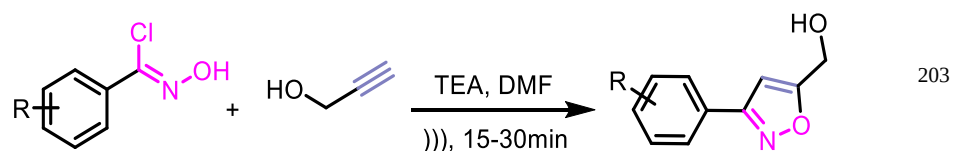
**Cycloaddition
dipolaire-1,3**



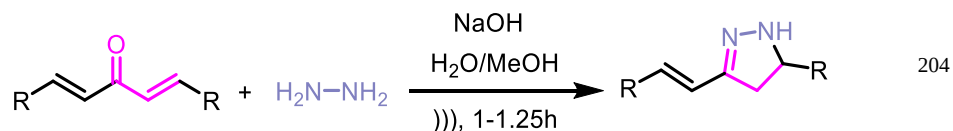
**Cycloaddition
dipolaire-1,3**



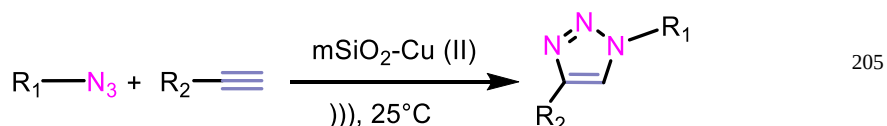
**Cycloaddition
dipolaire-1,3**

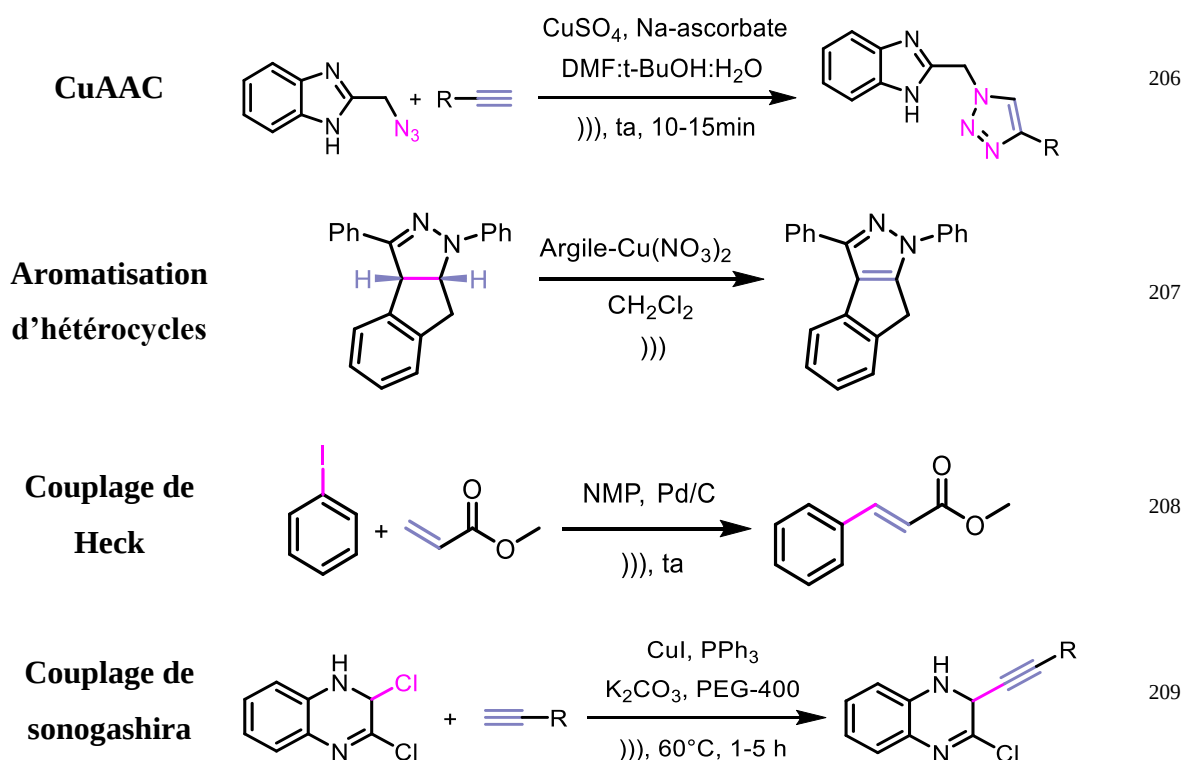


**Cycloaddition
dipolaire-1,3**



CuAAC





Conclusion

Les hétérocycles jouent un rôle essentiel dans divers domaines, notamment dans le secteur pharmaceutique et médicinal, ce qui en fait le point de départ privilégié des chimistes. Dans ce premier chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique divisé en trois parties : la première résume les différentes voies de synthèse et réactivités des analogues de saccharine, ainsi que leurs intérêts biologiques. La deuxième partie aborde les généralités sur la cycloaddition dipolaire-1,3, qui est le moyen le plus courant d'accéder aux isoxazolines, isoxazoles et triazoles. Enfin, la troisième partie offre un rappel bibliographique sur les méthodes non conventionnelles d'activation chimique telles que les micro-ondes et les ultrasons, ainsi que leurs applications en synthèse organique.

***Chapitre II. Nouvelle méthode de synthèse de
nouveaux dérivés d'isoxazoles / isoxazolines
sulfonamides tertiaire et secondaire via une réaction
one-pot catalysée par MCl_2/K_2CO_3 ($M=Ca^{2+}$, Mg^{2+})
sous ultrasons***

Introduction

Le traitement de certaines maladies avec un seul médicament peut entraîner le développement d'une résistance à ce dernier ainsi que l'apparition d'allergies et des résultats thérapeutiques insatisfaisants.²¹⁰⁻²¹² Pour surmonter ces problèmes, la thérapie combinée, qui consiste à utiliser plusieurs médicaments en association, est devenue une approche prometteuse dans le traitement de diverses pathologies.²¹³ Cependant, la thérapie combinée peut également présenter des inconvénients en raison des effets secondaires associés à l'utilisation de plusieurs médicaments.²¹⁴ Cela a conduit les chercheurs à concevoir une nouvelle stratégie basée sur la création de biomolécules efficaces et peu toxiques.^{215,216} Cette approche implique l'association de deux ou plusieurs molécules ayant des activités biologiques différentes pour former de nouvelles structures hybrides qui combinent les propriétés de chaque molécule composante.²¹⁵ Les composés hybrides, qui agissent sur plusieurs cibles, peuvent offrir des avantages en termes d'efficacité thérapeutique et de rentabilité économique. De plus, ils pourraient présenter une toxicité réduite et moins d'effets secondaires par rapport à la thérapie combinée traditionnelle.²¹⁷

Les hybrides peuvent être regroupés en plusieurs catégories mentionnées ci-dessous dans la **figure 29 (a)**.^{218,219} Tout d'abord, les hybrides conjugués, qui sont formés de différents pharmacophores reliés par une liaison covalente, pouvant être stable ou métabolisée pour libérer les pharmacophores individuels. Ensuite, les hybrides fusionnés, où les liaisons utilisées sont plus courtes, de sorte que les pharmacophores se touchent directement. Enfin, les hybrides combinés, qui sont constitués de structures moléculaires plus simples et plus petites en fusionnant les points communs des molécules parentales.^{216,218,220,221} Les molécules hybrides à double activité sont développées dans le contexte de la polypharmacologie, avec trois modes d'interaction possibles : les deux entités constitutives agissant sur la même cible (cas (i) de la **figure 29 (b)**), chaque pharmacophore agissant sur deux cibles indépendantes (cas (ii) de la **figure 29 (b)**), ou les deux entités agissant sur deux sites distincts (indépendants ou non) d'une même macromolécule (cas (iii) de la **figure 29 (b)**).

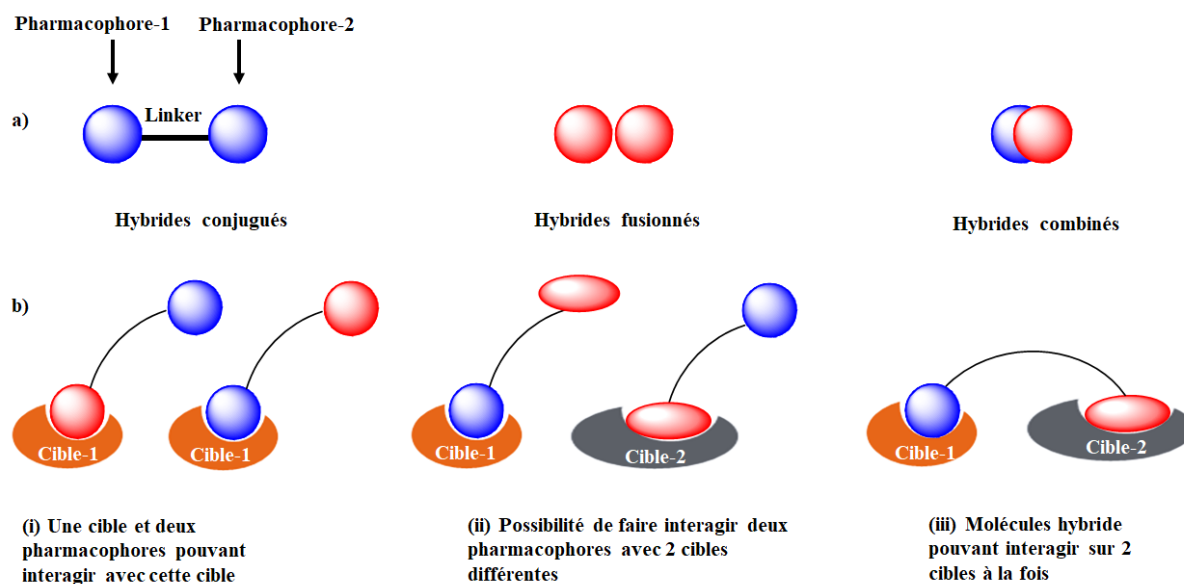


Figure 29. Catégories d'hybrides (a), représentation schématique de trois modes d'interaction possibles pour les hybrides (b)

Par ailleurs les sulfonamides, les isoxazoline et leurs analogues insaturés isoxazoles, sont trois pharmacophores bien connus avec un large éventail d'activités biologiques, tels que les anticancéreux, les antiviraux, les antibactériens, anticonvulsivants, antifongiques, anti-inflammatoires, insecticides, et antidépresseurs.^{101,103,222–227} La combinaison entre ces pharmacophores dans une seule molécule a fait l'objet d'une grande attention en chimie organique et médicinale, et a montré son efficacité dans l'amélioration de l'activité biologique des médicaments.^{228,229} La **figure 30** présente des exemples sélectionnés de médicaments et de molécules à intérêt biologique contenant à la fois des fragments sulfonamidiques, d'isoxazoles ou d'isoxazolines.^{117,230–233}

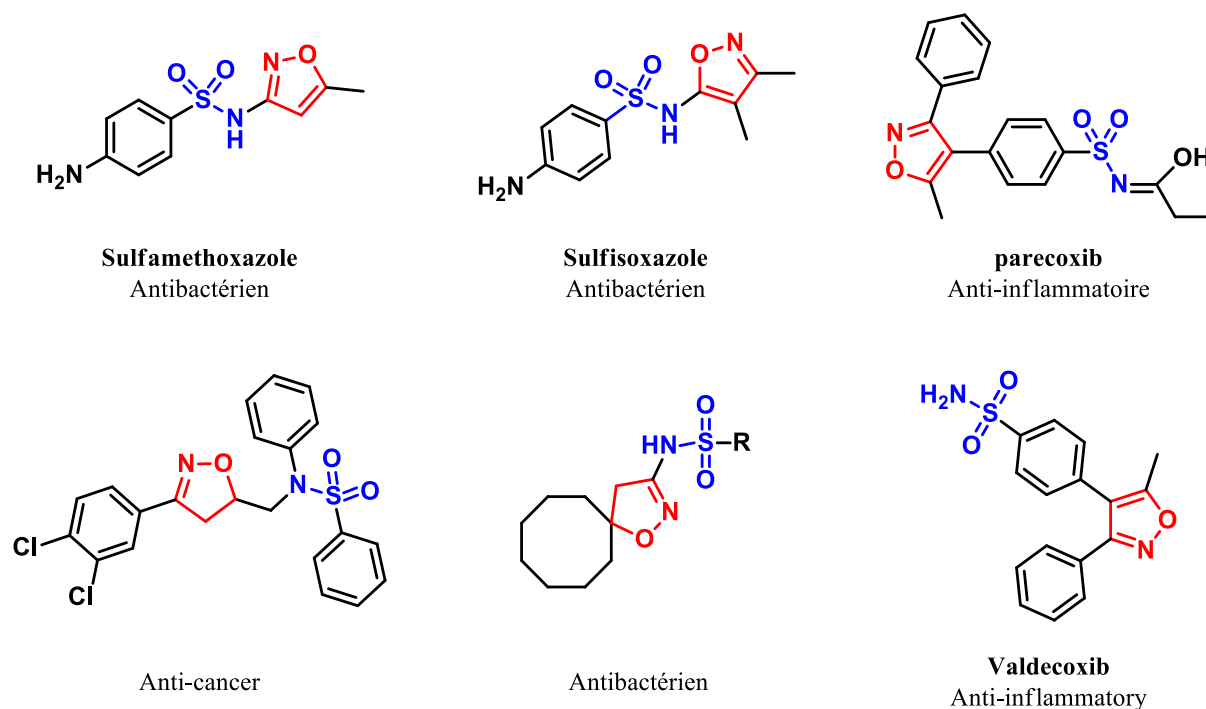


Figure 30. Médicaments et molécules bioactives à base de la sulfonamide, l'isoxazole ou l'isoxazoline

Cependant, il est de plus en plus reconnu que le développement de médicaments doit également prendre en compte leur impact sur l'environnement et la durabilité de leur production. C'est pourquoi, de nos jours, le concept du "chemin réactionnel vert" gagne en importance.²³⁴ Un chemin réactionnel vert se réfère à un processus de synthèse chimique qui est conçu de manière à minimiser les effets néfastes sur l'environnement et à être respectueux de la nature.⁵

Dans le cadre de nos travaux de recherches visant à développer des nouvelles méthodes de synthèse efficaces et respectueuses de l'environnement, et compte tenu de l'intérêt biologique que peuvent présenter les hybrides combinant plusieurs motifs pharmacophores dans une seule structure.^{114,115,205,235}, nous avons opté pour la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques hybrides assistés par ultrasons d'isoxazoles et d'isoxazolines 3,5-disubstituées, combinés avec des sulfonamides tertiaires ou secondaires. Ces nouveaux composés pourraient présenter des applications pharmacologiques importantes (**Figure 31**).

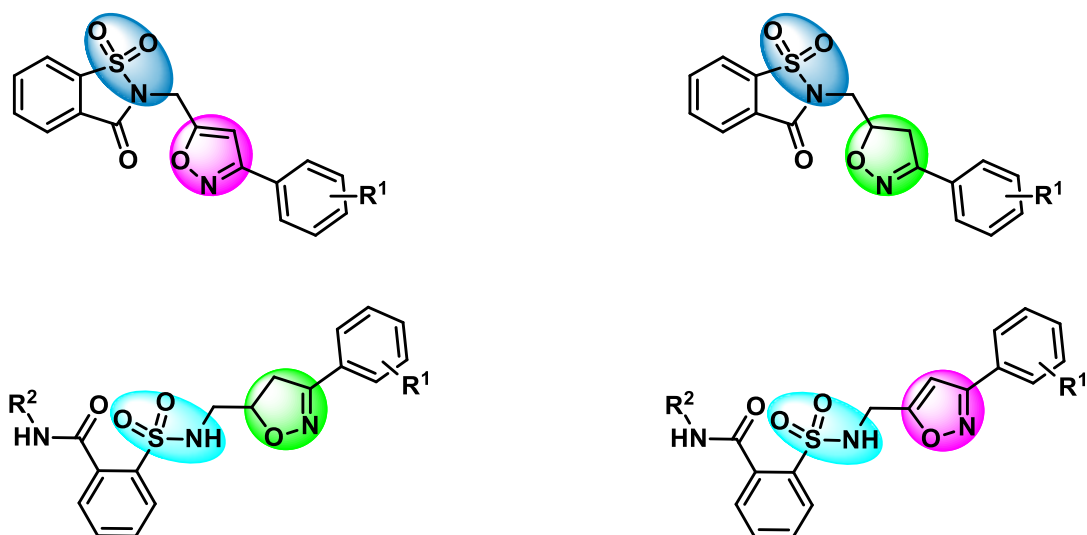


Figure 31. Structures des produits hybrides sulfonamides-isoxazolines/isoxazoles à synthétiser

I. Stratégie de synthèse de nouvelles molécules hybrides d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides tertiaire via une réaction *one-pot* catalysée par CaCl_2 dans l'eau sous activation ultrasonique

De nombreuses méthodes ont été rapportées pour la préparation d'isoxazoles et d'isoxazolines.^{103,236,237} L'approche la plus courante et la plus pratique est la cycloaddition dipolaire-1,3 d'alcynes ou d'alcènes avec des oxydes de nitrile, généralement générée *in situ* à partir d'aldoximes pour éviter l'auto-dimérisation et la formation de furoxanes comme sous-produits.^{105,236} De nombreux oxydants ont été utilisés, tels que les réactifs organohypervalents à base d'iode,²³⁸ le diacétate d'iodobenzène (IBD),²³⁹ le bis(trifluoroacétate) de phényliodine,²⁴⁰ le 3,5-Me₂C₆H₃I/oxone,²⁴¹ hydroxy(tosyloxy)iodo benzène,²⁴² CrO₂,²⁴³ AlMe₃,²⁴⁴ iodossylbenzène,²⁴⁵ NaBrO₂,²⁴⁶ Hg(OAc)₂,²⁴⁷ PhI(OAc)₂,²⁴⁸⁻²⁵⁰ NaOCl,^{251,252} N-chlorosuccinimide,²⁵³ chloramine-T.²⁵⁴ Cependant, toutes ces procédures présente certains inconvénients, à savoir des conditions difficiles, de longs temps réactionnels, de faibles rendements et impliquent l'utilisation de catalyseurs et de solvants organiques toxiques, excessifs et coûteux. La raison pour laquelle la chimie verte est devenue parmi nos préoccupations majeures ainsi que de la communauté scientifique, visant à minimiser l'impact environnemental de la synthèse organique.^{255,256} Les douze principes de la chimie verte, énoncés par Paul Anastas et John Warner en 1998,²⁵⁷ sont des directives pour une chimie plus durable. Ces principes encouragent l'utilisation de méthodes synthétiques qui réduisent ou éliminent l'utilisation de solvants dangereux, la production de déchets toxiques, la consommation d'énergie, en encourageant l'utilisation de matières premières renouvelables et la conception de produits chimiques plus sûrs et plus durables.²⁵⁷

Le chlorure de calcium (CaCl_2) est un composé chimique largement utilisé dans diverses applications industrielles. En raison de ses propriétés hygroscopiques et de sa capacité à se dissoudre facilement dans l'eau, le CaCl_2 est couramment utilisé comme désiccant et comme source de calcium dans certaines réactions.²⁵⁸ Sa capacité à absorber l'eau est également utile dans l'industrie alimentaire (E509) pour préserver la texture et la saveur des aliments. Il est souvent utilisé dans les réactions de précipitation, les réactions de complexation, ainsi que dans diverses applications de matériaux à changement de phase. L'utilisation de CaCl_2 comme réactif, en particulier comme catalyseur dans la synthèse organique, est très rare.^{259–261} Cependant, ses propriétés ont récemment été réévaluées en tant que réactif bifonctionnel puissant pouvant agir à la fois comme base et comme acide de Lewis dans les réactions organiques.^{262,263} Le chlorure de calcium est relativement inoffensif pour les plantes et le sol et autorisé comme additif les produits pharmaceutiques (E509).²⁵⁸

Dans le cadre de nos recherches visant à développer un catalyseur sélectif, vert et efficace sous activation ultrasonique comme voie alternative au méthode classique dans la synthèse hétérocyclique, nous avons conçu une stratégie *one-pot* pour la synthèse des dérivés d'isoxazoles / isoxazoline-sulfonamides tertiaire dans l'eau avec la première application pratique de CaCl_2 comme précatalyseur et source de chloration peu coûteux et respectueux de l'environnement dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (**Schéma 20**).

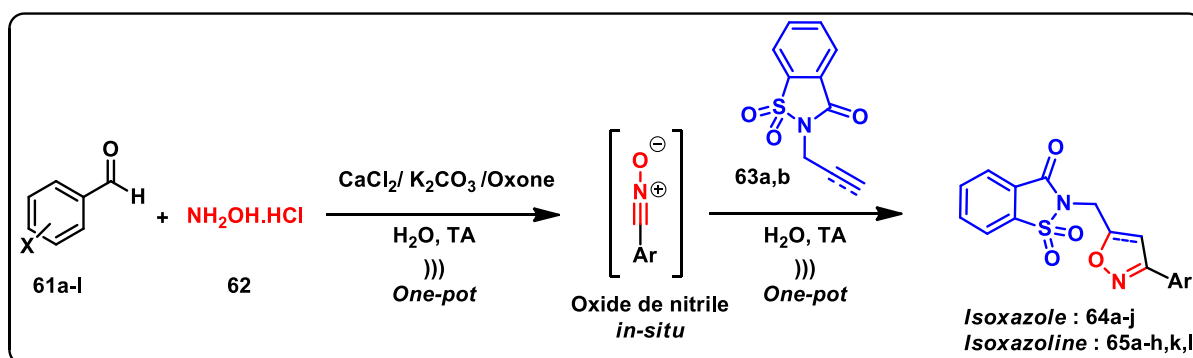


Schéma 20. Synthèse one-pot en tandem d'isoxazoles / isoxazoline-sulfonamides tertiaire, catalysée par $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Oxone}$ dans l'eau sous cavitation ultrasonique

I.1 Synthèse des *N*-propargyl et *N*-allyl saccharine

La réaction de *N*-propargylation et *N*-allylation de la saccharine a été précédemment étudiée dans notre laboratoire en 2007 par Mabrouk et *al.*¹¹³ La réaction a été réalisée dans des conditions hétérogènes en présence de NaOH comme base dans le DMF, à des températures élevées (100-150°C). Les produits obtenus étaient purs après 30 minutes de réaction, avec des rendements de 78% et 80% respectivement. Toutefois, ces conditions ont été améliorées en

2019 par Tachallait et *al.*²⁰² grâce à l'ajout de triéthylamine dans l'acétone à reflux pendant 4 heures, ce qui a permis d'atteindre une conversion totale avec un rendement supérieur à 82% (Schéma 21).

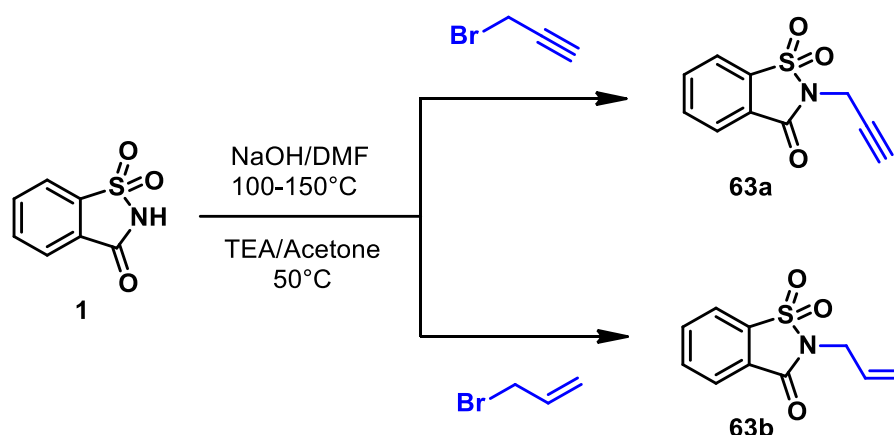
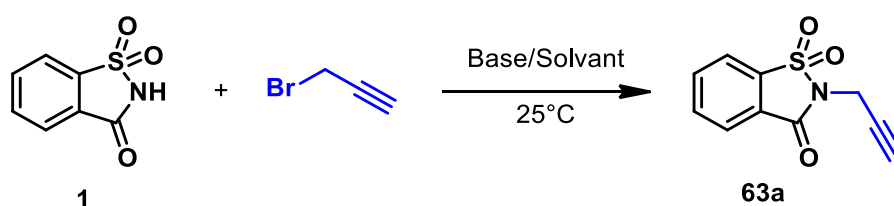


Schéma 21. Synthèse de *N*-propargyl et *N*-allyl saccharine

De notre côté, nous avons entrepris la réaction de *N*-propargylation et *N*-allylation de la saccharine dans le but de déterminer les conditions optimales pour réaliser cette réaction de manière propre, simple et efficace. Pour ce faire, nous avons effectué une série d'essais expérimentaux afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. Nous avons opté pour la réaction modèle ci-dessous afin de procéder à l'optimisation et de déterminer la base et le solvant appropriés (Tableau 3).

Tableau 3. Optimisation de la réaction de *N*-propargyl



Entrée	Base ^a	Solvant	t(h)	↺ ou ↻	Rdt ^b (%)
1	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	24	↺	24
2	K ₂ CO ₃	THF	24	↺	Trace
3	TEA	Acétone	24	↺	12
4	K ₂ CO ₃	Acétone	24	↺	Trace
5	TEA	EtOH	24	↺	18

6	K ₂ CO ₃	MeOH	6		32
7	K ₂ CO ₃	MeOH/H ₂ O (40:10)	2		68
8	K ₂ CO ₃	H ₂ O	24		Trace
9	K ₂ CO ₃	MeOH/H ₂ O (40:10)	0.17	)))	90
10	K₂CO₃	H₂O	0.17	)))	92

^a 1.5 mmol de la base et 1.2 mmol de bromure de propargyle; ^b rendement en produit pur isolé

L'étude d'optimisation met en évidence que la réaction de *N*-propargylation de la saccharine est fortement influencée par la nature de la base et du solvant utilisés. La réaction de *N*-propargylation a été étudiée en utilisant un léger excès de bromure de propargyle (1,2 mmol) en tant qu'agent alkylant. En conséquence, en phase hétérogène, en présence de K₂CO₃ dans divers solvants tels que CH₃CN, THF et acétone, à température ambiante, on observe principalement une faible réactivité avec une formation du composé *N*-propargylé sous forme de traces ou avec un rendement faible (entrées 1, 2 et 4). Ensuite, nous avons procédé à des tests avec le TEA dans l'acétone et l'éthanol à température ambiante (entrées 3 et 5). Cependant, après 24 heures d'agitation, la réaction s'est avérée incomplète avec des rendements faibles. Il est intéressant de noter que lorsque la réaction a été réalisée dans un mélange de solvants MeOH/H₂O (40:10) (entrée 7), le composé **63a** a été isolé avec un rendement de 68%.

Dans le but de rendre notre réaction plus écologique, nous avons cherché à éliminer le solvant organique utilisé, en l'occurrence le méthanol. Ainsi, nous avons réalisé notre expérience dans l'eau à température ambiante (entrée 8). Cependant, sous ces conditions expérimentales, la réaction n'a pas eu lieu. En revanche, nous avons utilisé une sonde ultrasonique pour irradier le mélange réactionnel, ce qui a entraîné une augmentation de la réactivité et nous a permis d'isoler le produit **63a** avec un rendement supérieur à 92% (entrée 10).

Cependant, il est évident que la réaction se déroule dans un milieu aqueux qui peut être considéré comme pseudo-homogène. L'homogénéisation du milieu réactionnel est facilitée par l'effet mécanique induit par la sonde ultrasonique.

De ce fait, nous avons procédé à l'alkylation de la saccharine par le bromure d'allyle sous ultrasons en employant K₂CO₃ dans l'eau à température ambiante pendant 10min de cavitation. Le *N*-allyl saccharine **63b** a été obtenu avec un rendement de 87% (**Schéma 22**).

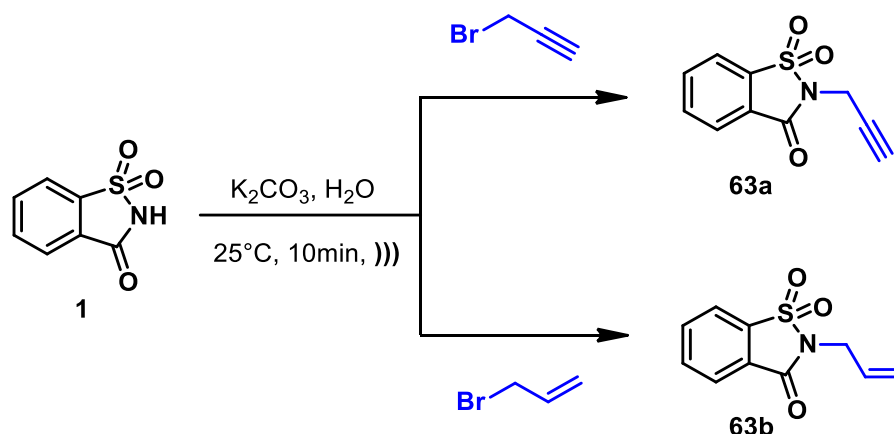


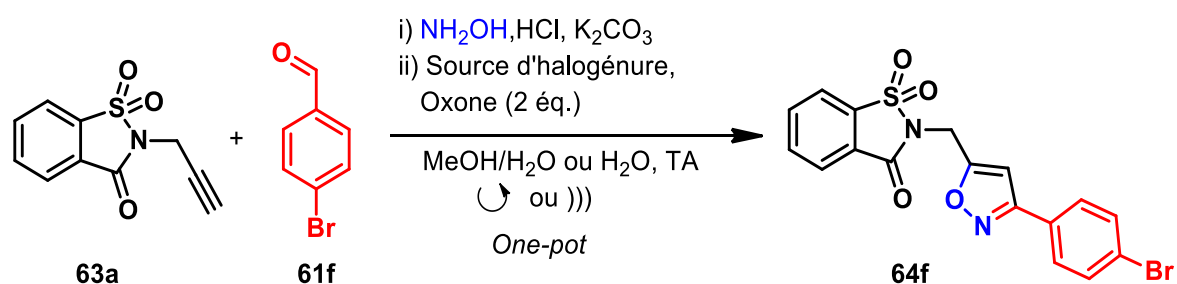
Schéma 22. Synthèse de *N*-propargyl et *N*-allyl saccharine

I.2 Mise au point de la cycloaddition dipolair-1,3

Afin de simplifier les conditions expérimentales de cette réaction et d'atteindre notre objectif principal, nous avons réalisé des tests avec la *N*-propargyl saccharine **63a** (1 mmol) utilisée comme dipolarophile modèle. Ce dernier a réagi avec l'oxyde de nitrile généré *in situ* via l'oxydation du 4-bromo-benzaldoxime qui est facilement produit par condensation du 4-Br-benzaldéhyde **61f** avec du chlorhydrate d'hydroxylammonium en présence de K_2CO_3 comme base.

La réaction a été réalisée en présence de chlorure de calcium ($CaCl_2$) ou de magnésium ($MgCl_2$), ainsi que d'autres sources d'halogène utilisées comme précatalyseurs, en présence d'un excès (2 mmol) d'oxone comme oxydant, dans différents solvants sous agitation magnétique ou par sonication.

Tableau 4. Optimisation de la réaction one-pot entre le 4-Br-benzaldéhyde, le chlorhydrate d'hydroxylammonium et la N-propargyl saccharine sous agitation magnétique et par sonication.



Entrée e ^a	Source d'halogénure (mmol)	A_2CO_3 (A = Na, K) (mmol)	Solvant (Ratio)	Agitation magnétique		Activation ultrasonore	
				t (h)	Rdt (%) ^b	t (min)	Rdt (%) ^b
1	-	A_2CO_3	MeOH/ H_2O (40:10)	10	nr	30	nr
2	NaI (0.5)	A_2CO_3 (2)	MeOH/ H_2O (40:10)	12	40(45)	45	51(56)
3	NaCl (0.5)	A_2CO_3 (2)	MeOH/ H_2O (40:10)	12	39(40)	45	54(58)
4	NaBr (0.5)	A_2CO_3 (2)	MeOH/ H_2O (20:10)	24	Trace	45	25(28)
5	NH_4Cl (0.5)	A_2CO_3 (2)	MeOH/ H_2O (40:10)	24	18(20)	45	30(35)
6	CaCl_2 (0.2)	A_2CO_3 (2)	MeOH/ H_2O (40:10)	10	20(25)	45	25(28)

7	CaCl ₂ (0.5)	A ₂ CO ₃ (2)	MeOH/H ₂ O (40:10)	10	28(30)	35	35(38)
8 ^c	CaCl ₂ (0.5)	A ₂ CO ₃ (3)	MeOH/H ₂ O (40:10)	8	48(55)	30	65(78)
9 ^c	MgCl ₂ (0.5)	A ₂ CO ₃ (3)	MeOH/H ₂ O (40:10)	8	42(48)	30	60(71)
10	CaCl ₂ (0.8)	-	MeOH/H ₂ O (40:10)	10	nr	40	nr
11	CaCl ₂ (0.5)	K ₂ CO ₃ (2)	H ₂ O	10	trace	60	38
12	MgCl ₂ (0.5)	K ₂ CO ₃ (2)	H ₂ O	10	trace	60	34
13^d	CaCl₂ (0.5)	K₂CO₃ (2)	H₂O	--	--	15	93

^a N-propargyl saccharine **63a** (1 mmol), M₂CO₃ (A= Na, K) (2 mmol), 4-Br benzaldéhyde **61f** (1 mmol), NH₂OH.HCl (1,1 mmol) dans MeOH:H₂O (40:10) à 25°C. ^b Rendement de **64f** pur isolé. ^c Réactions en utilisant 3 mmol de M₂CO₃. ^d Conditions de réaction avec CaCl₂ (0,5 mmol.) et K₂CO₃ (3 mmol) dans l'eau à 25°C par sonde ultrasonique.

Au début, nous avons réalisé la réaction sans source d'halogénure (entrée 1) ou bien sans base (entrée 10). Cependant, la cycloaddition dipolaire-1,3 n'a pas eu lieu même en présence de l'oxone, que ce soit par agitation ou sonication dans le mélange MeOH/H₂O (40:10). Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant des quantités catalytiques de CaCl₂ et de MgCl₂ comme précatalyseurs avec 2 mmol d'oxone et 3 mmol de A₂CO₃ dans le MeOH/H₂O (40:10) (entrées 8, 9). L'optimisation de cette étude a également démontré que l'utilisation d'autres précatalyseurs tels que NaI, NaCl, KBr et NH₄Cl dans les mêmes conditions réactionnelles, sous agitation magnétique ou dans un bain à ultrasons, entraîne une diminution considérable de la réactivité (entrées 2-5). Nous avons remarqué que lors de l'ajout de la base A₂CO₃, un précipité blanc se forme. Ce dernier est dû à la réaction entre les ions calcium et carbonate, qui réagissent ensemble pour former un précipité de carbonate de calcium, ainsi que du chlorure de potassium et/ou de sodium en solution aqueuse (**Tableau 4**).

Afin de rendre notre expérience plus respectueuse de l'environnement, nous avons effectué notre réaction dans l'eau en utilisant 2 mmol d' A_2CO_3 comme base à température ambiante. La réaction n'a pas eu lieu sous agitation magnétique, avec une légère amélioration observée dans un bain ultrasonique. Ce fait pourrait être expliqué par une mauvaise dissolution des réactifs dans l'eau (entrées 11, 12). Pour remédier cet inconvénient, nous avons constaté que l'utilisation d'une activation par sonotrode s'est avérée efficace pour améliorer la réactivité. Cela nous a permis d'obtenir le produit **64f** avec un rendement de 93% à température ambiante en seulement 15 minutes (entrée 13). Cependant, une sonication prolongée pouvait provoquer l'échauffement de l'eau dans le flacon de réaction, entraînant des réactions chimiques secondaires, notamment la dimérisation de l'oxyde de nitrile. Pour éviter ce problème, nous avons maintenu la température à 25 °C en plongeant le ballon réactionnel dans un bain-marie de réacteur en verre à double paroi.

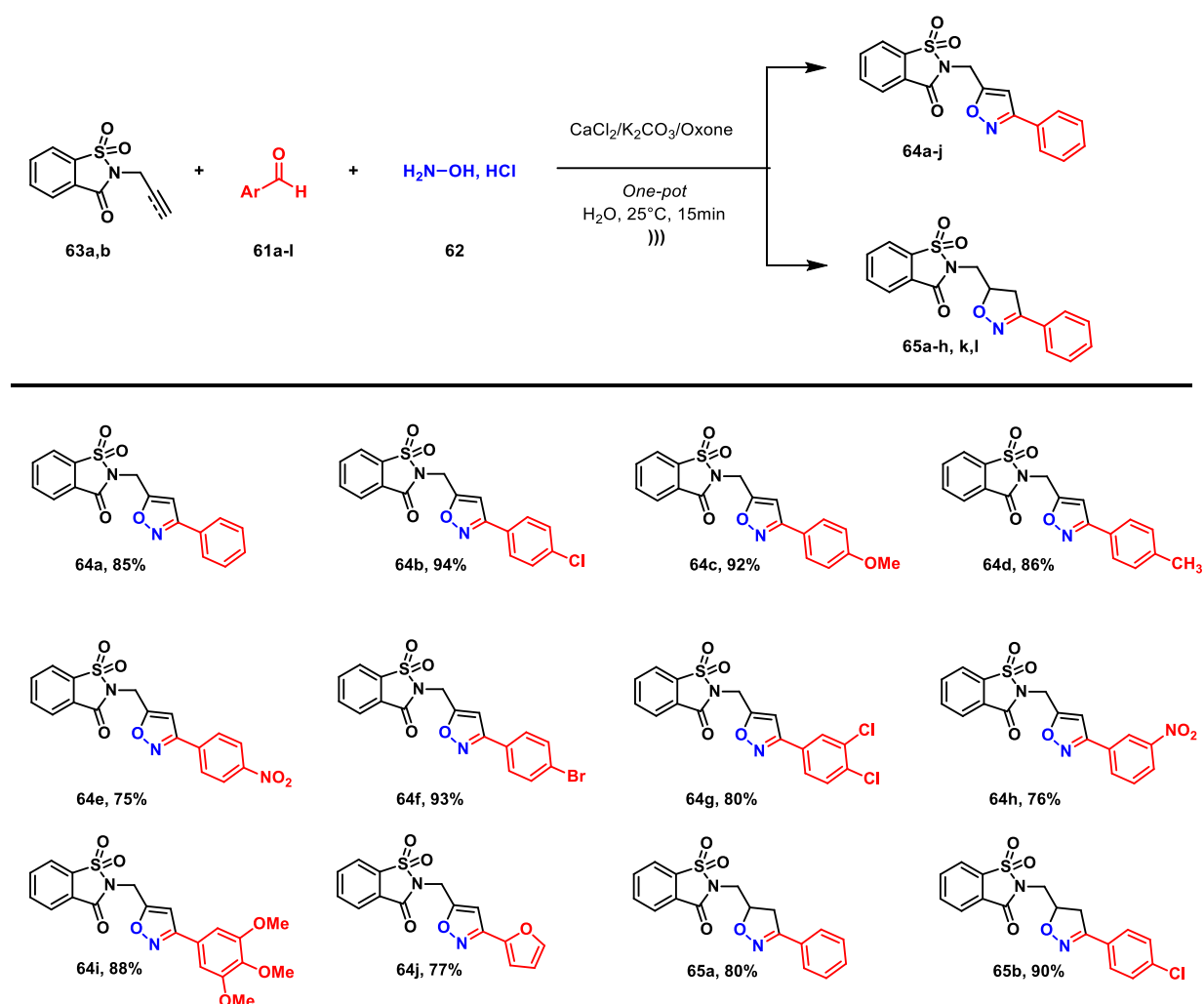
Les mauvais résultats obtenus dans le bain ultrasonique peuvent s'expliquer par la très faible solubilité du carbonate de calcium dans l'eau (seulement 15 mg/L à 25°C). Cependant, l'utilisation de la sonotrode a permis d'observer une nette amélioration de la formation du produit **64f** grâce à des effets mécaniques plus intenses. Des études précédentes ont montré que les ultrasons peuvent avoir un effet bénéfique sur les surfaces de carbonate, augmentant ainsi le taux de carbonatation²⁶⁴ et le taux de conversion à 89%.²⁶⁵ Les vibrations ultrasoniques entraînent en effet la microfissuration du CaCO_3 , ce qui facilite sa dissolution dans l'eau et sa participation en tant que base à la réaction CD-1,3. L'augmentation significative de la vitesse de réaction observée lors de l'utilisation de la sonication est attribuable à l'effet physique ou mécanique des ondes acoustiques. Ces ondes peuvent accélérer les réactions hétérogènes solide-liquide en réduisant la zone de diffusion entre les phases non miscibles. Cette accélération peut être expliquée par l'augmentation de la surface de contact entre les réactifs et la puissance considérable générée par le phénomène de cavitation, qui peut réduire l'énergie d'activation de la réaction et augmenter la solubilité des réactifs initialement insolubles.

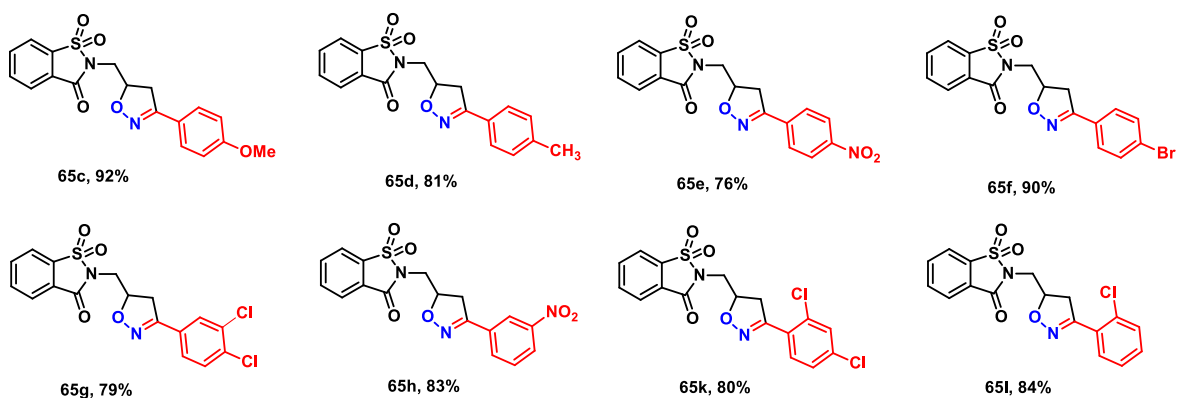
I.3 Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques et isoxazoliques

Après avoir identifié les conditions idéales pour synthétiser l'isoxazole **64f** à partir du *N*-propargyl saccharine **63a** avec l'oxyde de nitrile provenant du *p*-Brbenzaldéhyde **61f**, nous avons étendu ce processus *one-pot* à d'autres aldéhydes **61a-l** et dipolarophiles **63a** et **63b**. Toutes les réactions ont été réalisées dans de l'eau en utilisant 2 mmol de K_2CO_3 , et un rapport molaire optimal de 0,5/2 de CaCl_2 / Oxone *via* des réactions *one-pot* : oximation, oxydation et cycloaddition dipolaire-1,3, activées par ultrasons pendant 15 minutes à 25 °C.

Nous avons suivi l'évolution de la réaction *one-pot* en utilisant la chromatographie sur couche mince (CCM). Nous avons remarqué que la présence du dipolarophile **63a,b** avec l'aldéhyde **61a-l** et l'hydroxylamine **62** n'a pas empêché la formation initiale de l'oxime au cours des premières minutes de la réaction. Une fois que l'oxime a été formée, il s'est rapidement converti en dipôle-1,3 pour réagir avec le dipolarophile **63a,b**. Nous avons réussi à isoler nos cycloadduits purs **64a-j** et **65a-h,k,l** en un temps très court de 15 minute sous cavitation ultrasonique, avec des rendements variant de 75 à 94 % (voir le **tableau 5**). Il est à noter que nous n'avons pas observé de dimérisation de l'oxime dans ces conditions de réaction douces, ce qui peut être expliqué par la vitesse de réaction accélérée de la CD-1,3 par rapport à la réaction de dimérisation de l'oxyde de nitrile en furoxanes.

Tableau 5. Synthèse one-pot des cycloadduits **64a-j** et **65a-h,k,l** en présence de CaCl_2 sous US





En raison de la prédominance des effets stériques sur les effets électroniques, les oxydes de nitrile ont tendance à subir des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec des alcynes ou des alcènes terminaux, ce qui conduit à la formation d'un seul régioisomère des isoxazoles ou des isoxazolines 3,5-disubstitués.

Généralement, d'après la littérature, la régiochimie de la CD-1,3 est influencée à la fois par des facteurs stériques et électroniques, ce qui conduit souvent à une combinaison de deux régioisomères. Cependant, dans notre cas, toutes les cycloadditions entre le dipolarophile et les oxydes de nitrile ont produit un seul régioisomère, confirmé par les données spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C . Ce processus régiocontrôlé peut être soutenu par l'encombrement stérique élevé entre l'oxyde de nitrile et le fragment saccharinique du dipolarophile **63a,b**.

Les résultats de la RMN sont discutés ici pour le composé **65l** en tant que composé modèle. L'analyse du spectre RMN de proton du composé **65l** dans le DMSO (**Figure 32**) a révélé la présence d'un multiplet centré à 5.15 ppm, correspondant au proton du groupe méthine H_5 du centre stéréogénique du noyau isoxazolinique. Ce déplacement chimique est cohérent avec celui observé pour le proton H_5 du régioisomère isoxazoline 3,5-disubstitué.^{117,266} Les deux hydrogènes diastéréotopiques liés aux groupes méthylène voisins du centre stéréogénique de l'isoxazoline $\text{C}_4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ont montré des valeurs de déplacement chimique de 3.44 ppm ($J = 17.5, 6.5$ Hz) et 3.69 ppm ($J = 17.5, 10.5$ Hz), respectivement. Ces protons ont été observés sous forme de systèmes AB dédoublés en raison du couplage proton-proton géminale et vicinale. Les valeurs de déplacement chimique des protons H_5 et H_4 du cycle isoxazoline correspondent à celles rapportées dans la littérature, confirmant ainsi la formation d'un seul régioisomère, à savoir l'isoxazoline 3,5-disubstituée.^{117,266} En outre, le spectre montre deux doublets dédoublés avec des déplacements chimiques 3.92 de 4.03 ppm ($J = 15.2, 5.0$ Hz) et 3.43 ppm ($J = 15.2, 7.1$ Hz), respectivement, attribuable aux deux protons méthyléniques liés à l'atome d'azote. De

plus, des signaux situés entre 7.44 et 8.35 ppm sont observés, correspondant aux différents protons aromatiques.

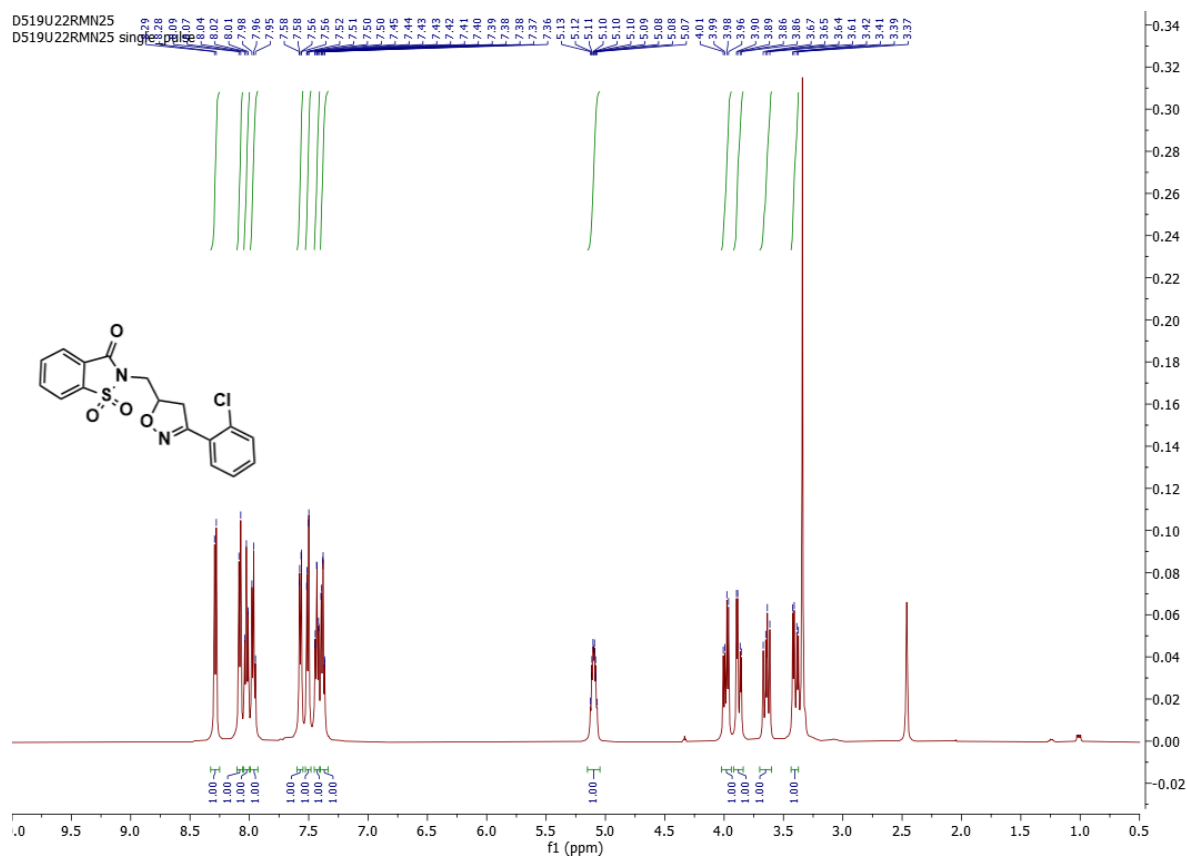


Figure 32. Spectre RMN ¹H du composé **65I**

L'analyse du spectre RMN ¹³C du même composé **65I** enregistré dans le DMSO-*d*₆ (**Figure 33**), révèle la présence d'un pic à 77.1 ppm qui correspond au carbone méthine asymétrique C₅ de l'isoxazoline, ainsi que deux autres pics à 41.0 ppm et 40.1 ppm qui correspondent respectivement au carbone méthylène de l'isoxazoline C₄ et au carbone méthylène lié à l'atome d'azote. Un autre signal situé à 158.4 ppm correspond au groupement carbonyle. De plus, les signaux entre 121.1 et 155.5 ppm sont attribuables aux différents carbones aromatiques présents.

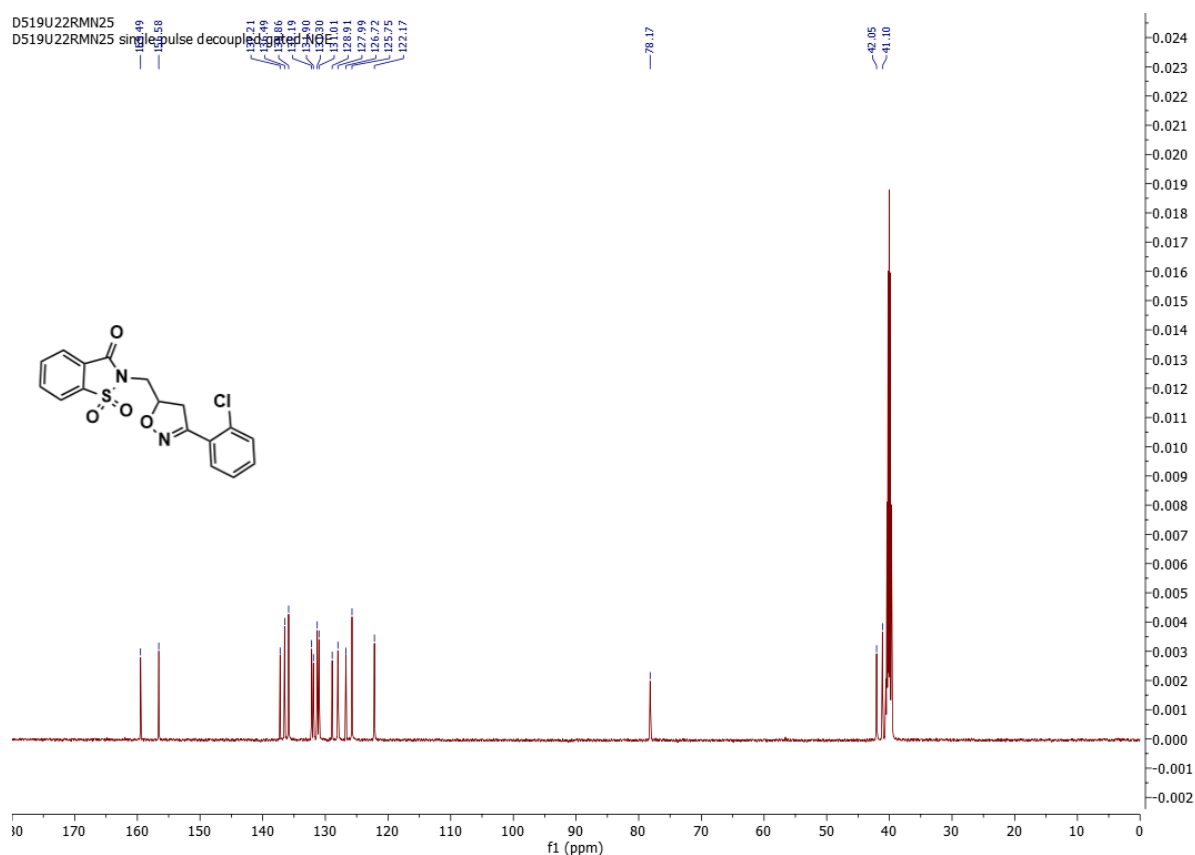


Figure 33. Spectre RMN ^{13}C du composé **65I**

L'analyse du spectre RMN-2D homonucléaire (**Figure 34**) a révélé une forte corrélation entre les protons méthyle et méthine du noyau isoxazoline, ainsi qu'entre le proton méthine et les protons méthyle liés à l'atome d'azote, confirmant ainsi les résultats précédents. De plus, l'examen du spectre RMN-2D hétéronucléaire (**Figure 35**) a montré une corrélation entre les deux protons méthyle de l'isoxazoline qui résonnent à 3.44 et 3.69 ppm et le carbone du même groupe (C_4). Ceci a renforcé les valeurs des déplacements chimiques attribuées à ces deux protons, ce qui démontre qu'ils ne sont pas chimiquement équivalents.

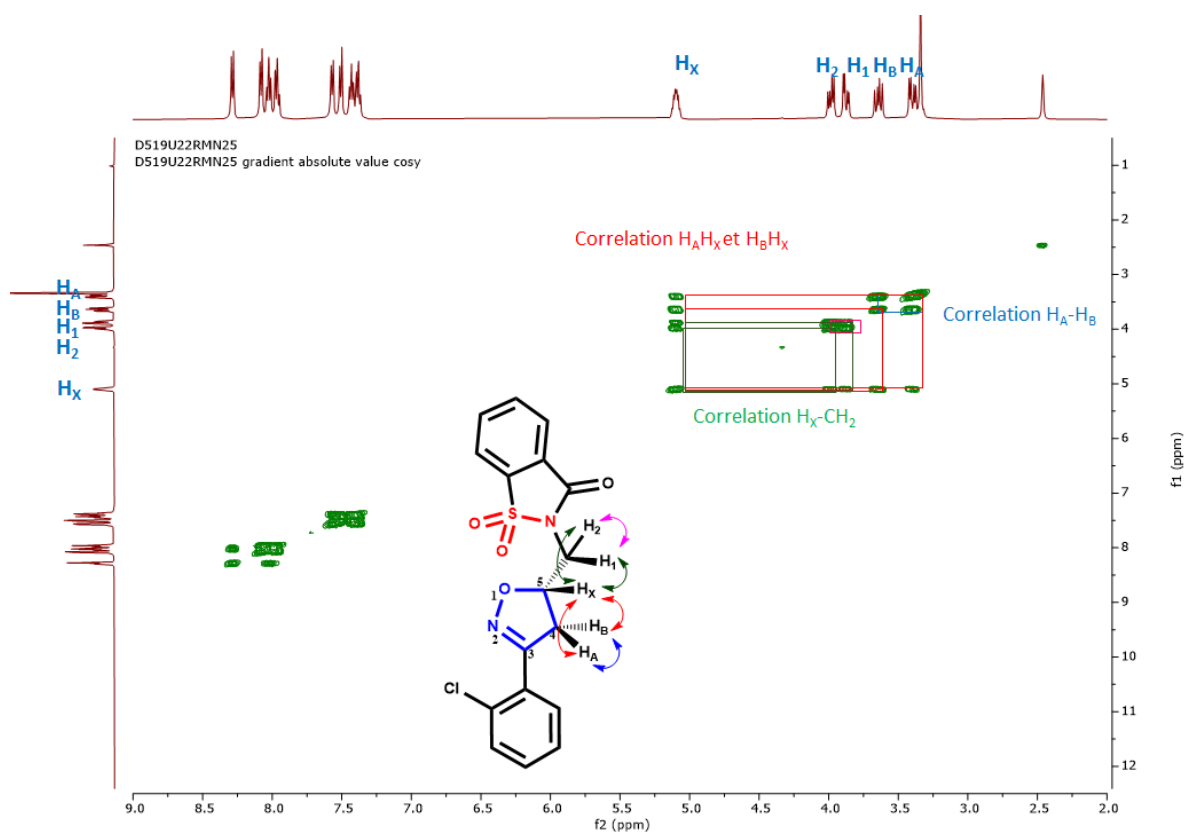


Figure 34. Spectre RMN-2D Homonucléaire COSY {corrélation $^1H-^1H$ } du composé **651**

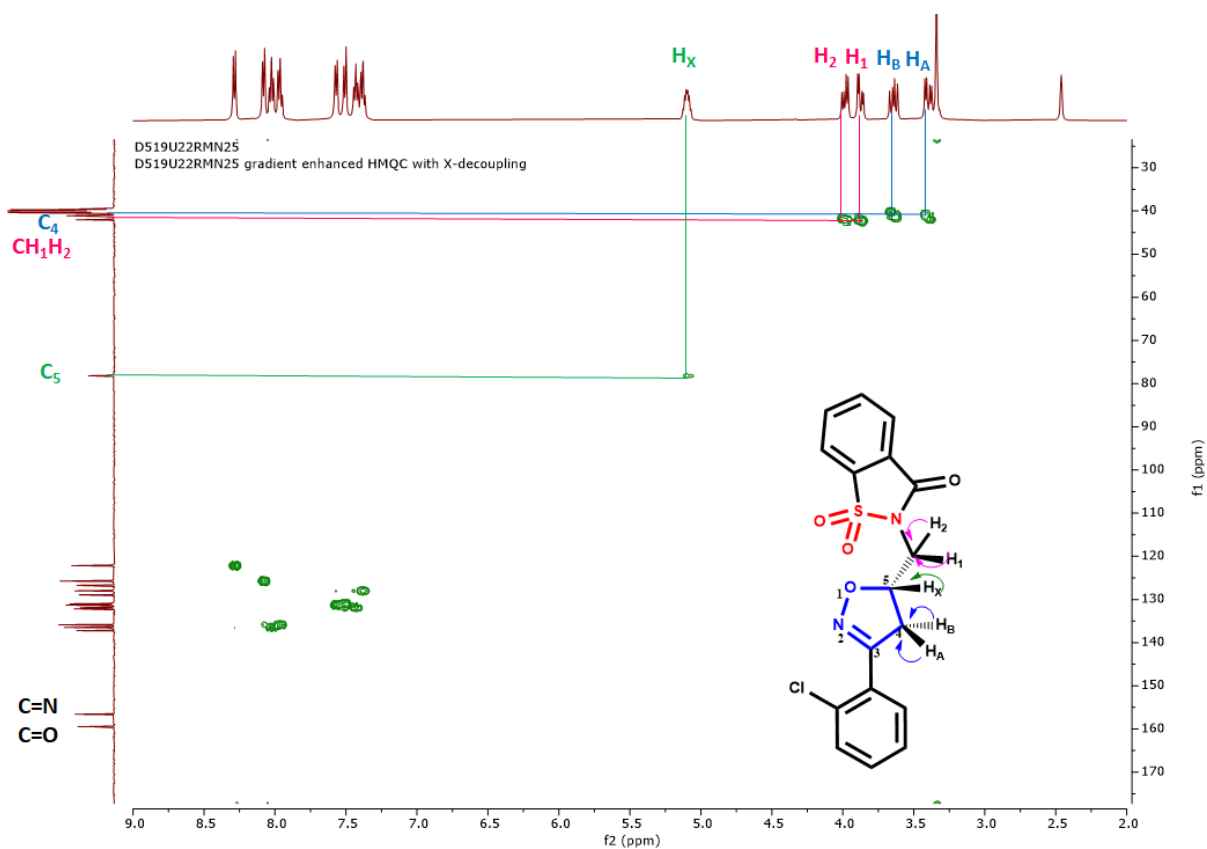


Figure 35. Spectre RMN-2D Hétéroucléaire HMQC {corrélation $^1H-^{13}C$ } du composé **651**

Les résultats obtenus par les techniques spectroscopiques ont été confirmés par la cristallographie par diffraction des rayons X. De plus, de nouveaux monocristaux des produits de cycloaddition **64a**, **64c**, **64h**, **65c**, **65f** et **65l** ont été obtenus en faisant évaporer lentement de l'éthanol. Les ortep correspondants sont présentés dans la **figure 36**. Les données cristallographiques correspondantes aux monocristaux de ces produits ont été déposées auprès du Centre de Données Cristallographique de Cambridge (CCDC).

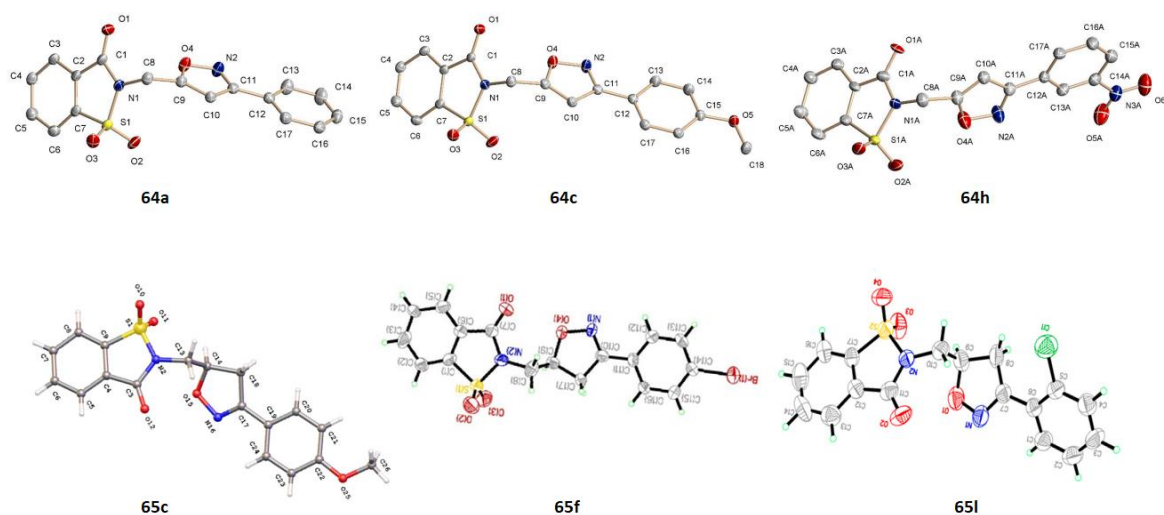


Figure 36. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits **64a**, **64c**, **64h**, **65c**, **65f** et **65l**, (CCDC : n°. 1881717 (**64a**); 1881718 (**64c**); n°. 1881719 (**64h**); n°. 2232230 (**65l**))

II. Stratégie de synthèse de nouveaux molécules hybrides d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire *via* une réaction *one-pot en tandem* à cinq composants catalysée par CaCl_2 dans l'eau sous activation ultrasonique

Dans le cadre de notre axe de recherche sur le développement de nouvelles méthodologies simple et écologiques pour la préparation d'*aza*-hétérocycles bioactifs, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse assistée par ultrasons d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire *via* une réaction *one-pot* à cinq composants en tandem, impliquant la *N*-propargylation, l'oximation, la cycloaddition dipolaire-1,3, ainsi que le clivage de la liaison N-C σ du cycle saccharinique par des amines primaires dans l'eau en présence de $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ comme précatalyseur (**Schéma 23**).

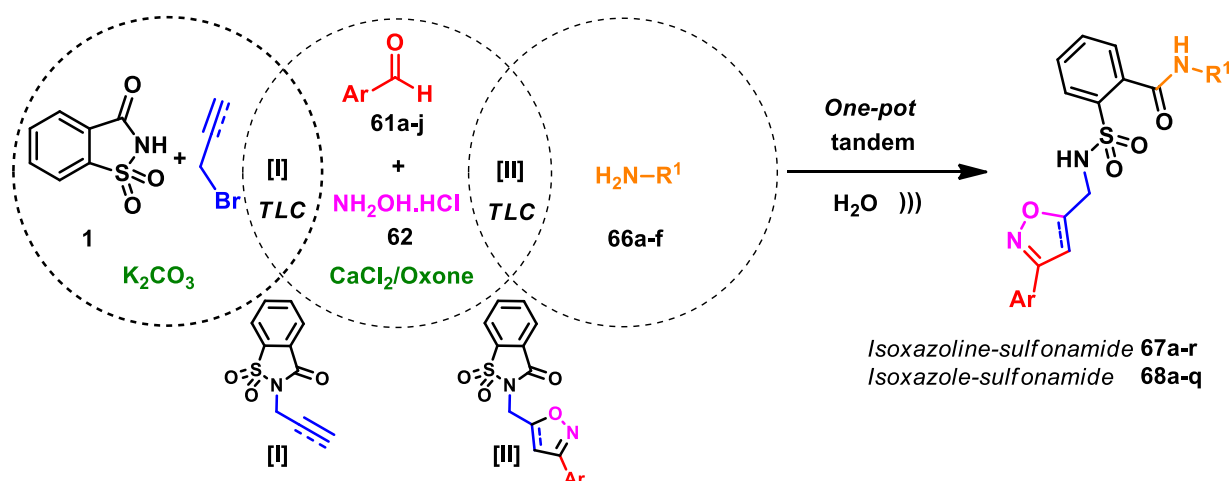


Schéma 23. Synthèse *one-pot* en tandem de nouvelles molécules hybrides d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaires, catalysée par $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ dans de l'eau par activation ultrasonique

II.1 Ouverture du cycle saccharinique par les amines

L'ouverture de cycle de la saccharine par les amines a été rarement étudiée dans la littérature. En 1960, Whitehed et *al.*²⁶⁷ ont rapporté la méthode de synthèse de composés *o*-sulfamoyle benzamides *N*-substitués à partir de saccharine *N*-substituée **63**. Cette méthode implique la réaction d'amines primaires avec la saccharine *N*-substituée **63** en présence du chlorobenzène à reflux ou l'utilisation d'hydrazine hydratée dans du dioxane sous un léger chauffage avec un rendement en produits **69** (21-49%) et **70** ($\text{R}=\text{H}$, 77% ; $\text{R}=\text{CH}_3$, 74%) (**Schéma 24**).

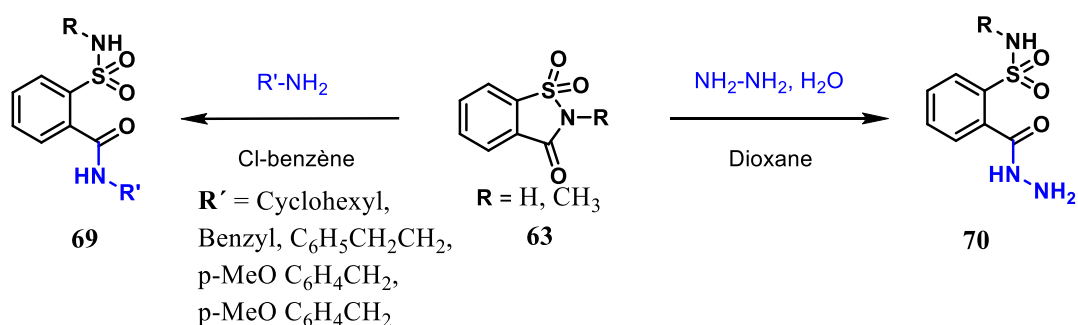


Schéma 24. La synthèse des dérivés d'*o*-sulfamoyle benzamides *N*-substitués à partir de saccharine *N*-substituée Bai et *al.*²⁶⁸ ont développé une méthode simple et respectueuse de l'environnement pour la réaction d'ouverture du cycle des saccharines *N*-substituées **63** par des amines aliphatiques en utilisant de l'eau comme solvant. Cette méthode a permis la synthèse d'une série de sulfonamides secondaires **69** avec des rendements variant de 54 à 84% (**Schéma 25**).

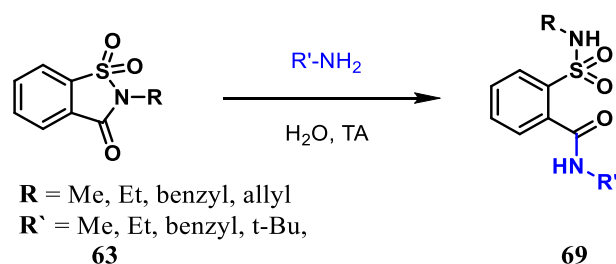


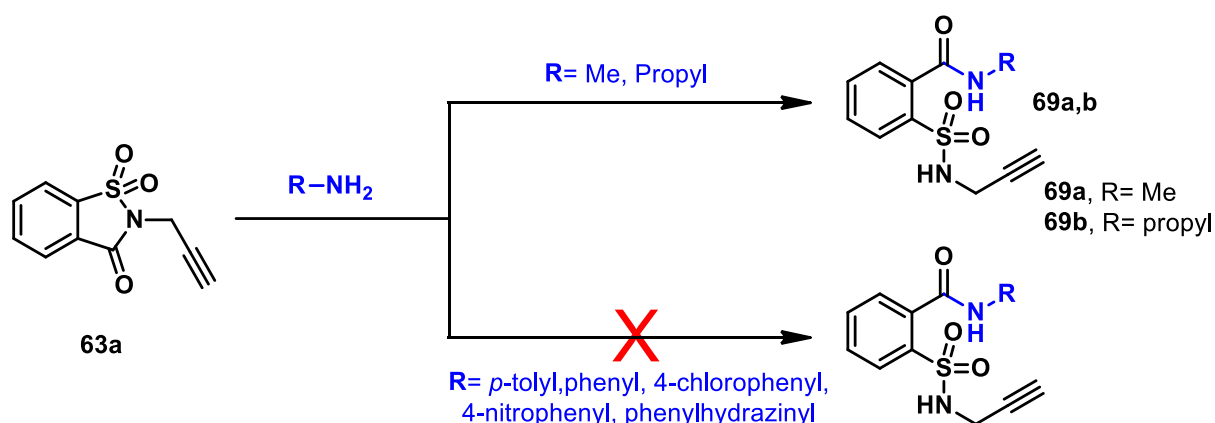
Schéma 25. L'ouverture du cycle saccharinique par des amines dans H_2O

Malgré l'utilité de cette réaction ces conditions souffrent de certains inconvénients, de faibles rendements, de long temps réactionnels et parfois l'utilisation de solvants organiques toxiques. Dans la poursuite de notre objectif principal, qui consiste à développer de nouvelles méthodologies de synthèse utilisant l'activation ultrasonique, nous cherchons à trouver une nouvelle approche de synthèse qui soit en accord avec les principes de la chimie verte pour la réaction d'ouverture du cycle saccharinique, ainsi que leurs portées et limitations.

II.2 Optimisation de la réaction d'ouverture du cycle saccharinique

Dans le but de simplifier les conditions expérimentales de cette réaction et d'atteindre notre objectif principal, nous avons effectué des tests avec la *N*-propargyl saccharine **63a** (1 mmol). Celle-ci a été mise en réaction avec des amines aliphatiques et aromatiques (2 mmol) dans différents solvants et à différentes températures, sous agitation et avec une activation ultrasonique (**Tableau 6**).

Tableau 6. Optimisation de la réaction d'ouverture du cycle saccharinique



Entrée ^a	R	Cat	Solvant	T (°C)	t(h)	Rdt (%) ^b
1	Méthyl	-	H ₂ O	25	8	58
2	Propyl	-	H ₂ O	25	8	60

3	<i>p</i> -Tolyl	-	H ₂ O	25	24	nr
4	<i>p</i> -Tolyl	-	H ₂ O	100	24	nr
5	<i>p</i> -Tolyl	-	EtOH	80	24	nr
6	<i>p</i> -Tolyl	-	Xylène	100	24	nr
7	<i>p</i> -Tolyl	FeCl ₃	Xylène	100	24	nr
8	Anilinyll	-	H ₂ O	25	24	nr
9	Anilinyll	FeCl ₃	EtOH	25	24	nr
10	Anilinyll	FeCl ₃	EtOH	80	24	nr
11	Anilinyll	-	Xylène	100	24	nr
12	Phényll	-	EtOH	80	24	nr
13	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	-	EtOH	80	24	nr
14	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	FeCl ₃	EtOH	80	24	nr
15	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	-	EtOH	80	24	nr
16	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	-	Xylène	100	24	nr
17 ^c	Méthyl	-	H₂O	25	0.06	92
18 ^c	Propyl	-	H₂O	25	0.06	96

^a *N*-propargyl saccharine **63a** (1 mmol), amines primaires (2mmol). ^b Rendement de **69** isolé pur. ^c Réaction a été effectuée dans l'eau en utilisant la sonde ultrasonique à 25 °C.

Les premières expériences ont été menées en utilisant la saccharine *N*-propargyl avec la méthylamine et la propylamine dans l'eau à température ambiante sous agitation. Les produits **69a** et **69b** ont été obtenus avec des rendements moyens de 58% et 60% respectivement (entrées 1 et 2). Cependant, lorsque nous avons tenté d'utiliser le *p*-toluidine dans les mêmes conditions expérimentales, la réaction n'a pas eu lieu dans l'eau, l'éthanol et dans le xylène à température ambiante et au reflux du solvant (entrées 3-6). Nous avons également essayé d'utiliser un catalyseur FeCl₃ pour faciliter l'attaque nucléophile du *p*-toluidine, mais la réaction n'a pas eu lieu (entrée 7). Dans les mêmes conditions, les réactions menées en présence de phénylhydrazine, aniline, 4-chloroaniline et de 4-nitroaniline ont donné des résultats identiques (entrées 8-16).

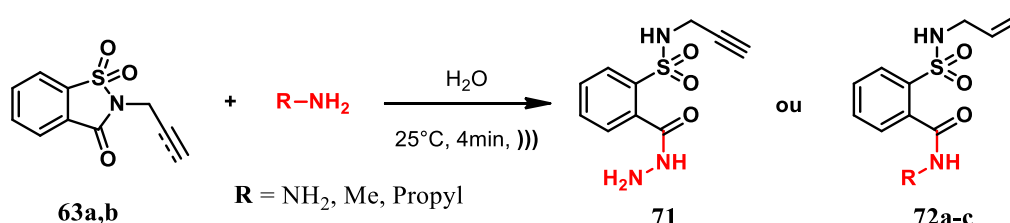
Ce résultat met clairement en évidence le rôle crucial du caractère nucléophile des amines dans la réaction d'ouverture du cycle saccharinique. En raison de la délocalisation des électrons π le

long du cycle aromatique, la densité électronique sur l'atome d'azote est réduite dans le cas des amines aromatiques. Par conséquent, contrairement aux amines aliphatiques, l'atome d'azote des amines aromatiques est moins riche en électrons, ce qui limite sa disponibilité pour attaquer le carbonyle du cycle saccharinique.

Afin de vérifier l'effet de la sonde ultrasonore, nous avons réalisé la réaction de la *N*-propargyl saccharine **63a** avec la méthylamine ou la propylamine dans l'eau à température ambiante. Les produits obtenus ont montré d'excellents rendements allant de 92 à 96% après seulement 4 min de sonication (entrées 17 et 18). Cependant, il est clair que la réaction a lieu dans un milieu aqueux, ce résultat corrobore bien avec les conditions d'ouverture montré par Bai et *al.*²⁶⁸ L'homogénéisation du milieu réactionnel est favorisée par l'effet mécanique qui résulte du phénomène de cavitation, ce qui entraîne une amélioration considérable de la réactivité.²⁶⁹

Les résultats obtenus nous ont permis de conclure que les conditions optimales pour l'ouverture du cycle saccharinique ont été obtenues en utilisant 2 mmol d'amines aliphatiques à température ambiante dans l'eau sous cavitation ultrasonique. En conséquence, nous avons procédé à l'ouverture du *N*-allyl saccharine **63b** et de la *N*-propargyl saccharine **63a** en utilisant différents types d'amines sous ultrasons à température ambiante pendant 4 minutes de sonication. Les produits **71** et **72a-c** ont été obtenus avec des rendements très élevés, allant de 90 à 96% (**Tableau 7**).

Tableau 7. Synthèse des produits **71** et **72a-c** par réactions d'ouverture du cycle saccharinique



R	Produit	Rdt (%)
NH ₂	71	94
Propyl	72a	96
NH ₂	72b	90
Méthyl	72c	92

Tous les produits obtenus **71**, **72a-c** sont des solides purs après recristallisation dans l'éthanol. Leurs structures ont été entièrement caractérisées par l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C , ESI-MS et confirmées par diffraction des rayons X. Les nouveaux monocristaux **71**, **72a** ont été obtenus par évaporation lente d'éthanol (**Figure 37**).

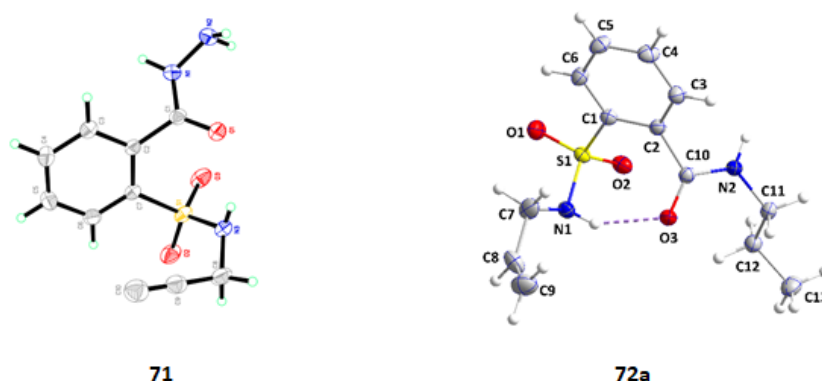


Figure 37. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits **71** et **72a**.

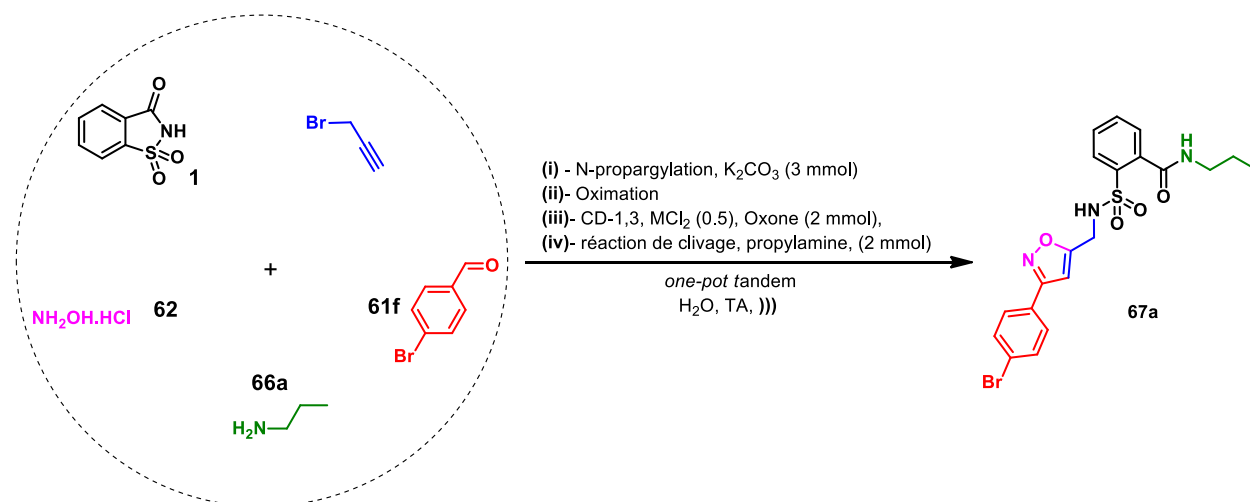
II.3 Mise au point d'une réaction modèle

Cette section fait suite à la précédente et décrit les optimisations que nous avons mis en place pour la *N*-alkylation de la saccharine, la cycloaddition dipolaire-1,3 et l'ouverture du cycle saccharinique. L'objectif est de développer une méthode efficace pour réaliser un processus en *one-pot* tandem à cinq composants. Nous avons optimisé les conditions expérimentales nécessaires à la réaction des cinq réactifs modèles (**Tableau 8**).

Pour démarrer notre réaction en *one-pot* tandem à cinq composants, nous avons débuté nos expériences par la réaction de *N*-propargylation en utilisant la saccharine **1** (1 mmol), la base (K_2CO_3) (3 mmol) et le bromure de propargyle (1 mmol). Après sonication du mélange réactionnel à température ambiante dans de l'eau à l'aide d'une sonotrode, la réaction s'est déroulée en un temps très court de 10 min, comme l'a confirmé le suivi chromatographique sur couche mince (CCM) en mettant en évidence la formation de l'intermédiaire *N*-propargyl saccharine [I]. Cet intermédiaire a ensuite été mis en réaction avec l'oxyde de nitrile généré *in situ* via la réaction d'oxydation du 4-Br-benzaldoxime, qui a été produite à partir du 4-Br-benzaldéhyde **61f** et du chlorure d'hydroxylammonium **62**. La réaction a été effectuée en présence de CaCl_2 ou MgCl_2 (0,5 mmol) comme source de chlore et d'oxone (2 mmol) comme oxydant terminal pour former la saccharine-isoxazole-3,5-disubstituée en tant qu'intermédiaire attendu [II] (entrées 1 et 2). Dans la dernière étape, le système saccharinique de l'intermédiaire [II] a subi une réaction d'ouverture de cycle par la propylamine (2mmol) **66a**, pour donner

l'isoxazole-sulfonamide secondaire sous forme d'un seul régioisomère 3,5-disubstitué avec un rendement quasiment quantitatif, environ 93%.

Tableau 8. Optimisation de la synthèse du composé **67a** via la réaction one-pot tandem



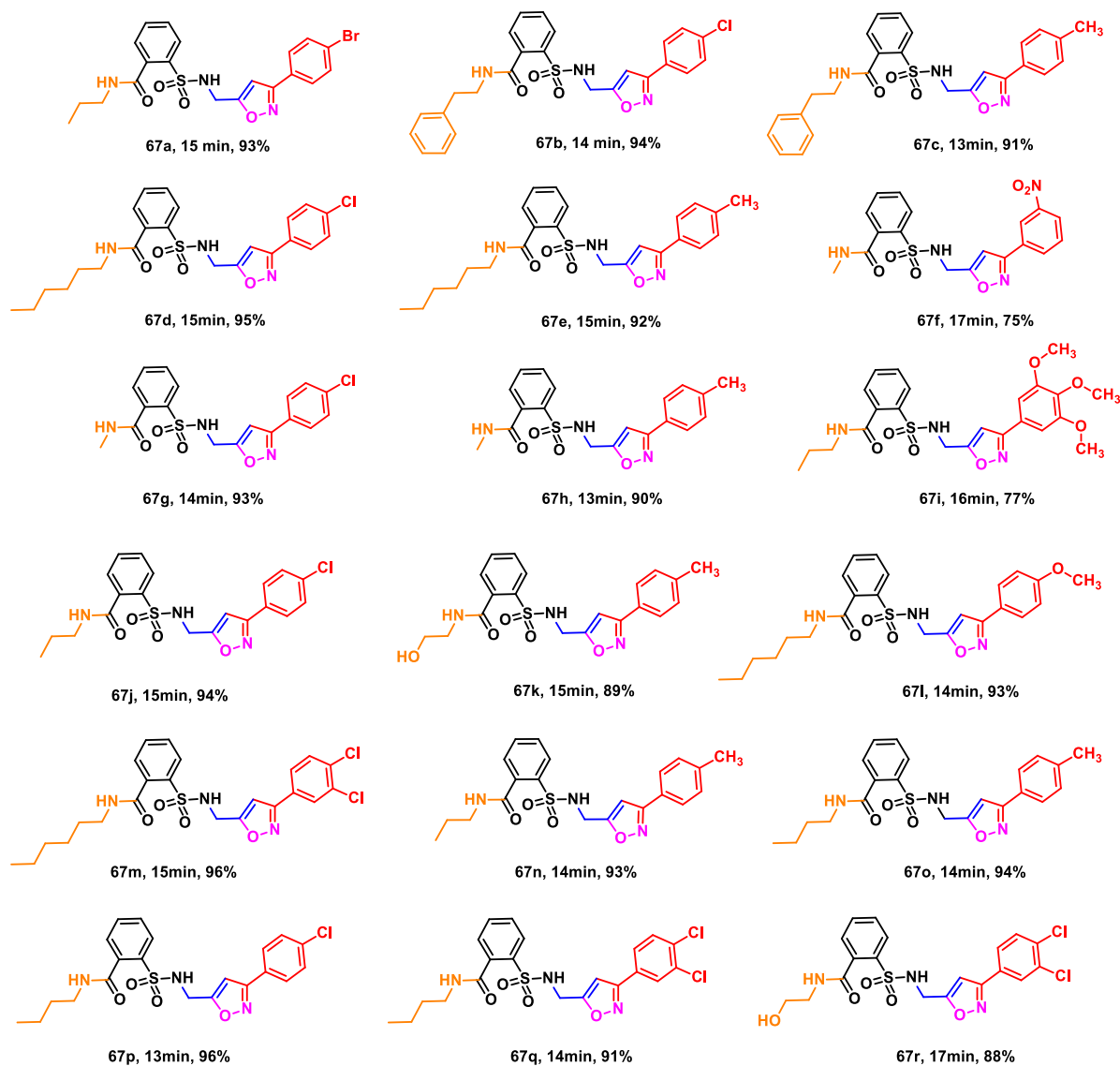
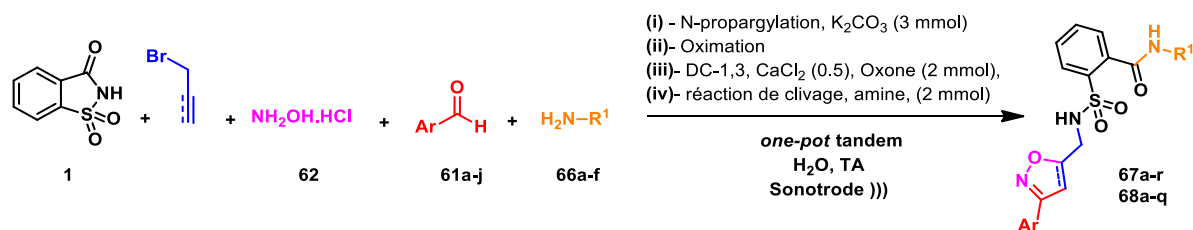
Entrée	MCl ₂ (0.5)	t (h)	Rdt (%) ^a
1	MgCl ₂	17	90
2	CaCl ₂	15	93

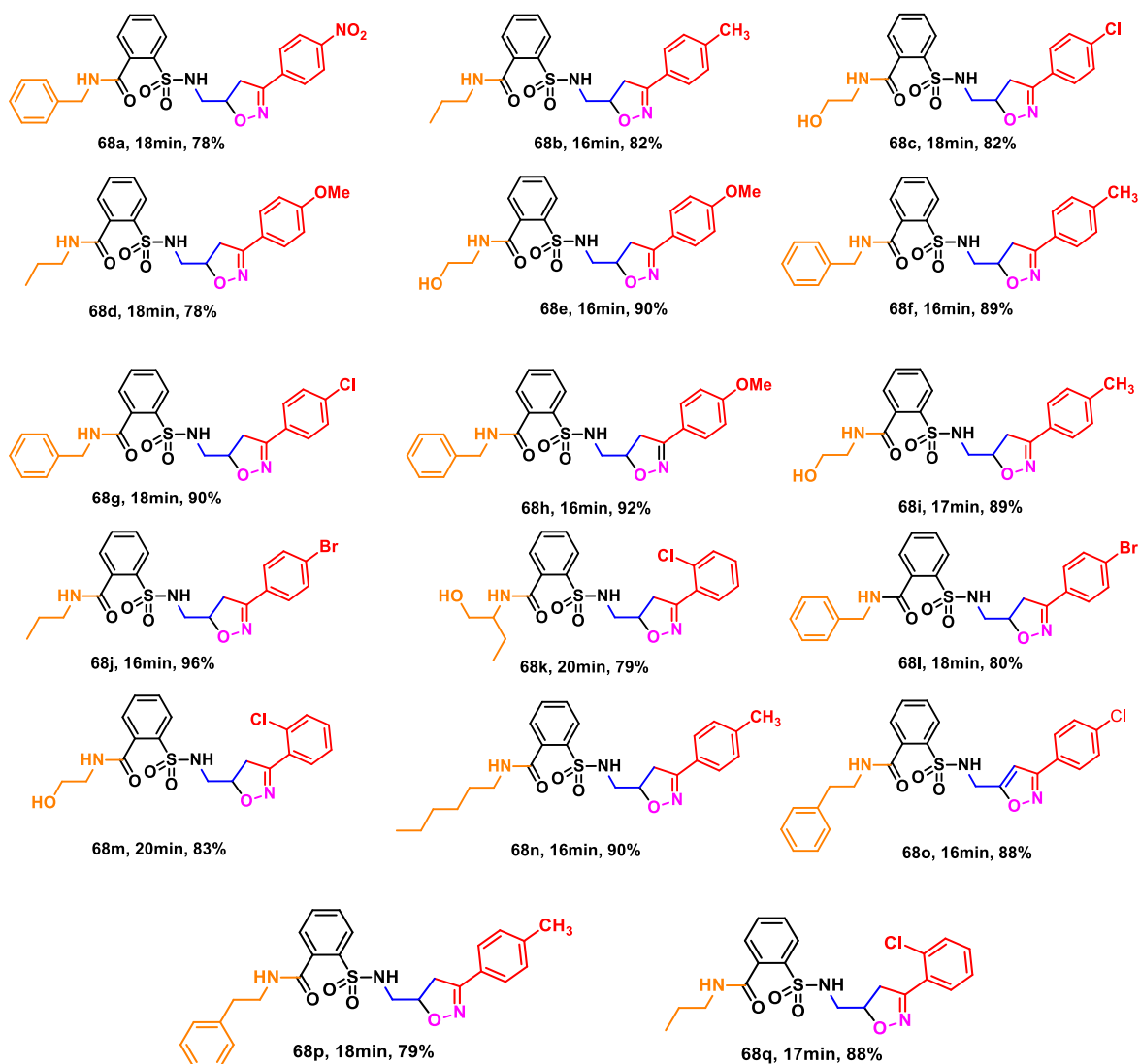
^a rendement en produit pur isolé

II.4 Extension de la méthode à d'autres dérivés isoxazoliniques et isoxazoliques

Afin d'explorer le champ d'application et les limites de ce nouveau procédé, nous avons évalué la réactivité de plusieurs aldéhydes **61a-j** dans la deuxième étape et d'amines primaires non conjuguées **66a-f**. Toutes les réactions ont été effectuées dans l'eau en utilisant les conditions optimales suivantes : CaCl₂/K₂CO₃/oxone, rapport molaire de 0,5/3/2, sonication pendant 13-20 min à l'aide d'une sonotrode de 4 mm à 25°C, selon un processus en quatre étapes (N-propargylation/oximation/CD-1,3/réaction d'ouverture du cycle saccharinique) pour synthétiser une série de nouvelles molécules hybrides d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire **67a-r** et **68a-q**. Tous les résultats sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9. Nouvelles molécules d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire **67a-r** et **68a-q** synthétisés en one-pot à cinq composants dans l'eau sous ultrasons





Toutes les réactions *one-pot* se sont déroulées sans problème à température ambiante et les produits **67a-r** et **68a-q** ont été isolés avec des rendements de 75 à 96 %. Les aldéhydes **61a-j** contenant des groupes fonctionnels donneurs ou attracteurs d'électrons ont été tolérés avec succès. Par conséquent, la sonotrode s'est avérée très utile pour la réaction, avec des améliorations significatives du temps de réaction et de la régiosélectivité.

Les structures de tous les composés synthétisés **67a-r** et **68a-q** ont été entièrement élucidées à l'aide d'analyse des spectres IR, RMN¹H et ¹³C et ESI-MS. La pureté des produits a été examinée par HPLC. La régiosélectivité a été confirmée par analyse des spectres 2D du RMN ¹H et ¹³C, et aussi par diffraction aux rayons X des composés isolés sous forme de monocristaux **67c**, **67d**, **67e**, **67j**, **67k**, **67r** et **68q**.

Les données des spectres RMN ^1H et ^{13}C dans DMOS- d_6 sont discutées pour le produit *N*-benzyl-2-(*N*-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide **68I** choisi comme composé modèle (**Figure 38**). Nous notons la présence d'un multiplet à 4,76 ppm, correspondant au proton H_5 du centre stéréogène du cycle isoxazoline; deux doublets dédoublés centrés à 3,15 ppm (dd, $J = 17,2, 7,1$ Hz) et 3,40 ppm (dd, $J = 17,2, 10,8$ Hz), attribuables aux deux hydrogènes diastéréotopiques $\text{C}_4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ adjacents au centre stéréogénique du cycle isoxazoline formé par couplage "proton-proton" géminé et vicinal. Elle montre également un multiplet centré à 3,02 ppm correspondant aux deux protons méthylène $\text{CH}_2\text{-N}$ et un doublet à 4,45 ppm (d, $J = 5,9$ Hz) correspondant aux protons méthylène benzyliques. Ainsi, le proton NH de l'amide présente un triplet à 9,23 ppm (t, $J = 6,0$ Hz), tandis que d'autres signaux entre 7,17 et 7,88 ppm peuvent être attribués à différents protons aromatiques (**Figure 39**). En outre, dans le spectre de RMN ^{13}C du composé **68I**, on observe des signaux caractéristiques à 37,5 ppm ($\text{CH}_{\text{A,B}}$ isoxazolinique), 43,2 ppm ($\text{CH}_2\text{-benzylique}$), 46,2 ppm ($\text{CH}_{1,2}$), et 80,1 ppm (C_5H isoxazolinique), 156,6 ppm (C=N), 168,9 ppm (C=O), et 139,4, 137,8, 136,1, 133,3, 132,3 (2C), 130,8, 129,9, 129,1, 129,0 (2C), 129,0, 128,8 (2C), 127,8 (2C), 127,4, 124,0, attribuables aux carbones aromatiques (**Figure 40**).

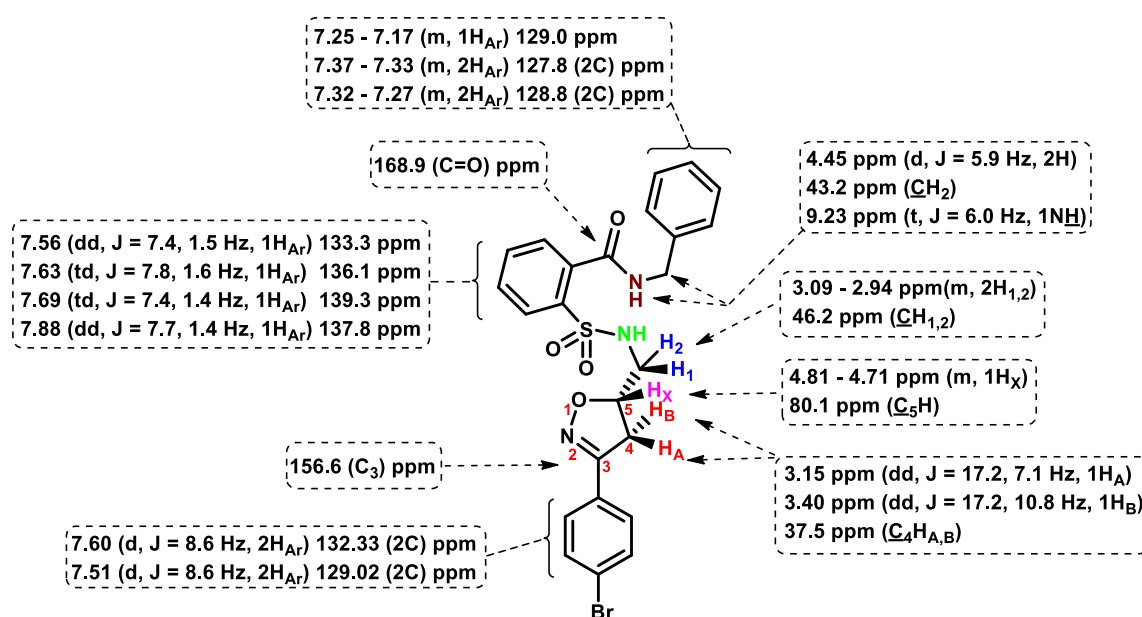
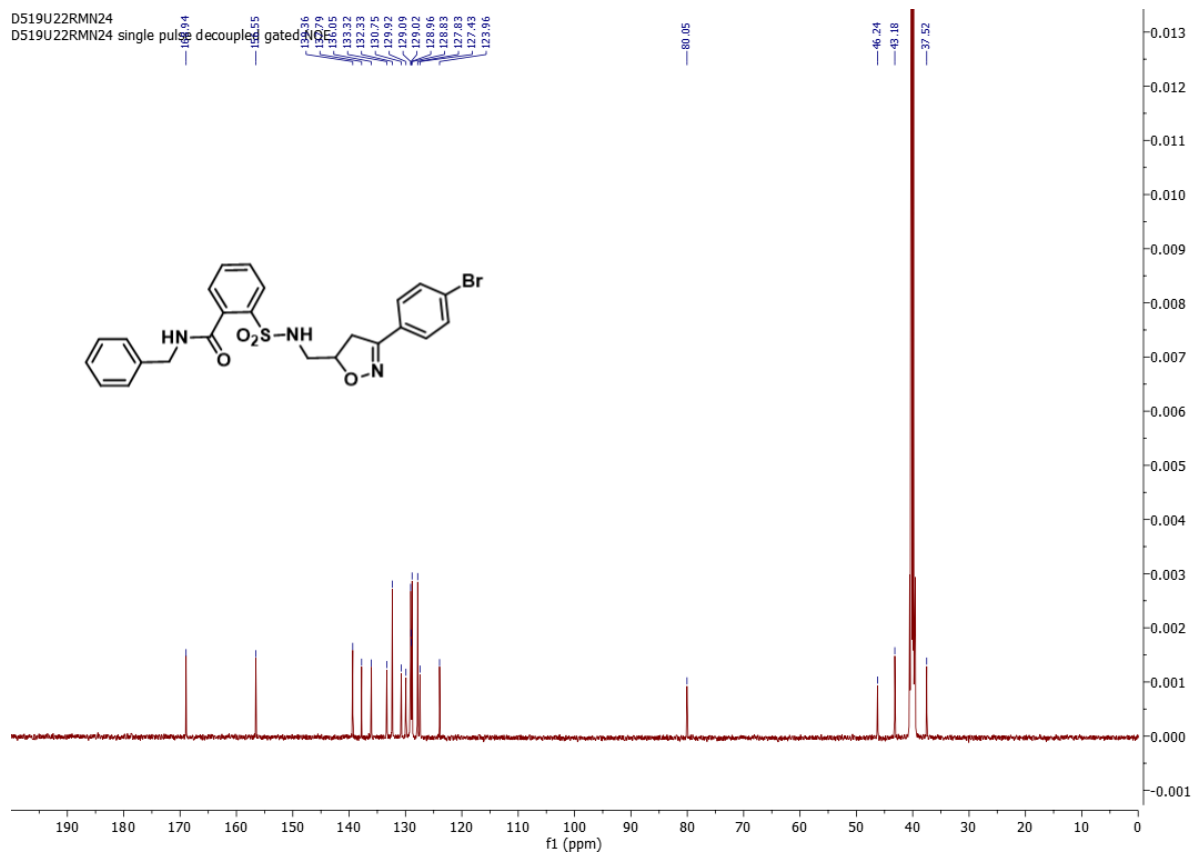
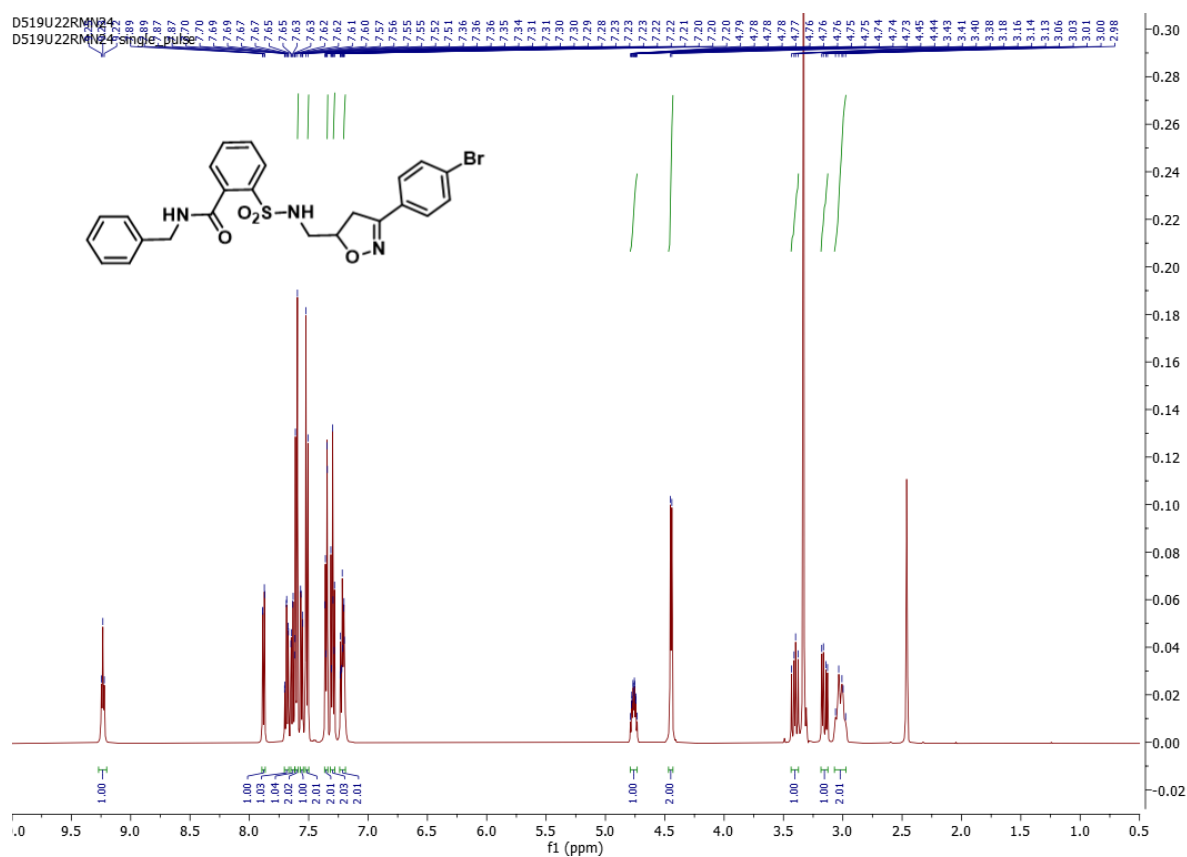


Figure 38. Caractéristiques spectroscopiques RMN ^{13}C et ^1H du produit **68I**



L'analyse du spectre RMN-2D homonucléaire (**Figure 41**) a permis de mettre en évidence une corrélation significative entre les protons méthyle et méthine du noyau isoxazoline, ainsi qu'entre le proton méthine et les protons méthyle liés à l'atome d'azote. Par ailleurs, l'examen du spectre RMN-2D hétéronucléaire (**Figure 42**) a révélé une corrélation entre les deux protons méthyle de l'isoxazoline, et le carbone du même groupe (C₄). Ces résultats ont renforcé les valeurs des déplacements chimiques attribués à ces deux protons et contribuent ainsi à une meilleure compréhension de la structure moléculaire étudiée.

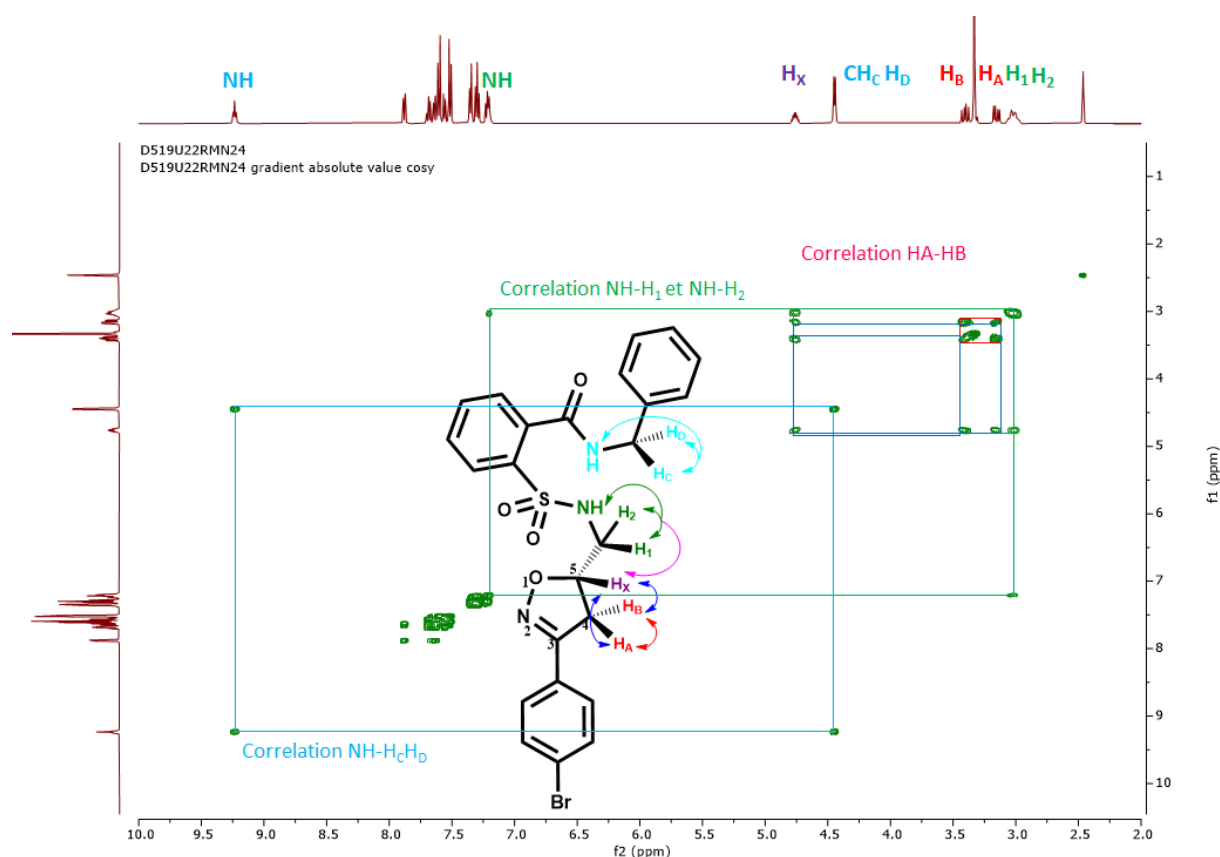


Figure 41. Spectre RMN-2D Homonucléaire COSY {corrélation ^1H – ^1H } du composé **68I**

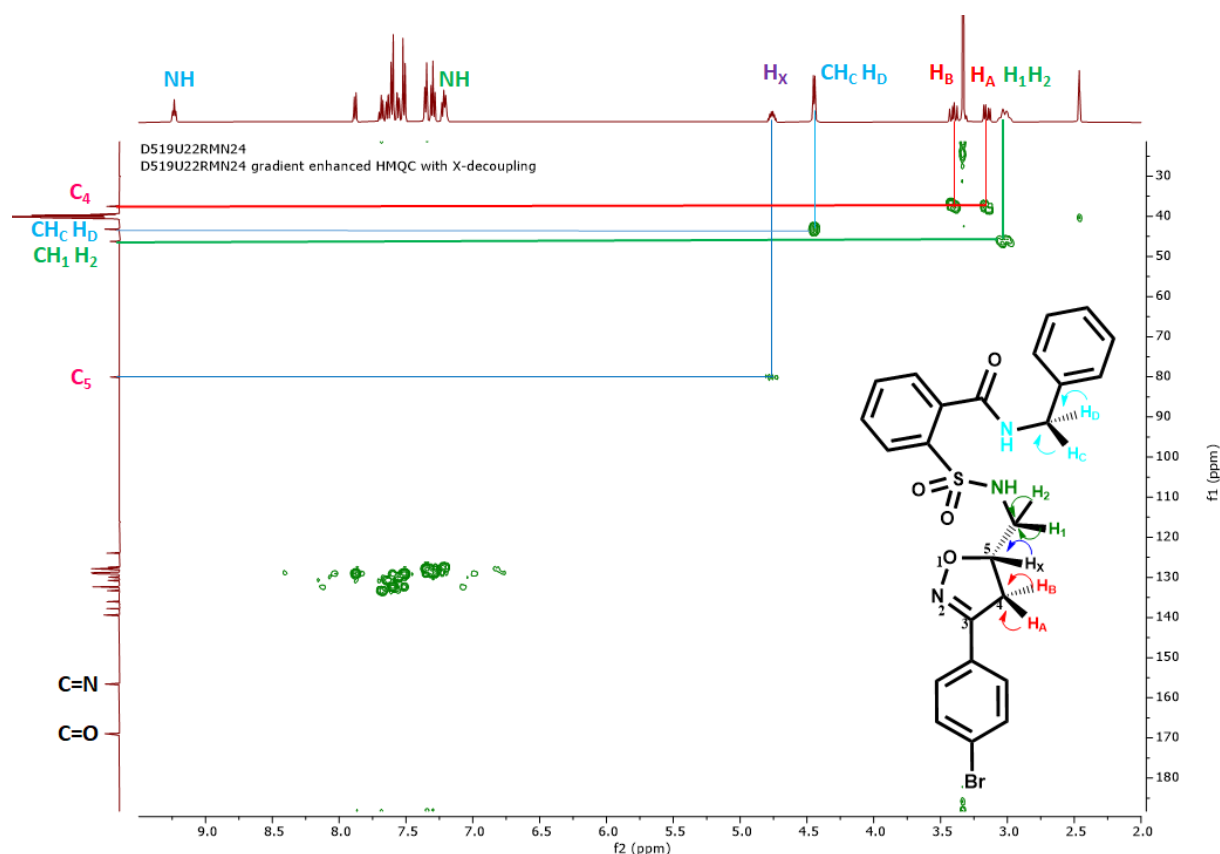


Figure 42. Spectre RMN-2D Hétéroucléaire HMQC {corrélation ^1H – ^{13}C } du composé **68l**

Les résultats de la cristallographie par diffraction des rayons X sur de nouveaux monocristaux des produits **67c**, **67d**, **67e**, **67j**, **67k**, **67r** et **68q** ont confirmé davantage les résultats des techniques spectroscopiques utilisées. Les données cristallographiques relatives aux structures de **67c**, **67d** et **68q** ont été déposées au Centre de données cristallographiques de Cambridge (CCDC) (**Figure 43**).

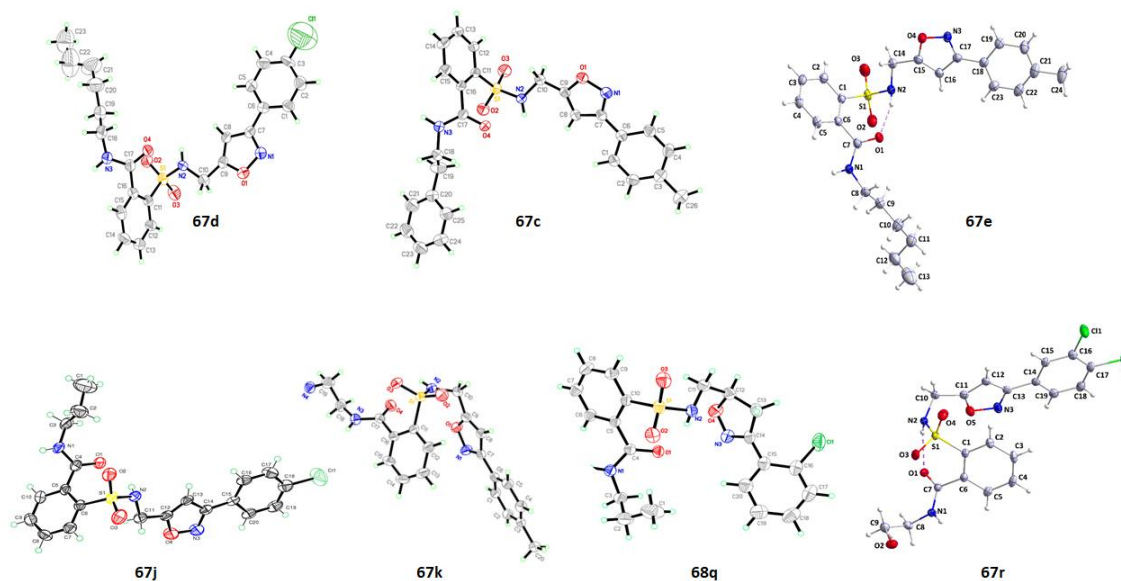


Figure 43. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits **67c**, **67d**, **67e**, **67j**, **67k**, **67r** et **68q**

II.5 Mécanisme réactionnel

Le cycle catalytique de la réaction à cinq composants de la saccharine **1**, du bromure de propargyle, du HONH_2 , HCl **62**, de l'aldéhyde aromatique **61a-j** et de l'amine primaire **66a-f** en isoxazoles / isoxazoline-sulfonamides secondaire **67a-r** et **68a-q**, en utilisant $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ comme précatalyseur, est proposé dans la figure 44. En effet, l'accélération remarquable et l'amélioration du rendement observées par la sonde ultrasonique utilisée peuvent s'expliquer par la coexistence simultanée des effets chimiques et mécaniques des ultrasons.^{270–273} Ces effets chimiques génèrent des radicaux libres ayant une forte tendance à réagir en raison de l'implosion des microbulles, et les effets mécaniques améliorent les milieux hétérogènes en raison des microjets formés lors de l'implosion cavitationnelle, qui peuvent jouer un rôle important dans la dispersion des solides.²⁷⁴ Cependant, la cavitation accélère beaucoup plus facilement le transport de masse entre les deux phases solide-liquide constitué par les réactifs **1**, **62**, **66**, **[I]**, et surtout le CaCO_3 produit *in situ* par réaction de carbonatation dans l'eau, qui est peu soluble dans les milieux aqueux.

D'après les résultats expérimentaux, nous constatons que l'étape 2 de l'oxydation/CD-1,3 est une étape cruciale dans les accélérations observées au cours de la progression du processus en *one-pot* tandem sous US. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 peut se dérouler selon un mécanisme concerté ou radicalaire.^{275–277} Selon les conditions de la réaction, CaCl_2 et/ou KCl peuvent libérer un atome de chlore électrophile (Cl^+) ou un radical chlore ($\text{Cl}^\cdot$) en présence d'oxone,²⁷⁸ favorisant ainsi deux approches mécanistiques concertées et/ou radicalaires plausibles de manière sélective. Avec l'effet direct de sonication favorisé par la sonotrode, des

intermédiaires radicaux ou ions radicaux sont plus susceptibles d'être générés dans l'eau.^{279–281} Par conséquent, l'aldoxime non isolé est ensuite converti en chlorure d'hydroxymoyle avec du CaCl_2 et/ou du KCl comme précatalyseur.²⁸² Le chlorure d'hydroxymoyle a été oxydé en oxyde de nitrile bi-radical instable,^{119,121,283} favorisé par l'effet chimique des ultrasons, suivi d'une réaction de CD-1,3 rapide avec l'intermédiaire [I] comme dipolarophile, pour produire l'intermédiaire correspondant [II] (voie A, **figure 44**).

Selon une approche similaire, un atome de chlore (Cl^+) a été généré à partir de CaCl_2 et/ou de KCl comme source de chlore. Ce processus peut résulter de l'effet physique (ou mécanique) des ultrasons, favorisant ainsi un processus ionique pour générer l'oxyde de nitrile. Cet oxyde de nitrile réagit avec l'alcyne ou l'alcène intermédiaire [I] pour donner l'intermédiaire correspondant [II] par une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (voie B, **figure 44**). La dernière étape du mécanisme est le clivage de la liaison N-C de l'intermédiaire [II] par les amines *N*-nucléophiles dans les deux voies. Compte tenu de tous ces éléments, nous avons proposé que le résultat mécanistique de cette réaction hétérogène puisse être expliqué par la compétition entre un mécanisme radicalaire (voie A, **figure 44**) et un mécanisme concerté (voie B, **figure 44**) au cours de la sonication.^{284,285}

La réaction ne produit qu'un seul régiosiomère d'isoxazoles/isoxazolines 3,5-disubstitué **67** et **68** dans les deux voies. Cette régiosélectivité élevée peut être expliquée par les interactions stériques qui empêchent la formation d'isoxazoles/isoxazolines substitués en C_4 , en faveur de la formation exclusive d'isoxazoles/isoxazolines substitués en C_5 .²⁸⁶ En effet, l'accélération observée dans cette réaction pourrait être attribuée aux effets synergiques de l'activation par ultrasons et de la capacité précatalytique du CaCl_2 .

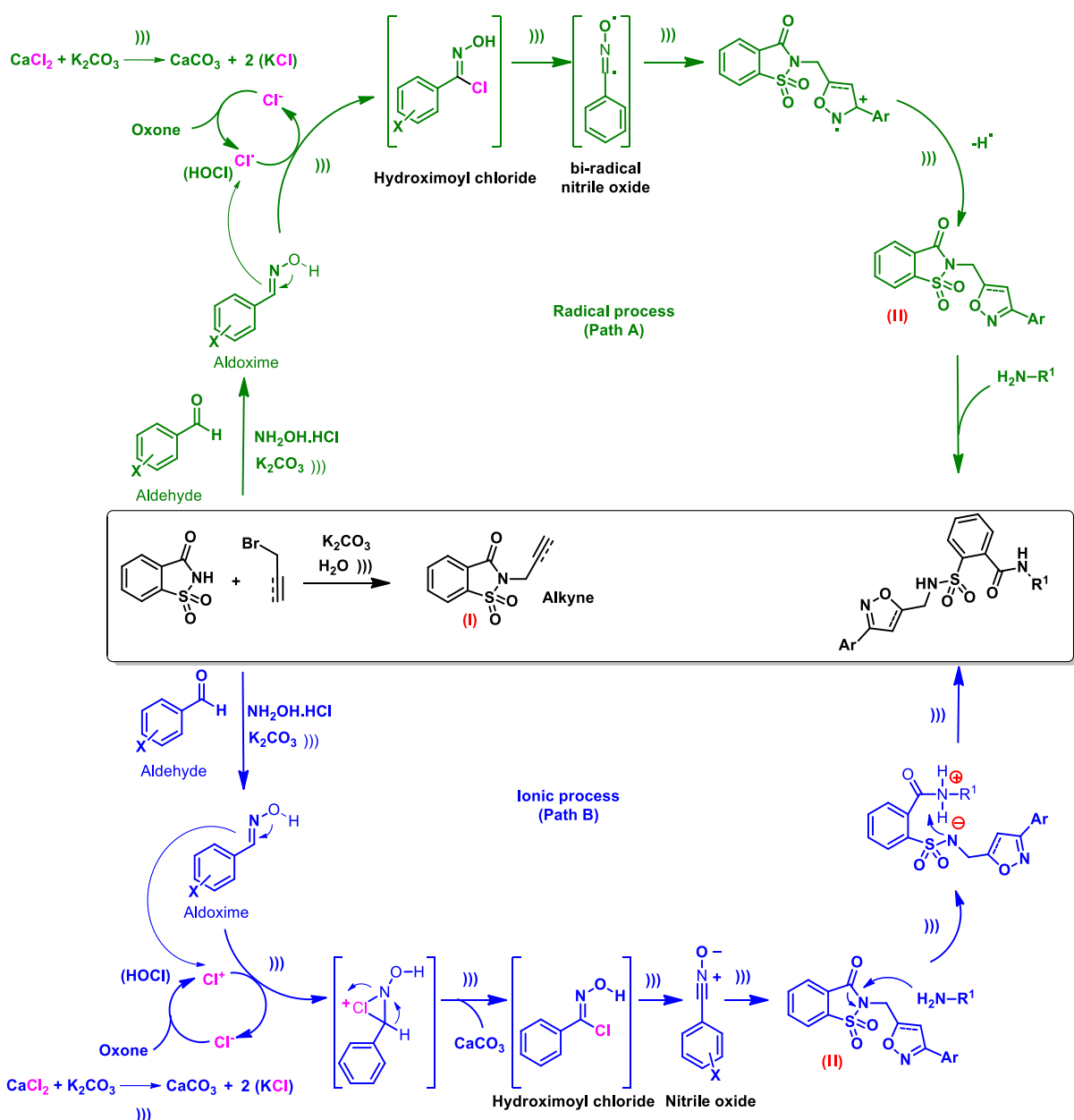


Figure 44. Mécanisme réactionnel proposé

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle méthodologie écologique pour la synthèse de dérivés isoxazoles/isoxazolines sulfonamides tertiaires et secondaires. Cette méthode implique des réactions *one-pot* réalisées en présence de $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ comme précatalyseur non toxique, dans de l'eau comme solvant à 25°C sous agitation ultrasonique. L'utilisation de la sonotrode comme source d'énergie alternative a permis d'augmenter considérablement la vitesse de la réaction par rapport aux méthodes d'agitation magnétique et

aux bains ultrasoniques, tout en améliorant le rendement de la synthèse. Nous avons également mis en place une stratégie verte efficace en termes de régiosélectivité et de rendement. Selon le mécanisme proposé, le carbonate de calcium peut être produit par un processus de solution aqueuse dans lequel le carbonate de potassium est ajouté au chlorure de calcium, produisant deux équivalents de chlorure de potassium qui se dissolvent dans l'eau et servent de source de chloration. Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité insecticide, les résultats étant présentés dans le chapitre V.

***Chapitre III. Synthèse de nouveaux dérivés
d'acylhydrazones isoxazoline-sulfonamides secondaire
en milieu aqueux***

I. Introduction

Le noyau *N*-acyl hydrazone (NAH) a été largement utilisé en chimie médicinale au cours des deux dernières décennies et a été identifié dans de nombreux composés principaux contre différentes cibles biologiques.²⁸⁷ Ils présentent une variété de propriétés pharmacologiques, notamment des activités antibactériennes,²⁸⁸ antifongiques,²⁸⁹ antivirales,²⁹⁰ anticancéreuses²⁹¹ et anti-inflammatoires.²⁹² Plusieurs médicaments commercialisés contiennent des motifs *N*-acylhydrazone, tels que le dantrolène, la nitrofurantoïne, la nitrofurazone et l'azumolène.²⁹³ Les *N*-acylhydrazones jouent un rôle précieux en tant qu'intermédiaire dans la synthèse de divers composés hétérocycliques tels que les pyrazoles, les pyridazines et les pyrazolines, qui présentent diverses activités biologiques.^{294–298} En effet, la combinaison de *N*-acyl hydrazone avec d'autres composés hétérocycliques permet d'obtenir de nouveaux composés ayant diverses propriétés biologiques et pharmacologiques (**Figure 45**).^{299–302}

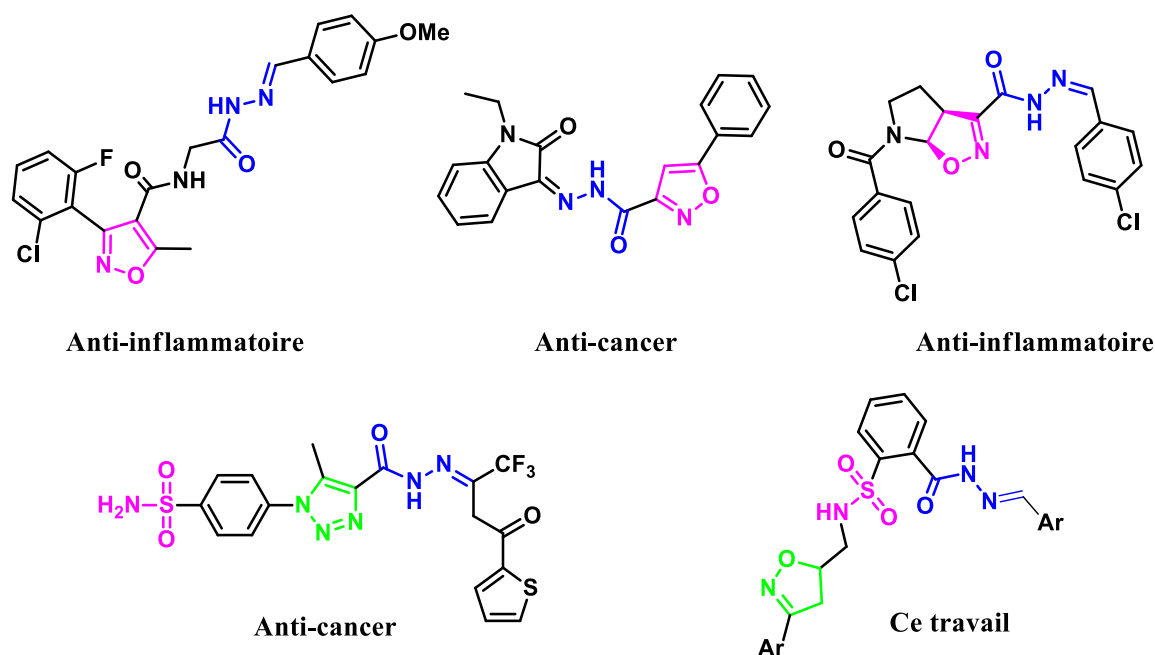


Figure 45. Molécules bioactives à base des *N*-acylhydrazones

Ce chapitre est une suite du précédent (§ II), rapportant la synthèse *one-pot* tandem à cinq composants à partir d'hydrazide-isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire **73a-j**, **74a-h**, faisant appel à la réaction d'ouverture par l'hydrazine **66g** suivie d'une condensation avec les aldéhydes **61a-j** donnant accès à une série d'acylhydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaires **75a-p**. La combinaison de ces trois classes de composés "acylhydrazone, sulfonamides et isoxazolines" au sein d'une seule molécule offre des opportunités uniques pour la conception de nouvelles entités chimiques dotées d'un large spectre d'activités biologiques (**Schéma 26**).

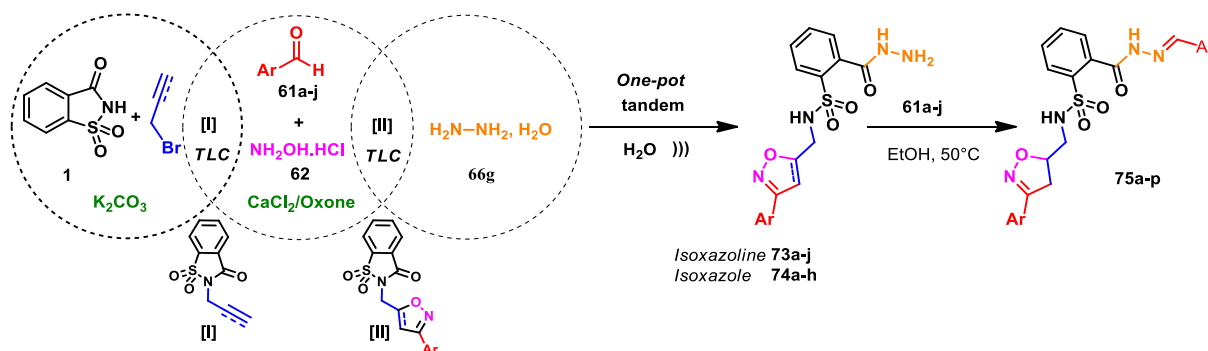


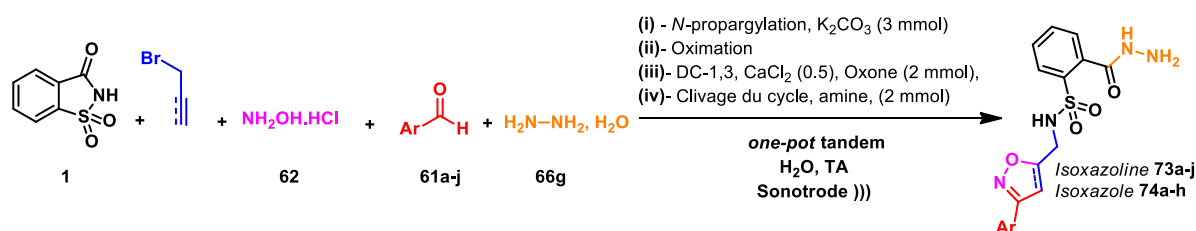
Schéma 26. Synthèse de nouvelles molécules hybrides d'hydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaire.

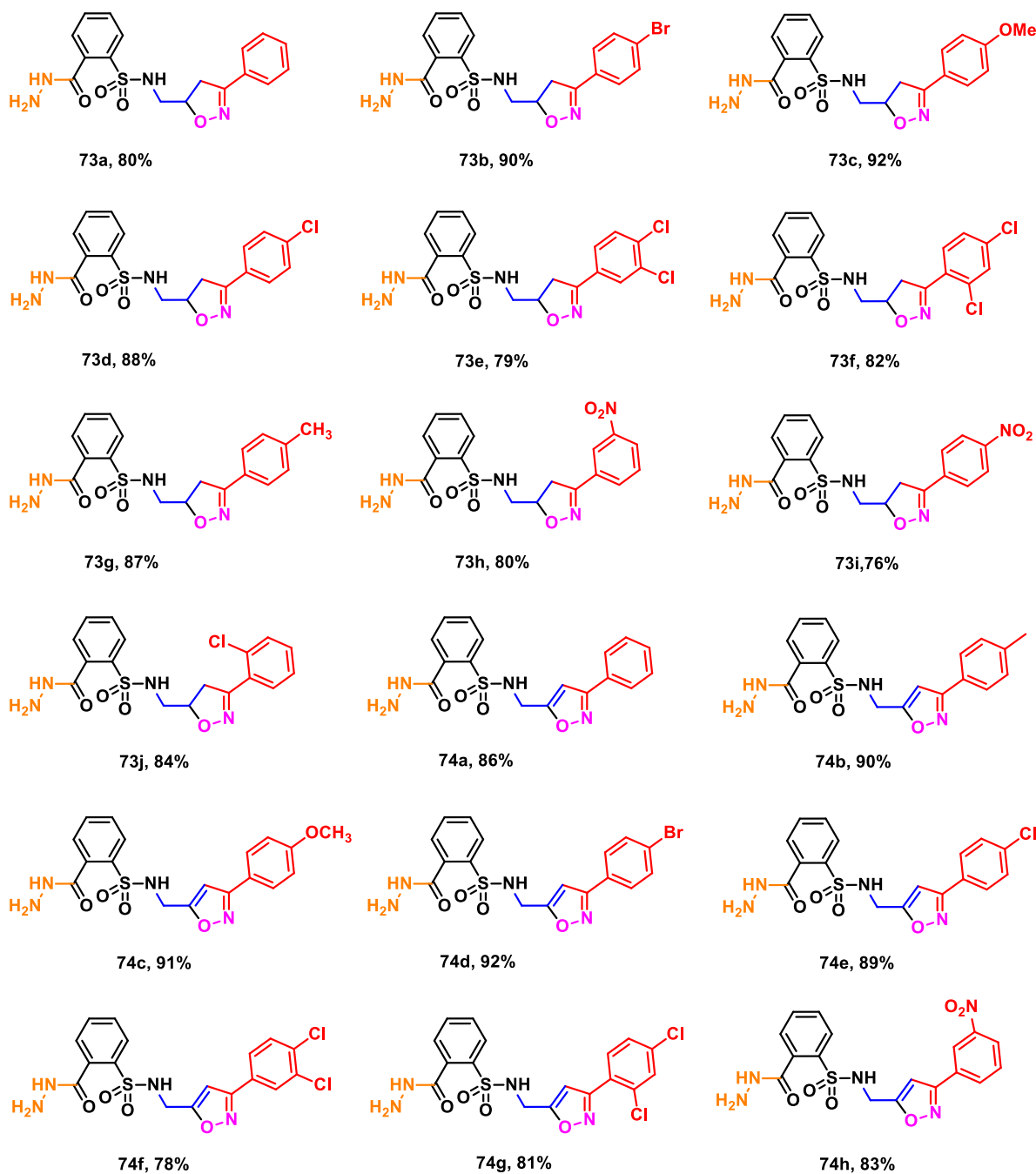
II. Stratégie de synthèse de nouvelles molécules hybrides d'acylhydrazone-isoxazolines sulfonamides secondaires.

II.1 Synthèse *one-pot tandem* d'hydrazide-isoxazole / isoxazoline-sulfonamides secondaire dans l'eau

Nous avons préparé une série d'hydrazide-isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire **73a-j**, **74a-h** via la méthode conçue précédemment qui consiste à faire réagir en *one-pot tandem* à partir de la saccharine **1**, bromure de propargyle ou d'allyle, les aldéhydes aromatiques **61a-j**, chlorhydrate d'hydroxylamine **62** et l'hydrazine monohydraté ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$, H_2O) **66g** en présence de $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ /oxone avec un rapport molaire de 0,5/3/2 sous cavitation ultrasonique. Le mélange réactionnel a été mis par sonication pendant 18 min à température ambiante. Tous les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10. Nouvelles molécules de synthèse d'hybrides d'hydrazide-isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire





Toutes les réactions en "one-pot" se sont déroulées sans aucun problème à température ambiante, et les produits obtenus **73a-j**, **74a-h** ont été isolés avec de meilleurs rendements allant de 76 à 92 %. Les structures des composés synthétisés **73a-j**, **74a-h** ont été déterminées à l'aide d'analyse des spectres IR, RMN¹³C, ¹H et ESI-MS. La régiosélectivité a été confirmée par analyse des spectres RMN-2D homonucléaire COSY (¹H-¹H) et hétéronucléaire HMQC (¹H-¹³C), et aussi par diffraction aux rayons X de composé isolé sous forme de monocristal **74a**.

Les données des spectres RMN ^1H et ^{13}C sont discutées pour le produit *N*-((3-(4-chlorophényl)-isoxazolin-5-yl)méthyl)-2-(hydrazinecarbonyl) benzensulfonamide **73d** choisi comme composé modèle (**Figure 46**). Le spectre RMN ^1H montre un multiplet centré à 4,76 ppm correspondant au centre stéréogène du cycle isoxazolinique H₅. La valeur du déplacement chimique est en accord avec le proton H₅ du régioisomère 3,5-disubstitué.^{117,303,304} Les deux hydrogènes diastéréotopiques du cycle isoxazolinique (C₄H_AH_B) adjacents au centre stéréogénique apparaissent sous forme de deux doublets dédoublés à 3,15 ppm (dd, $J = 17,2, 7,1$ Hz, 1H_A) et 3,42 ppm (dd, $J = 17,1, 10,8$ Hz, 1H_B). Il présente également un multiplet entre 3,07 et 2,94 ppm pour les deux protons méthylène (N-CH₂), ainsi qu'un singulet à 4,53 ppm (d, $J = 5,9$ Hz), correspondant au (-NH₂) de l'hydrazide. Le composé présente également un triplet pour le NH du sulfonamide et un singulet pour le NH de l'hydrazide à 7,31 et 9,85 ppm, respectivement, tandis que d'autres signaux entre 7,45 et 7,87 ppm attribuables aux différents protons aromatiques présentés avec leurs constantes de couplage J (**Figure 47**). En outre, la RMN ^{13}C de **73d** présente des signaux caractéristiques à 37,6 ppm (CH₂isoxazolinique), 46,2 ppm (N-CH₂), 80,0 ppm (C₅H_{isoxazolinique}), 156,4 ppm (C=N), 167,7 (C=O), 138,0, 135,2, 134,6, 133,3, 130,8, 130,1, 129,4 (2C), 129,1, 128,9 (2C), 128,6, et attribuables aux carbones aromatiques (**Figure 48**).

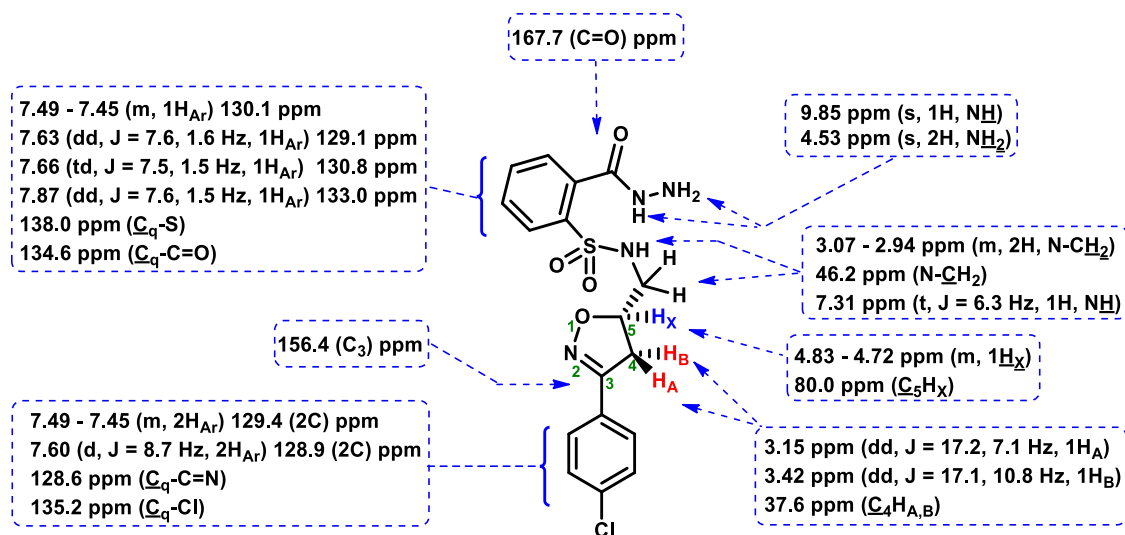


Figure 46. Caractéristiques spectroscopiques RMN ^{13}C et ^1H du produit **73d**

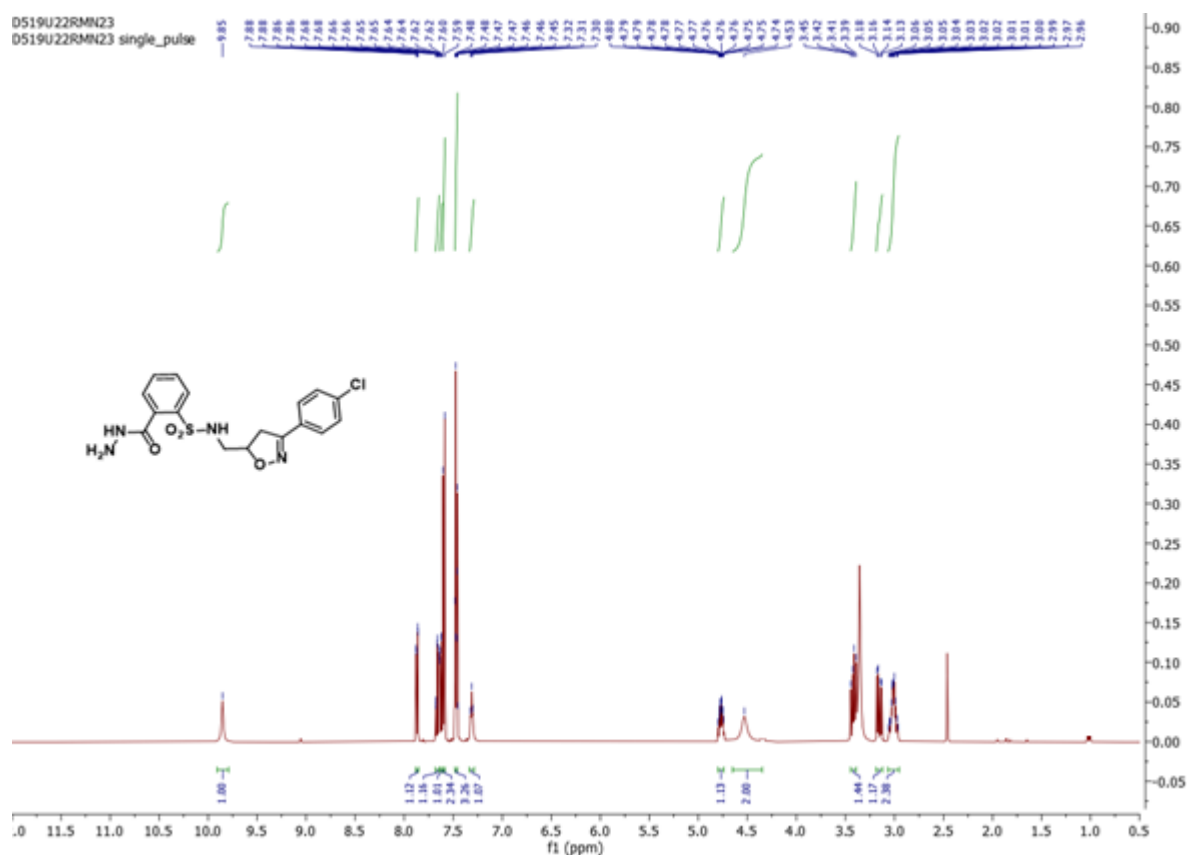


Figure 47. Spectre RMN ^1H du composé 73d

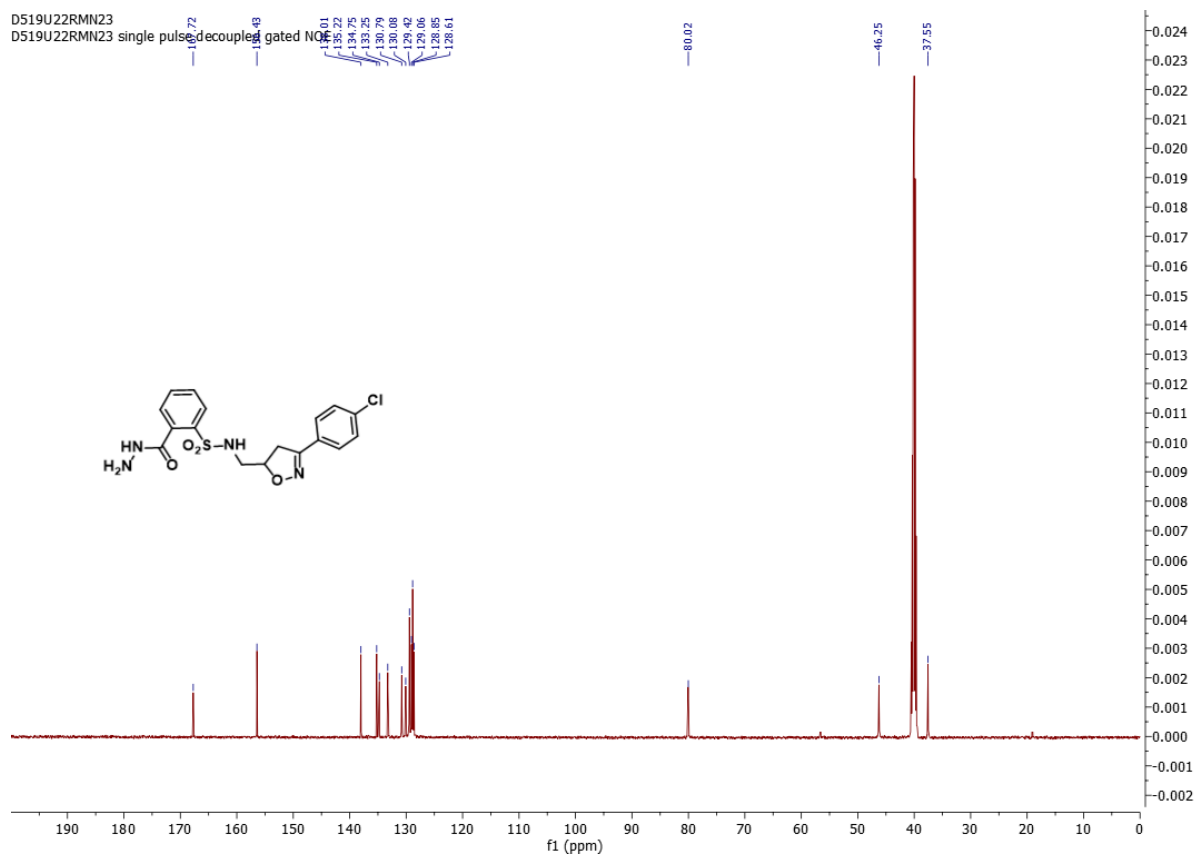


Figure 48. Spectre RMN ^{13}C du composé 73d

L'attribution des différents signaux des spectres RMN 1D (^{13}C , ^1H) a été confirmée par la RMN 2D HMQC et COSY. Le spectre RMN 2D homonucléaire COSY (^1H - ^1H) (Figure 49) montre une bonne corrélation entre les protons méthine (C_5H) et méthylène ($\text{CH}_\text{A}, \text{H}_\text{B}$) du cycle isoxazolinique. De même, la corrélation entre les protons méthylène (N-CH_2) et le NH sulfonamidique et le proton méthine (C_5H). De plus, nous observons que les deux protons méthylène du cycle isoxazolinique résonnent à 3,15 et 3,43 ppm en corrélation avec le même signal à 38 ppm attribué au carbone (C_4) sur le spectre RMN 2D hétéronucléaire (^1H - ^{13}C) du composé **73d** (Figure 50).

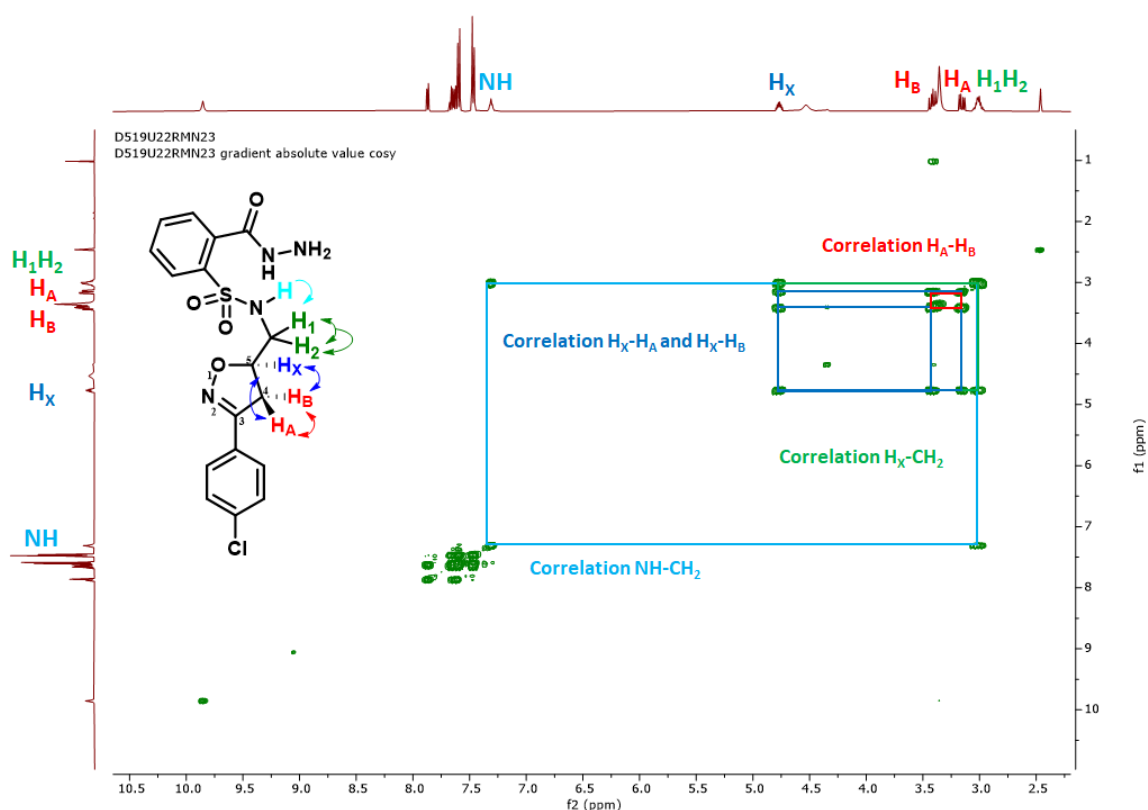


Figure 49. Spectre RMN-2D Homonucléaire COSY {corrélation ^1H - ^1H } du composé **73d**

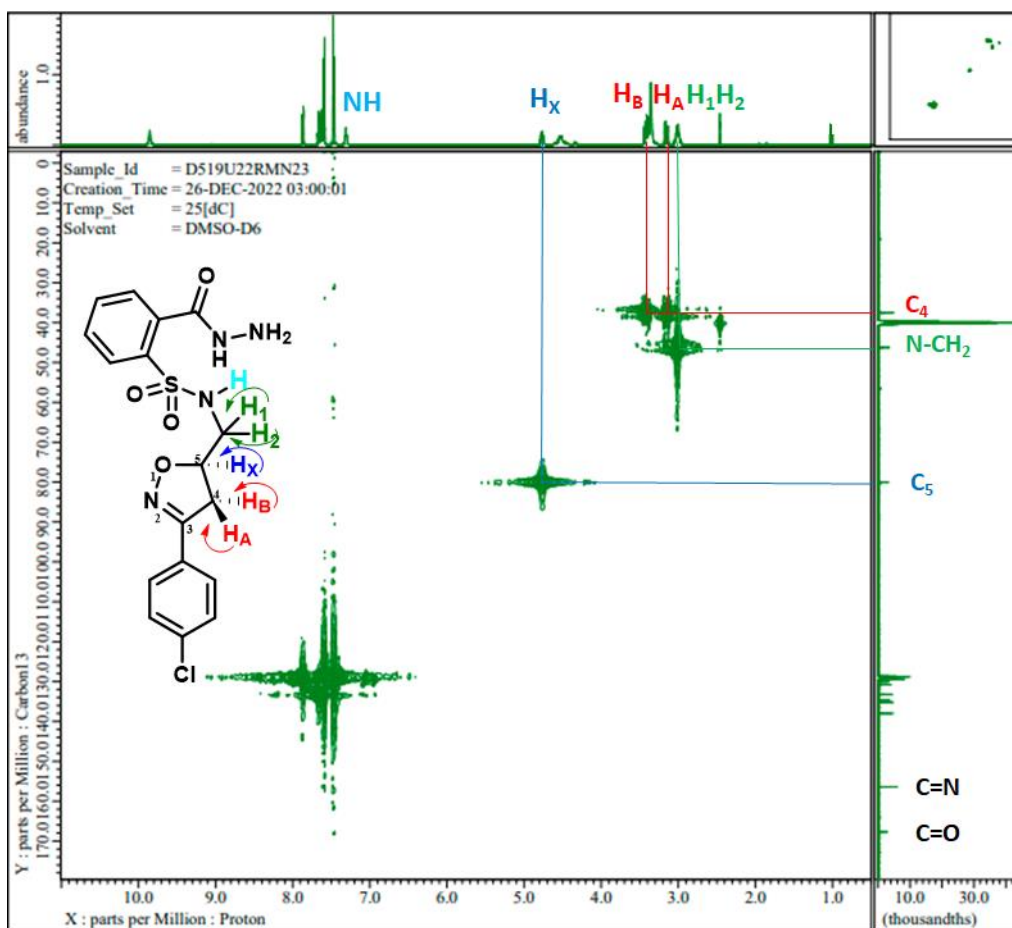


Figure 50. Spectre RMN-2D Hétéroucléaire HMQC {corrélation ^1H – ^{13}C } du composé **73d**

Les résultats de la cristallographie par diffraction aux rayons X sur de nouveaux monocristaux des produits **73f** et **74a** ont permis de confirmer de manière approfondie les résultats obtenus par les techniques spectroscopiques utilisées. Les données cristallographiques relatives aux structures de **73f** et **74a** ont été déposées au Centre de données cristallographiques de Cambridge (CCDC) (**Figure 51**).

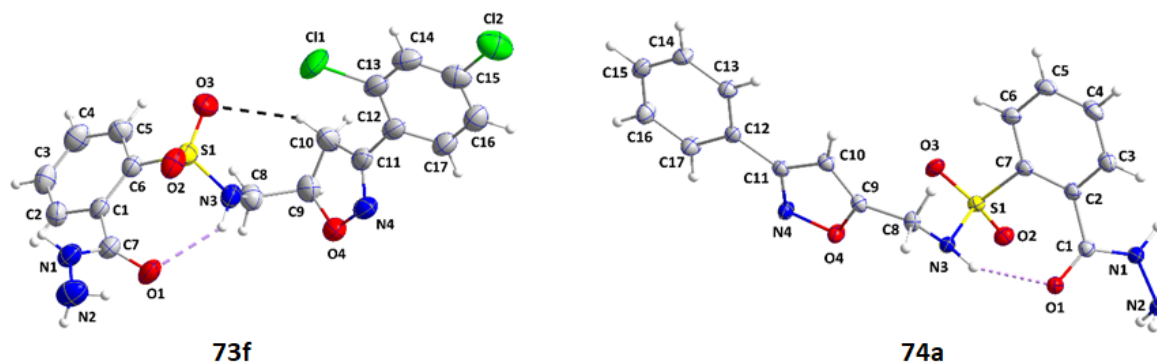


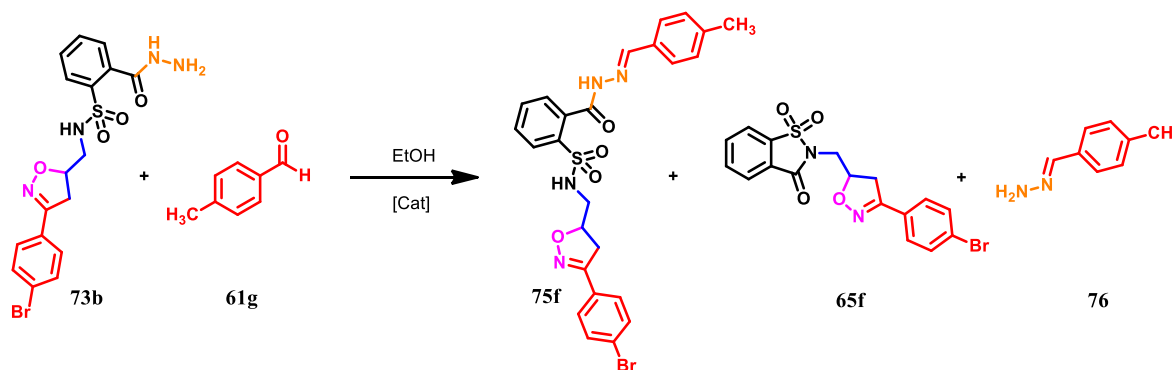
Figure 51. ORTEP des nouveaux monocristaux des produits **73f** et **74a**

II.2 Mise au point d'une réaction modèle pour la synthèse d'acylhydrazones-isoxazolines-sulfonamides secondaire

Dans cette partie de notre travail de thèse, nous avons entrepris la synthèse de nouvelles molécules combinant les acylhydrazones, les isoxazolines et les sulfonamides, dans le but de développer des composés à activités biologiquement améliorées. La synthèse des acylhydrazones repose généralement sur la condensation d'un composé carbonyle avec une hydrazide. Cette réaction présente un intérêt majeur en raison de sa simplicité, de sa diversité structurale et de sa large gamme d'applications dans différents domaines de la chimie.

Dans notre étude, nous nous sommes concentrés sur l'optimisation des conditions de réaction pour la condensation des benzaldéhydes **61a-j** avec les hydrazide isoxazoline-sulfonamides **73a-j**, afin de trouver les conditions les plus simples et efficaces possibles. Nous avons choisi la réaction modèle illustrée ci-dessous pour mener à bien cette optimisation et déterminer les conditions les plus appropriées (**Tableau 11**).

Tableau 11. Optimisation de la synthèse du composé **75f** via la réaction de condensation



Entrée ^a	Catalyseur	t(h)	T (°C)	Rdts (%) ^c		
				75f	65f	76
1	-	12	25		nr	
2	CH ₃ COOH	12	25		nr	
3	CH ₃ COOH	2.5	80	--	65	20
4	-	3	80		70	25
5	-	4	60	70	trace	trace
6 ^b	-	4.5	50	88	--	--

7	CH ₃ COOH	5	50	50	30	20
---	----------------------	---	----	----	----	----

^a Acylhydrazide **73b** (1mmol), 4 methylbenzaldehyde **61g** (1mmol) dans 10 mL d'EtOH, ^b Réaction à 50°C, ^c Rendement du produits purs isolés

La première expérience a été menée en utilisant la *N*-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-2-(hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide **73b** (1 mmol) avec le 4 methylbenzaldehyde **61g** (1 mmol) dans l'éthanol à température ambiante pendant 12h sous agitation. La réaction n'a pas eu lieu même en présence du catalyseur CH₃COOH (1% mmol) (entrées 1 et 2).

Nous avons ensuite réalisé la même réaction à reflux de l'éthanol en présence et en absence du CH₃COOH (1% mmol) comme catalyseur acide, et à notre grande surprise, nous avons observé la formation de deux produits, **65f** et **76**, cependant, aucun d'entre eux ne correspondait au produit désiré **75f** (entrées 3 et 4). Par ailleurs, la réaction effectuée sans catalyseur à 60°C, nous avons réussi d'obtenir le produit **75f** avec un rendement de 70%, accompagné de traces des composés **65f** et **76** (entrée 5). La meilleure sélectivité a été obtenue à 50°C pendant 4.5h pour donner le produit **75f** avec un rendement de 88% (entrée 6). L'utilisation du catalyseur CH₃COOH dans les mêmes conditions à 50°C a donné un mélange de produits **75f**, **65f** et **76** (entrée 7).

Ces résultats mettent en évidence l'impact significatif du catalyseur acide CH₃COOH ainsi que la température sur le déroulement de la réaction.

Le suivi par CCM nous a permis d'observer qu'à 50°C, seul le produit **75f** est formé. En revanche, lorsque la température a été augmentée à 80°C, le produit **75f** se transforme en **65f** et **76**. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé une réaction en faisant réagir le produit isolé **75f** sous reflux d'éthanol, en présence ou en absence du catalyseur (CH₃COOH). Dans les deux cas, nous avons observé la formation des produits **65f** et **76** à partir du produit **75f**. Toutefois, il est important de noter que le produit **75f** se révèle extrêmement stable à 50°C comme température modérée et ne subit aucune transformation à cette température (**Schéma 27**).

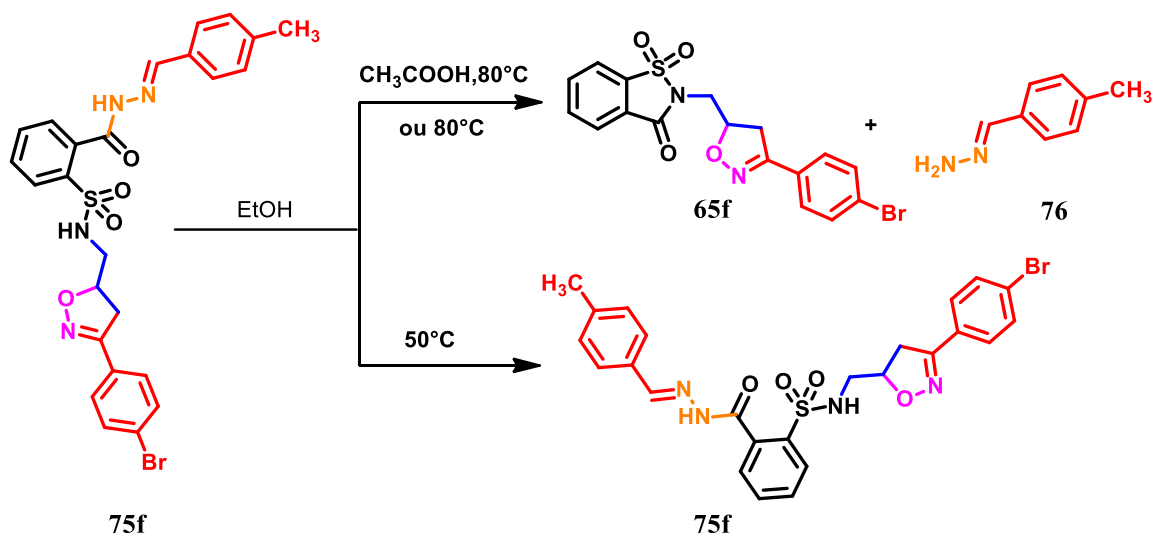
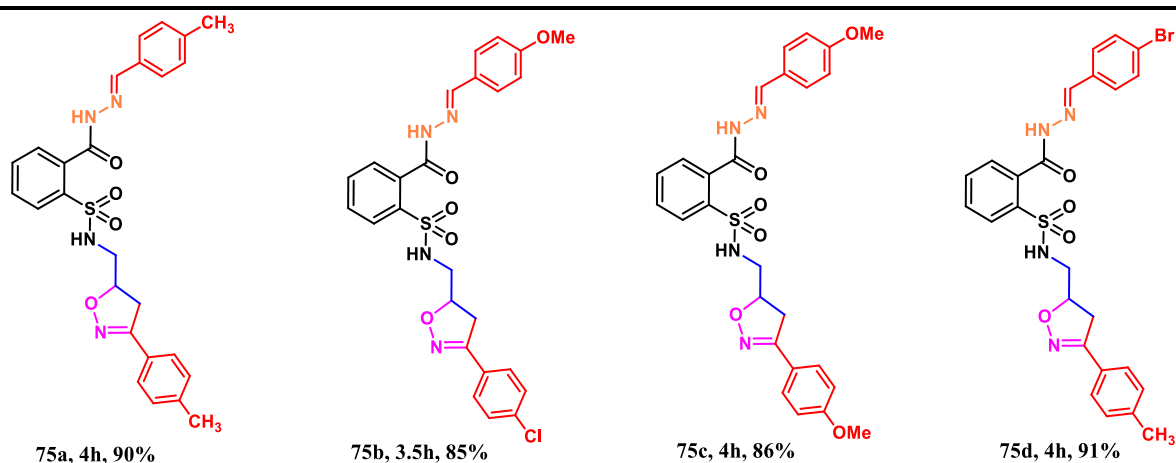
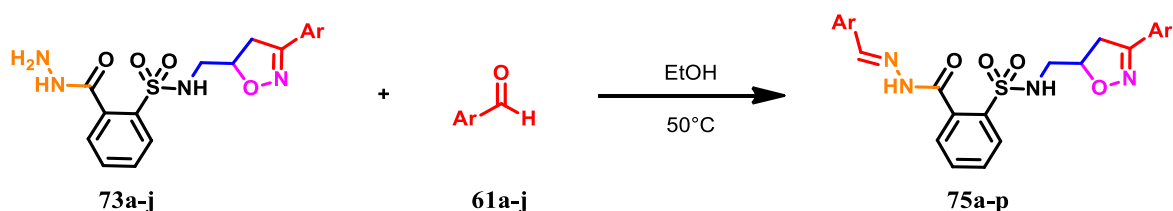


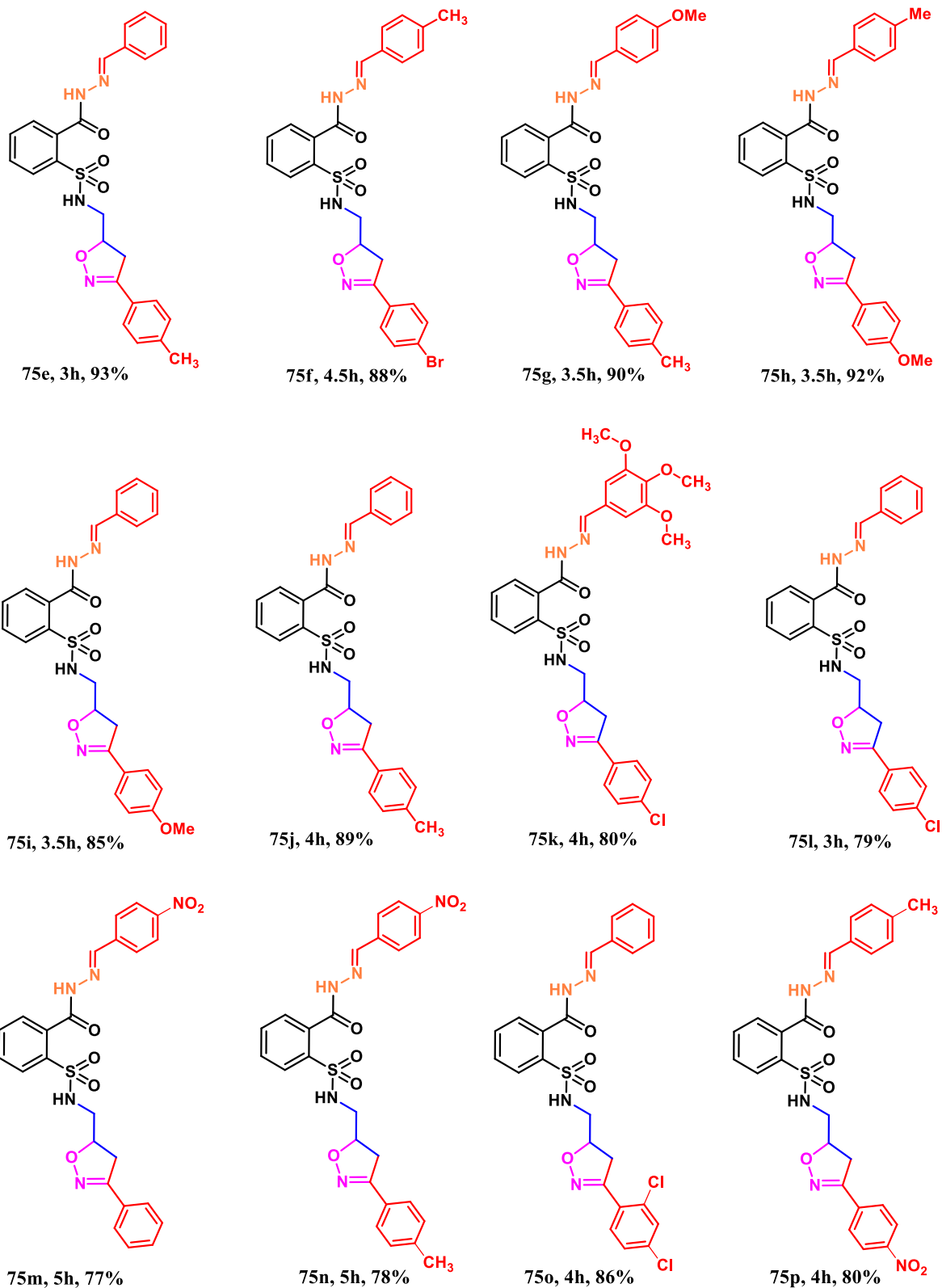
Schéma 27. L'effet de la température et du catalyseur sur la synthèse d'acylhydrazone –isoxazolines sulfonamides secondaire

II.3 Extension de la chimiothèque des dérivés de l'acylhydrazone 75a-p

Après avoir identifié les conditions optimales pour la synthèse d'acylhydrazone **75f** à partir du benzènesulfonamide **73b** avec le 4-méthylbenzaldéhyde **61g**, nous avons appliqué ce processus à d'autres aldéhydes **61a-j** et à des hydrazide-isoxazolines-sulfonamides secondaires **73a-b** dans l'éthanol à 50°C. Tous les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12. Synthèse de nouvelles molécules d'acylhydrazones-isoxazolines-sulfonamides secondaire **75a-p** dans EtOH à 50°C





Toutes les réactions sont déroulées pendant 3 à 5h de chauffage à 50°C, et les produits **75a-p** ont été isolés avec des rendements variant de 77 à 93 %. Les aldéhydes **61a-j** comportant des groupes fonctionnels donneurs ou attracteurs d'électrons ont été tolérés avec succès. Les

structures de tous les composés synthétisés **75a-p** ont été entièrement déterminées grâce à des analyses RMN ^{13}C et ^1H , ainsi qu'à l'ESI-MS.

L'analyse des spectres RMN de l'ensemble de la chimiothèque **75a-p** a révélé la présence de petits signaux supplémentaires aux pics principaux, ce qui pourrait entraîner des interprétations trompeuses. De plus, les spectres ESI-MS ont montré des pics d'ions quasi-moléculaires correspondant aux acylhydrazones attendues, confirmant ainsi leur poids moléculaire. Ces résultats suggèrent la présence de différentes formes d'acylhydrazones. En raison de la rotation restreinte autour de la liaison imine ($\text{C}=\text{N}$) et du caractère de double liaison partielle de la liaison hydrazide, quatre isomères distincts peuvent être observés : E, s-cis; E, s-trans; Z, s-cis; et Z, s-trans (**Figure 52**). Ces isomères se différencient par leur géométrie, à la fois en termes de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ (E/Z) et des rotamères s-cis/s-trans par rapport à l'hydrazide d'acyle $\text{N}-\text{C}(\text{O})$ ³⁰⁵

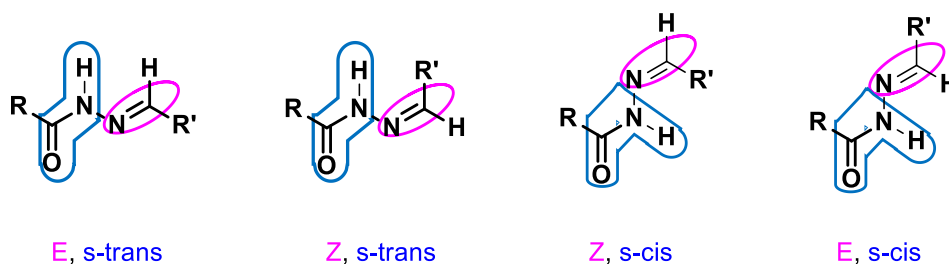


Figure 52. Les quatre formes isomériques possibles pour les N-acylhydrazones

Plusieurs études ont révélé également que les N-acylhydrazones synthétisés à partir d'aldéhyde aromatique sont essentiellement planaires et existent entièrement sous la forme d'une conformation géométrique (E) autour de la liaison $\text{C}=\text{N}$ en raison de l'encombrement stérique sur la liaison imine.³⁰⁶ Les spectres RMN (^1H et ^{13}C) de notre acylhydrazones **75a-p** ont également donné deux ensembles de signaux de résonance qui ont confirmé l'existence de deux isomères conformationnels dans le $\text{DMSO}-d_6$ (E, s-cis et E, s-trans) et, en accord avec la littérature, l'isomère prédominant a été attribué au diastéréoisomère stable E, s-cis.³⁰⁵ Par conséquent, nous avons écarté la formation des diastéréoisomères Z, s-cis et Z, s-trans, relativement instable par l'existence du gêne stérique autour de la liaison $\text{C}=\text{N}$.

Par exemple, le spectre RMN ^1H du composé **75f** (**Figure 53**), pris dans le $\text{DMSO}-d_6$, révèle trois paires de singulets caractéristiques, à 11.99 (58%) et 11.88 (38%) ppm pour le proton du groupement $\text{N}=\text{CH}$, 8.25 (64%) et 8.00 (38%) ppm, pour le proton CONH , ainsi qu'une autre paire à 2.36 (63%) et 2.22 (27%) ppm pour les protons CH_3 . Le composé présente également un multiplet centré à 4.81 (63%) et 4.65 (37%) ppm correspondant au centre stéréogène du

cycle isoxazolinique H_5 , alors que les deux hydrogènes CH_2 du cycle isoxazolinique apparaissent sous forme de multiplet entre 2.81 et 3.31 ppm. D'autres signaux entre 7,98 et 7,06 ppm attribuables aux différents protons aromatiques. Par ailleurs, la RMN¹³C de **75f** présente des signaux caractéristiques à 169.42 (C=O), 163.61 (C=N_{isoxazolinique}), 155.42 et 155.17 (N=CH), 79.02 et 78.99 (C₅H_{isoxazolinique}), 36.46 et 36.25 (CH₂_{isoxazolinique}), 44.98 et 44.89 (N-CH₂), 20.51 et 20.38 (CH₃), 147.73, 143.09, 139.65, 138.98, 137.38, 136.42, 135.11, 133.82, 132.15, 131.46, 131.24, 131.23, 130.76, 130.69, 129.97, 128.95, 128.90, 128.81, 128.75, 128.03, 127.98, 127.91, 127.87, 127.84, 127.29, 126.67, 126.04, 122.85, 122.82 et attribuables aux carbones aromatiques (**Figure 54**).

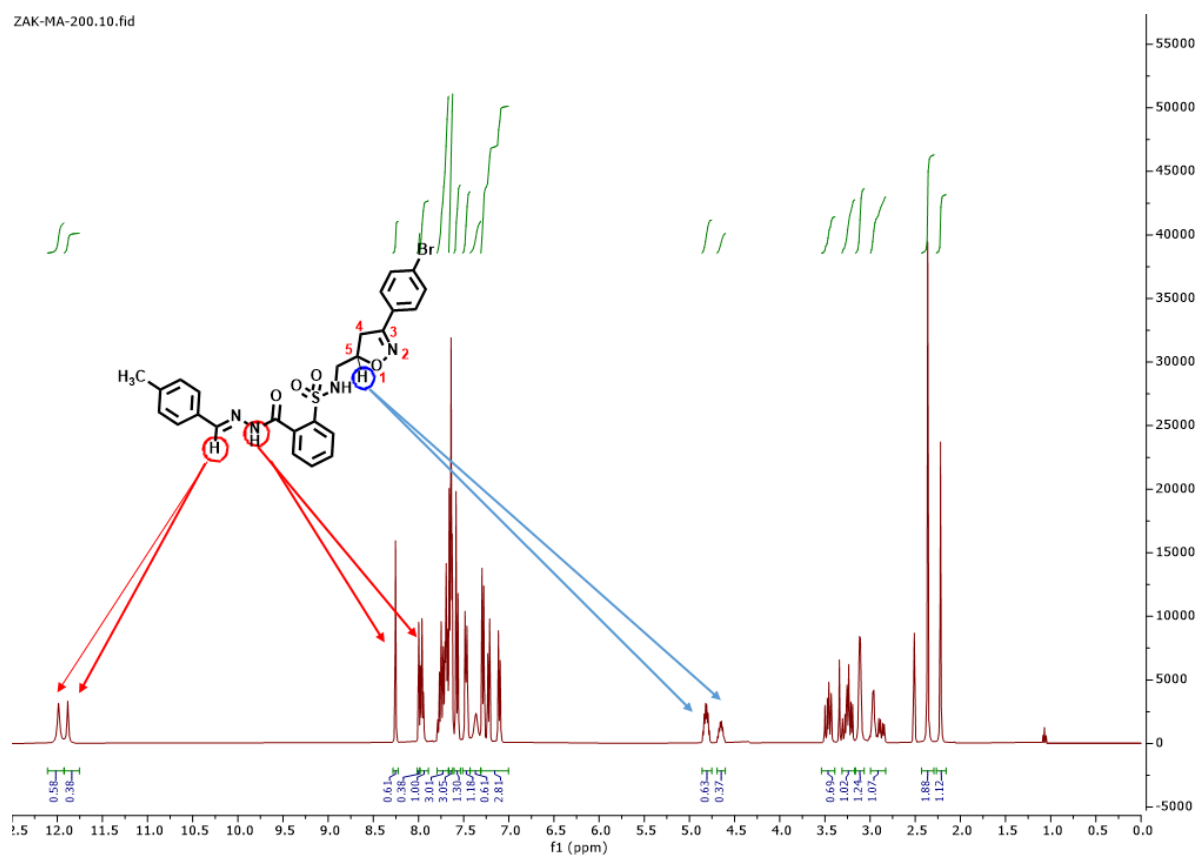


Figure 53. Spectre RMN 1H du composé **75f**

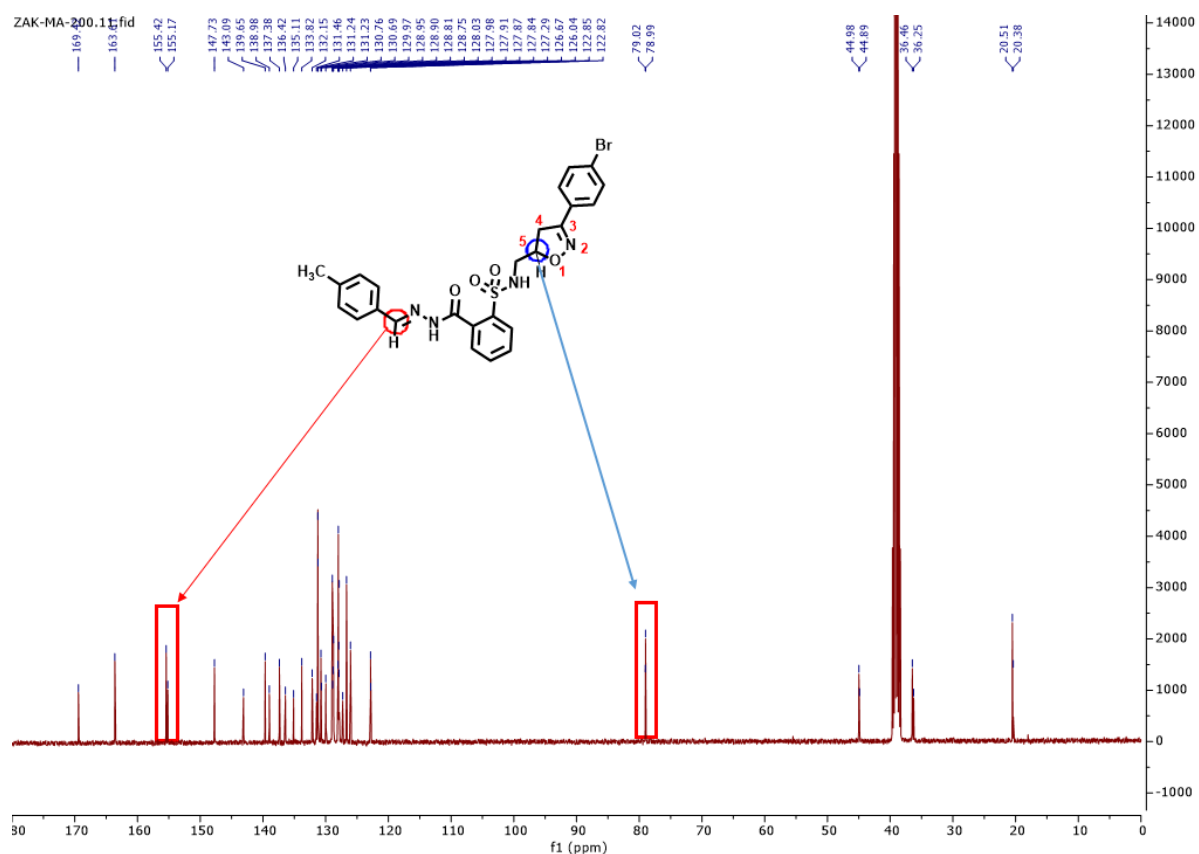


Figure 54. Spectre RMN 13C du composé **75f**

La structure du produit **75f** a été confirmée davantage par spectrométrie de masse, où le spectre révèle un pic moléculaire à 557.1 correspondant à la masse moléculaire $[M+H]^+$ (**Figure 55**).

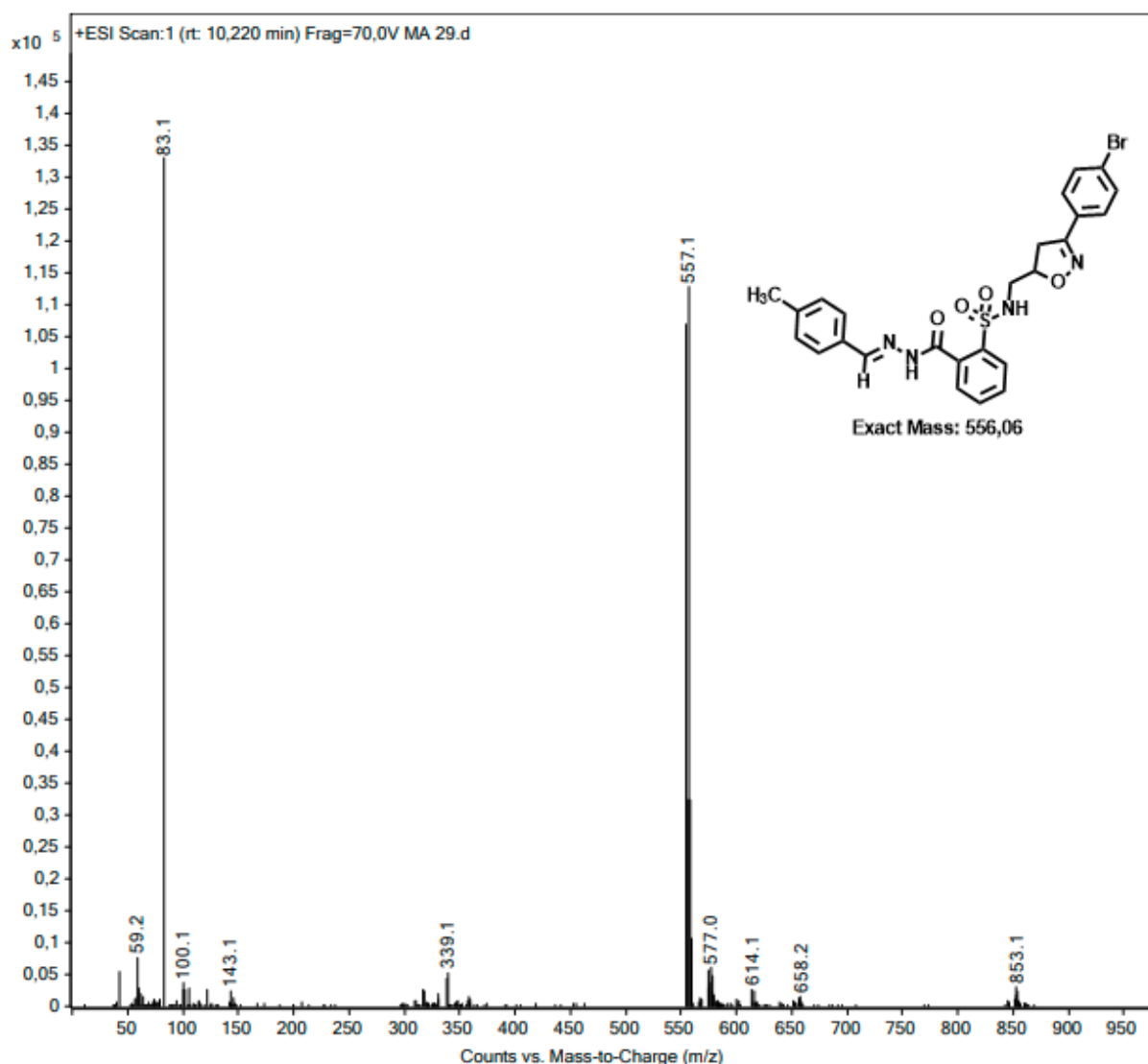


Figure 55. Spectre ESI-MS du composé 75f

II.4 Mécanisme réactionnel proposé

La Figure 56 ci-dessous présente le mécanisme proposé pour la réaction de condensation des acylhydrazides **73** avec les aldéhydes **61**. Le mécanisme débute par la protonation de l'aldéhyde à 80°C, formant ainsi son acide conjugué (voie A). Ensuite, la polarité élevée du groupe carbonyle favorise l'attaque des acylhydrazones **73**, conduisant à la formation de l'intermédiaire [I]. Ce dernier subit une déshydratation, formant ainsi les acylhydrazones **75** après déprotonation. À une température élevée de 80°C, les acylhydrazones **75** subissent une cyclisation intramoléculaire par l'attaque de l'azote sulfonamidique sur le carbonyle, ce qui entraîne la formation d'isoxazoline-saccharine **65** et de benzylidène hydrazine **76**. Cependant, à 50°C et sans catalyseur acide (voie B), l'acylhydrazone stable se forme après la déshydratation de l'intermédiaire [II].

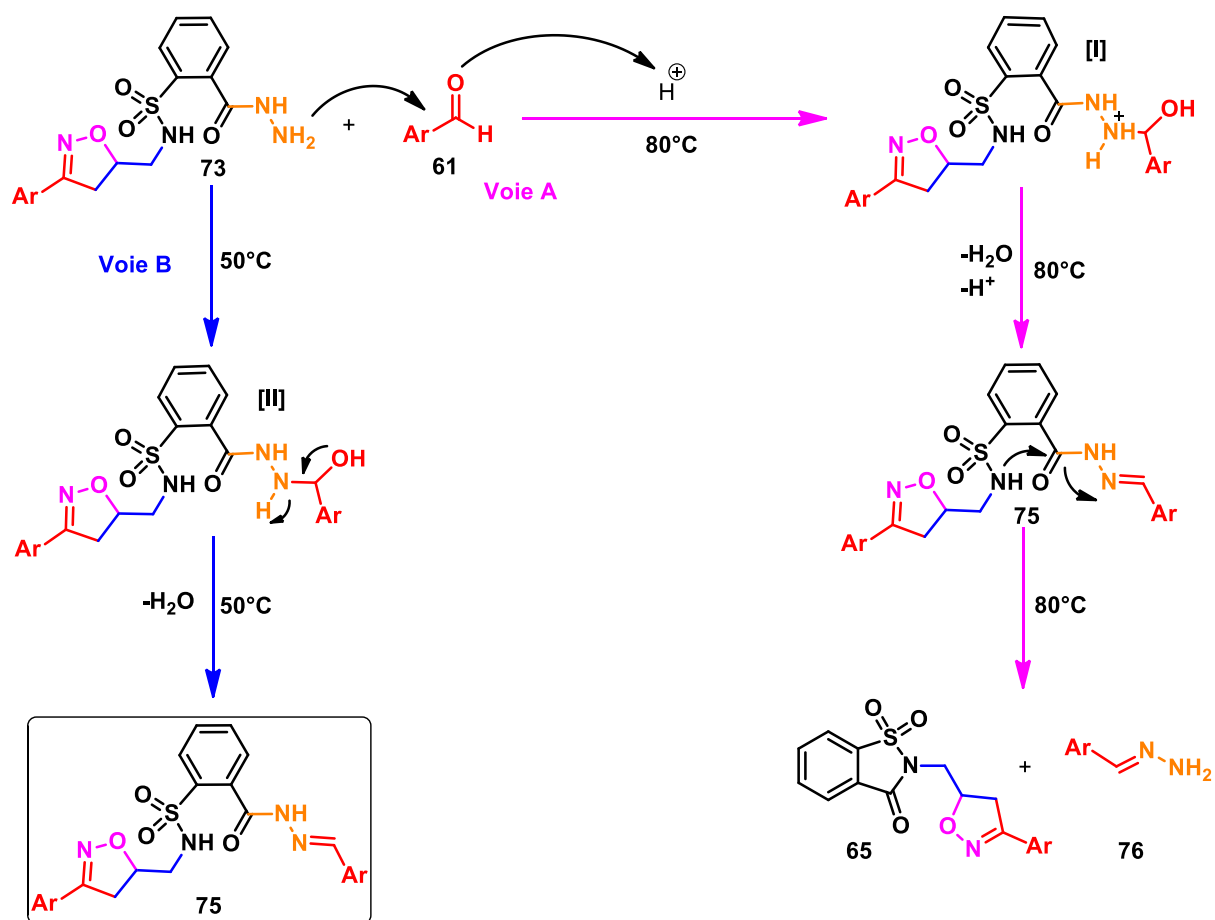


Figure 56. Mécanisme proposé pour la synthèse d'acylhydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaires **75a-p**

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté la synthèse d'une nouvelle chimiothèque d'acylhydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaires **75a-p**, en se basant sur les résultats et les avancées présentés dans le chapitre précédant. En premier lieu, nous avons développé la synthèse d'une grande chimiothèque en utilisant une réaction *one-pot* tandem à cinq composants d'acylhydrazide-isoxazoles/isoxazolines-sulfonamides secondaires **73a-j**, **74a-h** dans l'eau à 25°C sous activation ultrasonique. Cette approche a permis d'élargir considérablement la diversité des composés disponibles dans la chimiothèque. Ces derniers ont été évalués pour leur activité antibactérienne, les résultats étant présentés dans le chapitre V.

En second lieu, nous avons réalisé la synthèse d'une nouvelle série d'acylhydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaires **75a-p**, par condensation d'acylhydrazides **73a-j** avec les aldéhydes **61a-J** dans EtOH à 50°C avec un rendement (77-93%). Cette étape a permis de générer une chimiothèque de composés variés, qui pourrait servir de base pour la découverte de nouvelles molécules aux propriétés biologiques intéressantes.

***Chapitre IV. Synthèse sélective à l'échelle du gramme,
de nouveaux 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole
sulfonamides secondaires catalysée par l'Ag (I) via une
réaction one-pot à quatre composants dans l'eau sous
irradiation micro-ondes***

I. Introduction

Les sulfonamides à base de 1,2,3-triazole sont largement étudiés en chimie organique et médicinale en raison de leurs propriétés bioactives.^{307–311} Leurs synthèses et caractérisations ont ouvert la voie à l'exploration de leurs activités biologiques, en ciblant des enzymes et des récepteurs spécifiques. Ces composés présentent diverses activités biologiques telles que, antimicrobienne, antiproliférative et inhibition de l'anhydrase carbonique, en plus de leur potentiel en tant qu'agents antitumoraux et anticancéreux. La combinaison des motifs 1,2,3-triazole et sulfonamide confère à ces composés une polyvalence et une réactivité recherchées dans la conception de nouveaux candidats médicaments.^{312–317} La figure 57 présente des exemples de molécules bioactives contenant à la fois des unités de 1,2,3-triazole et de sulfonamide.^{318–320}

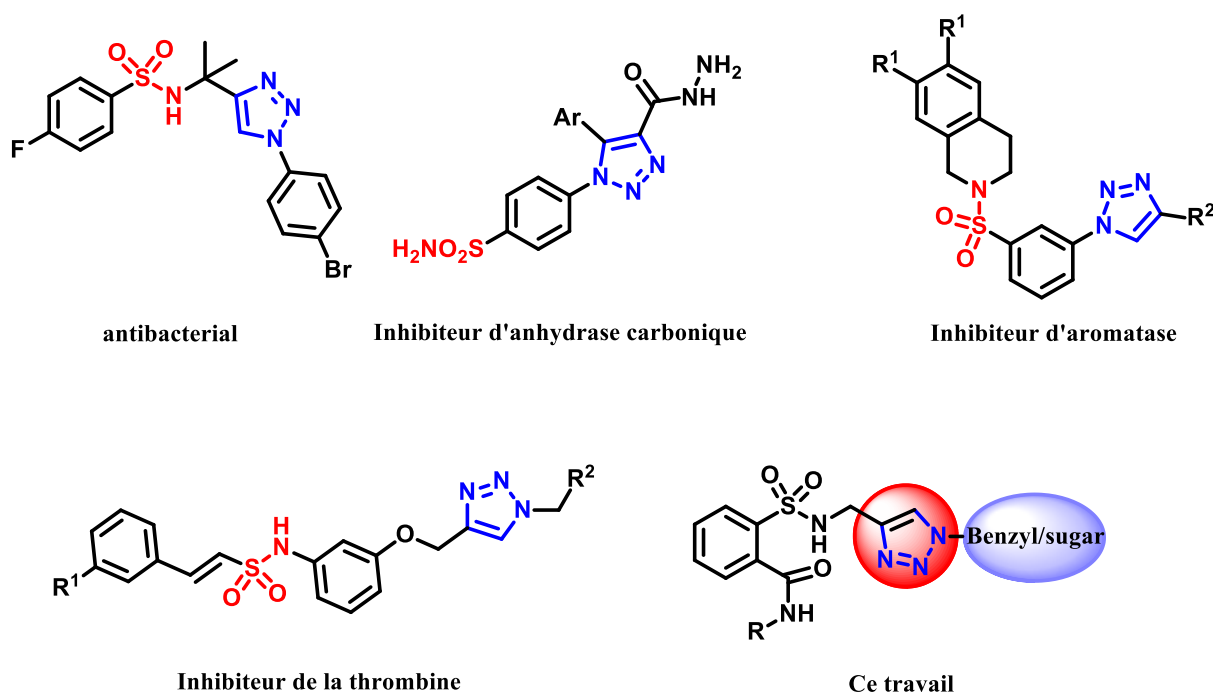


Figure 57. Molécules bioactives à base de 1,2,3-triazole-sulfonamides

La synthèse efficace de nouvelles molécules contenant à la fois les pharmacophores 1,2,3-triazole et sulfonamide représente actuellement un défi de recherche majeur.^{321,322} Les méthodes traditionnelles de synthèse de ces composés impliquent généralement des réactions de sulfonylation utilisant des chlorures de sulfonyle et des amines dans des conditions sévères.^{323–325} Par conséquent, il est essentiel de développer une nouvelle voie sélective pour la synthèse des sulfonamides combinés au 1,2,3-triazole, qui soit à la fois plus facile et plus respectueuse de l'environnement.

Les méthodes AgAAC et CuAAC ont émergé comme des alternatives méthodologiques fiables et efficaces pour la synthèse de 1,4-disubstitués 1,2,3-triazole.³²⁶ En particulier, les réactions CuAAC, communément appelées "réactions clic", permettent d'obtenir les produits avec un rendement et une régiosélectivité élevés et peu ou pas de sous-produits indésirables.³²⁷ Récemment, plusieurs réactions multicomposants basées sur la méthode CuAAC, utilisant des processus de catalyse hétérogène ou homogène, ont été réalisées en milieu aqueux.^{328–332} En raison de ces avantages, le processus CuAAC a eu un impact significatif dans l'industrie pharmaceutique.^{333,334}

Ces dernières années, d'importants efforts ont été déployés pour améliorer l'efficacité et l'applicabilité générale de la réaction CuAAC.^{335–337} Cependant, ces approches rencontrent plusieurs limitations liées à la séparation des particules de cuivre résultantes des composés 1,2,3-triazoles finaux, ainsi qu'à la contamination par le cuivre du produit isolé, ce qui pose des problèmes sanitaires et écologiques pour d'autres applications.^{205,338–341} De plus, les azides organiques, bien qu'ils soient stables dans la plupart des conditions de réaction, peuvent être explosifs et difficiles à manipuler lorsqu'ils sont de faible poids moléculaire.^{342,343} Par conséquent, certaines procédures utilisant une génération *in situ* de l'azide correspondant par une méthode "one-pot" ont été signalées comme étant efficaces pour la synthèse de 1,2,3-triazoles.³⁴⁴

Par ailleurs, les mélanges de précatalyseurs CuAAC sont couramment utilisés et contiennent des espèces de cuivre (0), Cu(II) ou Cu(I). Dans la plupart des cas, cette réaction ne se produit qu'en présence d'espèces catalytiques actives contenant du cuivre dans l'état d'oxydation +I.^{345–349} Cependant, les sels de Cu(I) sont généralement instables dans ces conditions et ont tendance à s'oxyder, ce qui souligne l'importance d'ajouter différents ligands ou agents réducteurs pour limiter cette oxydation pendant la réaction CuAAC. Ainsi, des ligands à base de phosphore et d'amine doivent être ajoutés au mélange réactionnel pour maintenir le sel cuivreux actif tout au long du processus de cycloaddition. Parfois, la présence de réactions secondaires telles que le couplage de Glaser-Hay, qui conduit à la formation de sous-produits tels que les dialkynes et les bistriazoles, peut affecter le rendement final de la réaction CuAAC.³⁴¹

L'argent est un catalyseur métallique alternatif intéressant en raison de sa faible toxicité.^{350,351} Récemment, l'utilisation de l'argent comme catalyseur a suscité un intérêt croissant dans diverses réactions chimiques.^{350,351} Cependant, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par les sels d'argent (AgAAC) et son mécanisme sont encore peu explorés.

Depuis la première publication de McNulty et *al.*³⁵² différents catalyseurs à base d'argent ont été utilisés dans les réactions AgAAC.^{353–362} Bien que ces systèmes se révèlent efficaces, ils présentent certains inconvénients, notamment un faible ou nulle recyclabilité et l'utilisation d'un excès important de catalyseur. Sur la base de ces travaux, nous présentons dans cette partie de notre thèse une méthode de synthèse hautement sélective pour obtenir de nouveaux 1,2,3-triazoles-sulfonamides secondaires disubstitués en position-1,4. Cette méthode repose sur une réaction à quatre composants catalysée par l'argent (I) dans des conditions douces. Elle utilise des matières premières facilement disponibles et l'eau comme solvant écologique. Les produits ont été synthétisés à l'échelle de gramme en utilisant un digesteur micro-ondes équipé par 24 réacteurs fermés et un thermomètre à distance par détection IR.

Notre stratégie de synthèse repose sur une approche à quatre composants en *one-pot*, en utilisant de la *N*-propargyl-saccharine **63a**, du sucre protégé/chlorure de benzyle substitué **77**, le NaN₃ **78a** ou le SO₂(N₃)₂ **78b** ainsi que la propylamine **66a**, la méthylamine **66b** ou l'hydrazine (NH₂-NH₂, H₂O) **66g**. Nous utilisons également un nouveau catalyseur recyclable, l'Ag₃PO₄-MEA (monoéthanolamine : MEA) dans l'eau par activation aux micro-ondes (**Schéma 28**).

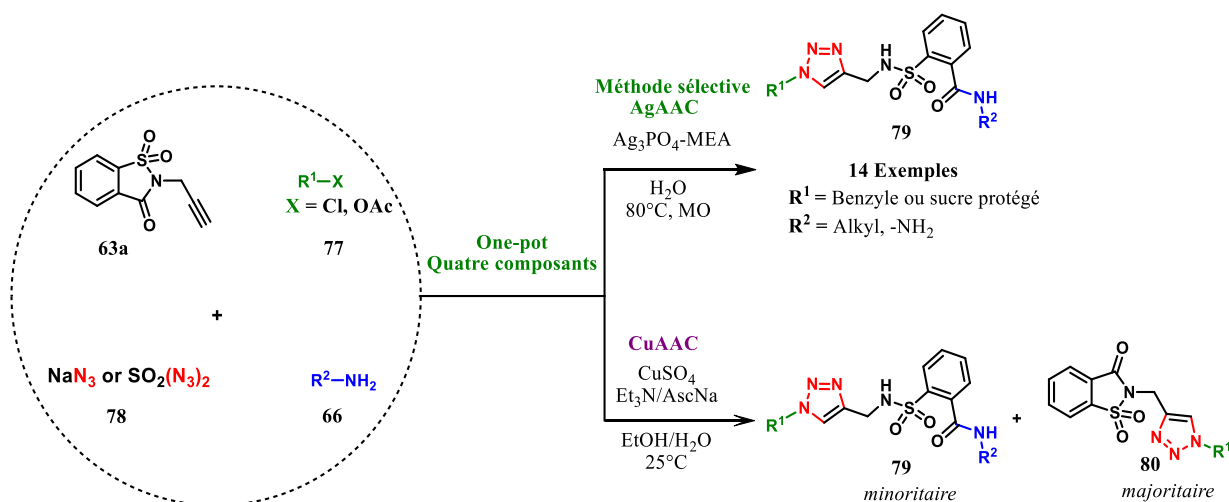


Schéma 28. Synthèse de nouvelles molécules de 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaires catalysée par Ag₃PO₄-MEA dans l'eau sous micro-ondes

II. Stratégie de synthèse de nouvelles molécules 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaire *via* une réaction *one-pot* catalysée par Ag₃PO₄-MEA dans l'eau sous micro-ondes.

II.1 Mise au point d'une réaction modèle

Dans le cadre de notre étude visant à identifier un protocole simple et efficace utilisant un processus en *one-pot* à quatre composants, nous avons examiné une réaction modèle, utilisant un mélange de *N*-propargyl-saccharine **63a**, le chlorure de 4-méthoxybenzyle **77a**, l'azoture de sodium **78a** et la méthylamine **66b**, en présence de divers sels d'argent comme catalyseurs, et CuI ou CuSO₄ comme catalyseurs conventionnels. Le chauffage ou l'irradiation sous micro-ondes (MO) ont été utilisés pour promouvoir la réaction, qui s'est déroulée dans de l'eau. Les résultats obtenus lors de cette étude sont récapitulés dans le tableau 13.

Tableau 13. Optimisation de la réaction AgAAC en one-pot à quatre composants

Entrée ^a	Catalyseur ^b	t (h)	T (°C)	Yield (%) ^c	[ref]
1	CuI or CuSO ₄ /AscNa	24	25	15 (79) ^d	
2	--	24	80	Trace	354,358
3	AgNO ₃	24	80	18	354,358
4	Ag ₂ SO ₄	24	80	12	354,358
5	Ag ₂ O	24	80	10	354,358
6	Ag ₃ PO ₄	24	80	38	Ce travail
7	Ag ₃ PO ₄ -MEA (5 Wt%)	24	50	24	
8	Ag ₃ PO ₄ -MEA (5 Wt%)	24	60	32	
9	Ag ₃ PO ₄ -MEA (5 Wt%)	24	80	50	
10	Ag ₃ PO ₄ -MEA (10 Wt%)	24	80	64	
11	Ag ₃ PO ₄ -MEA (20 Wt%)	24	80	66	
12	Ag ₃ PO ₄ -MEA (5 Wt%)	0.25	80 (MO)	68 ^e	
13	Ag₃PO₄-MEA (10 Wt%)	0.25	80 (MO)	93 ^e	
14	Ag ₃ PO ₄ -MEA (20 Wt%)	0.25	80 (MO)	94 ^e	

^a *N*-propargyl-saccharin **63a** (1 mmol), chlorure de 4-méthoxybenzyle **77a** (1 mmol), NaN₃ **78** (1.2 mmol), méthylamine **66b** (2 mmol) dans l'eau (10 mL). ^b sels d'argent (10 mol%). ^c Rendement du produit isolé **79a** à

80°C. ^d Rendements des produits isolé **79a** (15%) and **80a** (79%), ^e Rendement du produit isolé **79a** irradié sous MO à une puissance variant de 102 à 464 W.

Nous avons réalisé notre première expérience en utilisant les conditions conventionnelles de Sharpless.^{347,363} Nous avons utilisé un excès de CuI ou une quantité catalytique de CuSO₄ en présence d'ascorbate de sodium comme agent réducteur. Cette approche a donné lieu à un mélange de produits indésirables, comprenant le cycloadduit majeur **79a** avec un rendement de 79 %, ainsi que notre produit désiré **80a**, mais avec un rendement faible qui ne passe pas 15%. Ensuite, nous avons tenté de réaliser cette réaction en utilisant différents sels d'argent tels qu'AgNO₃, Ag₂SO₄, Ag₂O et Ag₃PO₄, qui ont été récemment utilisés dans la réaction AgAAC avec l'ajout d'autres additifs (entrées 3-6).^{354,358} Cependant, nous avons constaté que les réactions nécessitent trop de temps à une température de 80°C. Seules des traces de 1,2,3-triazole **79a** ont été obtenues avec 10 mol% de catalyseur pendant 24 h, accompagnées de plusieurs sous-produits non identifiés. Ensuite, nous avons réalisé plusieurs expériences pour évaluer l'efficacité du catalyseur à base de phosphate d'argent traité sur MEA (Ag₃PO₄-MEA, 5 % en poids) (entrées 7-9). En augmentant la température de 50 à 80 °C, le rendement a été considérablement amélioré, passant de 24 % à 50 % respectivement (entrées 7-9). Nous avons également étudié l'effet de la quantité du catalyseur utilisée, alors avec une légère augmentation de 10 % en poids de Ag₃PO₄-MEA a entraîné une augmentation du rendement du produit **79a** à 64 % (Entrée 10). Cependant, nous n'avons pas observé d'effet significatif sur le rendement lorsque la quantité de catalyseur a été augmentée à 20 % en poids (Entrée 11). Lorsque la réaction clic a été réalisée sans catalyseur (entrée 2), seules des traces de 1,2,3-triazole **79a** ont été formées avec d'autres sous-produits secondaires non identifiés.

L'utilisation de l'irradiation par micro-ondes à une température de 80 °C s'est révélée nécessaire pour obtenir un meilleur rendement dans 15 minutes, en utilisant une quantité catalytique de 5 % d'Ag₃PO₄-MEA (Entrée 12). Il est intéressant de noter que des quantités catalytiques de Ag₃PO₄-MEA (10 %) étaient utiles pour compléter la réaction sous micro-ondes pour isoler le produit **79a** avec un excellent rendement de 93% pendant un temps court 15 min (entrée 13). Par ailleurs, Dans les mêmes conditions, l'augmentation de la quantité du catalyseur à 20 % en poids n'a pas amélioré davantage la réaction pour isoler le produit **79a** avec un rendement similaire 94% (entrée 14).

Ce résultat met en évidence de manière significative le rôle crucial de la nature du catalyseur dans la réaction de synthèse des 1,2,3-triazoles. Les conditions d'AgAAC en utilisant le catalyseur Ag₃PO₄-MEA, ont donné les meilleurs résultats par rapport aux conditions de

sharpless utilisant le Cuivre(I) comme catalyseur. En effet, sous les conditions CuAAC (entrée 1), nous avons observé une diminution significative du rendement du produit **79a**, avec seulement 15% de rendement, tandis qu'un produit cyclisé majeur **80a**, a été formé avec un rendement de 79% (**Figure 58**). Cela suggère que les conditions CuAAC favorisent la réaction clic suivie d'une cyclisation du produit ouvert **79a** en **80a** avec l'élimination de l'amine **66b**.

Pour approfondir nos observations dans les conditions de CuAAC, nous avons réalisé des réactions en utilisant la *N*-propargyl-saccharine **63a**, différents halogénures ou sucres protégés **77a-f**, des sources d'azide **78a-b** et des amines primaires **66a-c**, dans un mélange H₂O/MeOH (1:1) pendant 24h à température ambiante. Dans tous les cas, nous avons observé la formation du principal produit cyclisé **80** avec des rendements supérieurs à 80%, tandis que le produit d'ouverture de cycle **79** a été obtenu avec des rendements très faibles, inférieurs à 15%. Cette observation nous a conduit à formuler l'hypothèse selon laquelle tous les intermédiaires ouverts **79**, contenant des hétéroatomes basiques (N, O) à proximité du groupe sulfonamide HN-SO₂, subissent une cyclisation intramoléculaire catalysée par les ions Cu(I) ou Cu(II) en tant qu'acide de Lewis.^{364,365}

Ce résultat suggère que l'utilisation des ions Cu(I) ou Cu(II) en tant qu'acides de Lewis peut jouer un rôle crucial dans la cyclisation du produit **79**, conduisant à la formation des 1,2,3-triazole-saccharines **80** correspondants avec d'excellents rendements.³⁶⁵ Cette observation explique pourquoi les conditions CuAAC ont conduit à des rendements élevés du produit cyclisé **80**, tandis que les rendements du produit d'ouverture de cycle **79** étaient plus faibles (**Figure 58**).

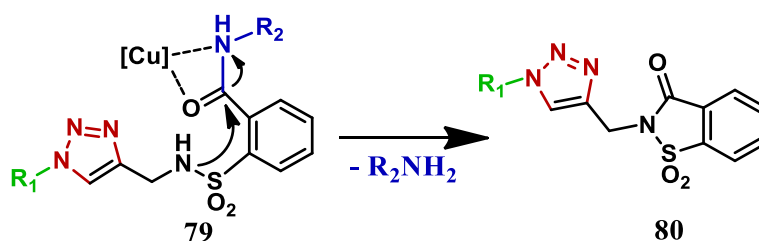


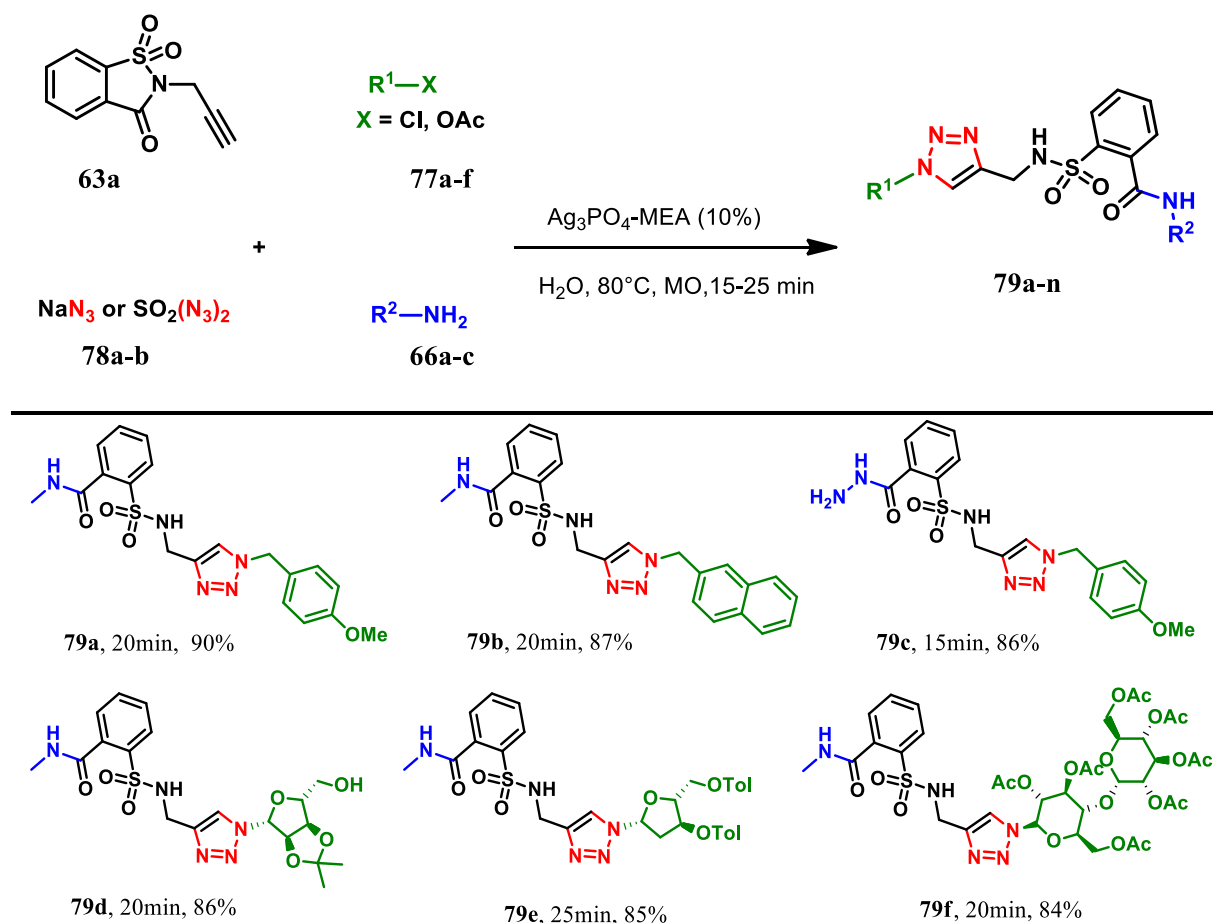
Figure 58. La cyclisation du produit **79** peut être effectuée à l'aide d'acides de Lewis de cuivre (I) ou cuivre (II) pour obtenir **80** comme principal produit cyclisé.

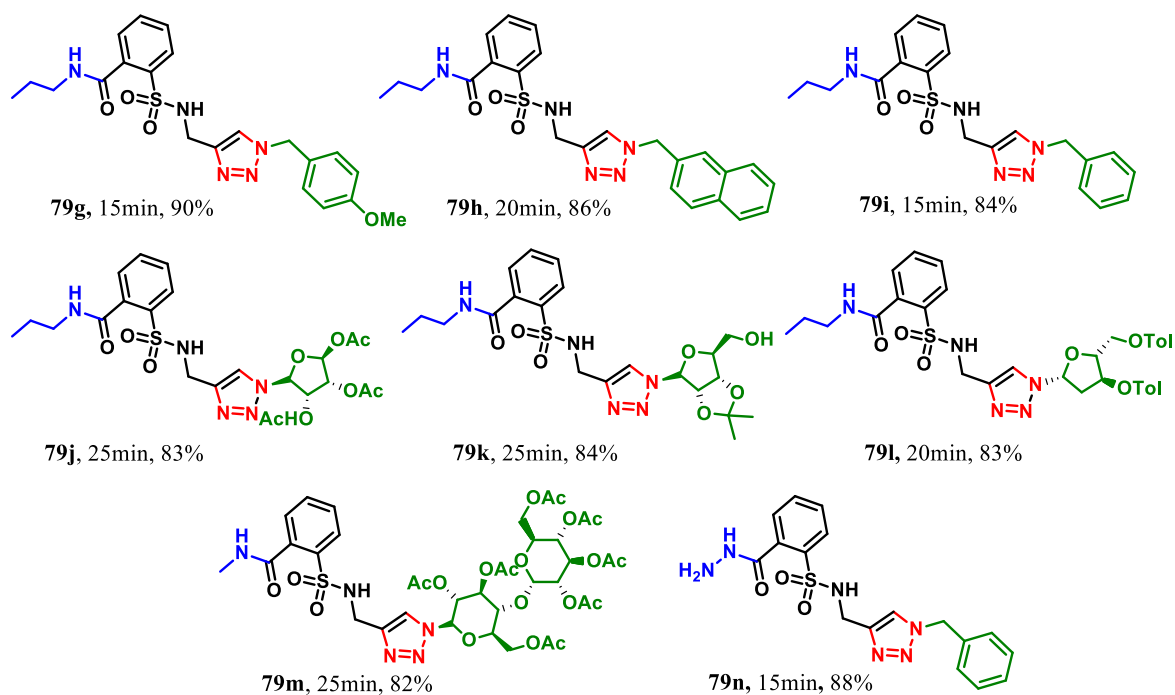
Tous les dérivés de 1,2,3-triazole-saccharines **80** ont été purifiés à l'aide de chromatographie sur colonne de gel de silice, et leurs structures ont été entièrement caractérisées par spectroscopie, notamment la RMN ¹H, ¹³C et la spectrométrie de masse par électrospray (ESI-MS).

II.2 Extension de la chimiothèque des dérivés de 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaires

Après avoir identifié les conditions optimales pour la synthèse de 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaires **79a** à partir de *N*-propargyl-saccharine **63a**, le chlorure de 4-méthoxybenzyle **77a**, l'azoture de sodium **78a** et la méthylamine **66b**, en présence d'une quantité catalytique d'Ag₃PO₄- MEA (10 %) dans l'eau comme solvant à 80°C sous irradiation micro-onde et afin de démontrer l'applicabilité générale de cette méthode, nous avons évalué la réaction en utilisant divers azides **78a-b** et amines **66a-c**, générés *in-situ*, dans une réaction en "one-pot" à quatre composants. Par conséquent, les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 14, mettant ainsi en évidence la polyvalence de cette approche.

Tableau 14. Extension de la synthèse sélective AgAAC de nouveaux 1,2,3-triazole-sulfonamides **79a-n** catalysée par Ag₃PO₄-MEA (10 %) sous irradiation micro-ondes





Dans tous les cas, la réaction s'est déroulée dans les conditions optimales pour produire les composés **79a-n** avec de meilleurs rendements (82-90 %, **Tableau 14**) dans un temps de réaction court variant de 15 à 25 min. En général, nous n'avons pas observé de différences significatives dans la réactivité des substrats examinés. Le fait que les sucres protégés par AcO et le chlorure de benzyle substitué **77a-f** puissent être efficacement convertis en azides et que le cycle saccharinique puisse être facilement ouverte par des amines primaires illustre l'utilisation potentielle de cette procédure. D'après nos travaux antérieurs, l'azide est formé par azidation à partir du chlorure de benzyle substitué / ou du sucre protégé **77a-f** en utilisant NaN_3 **78a** / ou $\text{SO}_2 (\text{N}_3)_2$ **78b** comme source d'azide, respectivement. Le réactif d'azidation **78b** a été développé par notre groupe de recherche en tant que réactif soluble dans l'eau, peu coûteux et efficace pour l'azidation du sucre per-O-acétylé.²⁰¹

Toutes les structures de **79a-n** ont été entièrement caractérisées par l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C , spectrométrie de masse et bien confirmées par la diffraction des rayons X du composé isolé sous forme de monocristal **79c**. Les données des spectres RMN ^1H et ^{13}C sont discutées pour le produit 2-(hydrazinecarbonyl)-N-((1-(4-méthoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4 yl) méthyl) benzènesulfonamide **79c** choisi comme composé modèle (**Figure 59**). Le spectre RMN ^1H dans le $\text{DMSO}-d_6$ révèle un singulet à 7,82 ppm attribuable à l'hydrogène triazolique. Deux autres signaux sont observés pour les groupes méthylène; un singulet à 5,41 ppm pour le groupe benzylique et un doublet à 4,13 ppm pour le méthylène sulfonamidique, le groupe méthoxy

apparaît comme un singulet caractéristique à 3,75 ppm. Ce composé a également montré deux singulets pour les protons NH et NH₂ de l'hydrazide à 4,55 et 9,86 ppm respectivement, tandis que d'autres signaux entre 6,93 et 7,84 ppm attribuables aux différents protons aromatiques (**Figure 60**). Le spectre RMN ¹³C a montré des signaux caractéristiques à 37,8 ppm (CH₂-sulfonamide), 51,7 ppm (CH₂-benzylique), 54,6 ppm (OMe), 122,4 ppm (CH-triazolique), 166,6 ppm (C=O) et 158. 6, 142.6, 137.1, 133.6, 132.0, 129.5, 129.1, 128.9, 128.0, 127.2 et 113.6 ppm attribuables aux carbones aromatiques (**Figure 61**).

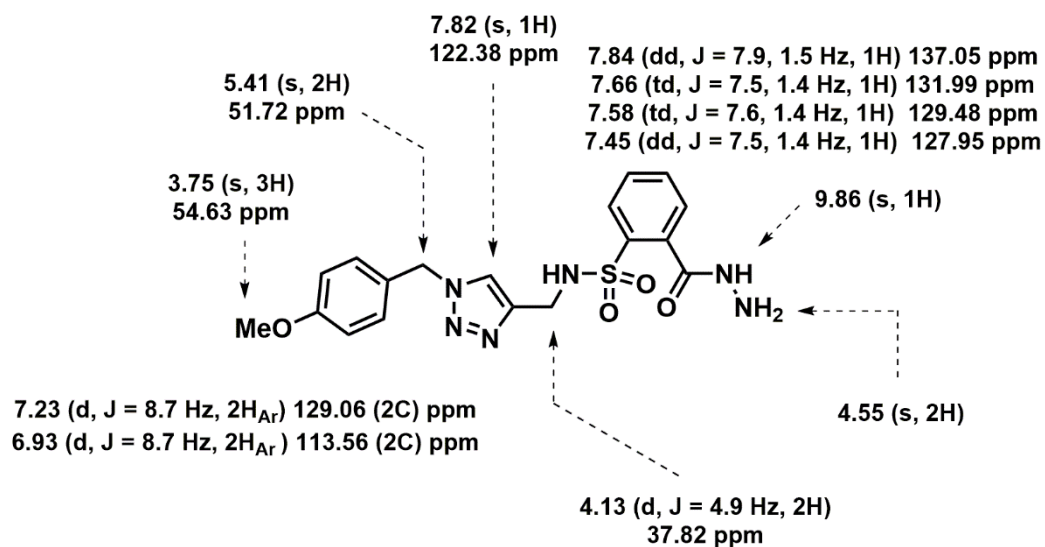
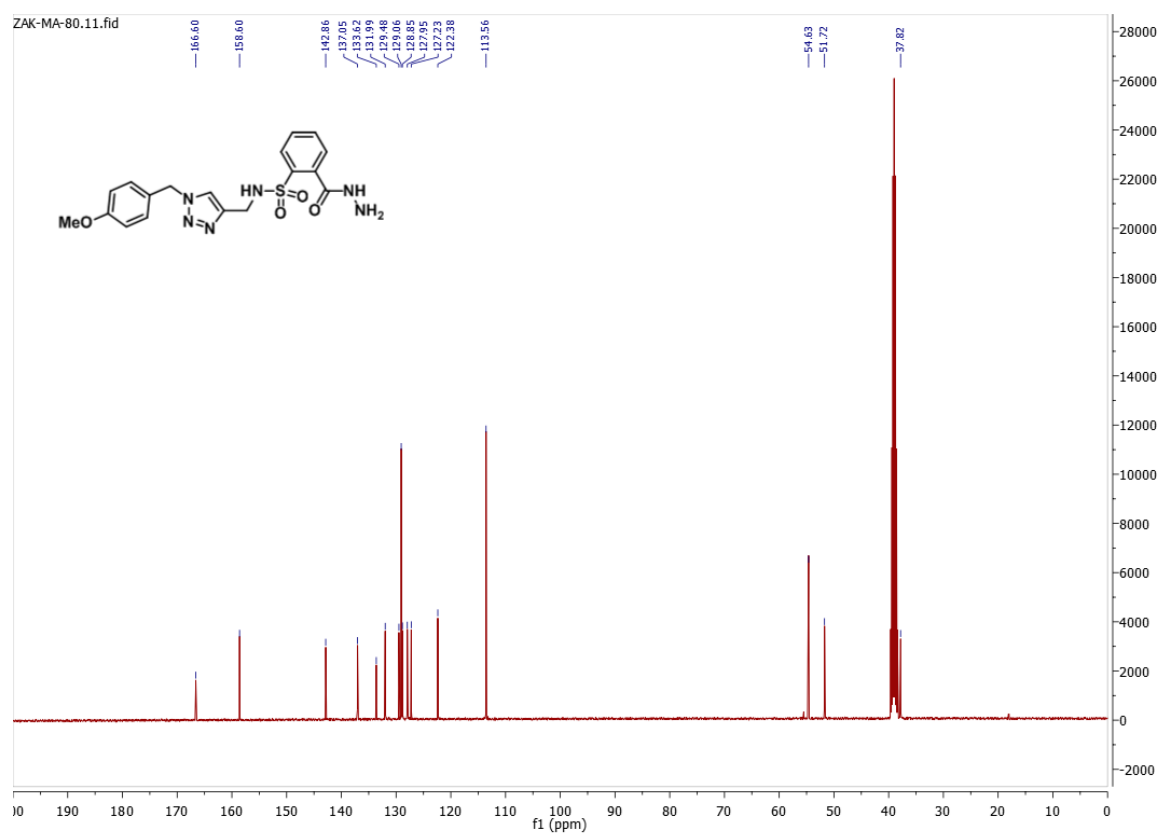
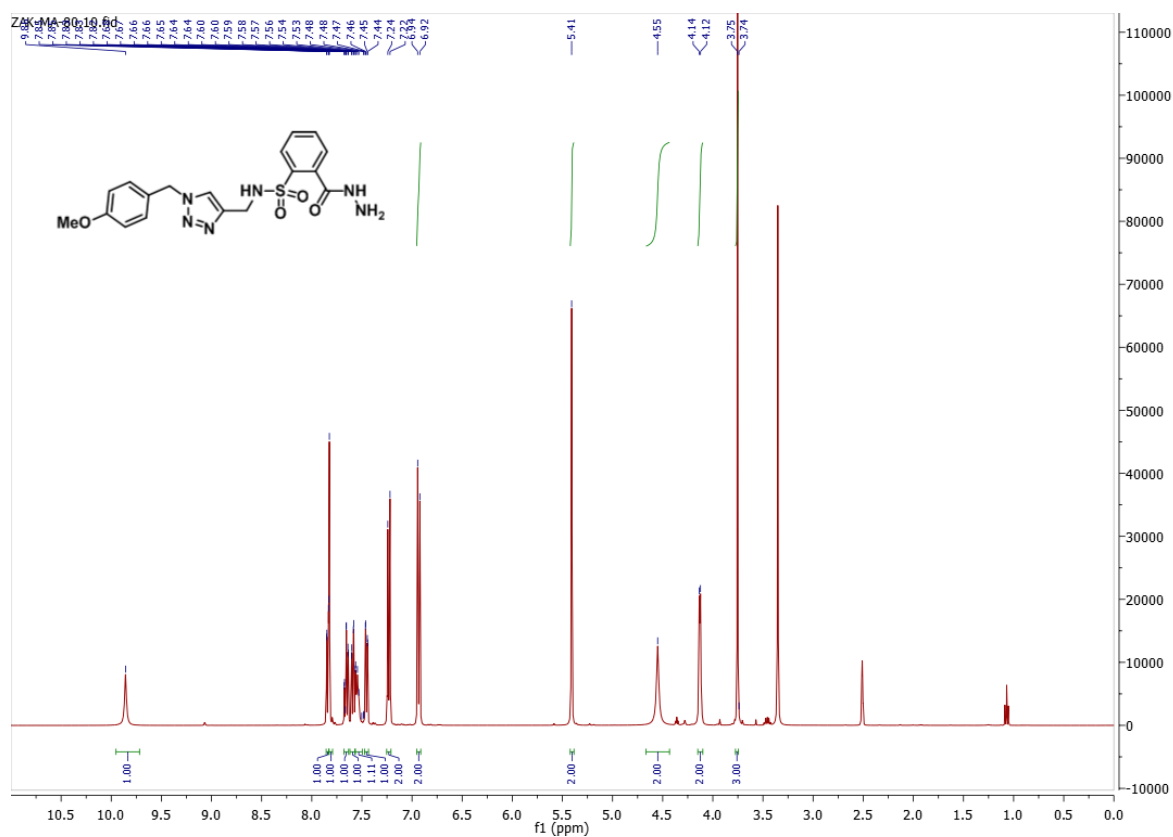


Figure 59. Caractéristiques spectroscopiques RMN ¹³C et ¹H du produit **79c**



Réactionnel proposé

Pour mieux comprendre les régiosélectivités observées, nous avons proposé un mécanisme

D'autre part, un mécanisme dioléaire plausible peut se produire dans la réaction AgAAC

produits par une protonation rapide du triazolide d'argent **V**, régénérant ainsi le catalyseur pour le prochain cycle.

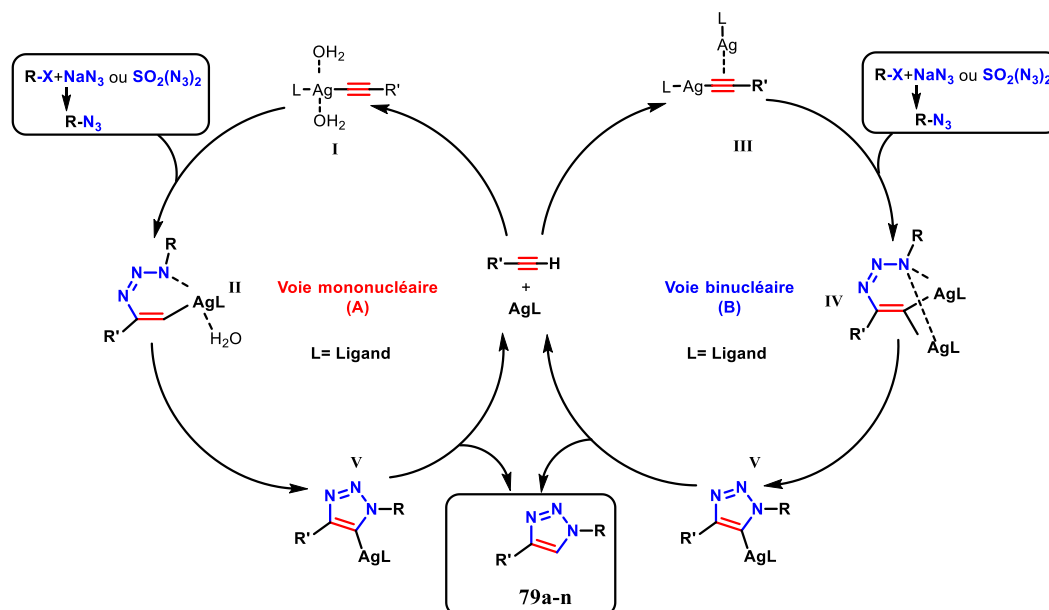


Figure 63. Mécanisme catalytique proposé pour la réaction AgAAC

II.4 Recyclabilité du catalyseur Ag_3PO_4 -MEA pour la synthèse de 1,2,3-triazole-sulfonamides secondaires

Afin d'obtenir à la fois des avantages économiques et environnementaux, il est essentiel qu'un catalyseur hétérogène reste stable lors de plusieurs réactions consécutives. De plus, une activité élevée et une facilité de récupération sont également très bénéfiques, surtout si les réactions sont réalisées à petite échelle, dans des quantités de l'ordre du gramme, sous irradiation micro-ondes.

Dans le but de rendre notre système catalytique plus écologique et économique, nous nous sommes concentré sur le recyclage du catalyseur Ag_3PO_4 -MEA lors d'une réaction en *one-pot* à quatre composants, la *N*-propargyl saccharine **63a**, le chlorure de 4-méthoxybenzyle **77a**, du NaN_3 **78a** et la méthylamine **66b**, dans de l'eau à 80°C et sous irradiation micro-ondes.

Pour atteindre cet objectif, nous avons effectué une série de réactions consécutives dans les mêmes conditions en utilisant le catalyseur Ag_3PO_4 -MEA recyclé. Les résultats obtenus, présentés dans la Figure 64, confirment la performance de ce catalyseur pour la même réaction, car aucune diminution significative du rendement en produit (**79a**) n'a été observé après 5 cycles.

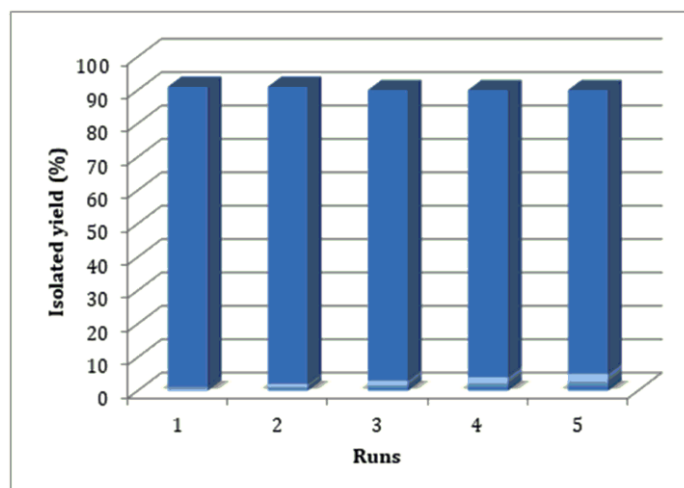


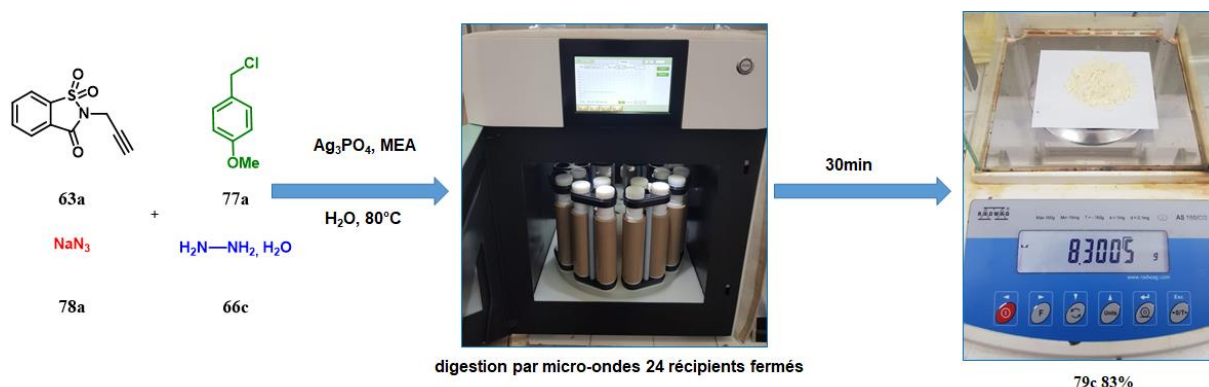
Figure 64. Recyclabilité du catalyseur $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ pour la synthèse en one-pot du produit **79a**

II.5 Synthèse à l'échelle du gramme du produit **79a**

Les expériences à l'échelle du gramme ont été réalisées dans un système de digestion à micro-ondes disponible équipé de 24 réacteurs fermés en téflon de 100 ml comme volume maximal par réacteur. Tous les récipients fermés sont équipés d'une membrane comme système de sécurité, pour maintenir une pression et une température élevées (435 psi, 310 °C) sans risque d'explosion. Dans cette étude, toutes les réactions AgAAC à l'échelle du gramme ont été effectuées dans un maximum de 10,0 ml de réactifs chimiques par récipient fermé. Par conséquent, un total de 24 récipients fermés ($V_t = 240$ ml) ont été irradiés ensemble dans les mêmes conditions de temps et température (**tableau 15**).

Afin d'évaluer la faisabilité de l'application de cette méthode dans une expérience préparatoire à l'échelle du gramme pour la synthèse de l'adduit **79c** du 1,2,3-triazole, une expérience a été réalisée en présence de *N*-propargyl saccharine **63a**, le chlorure de 4-MeObenzyl **77a**, de NaN_3 **78a** et l'hydrazine **66c** dans l'eau dans les conditions de réaction optimales susmentionnées. Les réactions se sont déroulées avec succès et le produit correspondant a été obtenu avec de bons rendements. Lorsque l'échelle de réaction a été étendue à 4, 8, 16 et 24 cuves fermées, le catalyseur $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ a pu être réutilisé au moins 5 fois tout en conservant un bon rendement. Il est important de noter que lorsque la réaction a été étendue à 24 récipients fermées, le rendement du produit 1,2,3-triazole isolé pur **79c** a atteint 83% avec un poids total de produit isolé de 8,30g provenant de toutes les réacteurs. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 15.

Tableau 15. Synthèse à l'échelle de gramme du 1,2,3-triazole sulfonamide **79c**



Entrée ^a	Échelle ^b	Poids (g) ^c	t (min)	Rdts (%) ^d
1	1	0.36	15	86
2	2	0.72	16	86
3	4	1.42	18	85
4	8	2.84	21	85
5	16	5.60	25	84
6	24	8.30	30	83

^a *N*-propargyl-saccharin **63a** (1 mmol), 4-MeObenzyl chloride **77a** (1 mmol), NaN_3 **78a** (1.2 mmol), Hydrazine **66c** (2 mmol), Ag_3PO_4 -MEA (10 %) dans H_2O (10 mL) à 80°C sous MO. ^b Nombre de récipients fermés. ^c Masse du produit isolé des récipients globaux. ^d Rendement du produit **79c** isolé pur.

Le procédé décrit offre une synthèse rapide, écologique et efficace des sulfonamides-1,2,3-triazoles, avec des rendements satisfaisants dans des conditions douces. Cette approche pratique et orientée vers l'industrie présente plusieurs avantages significatifs. Ce procédé offre une méthode de synthèse efficace, permettant d'obtenir les produits désirés rapidement et avec des rendements satisfaisants. Cela est essentiel dans le domaine de l'ingénierie chimique, où l'efficacité des procédés est un facteur clé pour le développement de nouvelles applications.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous rapportons pour la première fois la synthèse sélective et écologique à l'échelle du gramme des nouvelles molécules 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole sulfonamides secondaires **79a-n** en utilisant l'argent(I) dans les conditions de AgAAC sous micro-ondes. Tout d'abord, ce processus a démontré d'excellents rendements (82-90%) dans un temps de réaction relativement court, ce qui le rend efficace et économiquement durable. De plus, la régiosélectivité élevée obtenue a contribué à la pureté des produits formés. L'utilisation de l'eau

comme solvant écologique est une caractéristique favorable de cette méthode. Elle offre une alternative respectueuse de l'environnement par rapport aux solvants organiques traditionnels, tout en maintenant de bons rendements et une sélectivité élevée.

Le protocole à quatre composants utilisé ici présente également un avantage pratique en évitant l'isolement des azides, ce qui contribue à la sécurité des procédures de laboratoire. Les azides sont générés *in situ*, simplifiant ainsi le processus de synthèse. De plus, le catalyseur Ag₃O₄-MEA a démontré une excellente réutilisabilité sous irradiation micro-ondes. Il a pu être utilisé cinq fois sans perte notable d'activité, ce qui est une caractéristique importante en termes d'efficacité économique et de durabilité. Cette méthode a permis d'accéder facilement, à l'échelle du gramme, à une large gamme de 1,2,3-triazole fusionnés avec des motifs sulfonamides, connus pour leurs propriétés biologiques. La possibilité de synthétiser ces produits en grande quantité ouvre la voie à des applications potentielles dans le domaine pharmaceutique et d'autres domaines similaires. Cette approche représente une alternative prometteuse et durable aux méthodes conventionnelles.

***Chapitre V. Évaluation des activités larvicides et anti-
biofilm des dérivés des isoxaoles/isoxazoline-
sulfonamides***

I. Introduction

La lutte contre les ravageurs et les infections bactériennes demeure un défi majeur dans de nombreux domaines tels que la santé publique et dans le secteur agricole.^{367–370} Par ailleurs, les insectes nuisibles et les agents pathogènes bactériens causent d'importants dommages aux cultures, aux écosystèmes naturels et à la santé humaine.^{371,372} En conséquence, les traitements pour lutter contre ces maladies sont menacés par l'émergence de résistances aux médicaments et la recherche doit plus que jamais prendre des mesures et des solutions.^{373–376} Dans ce contexte, la recherche de nouvelles molécules bioactives ou d'autres traitements efficaces et sûres pour contrôler ces organismes indésirables est d'une importance cruciale.

L'objectif principal de cette partie de thèse repose sur la valorisation des composés originaux synthétisés en évaluant leur potentiel biologique, à savoir leurs propriétés larvicides et anti-biofilms. Pour ce faire, nous avons testé quelques-uns de nos dérivés sulfonamidiques pour évaluer leur potentiel larvicide et anti-biofilm (**Figure 65**). Cette approche ciblée sur des molécules synthétisées spécifiquement dans le cadre de notre recherche offre une opportunité passionnante d'explorer leur potentiel biologique dans la lutte contre la larve *Sphodroxia maroccana* Ley comme ravageur du chêne-liège (*Quercus suber*), et également le biofilm développé par la *Pseudomonas aeruginosa* comme bactérie gram négatif.

En évaluant ces hétérocycles sulfonamidiques, nous espérons non seulement obtenir des résultats probants en termes d'activités larvicide et anti-biofilm, mais également contribuer à l'expansion des connaissances en chimie médicinale et environnemental.

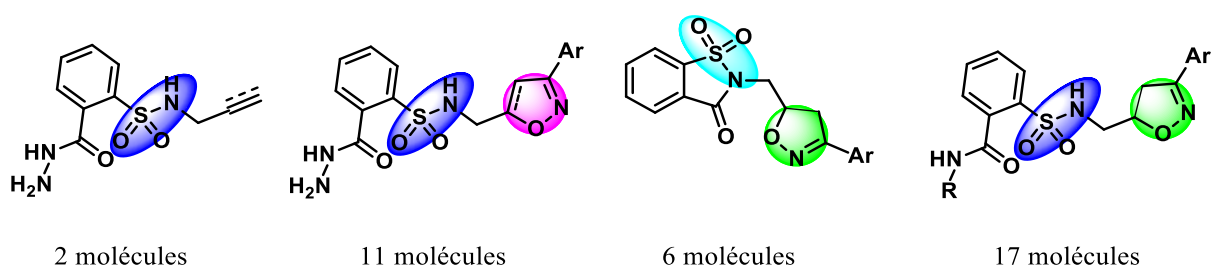


Figure 65. Chimiothèques soumises aux tests larvicides et anti-biofilm

II. Activité larvicides

II.1 Introduction

À l'échelle mondiale, environ 30 % des rendements potentiels des cultures sont perdus chaque année à cause des ravageurs, des mauvaises herbes et des maladies agricoles.^{377–379} Dans la région méditerranéenne, un grand nombre de ravageurs peuvent coloniser les chênes-lièges

(*Quercus suber* L.), ce qui provoque un stress intense chez les arbres matures, notamment après la récolte du liège.³⁸⁰⁻³⁸³ Les forêts méditerranéennes de chênes-lièges représentent l'un des "hotspots" de biodiversité les plus importants au monde. Elles couvrent une vaste superficie d'environ 2,2 millions d'hectares en Afrique du Centre-Ouest et du Nord, notamment les pays du bassin méditerranéen tel que le Maroc, l'Algérie et la Tunisie et elles sont principalement exploitées pour l'extraction du liège.^{384,385} Le dépérissement des chêne-lièges constitue un problème majeur dans toute son aire de répartition, principalement en raison d'une mauvaise gestion et de conditions météorologiques défavorables, ce qui rend les forêts de chênes-lièges vulnérables aux infestations de ravageurs et accélère leur déclin.^{386,387}

Au Maroc, la larve *Sphodroxia maroccana* Ley est l'un des principaux ravageurs du chêne-liège (*Quercus suber*). Il cause des pertes directes en détruisant les racines des jeunes plantes et en entravant la régénération du chêne-liège dans la forêt de Mamora, située au nord de Rabat. La mortalité due à l'attaque de *S. maroccana* qui représente 24% à 43% de toutes les tentatives de régénération du chêne-liège.³⁸⁸

Pour lutter contre la larve *S. maroccana* dans la forêt de Mamora, le carbosulfan et le chlorpyrifos ont été utilisés en tant qu'insecticides pendant plusieurs années. Cependant, ces produits chimiques présentent des risques environnementaux en entraînant la mort de plantes, d'oiseaux granivores et d'autres coléoptères non ciblés, tels que *Pachychila obtusecostata* et *Pimelia platynota*.³⁸⁹ En raison de leur toxicité et de leur impact sur l'environnement, ces produits ont été retirés du marché en Europe en 2008 et au Maroc en 2021.³⁸⁹ Par conséquent, les chercheurs se concentrent récemment sur la découverte et le développement de nouvelles structures insecticides dotées de nouveaux modes d'action afin de lutter efficacement contre les ravageurs, sans causer les effets néfastes des produits chimiques conventionnels.^{390,391}

Récemment, la classe chimique des pesticides contenant du soufre, à savoir les sulfonamides, a suscité beaucoup d'intérêt pour la modulation des propriétés de nouveaux composés cibles, principalement des fongicides, des herbicides et des insecticides.³⁹²⁻³⁹⁶ Au cours de cette décennie, il a été démontré qu'une variété de sulfamides liés à l'isoxazoline et à l'aza-hétérocycle agissent sur les récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique (GABA-R).³⁹⁷⁻⁴⁰⁰

En outre, les dérivés de l'isoxazoline sont des réactifs polyvalents et importants. En effet, ils sont utilisés comme éléments de base pour la synthèse de composés agrochimiques destinés à remplacer d'autres insecticides plus toxiques.⁴⁰¹ Le Fluralaner (A1443), un composé d'isoxazoline représentatif, est un antagoniste non compétitif du récepteur de l'acide γ -

aminobutyrique (GABA-R) qui présente une toxicité sélective élevée pour les insectes par rapport aux mammifères.^{101,237,402–404}

Les recherches sur les insecticides à base d'isoxazoline ont commencé vers l'année 2000 par des chercheurs de Nissan, qui ont abouti à la tête de série isoxazoline "lead 1", illustrée à la Figure 66, permettant ainsi le développement d'une nouvelle classe importante d'insecticides.⁴⁰⁵ En raison de leurs aspects structuraux, la principale unité fonctionnelle de ces préparations est l'isoxazoline 3,5-disubstituées.^{101,406} Quelques exemples d'insecticides commerciaux à base d'isoxazoline sont présentés dans la Figure 66.^{101,233,377} Ces applications importantes des isoxazolines et la diversité structurale qui peut être obtenue dans leur synthèse font de cet hétérocycle une unité prometteuse pour la conception de nouveaux composés insecticides.

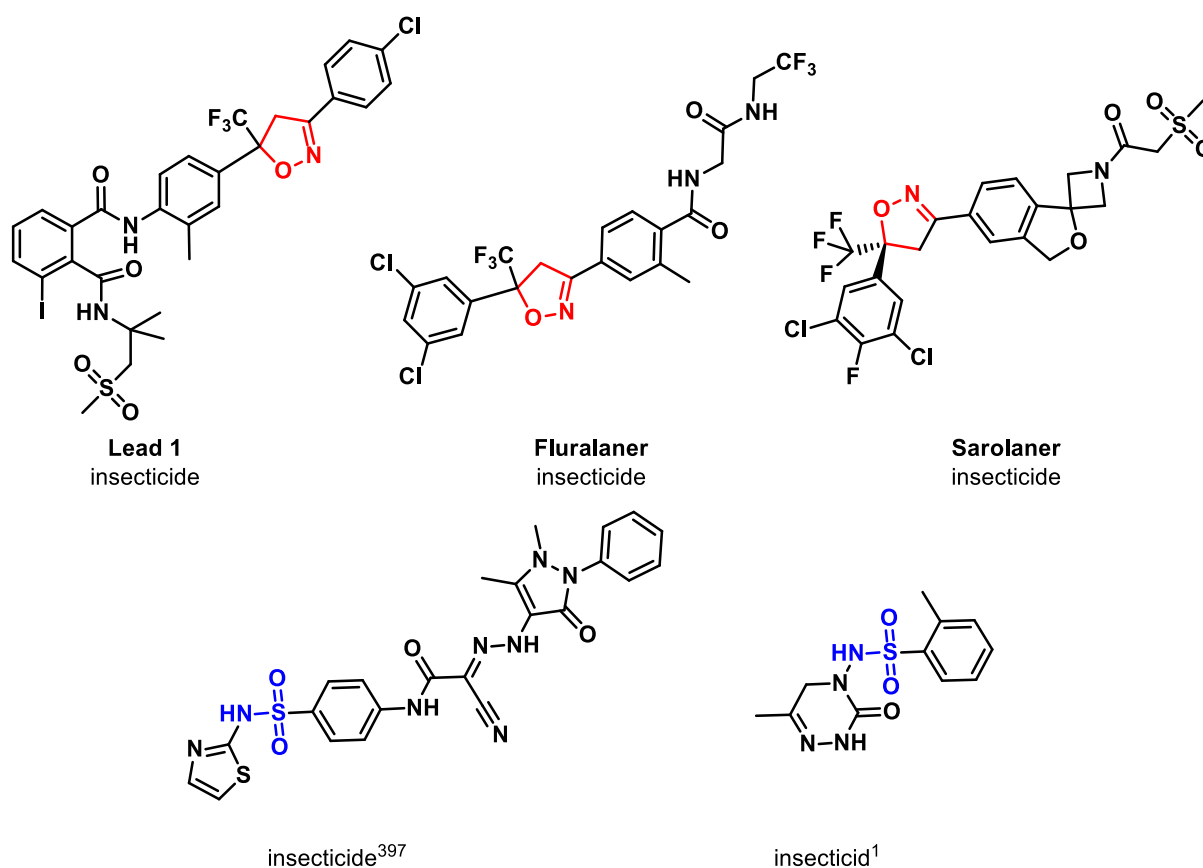


Figure 66. Exemples d'agents insecticides potentiels contenant l'unité isoxazoline ou sulfonamide

Un travail de collaboration avec des biologistes a été établi pour étudier l'efficacité de plusieurs molécules synthétisées dans le cadre de cette thèse sur leur activité insecticide contre les larves du dernier stade larvaire de *S. maroccana* Ley (**Figure 67**).

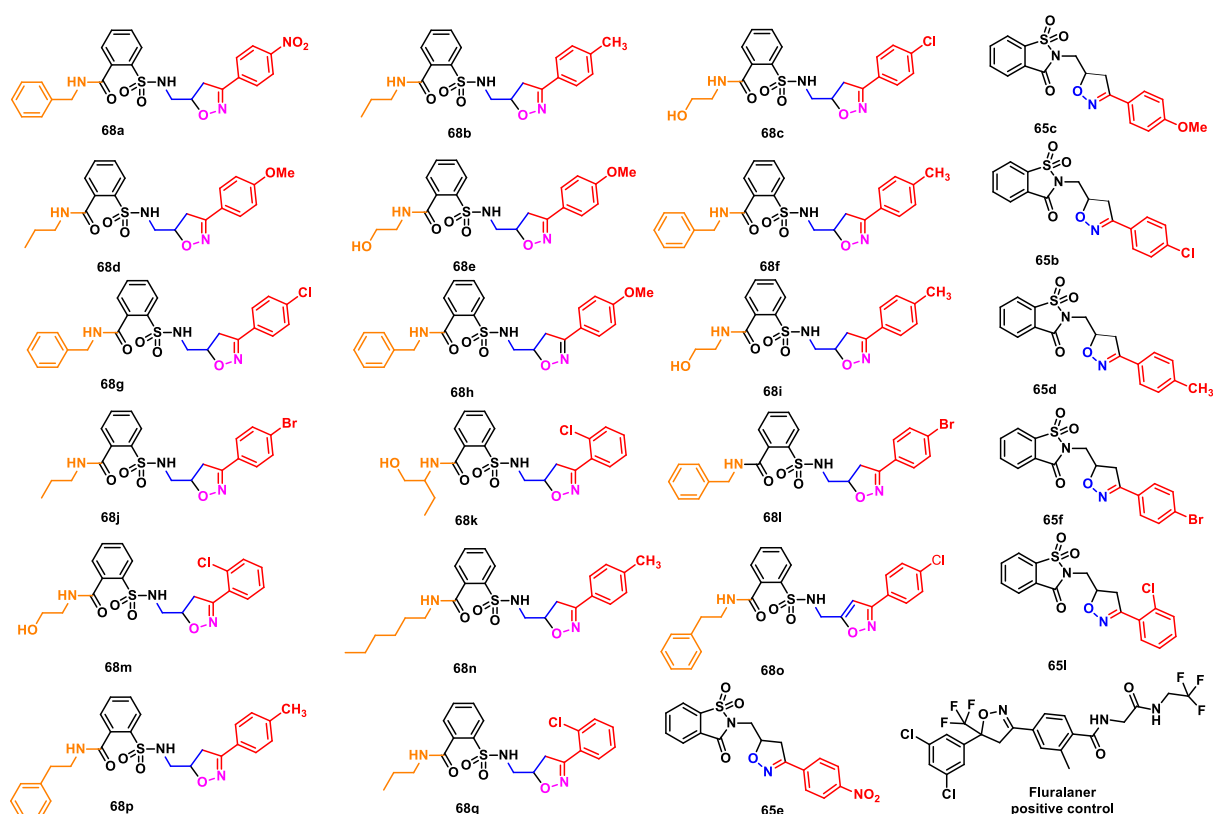


Figure 67. Molécules testées contre les larves du dernier stade de *S. maroccana* Ley

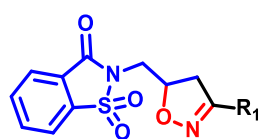
II.2 Activités larvicides contre *S. maroccana* Ley et relation structure-activité

Les essais ont été réalisés avec 23 composés d'isoxazoline-sulfonamides, comprenant à la fois des isoxazoline-sulfonamides tertiaires (**65b-f**, **65l**) et des isoxazoline-sulfonamides secondaires (**68a-q**). Quatre concentrations différentes (1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,25 mg/ml et 0,125 mg/ml avec 0,10 g de pomme de terre écrasée comme aliment) ont été testées pour chaque composé. Les larves de dernier stade de *S. maroccana* Ley ont été utilisées, avec dix larves pour chaque combinaison de molécules et de concentrations.

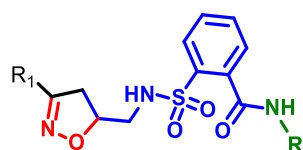
Comme le montre le tableau 16, tous les analogues d'isoxazoline-sulfonamides nouvellement synthétisés ont été évalués pour leur activité insecticide contre les larves du dernier stade de *S. maroccana* Ley en utilisant le Fluralaner comme contrôle positif et des fragments de pomme de terre traités avec de l'eau distillée seule ont été utilisés comme contrôle négatif. Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les mâles et les femelles des larves dans nos expériences, quelle que soit leur taille. Les résultats ont montré que les taux de mortalité finaux des dix-neuf parmi les vingt-trois composés testés (**65b**, **65d**, **65f**, **65l**, **68a-e**, **68g**, **68i-q**) étaient de 53,33%, 43,33%, 53,33%, 60,00%, 43,33%, 60,00%, 73,33%, 46. 67%, 56,67%, 83,33%,

50,33%, 83,33%, 83,33%, 83,33%, 86,67%, 46,67%, 53,33%, 66,67%, 80,00%, respectivement. Ces derniers ont montré une activité insecticide plus puissante que le Fluralaner 43,33% à une concentration de 1mg/mL. En particulier, le taux de mortalité finale (FMR) du composé **68m** était le plus élevé et atteignait 86,67%. D'autre part, à de faibles concentrations de 0,125 mg/mL, les composés **65l**, **68c**, **68e**, **68g**, **68j-m**, **68p**, **68q**, présentent encore une excellente activité allant de 3,33 à 56,67% contre *S. maroccana* Ley par rapport au contrôle positif Fluralaner qui n'a pas donné d'activité à cette concentration.

Tableau 16. Activités insecticides des composés **65b-e**, **65f**, **65l** et **68a-q** contre les larves du dernier stade de *S. maroccana* Ley après 72 heures de traitement

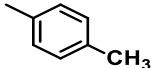
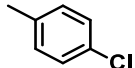
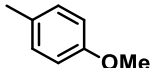
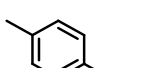
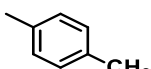
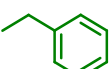
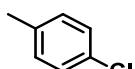
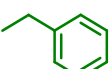
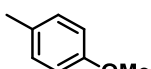
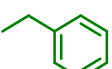
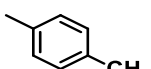
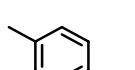
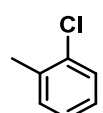
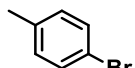
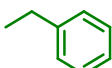
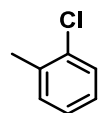
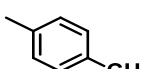
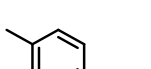
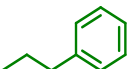
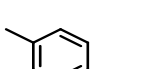
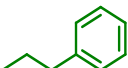


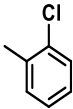
65b-f, 65l



68a-q

Composé	R ¹	R ²	Taux de mortalité corrigé (moyenne ± SD ; %) ^a			
			0.125 mg/ml	0.25 mg/ml	0.5 mg/ml	1 mg/ml
65c		-	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	10.00 ± 0.00	40.00 ± 0.00
65b		-	0.00 ± 0.00	10.00 ± 1.53	36.67 ± 1.53	53.33 ± 1.15
65d		-	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.58	16.67 ± 0.58	43.33 ± 0.58
65f		-	0.00 ± 0.00	3.33 ± 0.58	36.67 ± 0.58	53.33 ± 0.58
65l		-	10.00 ± 0.00	10.00 ± 1.15	43.33 ± 1.15	60.00 ± 0.00
65e		-	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.58	23.33 ± 0.58	33.33 ± 0.58
68a			0.00 ± 0.00	13.33 ± 0.00	40.00 ± 0.00	43.33 ± 1.15

68b			0.00 ± 0.00	20.00 ± 0.58	43.33 ± 0.58	60.00 ± 0.00
68c			13.33 ± 0.58	33.33 ± 0.58	76.67 ± 0.58	73.33 ± 0.58
68d			0.00 ± 0.00	6.67 ± 0.58	33.33 ± 0.58	46.67 ± 0.58
68e			3.33 ± 0.58	10.00 ± 0.58	33.33 ± 0.58	56.67 ± 0.58
68f			0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.58	26.67 ± 0.58	30.00 ± 0.00
68g			26.67 ± 0.58	50.83 ± 0.58	73.33 ± 0.58	83.33 ± 0.58
68h			0.00 ± 0.00	3.33 ± 0.00	20.00 ± 0.00	23.33 ± 1.15
68i			0.00 ± 0.00	10.00 ± 0.58	36.67 ± 0.58	50.00 ± 1.00
68j			23.33 ± 0.58	50.00 ± 0.00	60.00 ± 0.00	83.33 ± 0.58
68k			50.00 ± 0.00	70.00 ± 1.73	80.00 ± 1.73	83.33 ± 1.15
68l			13.33 ± 0.58	43.33 ± 0.58	46.67 ± 0.58	83.33 ± 1.53
68m			40.00 ± 0.00	53.33 ± 0.58	66.67 ± 0.58	86.67 ± 1.53
68n			0.00 ± 0.00	6.67 ± 0.58	43.33 ± 0.58	46.67 ± 0.58
68o			0.00 ± 0.00	10.00 ± 0.58	33.33 ± 0.58	53.33 ± 0.58
68p			10.00 ± 0.00	13.33 ± 0.58	43.33 ± 0.58	66.67 ± 1.15

68q			43.33 ± 0.58	56.67 ± 0.58	66.67 ± 0.58	80.00 ± 0.00
Fluralaner	-	-	0.00 ± 0.00	20.00 ± 0.00	36.70 ± 0.58	43.30 ± 1.15
C2 (Water)	-	-	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

^a SD (Standard Deviation)

Nous avons par la suite examiné les valeurs de la LC₅₀ pour les composés ayant un taux de mortalité finale appelé « FMR » élevé **68g**, **68j**, **68k**, **68l**, **68m** et **68q** par rapport au Fluralaner, avec des intervalles de confiance à 95% "CI" attachés à la LC₅₀. Comme il est montré dans le tableau 17, tous les composés **68g**, **68j**, **68k**, **68l**, **68m** et **68q** ont présenté une activité larvicide puissante supérieure à celle du Fluralaner, avec des valeurs de LC₅₀ allant de 0,18 à 0,49 mg/ml, alors que le contrôle positif était de 0,99 mg/ml. En outre, le criblage a permis d'identifier le composé **68k** comme étant le composé le plus performant de la série avec une LC₅₀ de 0,18 mg/ml, inférieure à celle du Fluralaner.

Tableau 17. Valeurs LC₅₀ des composés cibles contre les larves du dernier stade de *S. maroccana* Ley après un traitement de 72 heures

Comp	LC ₅₀ (mg/ml)	Équation de régression	r	95% CI (mg/ml) ^a
68g	0.31	Y=-0.88+2.74X	+0.92	[-0.327 ; 0.626]
68j	0.38	Y= 1.13+2.84X	+0.95	[-0.082 ; 0.763]
68k	0.18	Y= 0.22+1.58X	+0.86	[0.640 ; 0.730]
68l	0.49	Y=-1.78+3.46X	+0.94	[0.243 ; 0.889]
68m	0.24	Y=-0.60+2.51X	+0.99	[-2.59 ; 0.550]
68q	0.46	Y=-0.24+1.61X	+0.89	[0.541; 0.638]
Fluralaner	0.99	Y=-0.93+0.82X	+0.89	[0.660 ; 6.730]

^aCI: 95% intervalle de confiance

Cependant, les premiers symptômes d'intoxication des larves de *S. maroccana* Ley apparaissent rapidement, généralement entre une heure et une demi-journée après l'ingestion d'aliments

contaminés. Lors de la première contraction musculaire (flexion de l'abdomen), la larve crache une grande quantité de liquide sombre. Les mouvements deviennent de plus en plus imprévisibles et désordonnés (sublétaux). Les symptômes progressent avec une hyperexcitabilité et des convulsions, qui finissent par provoquer la paralysie et la mort des larves (**Figure 68**). Des symptômes pratiquement similaires ont été observés avec le fluralaner (contrôle positif) à des concentrations élevées (1mg/mL). Ces observations suggèrent fortement les composés testés **68g**, **68j**, **68k**, **68l**, **68m** et **68q** ont le même mode d'action que le fluralaner, ceci se traduit par l'inhibition des canaux chlorure ligand-dépendants des récepteurs GABA.⁴⁰⁷ Cependant, à faibles concentrations des composés **68g**, **68j**, **68k**, **68l**, **68m** et **68q**, ainsi qu'à des concentrations variables des composés **65f**, **65l**, **68b-e**, **68p** et **68o**, les larves peuvent poursuivre leur développement larvaire en adultes présentant des malformations (**Figure 69 et 70**). Ceci suggère que les composés synthétisés peuvent agir comme des perturbateurs ou des inhibiteurs de croissance, affectant le développement normal de l'insecte et provoquant des anomalies morphologiques significatives. De plus, l'utilisation de faibles concentrations de fluralaner peut entraîner une contamination mineure et perturber la croissance des larves. Cette observation est en accord avec des rapports antérieurs sur les effets sublétaux du fluralaner.⁴⁰²

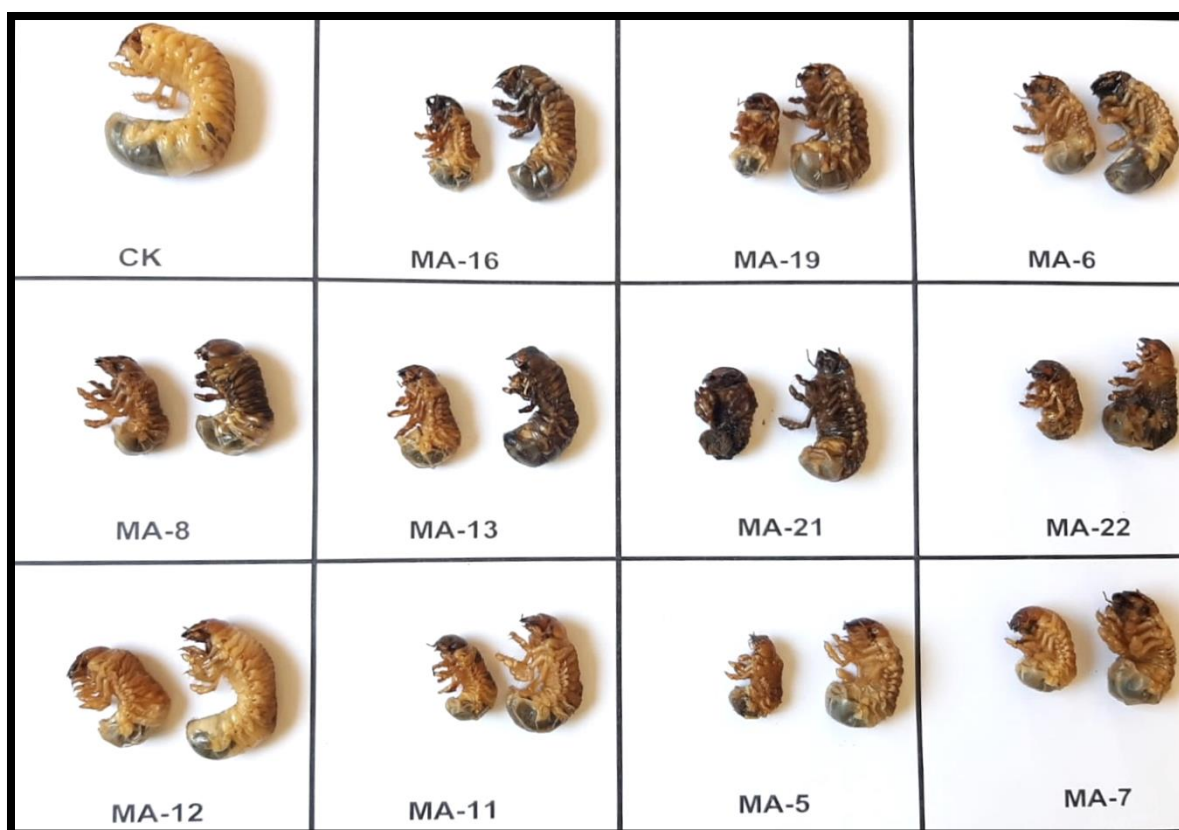


Figure 68. Larves anormales représentatives de *Sphodroxia maroccana* produites par les composés **68k** (MA-16), **68l** (MA-19), **68q** (MA-6), **68g** (MA-8), **68n** (MA-13), **68m** (MA-21), **68j** (MA-22), **65l** (MA-12), **68c** (MA-11), **68p** (MA-5) and **68b** (MA-7) au cours de la période larvaire (CK: "blank control").

En observant attentivement les larves traitées avec différents composés qui ne mouraient pas au stade larvaire, nous avons constaté que certaines d'entre elles étaient incapables de subir une métamorphose réussie pour se transformer en pupes normales et qu'elles mouraient progressivement (**Figure 69**). Au stade adulte final, de nombreux adultes déformés, présentant des ailes rétrécies ou immatures, sont apparus et ont finalement morts (**Figure 70**).

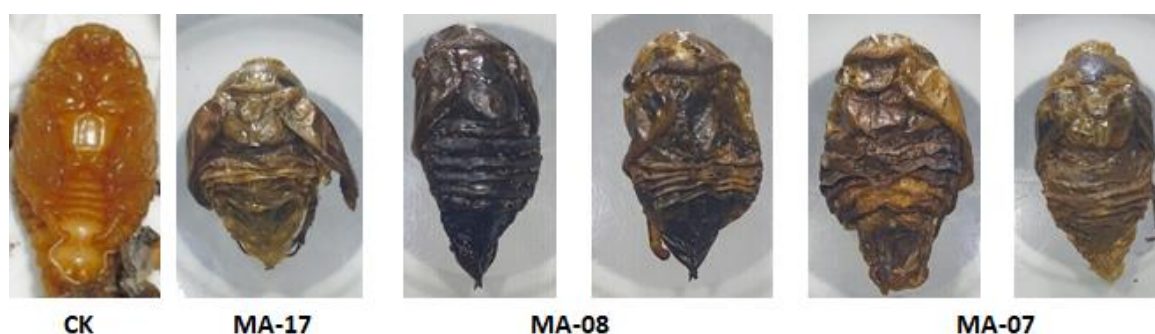


Figure 69. Représentation des pupes malformées de *Sphodroxia maroccana* produites par les composés **68g** (MA-8) (0,125mg/ml), **68b** (MA-7) (0,25mg/ml), **68m** (MA-17) (0,125mg/ml) pendant la période de nymphose (CK: "blank control"). Échelle (x8) (Leica EZ4HD Magnifier)

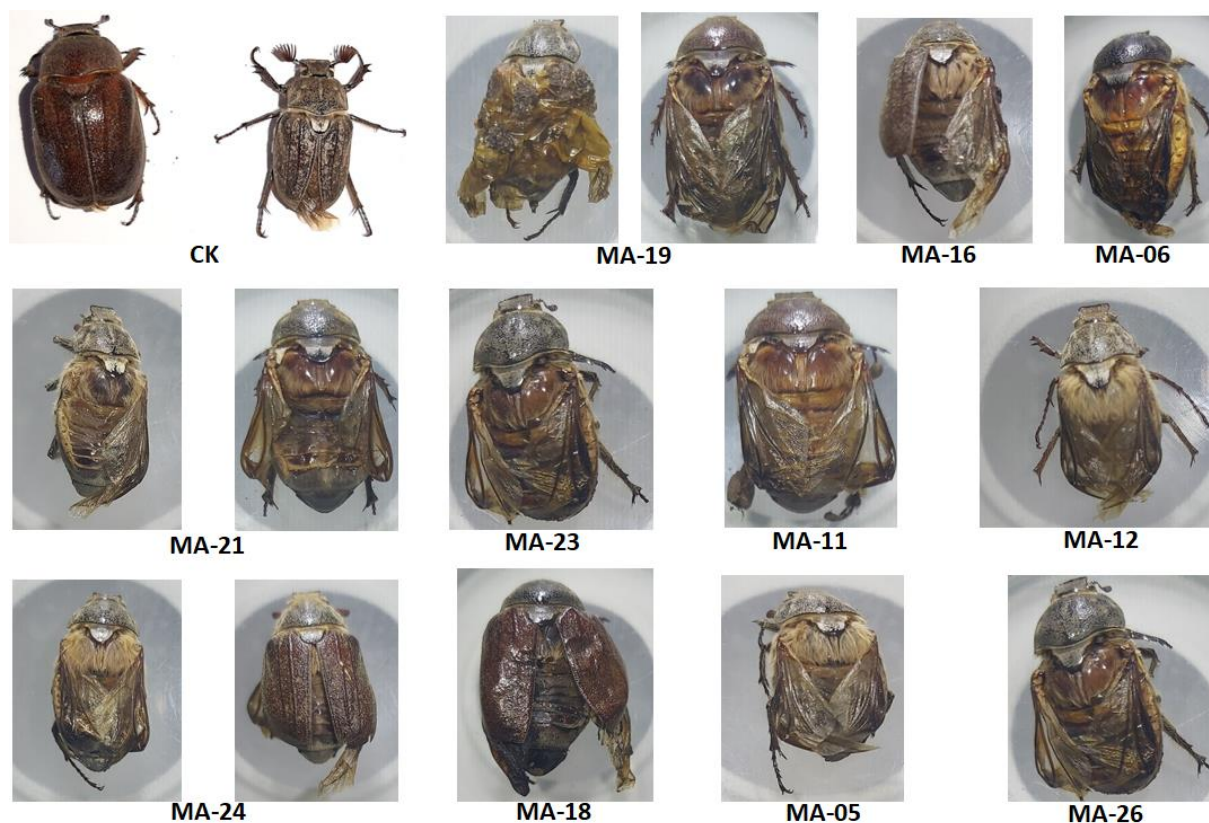


Figure 70. Adultes malformés représentatifs de *Sphodroxia maroccana* produits par les composés **68l** (MA-19) (0.125 mg/ml), **68k** (MA-16) (0.125 mg/ml), **68q** (MA-6) (0.125 mg/ml), **68m** (MA-21) (0.125 mg/ml), **68o** (MA-23) (0.125 g/ml), **68c** (MA-11) (0.125 mg/ml), **65l** (MA-12) (1 mg/ml), **65f** (MA-24) (1 mg/ml), **68d** (MA-18) (0.5mg/ml), **68p** (MA-5) (0.25mg/ml), **68e** (MA-26) (0.5mg/ml) pendant la période de métamorphose (CK: "blank control"). Échelle (x8) (Leica EZ4HD Magnifier)

Des résultats intéressants concernant la relation structure-activité (SAR) de ces dérivés d'isoxazoline-sulfonamides ont également été observés. Les dérivés d'isoxazoline-sulfonamides secondaires **68** augmentent de manière significative l'activité insecticide par rapport aux isoxazoline-sulfonamides tertiaires **65**. Par exemple, les composés **68a**, **68b**, **68m**, et **68q** (sulfonamides secondaires) 43,33%, 60,00% et 46,67%, étaient respectivement plus puissants que leurs précurseurs **65c**, **65d** et **65f** (sulfonamides tertiaires) 33,33%, 43,00% et 40,00%. En outre, nous avons constaté que l'introduction des halogènes Br et Cl sur le groupe phényle porté par l'isoxazoline en position C3 conduisait à des composés **68g**, **68j**, **68k**, **68l**, **6m** et **68q** plus puissants, avec des taux de mortalité finale compris entre 80,00 et 86,67%, contrairement à l'introduction des groupes (OMe, Me, NO₂) qui ont donné une activité modérée. Cependant, la variation des amines primaires (**66a-f**) n'a pas montré de différence significative dans l'activité larvicide.

III. Activité anti-biofilm

Les biofilms bactériens sont une forme de vie prédominante dans le règne microbien, représentant une part importante de la biomasse microbienne de notre planète.^{408,409} Ils se caractérisent par des agrégats de cellules bactériennes qui adhèrent à des surfaces, qu'elles soient biotiques (d'origine biologique) ou abiotiques (d'origine non biologique), et qui sont enveloppés dans une matrice polymérique complexe.⁴¹⁰ Cette matrice est composée d'exopolysaccharides, de protéines, d'agents tensioactifs, d'acides nucléiques, de lipides, de cations et de glycolipides.⁴¹¹ Les biofilms ont pour fonction principale de protéger les bactéries contre les attaques du système immunitaire de l'hôte ainsi que contre les agents antibactériens tels que les antibiotiques et les désinfectants. Leur présence révèle une grande importance, car elle peut réduire l'efficacité des composés antibactériens. De plus, les biofilms rendent la désinfection des surfaces beaucoup moins efficace dans divers environnements tels que les hôpitaux, les fermes d'élevage des animaux, les abattoirs ou les usines. Par conséquent, la dispersion des biofilms est d'une importance capitale, car elle rend les bactéries vulnérables aux traitements antibactériens.⁴¹¹⁻⁴¹⁴

La formation et le développement des biofilms impliquent une série d'étapes bien établies et résultent de l'interaction de divers microorganismes en réponse à des signaux extracellulaires présents dans l'environnement ou produits par les cellules bactériennes elles-mêmes.⁴¹⁵ Le processus de formation d'un biofilm commence lorsque les bactéries adhèrent à une surface, puis s'agglomèrent et se multiplient pour former des microcolonies. Par la suite, ces bactéries synthétisent les constituants de la matrice polymérique lors de l'étape de maturation, aboutissant ainsi à la formation d'un biofilm mature.⁴¹⁵ Enfin, les cellules bactériennes se détachent et se dispersent pour coloniser de nouvelles surfaces et former de nouveaux biofilms (**Figure 71**).⁴¹⁵ Bien que le brossage et le nettoyage mécaniques puissent éliminer efficacement les biofilms des surfaces accessibles, il reste souvent difficile, voire impossible, d'accéder aux surfaces colonisées par le biofilm.⁴¹⁶ C'est dans ces situations que l'utilisation d'agents chimiques et biologiques puissants devient nécessaire.⁴¹⁶

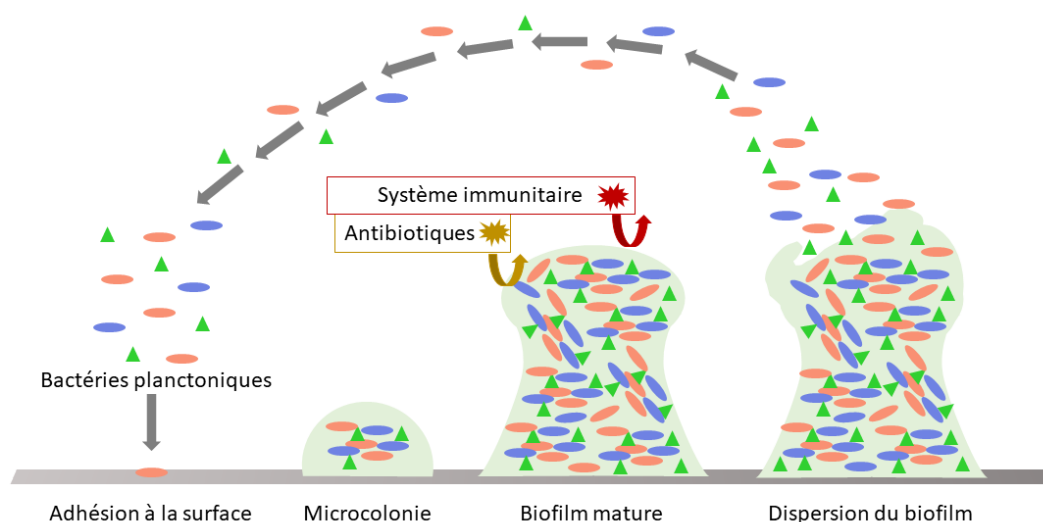


Figure 71. Cycle de formation et de dispersion du biofilm bactérien

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est un bacille à Gram négatif ubiquitaire et non fermentant, considéré comme un pathogène bactérien opportuniste typique fréquemment retrouvé dans les hôpitaux. La formation du biofilm de *Pseudomonas aeruginosa*, qui est constitué d'ADN extracellulaire, d'acides nucléiques et de protéines, joue un rôle crucial dans son développement.^{417,418} Cependant, les biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* entraînent divers effets néfastes, tels que des maladies chroniques, des infections nosocomiales, la détérioration des aliments, l'obstruction des conduites industrielles, ainsi que la contamination des produits laitiers.^{419,420} Très récemment, de nombreuses alternatives antimicrobiennes et agents de dispersion des biofilms ont été proposées pour faire face à cette problématique.^{421,422}

Les bactéries sont capables de produire des substances chimiques appelées facteurs de virulence, qui renforcent leur effet pathogène. La pyocyanine (PYO) est une phénazine, molécule de couleur bleu, fabriquée par *P. aeruginosa*, elle considérée l'un des facteurs de virulence les plus importants produits par *P. aeruginosa*.^{423,424} La pyocyanine a la capacité de traverser facilement les membranes biologiques et de provoquer un stress oxydatif en générant des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Cela permet à *P. aeruginosa* d'éliminer les microbes concurrents présents dans le même environnement, ainsi que d'endommager les cellules hôtes ou de moduler leur signal immunitaire.^{419,420,423,424} Il est donc essentiel de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour faire face aux effets nocifs de *P. aeruginosa*.

Dans le cadre d'une collaboration fructueuse avec l'équipe de Rouen Normandie, et compte tenu de l'efficacité prouvée par les dérivés contenant des hétérocycles tels que les isoxazoles,

les isoxazolines et les dérivés sulfonamidiques dans l'inhibition de la pyocyanine et du biofilm bactérien de *P. aeruginosa*,^{425–428} nous avons étudié l'effet de nouveaux isoxazolines/isoxazoles-sulfonamides secondaires sur l'inhibition de la production de pyocyanine de la *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que sur la dispersion de son biofilm (**Figure 72**).

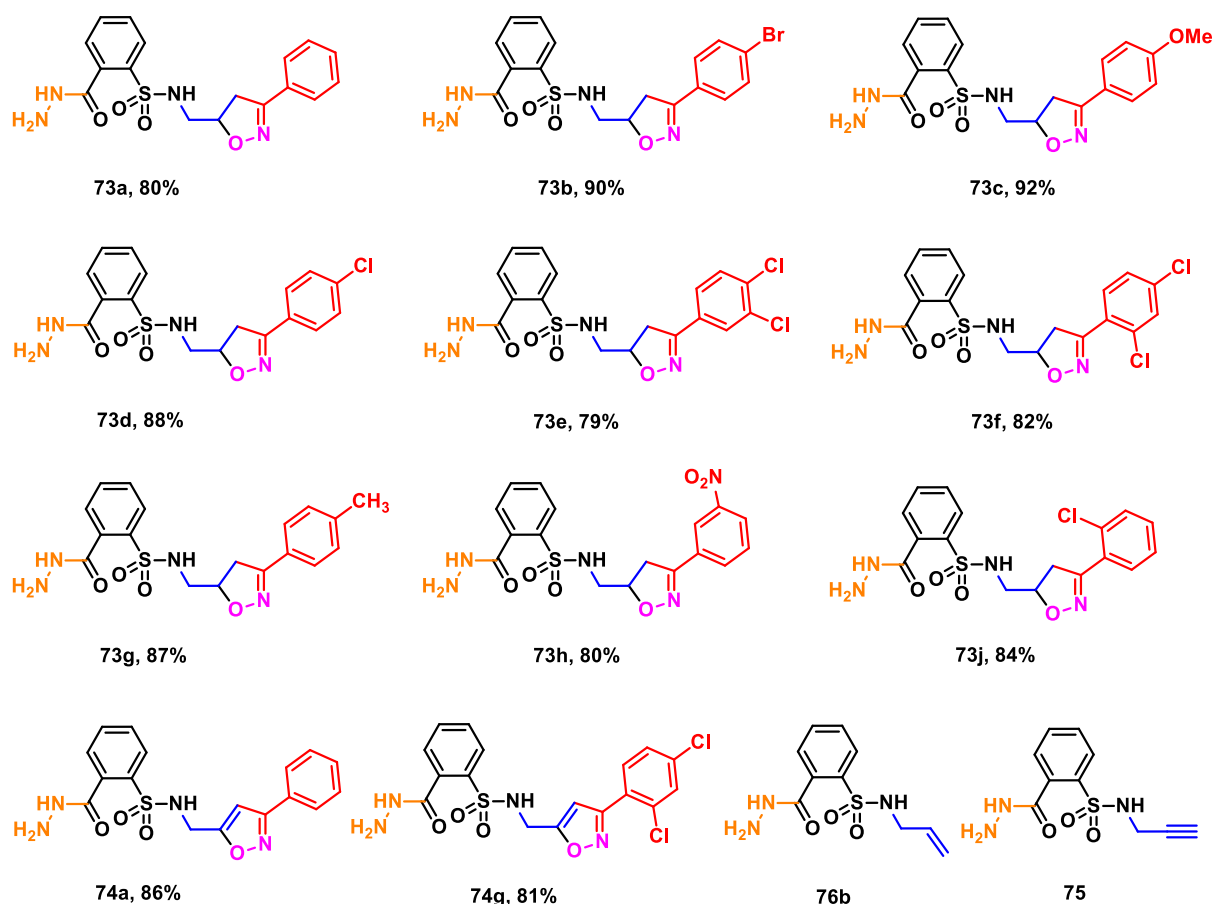


Figure 72. Molécules testées pour leur activité antibactérienne

III.1 Inhibition de la production de la pyocyanine et du biofilm bactérien

Dans un premier temps, nous avons entrepris une étude visant à évaluer l'impact de nos molécules sulfonamidiques sur la physiologie de *P. aeruginosa*. Notre objectif était d'analyser l'influence de ces molécules sur deux aspects spécifiques, à savoir la production de pyocyanine et la formation de biofilms. Pour ce faire, nous avons utilisé une concentration de 200 μM de dérivés sulfonamidiques et nous avons suivi le protocole décrit par Azuama et *al.*⁴²⁹ ainsi que Tahrioui et *al.*⁴³⁰ pour évaluer leur effet en milieu liquide.

Les résultats de notre étude révèlent que la grande majorité de nos produits n'ont pas modifié la production de pyocyanine. Cependant, deux composés seulement présentent une activité, **73h**

et **73a** à une concentration de 200 μM , globalement ces deux molécules réduisent de 15% à 20% la production de pyocyanine. En revanche, les produits **73g**, **76b**, **76c**, **73j** et **73d** ont induit une augmentation de la production de la pyocyanine (**Figure 73 (a)**). D'autre part, l'étude de la formation du biofilm bactérien en présence de nos dérivés sulfonamidiques n'a pas donné de résultats significatifs. La majorité de nos produits n'a pas diminué la formation du biofilm (**Figure 73 (b)**).

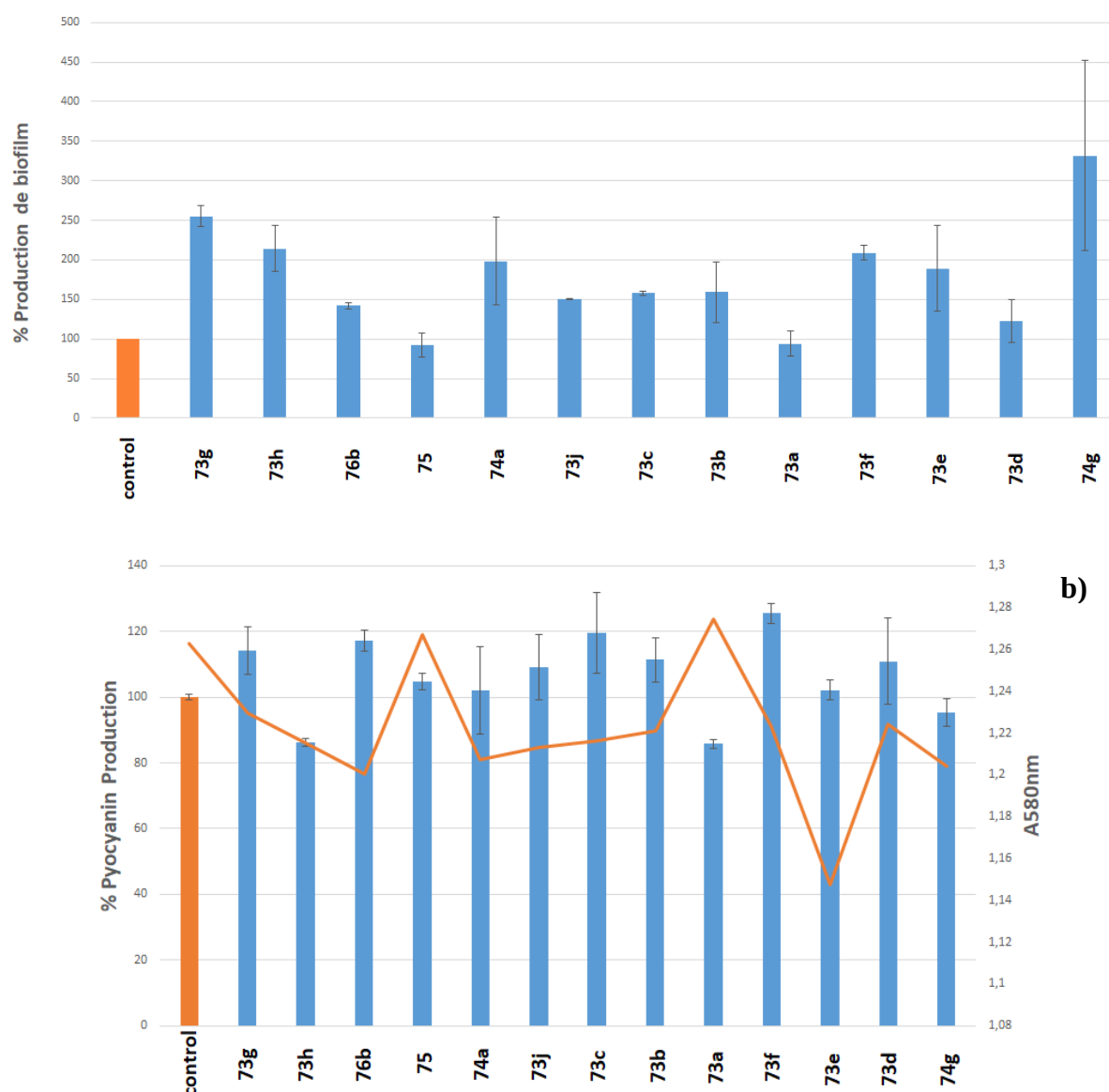


Figure 73. Production de la pyocyanine et du biofilm en présence des dérivés sulfonamidiques

III.2 Dispersion du biofilm bactérien

Pour évaluer l'effet de nos molécules sur la dispersion du biofilm bactérien de *P. aeruginosa*, nous avons cultivé cette dernière dans des puits à une température de 37°C, sans agitation, pendant 24 heures en présence de divers produits dérivés de sulfonamides. La quantité de

biofilm présente dans les puits a été mesurée en utilisant un test de coloration au cristal violet (CV 0.4%) et en mesurant l'absorbance à 595 nm. Comme illustré dans la Figure 74, nos composés ont démontré une bonne capacité à disperser le biofilm à une concentration de 200 μ M. Nous avons identifié quatre composés dérivés sulfonamidiques (**75**, **73c**, **73f** et **74g**) qui ont provoqué une dispersion du biofilm supérieure à 50%. Ces résultats nous permettent de conclure que ces molécules pourraient servir de base pour le développement et l'optimisation ultérieure d'agents anti-biofilms puissants (**Figure 74**).

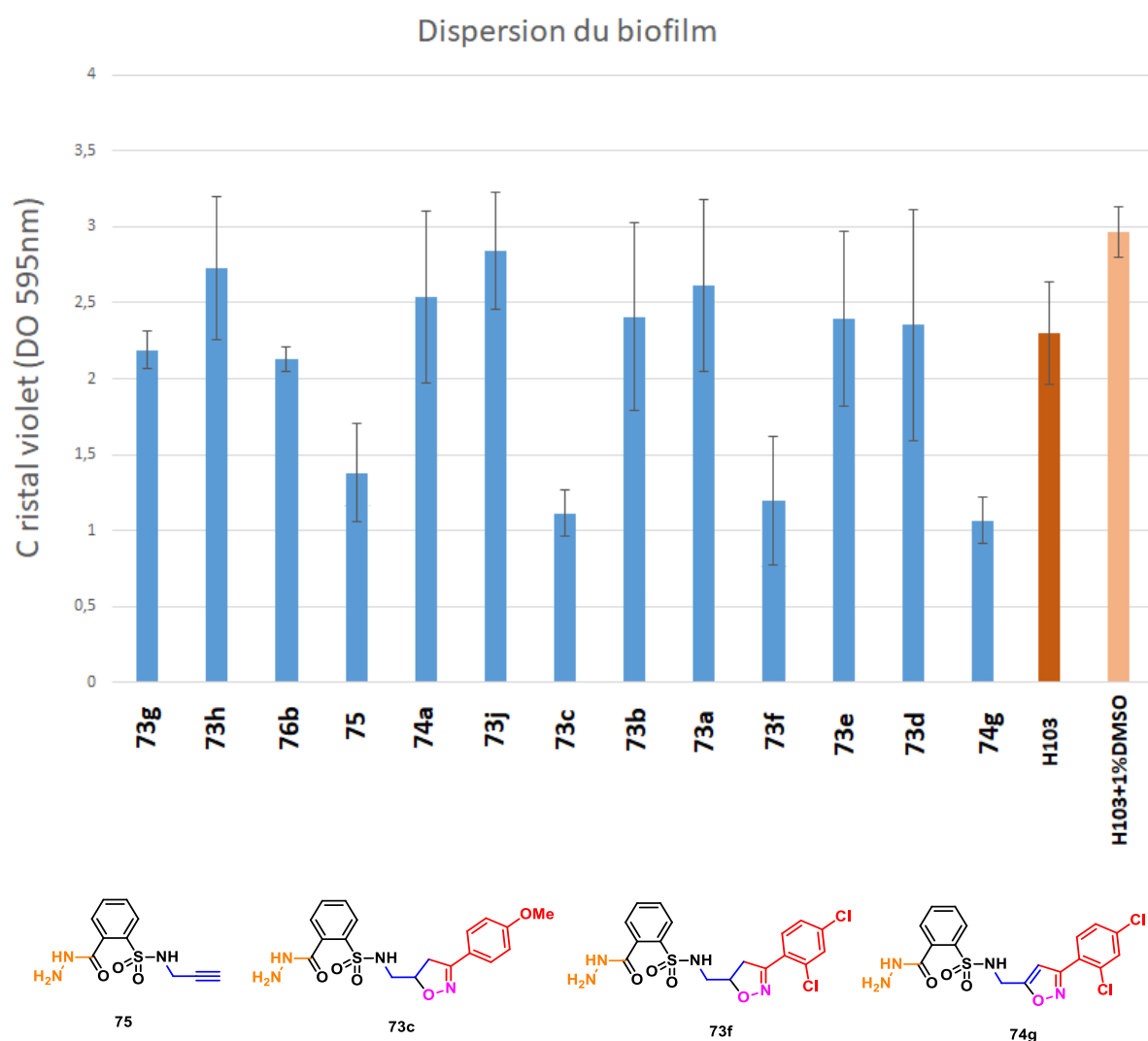


Figure 74. Dispersion du biofilm en présence des dérivés sulfonamidiques

Après avoir analysé les résultats préliminaires, nous avons constaté que l'utilisation de nos composés sulfonamidiques en tant qu'agents anti-biofilms n'a eu qu'un impact négligeable sur la production de pyocyanine et la formation de biofilms bactériens de *P. aeruginosa*. Néanmoins, nous avons identifié quatre molécules capables de disperser plus de 50% du biofilm bactérien à une concentration de 200 μ M. Par conséquent, notre travail se poursuivra en

réalisant des essais visant à exploiter de manière synergique les propriétés dispersantes de nos composés de biofilm en les combinant avec des composés bactéricides conventionnels.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons évalué le pouvoir larvicide contre *S. maroccana* d'une série de nouveaux sulfonamides secondaires et tertiaires à base d'isoxazoline. Les résultats des essais biologiques ont révélé une activité insecticide significative pour la plupart des composés testés. En particulier, les composés **68g**, **68j**, **68k**, **68l**, **68m** et **68q** ont démontré des activités particulièrement élevées, avec des valeurs de LC₅₀ de 0,31, 0,38, 0,18, 0,49, 0,24 et 0,46 mg/ml respectivement, surpassant ainsi le Fluralaner (LC₅₀ = 0,99 mg/ml). De plus, l'analyse de la relation structure-activité a permis d'observer que les isoxazolines-sulfonamides secondaires contenant un halogène (Br et Cl) sur le groupe phényle en position C3 de l'isoxazoline ont eu un impact plus significatif sur l'amélioration de l'activité larvicide que les isoxazolines-sulfonamides tertiaires. Ces résultats constituent une avancée prometteuse dans la recherche et le développement de dérivés d'isoxazoline-sulfonamide secondaire en tant que nouveaux pesticides pour la protection des cultures de chêne-liège. Ils offrent une base solide pour poursuivre les études dans ce domaine et ouvrent des perspectives pour la conception de composés plus efficaces dans la lutte contre *S. maroccana* et d'autres insectes nuisibles.

En outre, nous avons évalué l'activité anti-biofilm de dérivés d'acylhydrazide-isoxazoles/isoxazolines-sulfonamides secondaires contre la souche *Pseudomonas aeruginosa*. Malheureusement, ces dérivés n'ont pas présenté d'activité significative sur la production de pyocyanine ni sur la formation du biofilm. Cependant, nous avons identifié quatre molécules qui ont montré une capacité notable à disperser le biofilm bactérien, avec une efficacité supérieure à 50% à une concentration de 200 µM. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour la recherche et le développement de dérivés d'acylhydrazide-isoxazoles/isoxazolines-sulfonamides secondaires en tant qu'agents de dispersion de biofilms.

Chapitre VI. Partie expérimentale

I. Matériel et méthodes

I.1 Réactifs et solvants

- Les réactifs de départ commerciaux ont été achetés auprès de d'Alfa Aesar ou Sigma-Aldrich et ont été utilisés sans nécessiter de purification supplémentaire.

- Les solvants utilisés ont été obtenus chez Sigma-Aldrich ou SDS-Carlo Erba et ont parfois été soumis à une distillation et à un séchage conformément aux méthodes standard.

I.2 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques d'aluminium revêtues de silice (Merck silica 60 F254) d'une épaisseur de 0,20 mm. Elles ont été révélées à l'aide d'une lampe UV à des longueurs d'onde de 254 nm ou 365 nm. De plus, pour les dérivés de sucres, une révélation a été effectuée en utilisant un mélange $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$.

I.3 Chromatographie sur colonne

Les purifications par chromatographie liquide ont été réalisées en utilisant des colonnes remplies de gel de silice Merck Si Geduran Si 60, ayant une granulométrie de 63-200 μm ou de 40-63 μm .

I.4 Spectrométrie de Masse (SM)

Les spectres de masse (ESI-MS) ont été obtenus en utilisant un spectromètre LC/MSD Agilent Technologies 1260 Infinity II, et les échantillons ont été préalablement dilués dans l'acétonitrile.

I.5 Spectroscopie Infra-rouge

Les spectres IR ont été effectués sur un appareil Jasco FT/IR-4600 en mode ATR balayant la gamme spectrale 400 et 4000cm^{-1} .

I.6 Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ont été enregistrés en utilisant les solvants deutérés (chloroforme ou DMSO) sur un spectromètre Bruker AC à des fréquences de 200, 400, 500 et 600 MHz pour la RMN du proton (^1H) et à 50, 101, 125 ou 151 MHz pour la RMN du carbone-13 (^{13}C). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au TMS (0 ppm), qui sert de standard interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont les suivantes : pour le ^1H , CHCl_3 ($\delta = 7,26$), DMSO ($\delta = 2,50$) et CH_2Cl_2 ($\delta = 5,32$); pour le carbone-13 (^{13}C), CHCl_3 ($\delta = 77,16$) et DMSO ($\delta = 39,52$) et CH_2Cl_2 ($\delta = 53,5$). Les constantes de couplage J sont exprimées en hertz (Hz). La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : m (multiplet), q (quadruplet), t (triplet), dd (doublet dédoublé), d (doublet), s (singulet).

I.7 Diffraction au Rayon X (DRX)

Les paramètres du monocristal ont été ajustés afin de permettre l'analyse par diffraction des rayons X. Le cristal a été recouvert d'un revêtement sec de perfluoropolyéther, puis monté sur une fibre de verre et fixé dans un flux d'azote froid à la tête du goniomètre. La collecte des données a été réalisée à l'aide d'un diffractomètre CCD Bruker Nonius X8 Apex-II, en utilisant une radiation monochromatique Mo provenant d'une source en graphite (radiation Mo $K\alpha$, longueur d'onde $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les données ont ensuite été traitées et corrigées des effets d'absorption à l'aide de la méthode multiscan (SADABS) lors de l'étape de réduction des données (SAINT).

I.8 Ultrasons

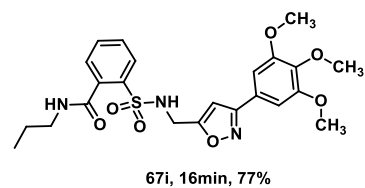
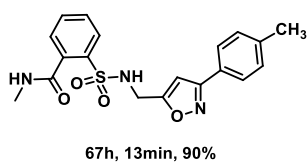
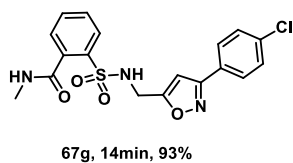
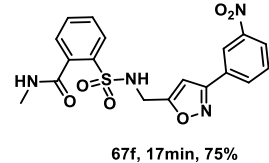
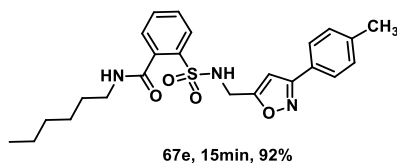
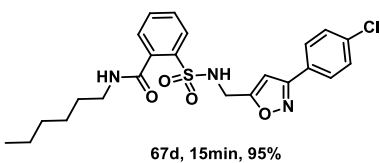
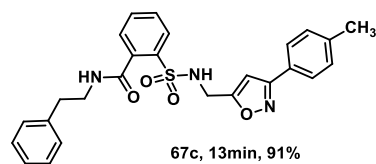
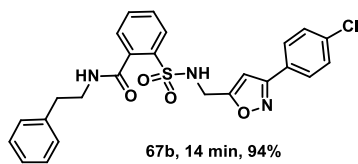
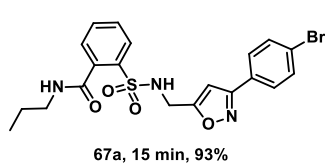
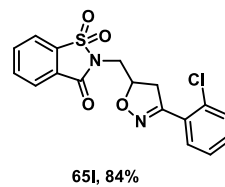
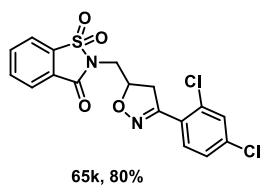
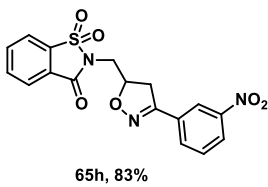
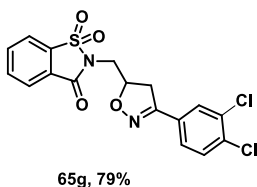
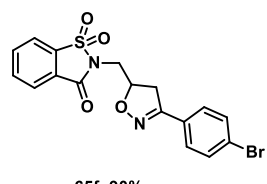
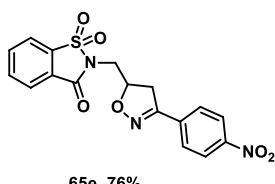
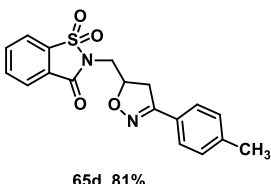
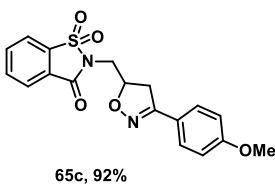
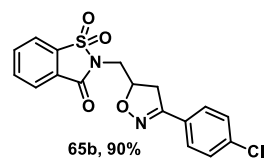
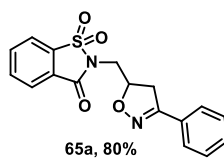
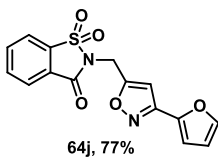
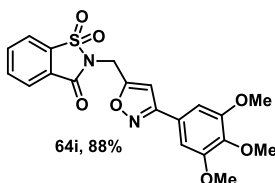
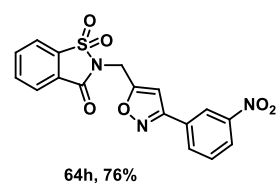
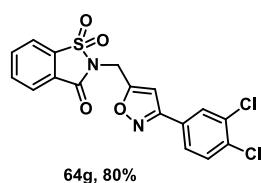
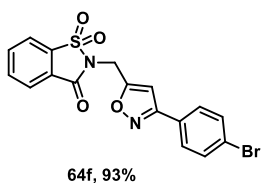
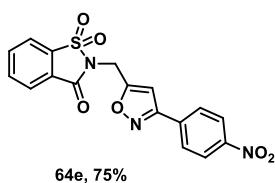
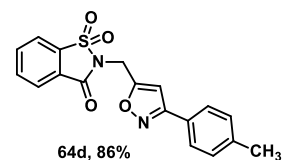
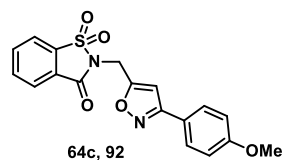
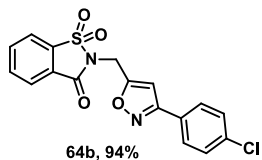
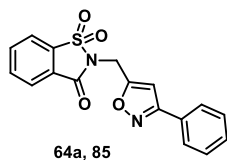
Les réactions assistées par ultrasons ont été réalisées dans un Elmasonic S 30 (H) UltraSonic Bath Cleaner' (37 kHz, 280 W) ou Vibra-Cell™ Model 75022 Ultrasonic Processor avec une sonde en alliage de titane Ti-6Al-4 V (20 kHz, 130 W) avec un diamètre de pointe de 4 mm ; toutes les réactions ont été réalisées en utilisant 60 % Pmax. À l'aide d'un ballon piriforme de 10 à 50 ml, immerger la sonotrode dans la solution pour obtenir une énergie maximale.

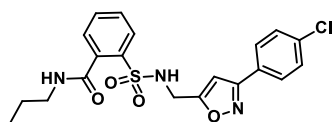
I.9 Micro-ondes

Les réactions assistées par micro-ondes ont été effectuées dans un système de digestion par micro-ondes PreeKem TOPEX + avec 24 réacteurs (Rotor GT-240), avec une pression maximale de 30 bars et une température maximale de 310 °C. Le Topex+ microwave digestion system est équipé par un thermomètre à détection IR intégré pour la mesure instantanée de la température, et par une caméra de suivi interne pour la sécurité des réacteurs fermés sous pression.

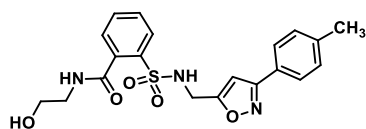
Molécules synthétisées

Chapter II

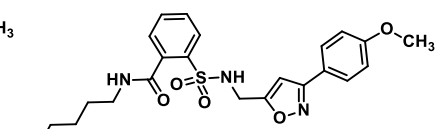




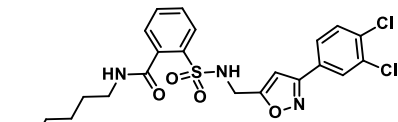
67j, 15min, 94%



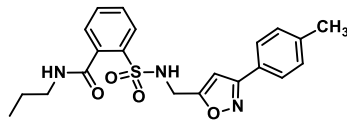
67k, 15min, 89%



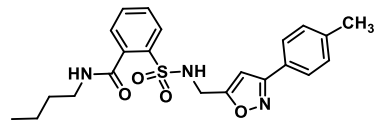
67l, 14min, 93%



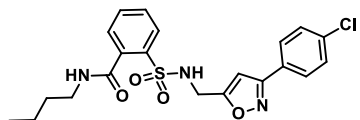
67m, 15min, 96%



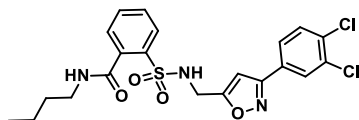
67n, 14min, 93%



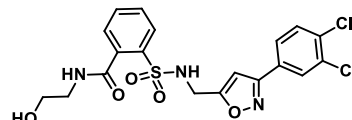
67o, 14min, 94%



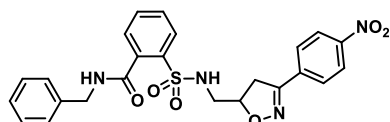
67p, 13min, 96%



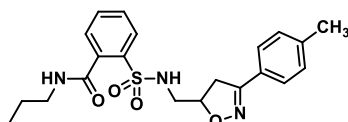
67q, 14min, 91%



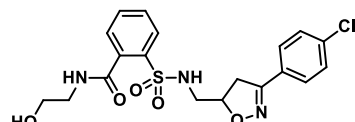
67r, 17min, 88%



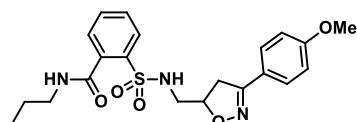
68a, 18min, 78%



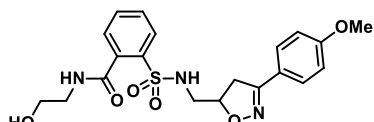
68b, 16min, 82%



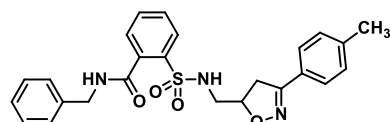
68c, 18min, 82%



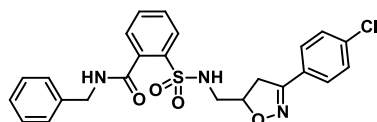
68d, 18min, 78%



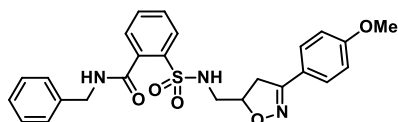
68e, 16min, 90%



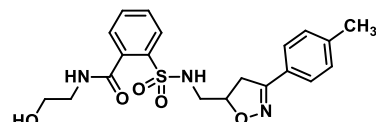
68f, 16min, 89%



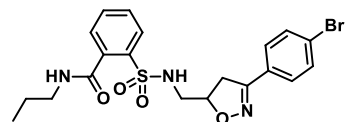
68g, 18min, 90%



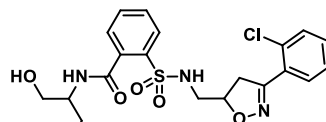
68h, 16min, 92%



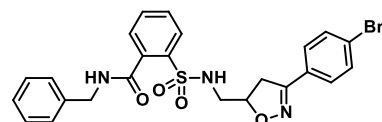
68i, 17min, 89%



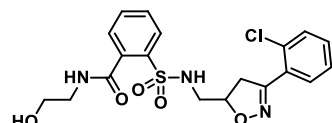
68j, 16min, 96%



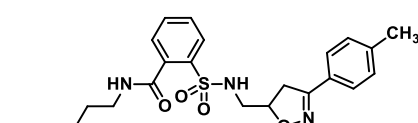
68k, 20min, 79%



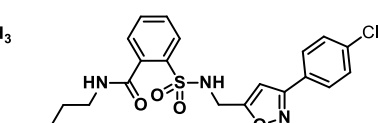
68l, 18min, 80%



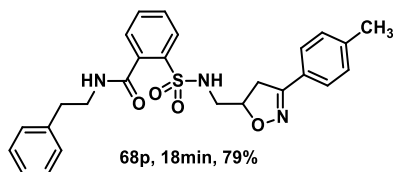
68m, 20min, 83%



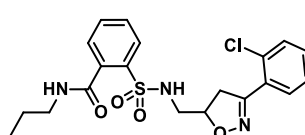
68n, 16min, 90%



68o, 16min, 88%

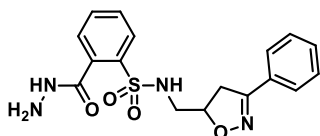


68p, 18min, 79%

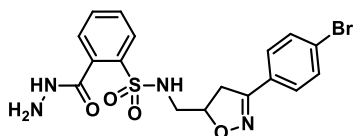


68q, 17min, 88%

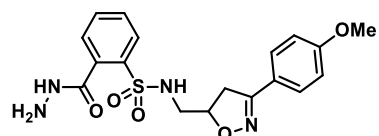
Chapter III



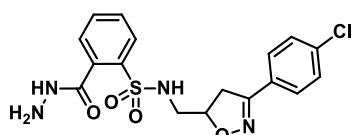
73a, 80%



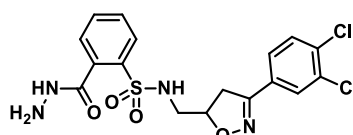
73b, 90%



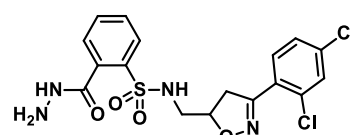
73c, 92%



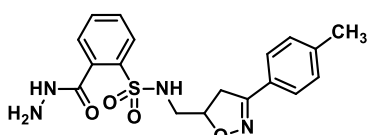
73d, 88%



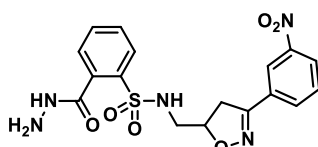
73e, 79%



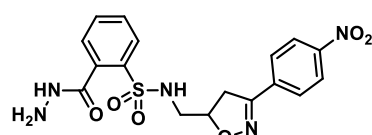
73f, 82%



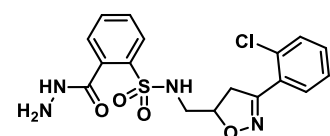
73g, 87%



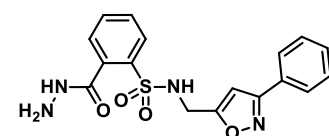
73h, 80%



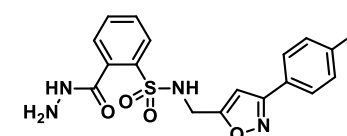
73i, 76%



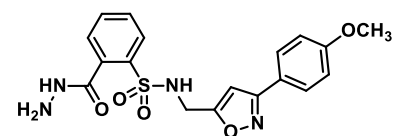
73j, 84%



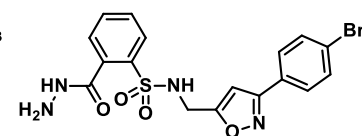
74a, 86%



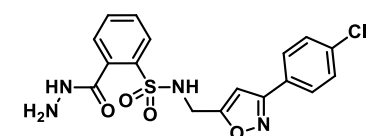
74b, 90%



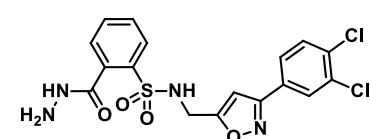
74c, 91%



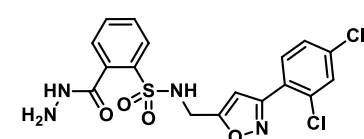
74d, 92%



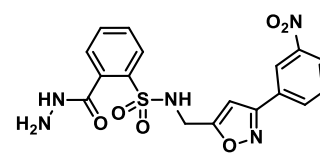
74e, 89%



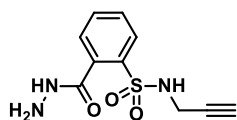
74f, 78%



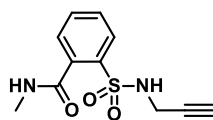
74g, 81%



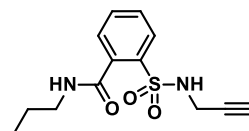
74h, 83%



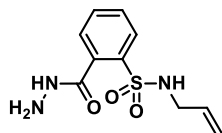
71, 94%



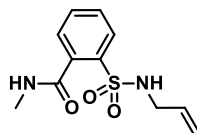
79a, 92%



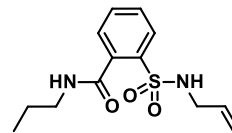
79b, 92%



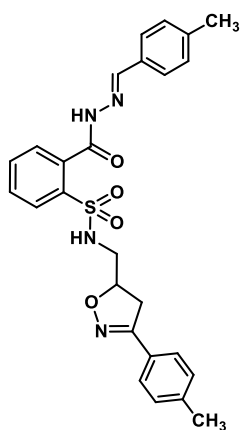
72b, 90%



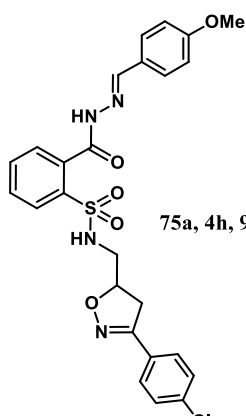
72a, 92%



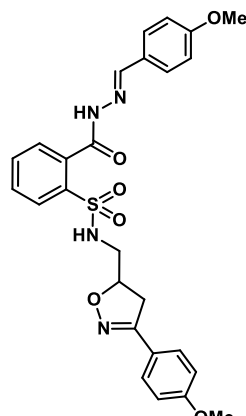
72a, 96%



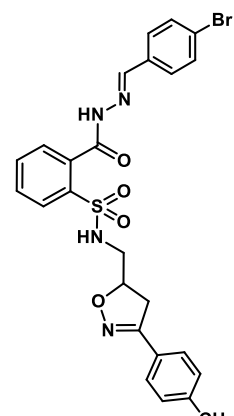
75a, 4h, 90%



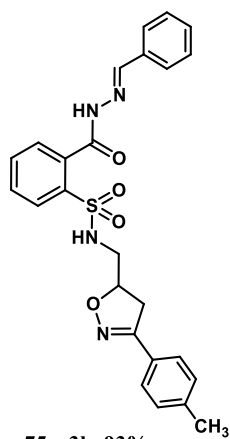
75b, 3.5h, 85%



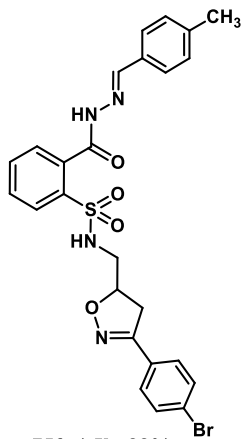
75c, 4h, 86%



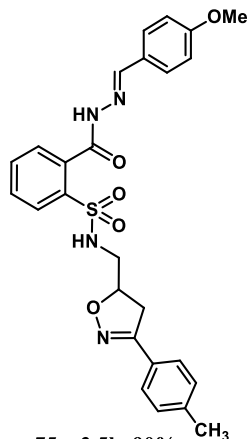
75d, 4h, 91%



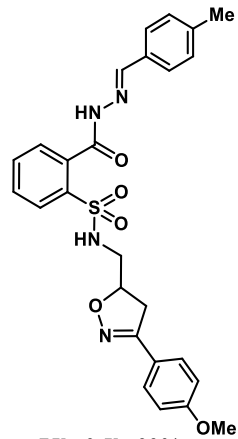
75e, 3h, 93%



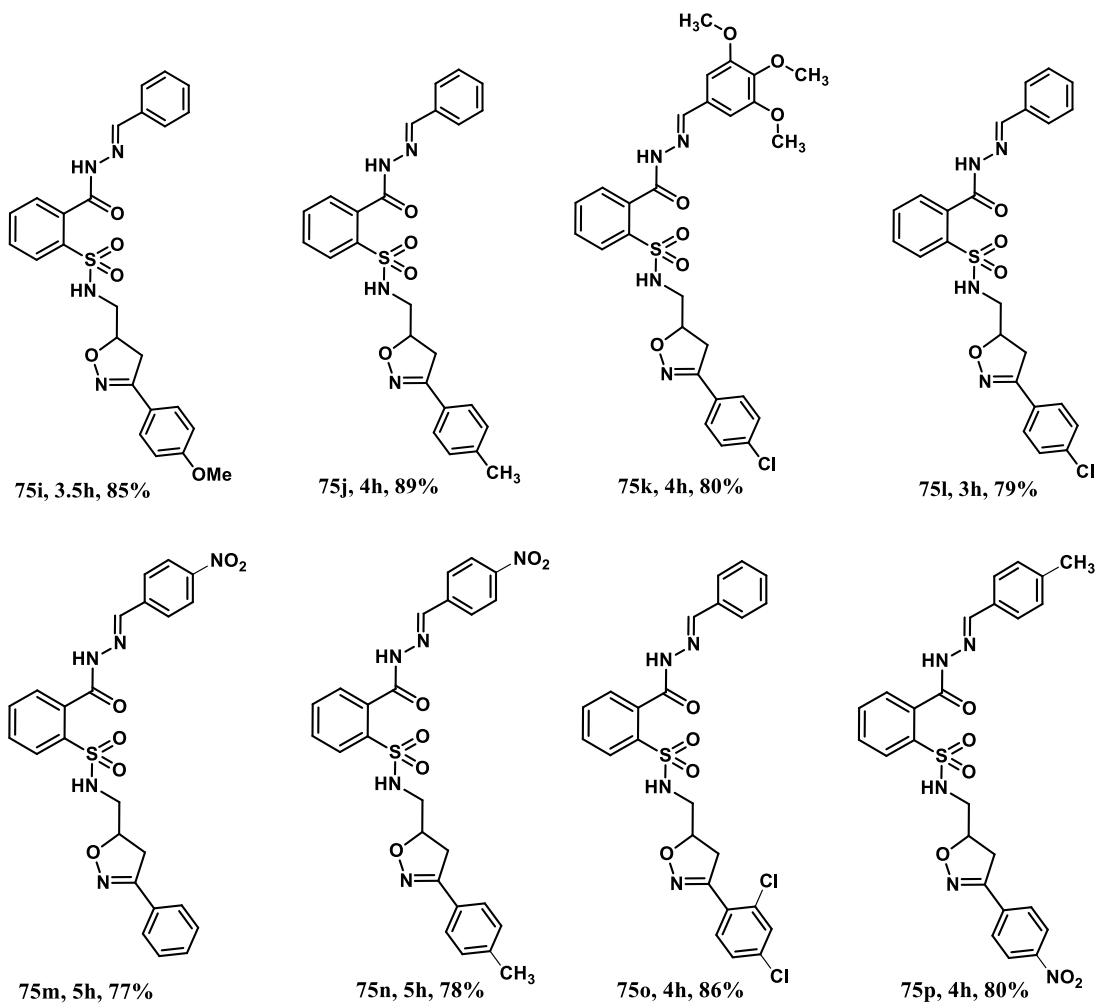
75f, 4.5h, 88%



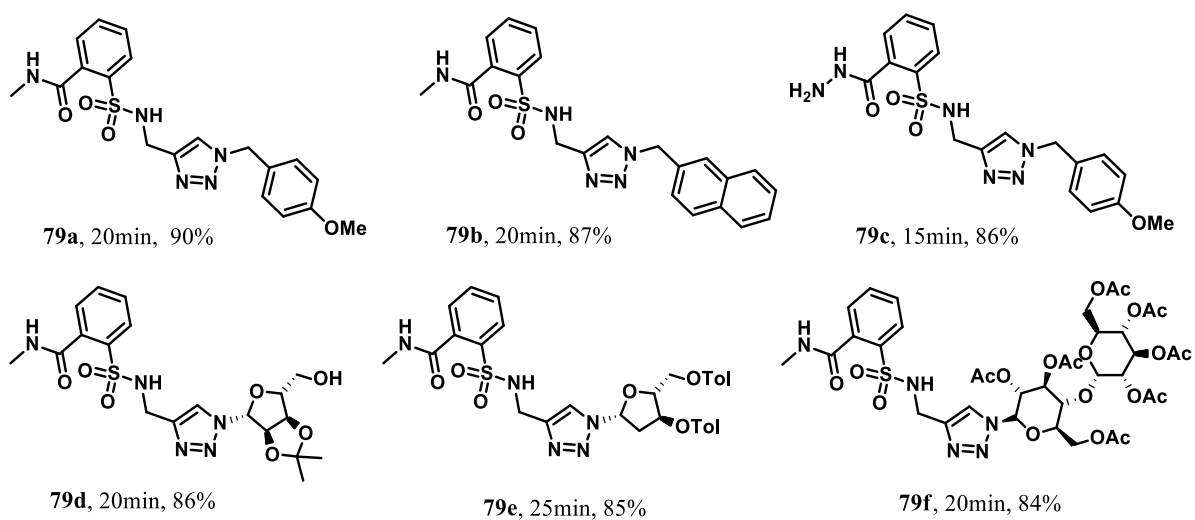
75g, 3.5h, 90%

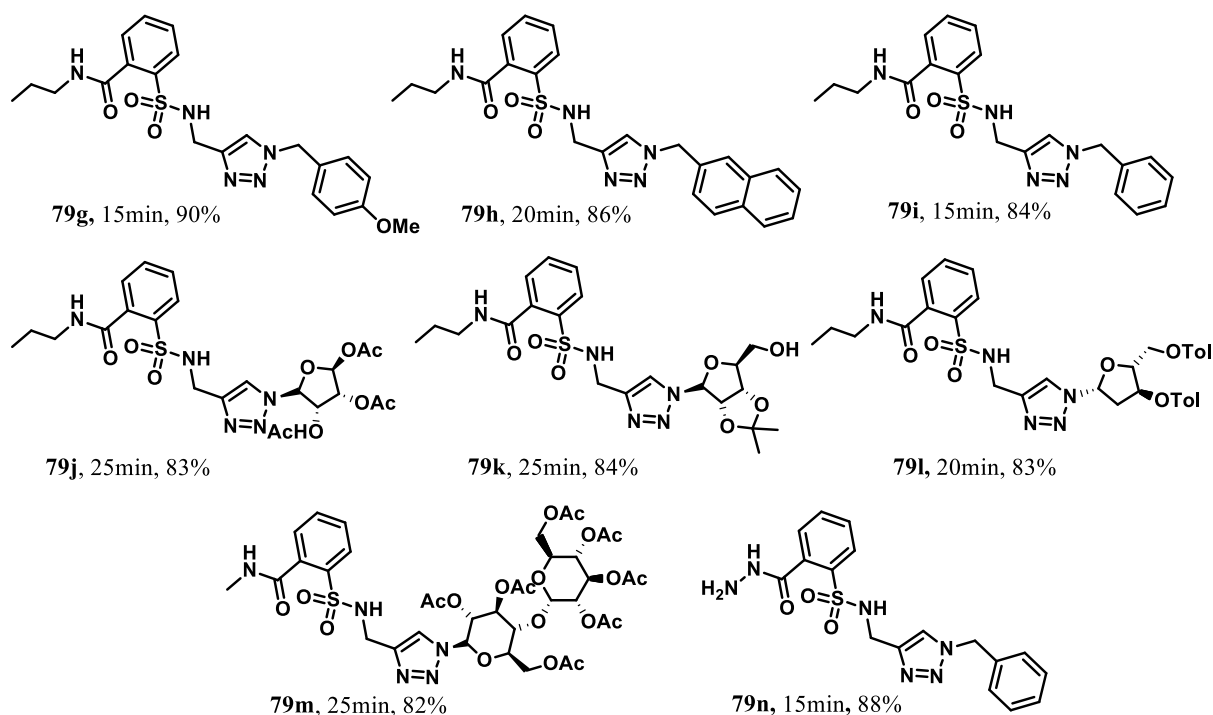


75h, 3.5h, 92%



Chapter IV





II. Partie expérimentale (Chapitre II)

II.1 Procédure générale pour la synthèse de la *N*-propargyl 63a et *N*-allyl saccharine 63b

Dans un ballon en forme de poire, un mélange de saccharine **1** (1 mmol), K_2CO_3 (1.1 mmol) et du bromure d'allyle ou de propargyle (1.2 mmol) dans H_2O (10 mL), ont été soniqués pendant 10min à 25°C à l'aide d'une sonde ultrasonique. Une fois la réaction terminée, le mélange a été extrait avec du dichlorométhane (15 ml x 3), séché sur du Na_2SO_4 anhydre et concentré sous vide pour obtenir le produit brut. Ce dernier a été recristallisé dans l'éthanol pour donner les produits pur désirés **63a,b**.

***N*-propargyl saccharine (63a).** Solide blanc; Pf = 122-124°C (EtOH); FTIR (ATR, cm^{-1}): 1724 (C=O), 3371 (CH propynyl), 1337 (SO_2 sym), 1184 (SO_2 asym); CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.5; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.34 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.1, 137.8, 135.1, 134.5, 126.9, 125.4, 121.1, 75.7, 73.1, 27.7; MS (ESI $^+$): m/z = 222.0 [M + H] $^+$.

***N*-propargyl saccharine (63b).** Solide blanc; Pf = 96-98°C (EtOH); FTIR (ATR, cm^{-1}): 1731 (C=O), 1675 (C=C), 1333 (SO_2 sym), 1181 (SO_2 asym), 3094 (C-H allyl); CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.5; RMN ^1H ((200 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 3H), 6.01 – 5.80 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.1,

1.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 158.1, 137.8, 135.1, 134.5, 126.9, 125.4, 121.1, 75.7, 73.1, 27.7; MS (ESI⁺): m/z = 224.0 [M + H]⁺.

II.2 Procédure générale pour la synthèse des Saccharine-Isoxazoles / Isoxazolines **64** et **65**

Dans un ballon en forme de poire, les aldéhydes **61a-i** (1 mmol), K₂CO₃ (2 mmol) et le chlorhydrate d'hydroxylamine **62** (1,2 mmol) ont été ajoutés et soniqués à température ambiante dans de l'eau à l'aide d'une sonotrode. Une fois que l'aldéhyde a complètement réagi pendant 3-4 minutes (suivi par CCM), CaCl₂ (0,5 mmol), l'oxone (2 mmol) et les dipolarophiles **63a,b** (1 mmol) ont été ajoutés au mélange. Sous cavitation ultrasonique, le ballon de réaction a été immergé dans un bain d'eau d'un réacteur en verre à double paroi pour maintenir la température de réaction à 25°C. Après 4-6 min (suivi par CCM), le mélange a été extrait avec du dichlorométhane (15 ml x 3). Les extraits combinés de dichlorométhane ont été séchés par le sulfate de sodium anhydre (Na₂SO₄), filtrés et concentrés sous vide. Le résidu a été purifié par recristallisation à partir d'éthanol pour donner l'isoxazoline (**64a-j**) et l'isoxazole (**65a-65h**, **65k-l**) purs.

N-(3-Phenylisoxazol-5-yl)methylsaccharin (64a). Solide blanc; Pf = 146-148°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 8/2, v/v) R_f = 0.5; RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.27 – 8.00 (m, 3H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.27 (s, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl₃) δ : 172.0, 167.6, 163.4, 141.9, 141.3, 140.6, 135.6, 134.3 (2C), 133.3, 131.8 (2C), 131.3, 130.6, 126.9, 107.1, 38.5; MS (ESI⁺): m/z = 341.0 [M + H]⁺.

N-(3-(4-Chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin (64b). Solide blanc; Pf = 187-189°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) R_f = 0.45; ; RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.95 – 7.77 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.07 (s, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl₃) δ : 166.1, 161.8, 158.4, 137.6, 136.2, 135.3, 134.7, 129.2 (2C), 128.12 (2C), 127.1, 126.8, 125.-, 121.3, 102.0, 33.6; MS (ESI⁺): m/z = 375.0 [M + H]⁺.

N-(3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin (64c). Solide blanc; Pf = 195-197°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.5; ; RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 171.6, 166.9, 165.9, 163.4, 141.9, 141.3, 140.6, 133.3 (2C), 131.3, 130.6, 126.9, 125.7, 119.7 (2C), 106.9, 60.5, 38.5; MS (ESI⁺): m/z = 371.0 [M + H]⁺.

***N*-(3-(4-Methylphenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin (64d).** Solide blanc; Pf = 187-189°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) Rf = 0.4; ; RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 – 8.33 (m, 1H), 8.19 – 7.96 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.1, 162.4, 158.7, 140.6, 137.3, 136.6, 135.9, 130.1 (2C), 126.9 (2C), 126.6, 125.9, 125.8, 122.2, 102.3, 33.8, 21.4; MS (ESI⁺): m/z = 355.0 [M + H]⁺.

***N*-(3-(4-Nitrophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin (64e).** Solide blanc; Pf = 257-259°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.4; ; RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.16 – 7.96 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.02 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.1, 161.1, 153.2, 141.9, 141.2, 140.6, 140.5, 133.06 (2C), 131.4, 130.5, 129.2 (2C), 126.8, 121.3, 101.8, 46.8; MS (ESI⁺): m/z = 386.0 [M + H]⁺.

2-((3-(4-bromophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin (64f). Solide blanc; Pf = 190-192°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 7/3, v/v) Rf = 0.48; ; RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.10 (s, 2H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 166.2, 161.7, 158.3, 137.8, 136.1, 135.5, 134.4, 129.1 (2C), 128.14 (2C), 127.3, 126.7, 125, 121.4, 102.1, 33.4; MS (ESI⁺): m/z = 418,9 [M + H]⁺.

***N*-(3-(3,4-Dichlorophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin (64g).** Solide blanc; Pf = 198-200°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.4; ; RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 2H), 8.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.24 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 172.9, 165.8, 163.4, 153.5, 141.9, 141.3, 140.6, 138.1, 136.1, 134.9, 131.3, 130.6, 130.1, 126.9, 126.3, 107.4, 38.6; MS (ESI⁺): m/z = 409.0 [M + H]⁺.

***N*-(3-(3-Nitrophenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin(64h).** Solide blanc; Pf = 189-191°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.45; ; RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (s, 1H), 8.42 – 8.21 (m, 3H), 8.23 – 7.96 (m, 3H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.23 (s, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO) δ: 172.9, 165.8, 163.4, 153.5, 141.9, 141.3, 140.6, 138.1, 136.1, 134.9, 131.3, 130.6, 130.1, 126.9, 126.3, 107.4, 38.6; MS (ESI⁺): m/z = 386.0 [M + H]⁺.

***N*-(3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin (64i).** Solide blanc; Pf = 187-189°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.45; ; RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.97 – 8.08 (m, 1H), 7.73 – 7.96 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.82 (s,

6H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ : 166.9, 160.9, 155.1, 152.8 (2C), 141.6, 135.3, 135.2, 133.0, 132.8, 128.5, 125.4, 122.3, 109.23 (2C), 101.8, 60.7, 56.3, 40.3; MS (ESI⁺): m/z = 431.0 [M + H]⁺.

***N*-(3-(Furan-2-yl)isoxazol-5-yl)methylsaccharin(64j)**. Solide blanc; Pf = 182-184°C (EtOH); CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.4; ; RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ : 8.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 – 8.19 (m, 3H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.15 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.2, 158.4, 155.0, 146.2, 144.9, 135.3, 135.2, 133.1, 132.9, 125.4, 122.2, 108.4, 118.7, 100.3, 40.1; MS (ESI⁺): m/z = 331.1 [M + H]⁺.

***N*-(3-Phenylisoxazolin-5-yl) methylsaccharin (65a)**. Solide blanc; Pf = 122-124°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.5; RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 5.20 – 5.00 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 15.2, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 17.2, 10.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 17.5, 6.8 Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ : 158.3, 156.2, 136.1, 135.4, 134.8, 129.7, 128.5, 128.3 (2C), 126.1 (2C), 125.6, 124.7, 121.1, 76.8, 41.1, 37.5; MS (ESI⁺): m/z = 343.1 [M + H]⁺.

***N*-(3-(4-Chlorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65b)**. Solide blanc; Pf = 131-133°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.54; FTIR (ATR, cm⁻¹): 1632 (N=O), 1732 (C=O); RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.38 – 8.29 (m, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 1H), 8.08 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.20 – 5.06 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 15.2, 4.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 34.0, 26.5 Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ 158.4, 155.5, 136.2, 135.4, 134.8, 134.2, 128.4 (2C), 127.9 (2C), 127.5, 125.6, 124.7, 121.1, 77.2, 41.1, 37.3; MS (ESI⁺): m/z = 377.0 [M + H]⁺, 753.0 [2M+1]⁺, 775.0 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96.15 %, t_R = 13.79 min).

***N*-(3-(4-Methoxyphenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65c)**. Solide blanc, Pf = 158-160°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.51; FTIR (ATR, cm⁻¹): 1621 (N=O), 1722 (C=O); RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.21 – 4.95 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 17.2, 10.5 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 17.2, 6.5 Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ 160.2, 158.3, 155.6, 136.2, 135.4, 134.8, 127.7 (2C), 125.6, 124.7, 121.1, 121.0, 113.7 (2C), 76.5, 54.8, 41.1, 37.7; MS (ESI⁺): m/z = 373.1 [M + H]⁺, 395.1 [M + Na]⁺,

745.3 [2M+1]⁺, 767.3 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100.00 %, t R = 11.09 min).

***N*-(3-(4-Methylphenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65d).** Solide blanc, Pf = 120-122°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.6; FTIR (ATR, cm⁻¹): 1624 (N=O), 1728 (C=O); RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.09 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.08 (dtd, *J* = 10.5, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 15.2, 5.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 17.3, 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ 158.4, 156.0, 139.5, 136.2, 135.5, 134.8, 128.9 (2C), 126.1 (2C), 125.8, 125.7, 124.7, 121.1, 76.7, 41.2, 37.6, 20.5; MS (ESI⁺): *m/z* = 357.1 [M + H]⁺, 713.2 [2M+1]⁺, 735.1 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.47 %, t R = 13.10 min).

***N*-(3-(4-Nitro)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65e).** Solide jaune, Pf = 207-209°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.35; FTIR (ATR, cm⁻¹): 1638 (N=O), 1734 (C=O); RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.28 – 5.13 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 15.3, 4.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 17.3, 6.9 Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ 158.4, 155.4, 147.5, 136.2, 135.5, 134.8, 134.8, 127.4 (2C), 125.7, 124.7, 123.5 (2C), 121.1, 78.0, 41.1, 37.0; MS (ESI⁺): *m/z* = 383.1 [M + H]⁺; MS (ESI⁺): *m/z* = 377.0 [M + H]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.20 %, t R = 13.20 min).

***N*-(3-(4-bromophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65f).** Solide blanc, Pf = 134-136°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.58; FTIR (ATR, cm⁻¹): 1629 (N=O), 1729 (C=O); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 8.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 1H), 8.08 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.12 (dtd, *J* = 11.5, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 27.3, 20.5 Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ : 158.4, 155.6, 136.2, 135.5, 134.8, 131.3 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 125.7, 124.7, 123.0, 121.1, 77.2, 41.1, 37.3; MS (ESI⁺): *m/z* = 423.0 [M + H]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100.00 %, t R = 14.27 min).

***N*-(3-(3,4-Dichlorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin(65g).** Solide blanc, Pf = 187-189°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.52;); RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ : RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.30 –

4.95 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 15.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 17.5, 6.9$ Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ : 158.3, 154.9, 136.1, 135.4, 134.8, 132.1, 131.1, 130.5, 129.2, 127.8, 126.1, 125.6, 124.7, 121.1, 77.6, 41.1, 37.1; MS (ESI⁺): $m/z = 410.0$ [M + H]⁺.

***N*-(3-(3-Nitrophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65h)**. Solide blanc, Pf = 179-181°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.56; RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : .41 – 8.21 (m, 3H), 8.19 – 7.95 (m, 4H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.40 – 4.92 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 15.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 17.4, 6.9$ Hz, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 164.1, 160.9, 153.2, 141.9, 141.2, 140.5, 138.1, 135.9, 135.8, 131.4, 130.4, 129.8, 126.8, 126.2, 83.5, 46.8, 42.8; MS (ESI⁺): $m/z = 388.0$ [M + H]⁺.

***N*-(3-(2,4-dichlorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65k)**. Solide blanc, Pf = 144-146°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.5; RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ : 8.34 (dt, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.26 – 4.99 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 15.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 15.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 17.5, 6.6$ Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ : 158.38, 154.74, 136.15, 135.42, 134.79, 134.57, 132.11, 131.44, 129.48, 127.16, 126.83, 125.62, 124.67, 121.08, 77.27, 40.95, 39.79; MS (ESI⁺): $m/z = 410.99$ [M + H]⁺.

***N*-(3-(2-Chlorophenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin (65l)**. Solide blanc, Pf = 140-142°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.53; FTIR (ATR, cm⁻¹): 1631 (N=O), 1730 (C=O); RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ : 8.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.09 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 – 5.08 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 15.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 15.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 17.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 17.5, 6.5$ Hz, 1H). RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ : 158.4, 155.5, 136.2, 135.5, 134.8, 131.1, 130.9, 130.3, 130.0, 127.9, 127.0, 125.7, 124.7, 121.1, 77.1, 41.0, 40.1; MS (ESI⁺): $m/z = 377.0$ [M + H]⁺; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 97.00 %, t_R = 12.87 min).

II.3 Procédure générale pour la synthèse d'isoxazoles / isoxazolines-sulfonamides secondaire 67a-r et 68a-q

Dans un ballon en forme de poire, un mélange de saccharine **1** (1 mmol), K₂CO₃ (3 mmol), bromure de propargyle ou d'allyle (1 mmol) dans H₂O (10 mL), ont été soniqués pendant 5min à 25°C à l'aide de la sonde ultrasonique (suivi par CCM). Ensuite, les aldéhydes aromatiques **61a-j** (1 mmol) et le chlorhydrate d'hydroxylamine **62** (1,1 mmol) ont été ajoutés

successivement. Une fois que les aldéhydes ont complètement réagi après 3-4min (suivi par CCM), CaCl₂ (0.5 mmol), Oxone (2 mmol) ont été ajoutés au mélange, la température de réaction a été contrôlée en plongeant le ballon de réaction dans le bain-marie d'un réacteur en verre à double paroi. Après 4-5min (suivi par CCM), une solution d'amine primaire **66** a été ajoutée. Toutes les réactions ont été suivies par CCM. Après 1-5 min de sonication, le mélange brut a été filtré, et le filtrat a été extrait avec CH₂Cl₂ (15 mL x 3). La phase organique a été lavée avec une solution de saumure saturée (15 mL x 2) et de l'eau (20 mL), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié par recristallisation dans EtOH pour obtenir les isoxazole/isoxazoline-sulfonamides purs **67a-r** et **68a-q**.

2-(N-((3-(4-bromophenyl) isoxazol-5-yl) methyl) sulfamoyl)-N-propylbenzamide (67a).

Solide blanc, Pf = 185-187°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.5; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3369 (NH sulfonamidic), 1341(S=O), 3130 (NH amidic), 1636 (C=O); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.84 (s, 1H, S-NH), 7.70 (s, 4H, 4H_{Ar}), 7.65 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.54 (td, *J* = 8.0, 7.4, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.78 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.37 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 1.56 (m, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 169.3, 167.8, 160.2, 136.8, 135.3, 132.1, 131.6 (2C), 129.3, 128.6, 127.9 (2C), 127.8, 127.0, 123.1, 100.4, 40.6, 37.9, 21.4, 10.9; MS (ESI⁺): *m/z* = 480.0 [M + H]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.26 %, t_R = 11.07 min).

2-(N-((3-(4-chlorophenyl) isoxazol-5-yl) methyl)sulfamoyl)-N-phenethylbenzamide (67b).

Solide blanc, Pf = 117-119°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.48; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3345 (NH sulfonamidic), 1341(S=O), 3115 (NH amidic), 1610 (C=O); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.85 (s, 1H, S-NH), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.64 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.43 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.37 – 7.30 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.30 (s, 1H, 1H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.27 – 7.18 (m, 1H, 1H_{Ar}), 6.79 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.38 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.50 (q, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 2H, N-CH₂), 2.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, C-CH₂). ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 169.3 (2C), 167.8, 160.2, 138.8, 136.8, 135.2, 134.3, 132.1, 129.3, 128.7 (2C), 128.4, 128.2 (2C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.0, 125.6, 100.4, 40.4, 37.8, 34.1; MS (ESI⁺): *m/z* = 496.1 [M + H]⁺, 518.1 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 16.68 min).

***N*-phenethyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl) isoxazol-5-yl) methyl) sulfamoyl)benzamide (67c).** Solide blanc, Pf = 124-125°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.48; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3343 (NH sulfonamidic), 1339(S=O), 3113(NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.76 (s, 1H, S-NH), 7.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H_{Ar}), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.58 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.44 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H, 3H_{Ar}), 7.33 – 7.25 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.27 – 7.18 (m, 1H, 1H_{Ar}), 6.70 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.37 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.51 (q, J = 20.4, 20.0 Hz, 2H, CH₂), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.8 (2C), 167.8, 161.0, 139.3, 138.9, 136.8, 135.2, 132.1, 129.4, 129.1 (2C), 128.5, 128.2 (2C), 127.8 (2C), 125.8 (2C), 125.6, 125.05, 100.22, 40.36, 37.89, 34.09, 20.40; MS (ESI⁺): m/z = 476.2 [M + H]⁺, 498.1 [M + Na]⁺, 973.3 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.55 %, t_R = 18.37 min).

2-(*N*-((3-(4-chlorophenyl) isoxazol-5-yl) methyl)sulfamoyl)-*N*-hexylbenzamide (67d). Solide blanc, Pf = 123-125°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.6; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3351 (NH sulfonamidic), 1341(S=O), 3137(NH amidic), 1638 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.84 (s, 1H, S-NH), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.65 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.51 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.78 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.37 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.59 – 1.47 (m, 2H, CH₂), 1.39 – 1.31 (m, 2H, CH₂), 1.30 – 1.22 (m, 4H, CH₂-CH₂), 0.87 (t, J = 13.5 Hz, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.2, 167.7, 160.1, 136.7, 135.4, 134.3, 132.1, 129.2, 128.6 (2C), 128.5, 127.8, 127.7 (2C), 126.7, 100.4, 38.8, 37.8, 30.5, 28.1, 25.5, 21.5, 13.4; MS (ESI⁺): m/z = 476.1 [M + H]⁺, 498.1 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96.6 %, t_R = 12.59 min).

***N*-hexyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl) isoxazol-5-yl) methyl) sulfamoyl)benzamide) (67e).** Solide blanc, Pf = 134-136°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.58; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3341 (NH sulfonamidic), 1342(S=O), 3138(NH amidic), 1633 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.82 (s, 1H, S-NH), 7.67 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.59 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.70 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.35 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.28 (m, J = 7.7, 3.7 Hz, 4H), 0.88 (t, J = 13.6 Hz, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO); δ 168.7, 167.7, 161.0, 139.3, 136.8, 135.4, 132.1, 129.3, 129.1

(2C), 128.5, 127.8, 125.8 (2C), 125.1, 100.2, 38.8, 37.9, 30.5, 28.1, 25.5, 21.5, 20.4, 13.4; MS (ESI⁺): m/z = 456.2 [M + H]⁺, 478.2 [M + Na]⁺, 911.3 [2M + H]⁺, 933.3 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.63 %, t_R = 17.62 min).

***N*-methyl-2-(*N*-((3-(3-nitrophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (67f).** Solide blanc, Pf = 146-148°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.37; FTIR (ATR, 7cm^{-1}): 3359 (NH sulfonamidic), 1340(S=O), 3138(NH amidic), 1643 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (q, J = 4.6 Hz, 1H, (CO)-NH), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H, S-NH), 8.34 (m, J = 8.3, 2.4, 1.0 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 8.20 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.95 – 7.90 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.64 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.58 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.53 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.96 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.40 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.8, 168.2, 159.7, 147.8, 142.5, 136.8, 135.3, 132.3, 132.2, 130.4, 129.4, 128.5, 127.8, 124.3, 120.4, 100.6, 37.9, 25.8, MS (ESI⁺): m/z = 417.1 [M + H]⁺, 439.0 [M + Na]⁺, 833.1 [2M + H]⁺, 855.1 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.39 %, t_R = 11.07 min).

2-(*N*-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-methylbenzamid (67g). Solide blanc, Pf = 150-151°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.45; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3359 (NH sulfonamidic), 1340(S=O), 3138(NH amidic), 1636 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (q, J = 4.6 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H, S-NH), 7.80 (t, J = 6.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.60 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.69 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.9, 168.2, 160.0, 136.8, 135.0, 134.3, 131.9, 129.1, 128.4 (2C), 128.4, 127.7, 127.5 (2C), 126.6, 100.2, 37.9, 25.7, MS (ESI⁺): m/z = 406.1 [M + H]⁺, 833.1 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 12.15 min).

***N*-methyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (67h).** Solide blanc, Pf = 110-112°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, (4/6, v/v) R_f = 0.45; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3346 (NH sulfonamidic), 1341(S=O), 3139(NH amidic), 1643 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (q, J = 4.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.91 – 7.79 (m, 2H, 1H_{Ar}, S-NH), 7.66 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.58 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.53 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.69 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz,

DMSO) δ 168.7, 168.2, 161.0, 139.3, 136.8, 135.3, 132.2, 129.3, 129.11 (2C), 128.5, 127.8, 125.9 (2C), 125.0, 100.2, 37.9, 25.8, 20.4. MS (ESI⁺): m/z = 386.1 [M + H]⁺, 408.1 [M + Na]⁺, 771.2 [2M + H]⁺, 793.2 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.55 %, t_R = 18.37 min).

***N*-propyl-2-(*N*-((3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide**

(67i). Solide blanc, Pf = 120-122°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.41; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.82 (t, J = 11.6, 5.9 Hz, 1H, S-NH), 7.69 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.61 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.54 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.02 (s, 2H, 2H_{Ar}), 6.84 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.34 (d, J = 4.9 Hz, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.85 (s, 6H, (O-CH₃)₂), 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.9, 167.9, 161.1, 152.8 (2C), 138.5, 136.7, 135.4, 132.3, 129.4, 128.6, 127.9, 123.3, 103.4 (2C), 100.7, 59.6, 55.5 (2C), 40.6, 38.0, 21.5, 10.9, MS (ESI⁺): m/z = 490.2 [M + H]⁺, 512.5 [M + Na]⁺.

2-(*N*-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-propylbenzamide **(67j).**

Solide blanc, Pf = 171-173 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.63; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.87 – 7.84 (m, 1H_{Ar}), 7.84 (s, 1H, S-NH), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.65 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.78 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.36 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.2, 167.8, 160.2, 136.7, 135.4, 134.3, 132.2, 129.3, 128.7 (2C), 128.6, 127.8, 127.8 (2C), 126.7, 100.4, 40.6, 37.9, 21.5, 10.9, MS (ESI⁺): m/z = 434.2 [M + H]⁺, 456.5 [M + Na]⁺.

***N*-(2-hydroxyethyl)-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide** **(67k).**

Solide blanc, Pf = 124-126 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.5; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3335 (NH sulfonamidic), 1336 (S=O), 3135 (NH amidic), 1636 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.88 – 7.80 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H, S-NH), 7.61 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.54 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.53 – 7.51 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.65 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.51 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.30 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.8, 169.0, 162.1, 140.5, 137.7, 136.4, 133.3, 130.4, 130.2 (2C), 129.7, 128.9, 126.9 (2C), 126.1, 101.3, 60.0, 42.6, 38.9, 21.5 ; MS (ESI⁺): m/z = 416.1 [M + H]⁺, 438.1 [M + Na]⁺, 831.2

[2M + H]⁺, 853.2 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.55 %, t_R = 18.37 min) ; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96.50 %, t_R = 08.85 min).

***N*-hexyl-2-(*N*-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (67l).**

Solide blanc, Pf = 109-111 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) FTIR (ATR, cm⁻¹): 3343 (NH sulfonamidic), 1339(S=O), 3140(NH amidic), 1634 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.78 (s, 1H, S-NH), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.61 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.54 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.47 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.29 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.77 (s, 3H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 1.27 – 1.19 (m, 4H), 0.82 (t, *J* = 13.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.7, 168.8, 161.8, 161.2, 137.8, 136.5, 133.3, 130.4, 129.6, 128.9, 128.5 (2C), 121.3, 115.0 (2C), 101.2, 55.8, 40.3, 38.9, 31.6, 29.2, 26.6, 22.6, 14.5; MS (ESI⁺): *m/z* = 472.2 [M + H]⁺, 494.1 [M + Na]⁺, 943.3 [2M + H]⁺, 965.3 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.65 %, t_R = 15.42 min).

2-(*N*-((3-(3,4-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-hexylbenzamide (67m).

Solide blanc, Pf = 104-106 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.63; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3352 (NH sulfonamidic), 1363(S=O), 3120(NH amidic), 1641 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 8.01 – 7.94 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.85 – 7.79 (m, 2H, 1H_{Ar}, S-NH), 7.74 – 7.69 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.54 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.46 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.87 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.32 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 4H), 0.81 (t, *J* = 13.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.7, 168.8, 160.4, 137.7, 136.4, 133.4, 133.3, 132.6, 132.0, 130.4, 129.6, 129.5, 128.9, 128.9, 127.1, 101.7, 40.3, 38.9, 31.6, 29.2, 26.6, 22.6, 14.5; MS (ESI⁺): *m/z* = 510.1 [M + H]⁺, 532.1 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 18.48 min).

***N*-propyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (67n).**

Solide blanc, Pf = 179-181 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.45; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3359 (NH sulfonamidic), 1340(S=O), 3138(NH amidic), 1636 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.79 (s, 1H, S-NH), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.54 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.49 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.66 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.31 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.8, 168.9, 162.1, 140.4,

137.8, 136.5, 133.3, 130.4, 130.2 (2C), 129.7, 128.9, 126.9 (2C), 126.1, 101.3, 41.6, 38.9, 22.5, 21.5, 11.9; MS (ESI⁺): m/z = 414.1 [M + H]⁺, 827.2 [2M + H]⁺, 849.2 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.36 %, t_R = 13.73 min).

***N*-butyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (67o).** Solide blanc, Pf = 164-166 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.53 FTIR (ATR, cm⁻¹): 3366 (NH sulfonamidic), 1340(S=O), 3131(NH amidic), 1636 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.79 (s, 1H, S-NH), 7.61 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.54 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 6.66 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.30 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.21 (td, J = 7.0, 5.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.8, 168.8, 162.1, 140.4, 137.8, 136.4, 133.3, 130.4, 130.2 (2C), 129.6, 128.9, 126.9 (2C), 126.1, 101.3, 39.5, 38.9, 31.3, 21.5, 20.1, 14.3 ; MS (ESI⁺): m/z = 428.1 [M + H]⁺, 450.1 [M + Na]⁺, 855.3 [2M + H]⁺, 877.3 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 14.53 min).

***N*-butyl-2-(*N*-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (67p).** Solide blanc, Pf = 159-161 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.55; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3366 (NH sulfonamidic), 1340 (S=O), 3138(NH amidic), 1636 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.85 – 7.77 (m, 2H, 1H_{Ar}, S-NH), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2H_{Ar}), 7.60 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.58 – 7.48 (m, 3H, 3H_{Ar}), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.75 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.32 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.20 (q, J = 19.7, 19.0 Hz, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.3, 168.8, 161.2, 137.8, 136.4, 135.4, 133.3, 130.4, 129.8 (2C), 129.7, 128.9, 128.8 (2C), 127.8, 101.5, 40.3, 38.9, 31.3, 20.1, 14.3 ; MS (ESI⁺): m/z = 448.1 [M + H]⁺, 470.1 [M + Na]⁺, 917.2 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.44 %, t_R = 16.00 min).

2-(*N*-((3-(3,4-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-propylbenzamide (67q). Solide blanc, Pf = 103-105 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.45; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3360 (NH sulfonamidic), 1340(S=O), 3131(NH amidic), 1636 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.85 – 7.78 (m, 2H, 1H_{Ar}, S-NH), 7.74 – 7.69 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.61 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.54 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 6.87 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.32 (s, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.17 (q, J = 19.7 Hz, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H,

CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 170.7, 168.9, 160.4, 137.7, 136.4, 133.4, 133.3, 132.6, 131.9, 130.4, 129.7, 129.5, 128.9, 128.9, 127.1, 101.7, 41.6, 38.9, 22.5, 11.9; MS (ESI⁺): m/z = 468.0 [M + H]⁺, 490.0 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 16.74 min).

2-(N-((3-(3,4-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-N-(2-

hydroxyethyl)benzamide (67r). Solide blanc, Pf = 130-131 °C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.44; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3343 (NH sulfonamidic), 1339(S=O), 3130(NH amidic), 1639 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H, (CO)-NH), 8.01 – 7.95 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H, S-NH), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.74 – 7.70 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.61 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, 1H_{Ar}), 7.57 – 7.50 (m, 2H, 2H_{Ar}), 6.87 (s, 1H, H_{isoxazole}), 4.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.32 (d, J = 4.7 Hz, 2H, sulfonamidic (CH₂)), 3.49 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (q, J = 6.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 170.7, 168.9, 160.4, 137.7, 136.4, 133.4, 133.2, 132.6, 131.9, 130.4, 129.7, 129.5, 128.9, 128.9, 127.1, 101.7, 59.9, 42.61, 38.9; MS (ESI⁺): m/z = 470.0 [M + H]⁺, 492.0 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t_R = 13.84 min).

N-benzyl-2-(N-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68a).

Solide jaune, Pf = 121-123°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.52; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3412 (NH sulfonamidic), 1335(S=O), 3262 (NH amidic), 1650 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.3, 7.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 19.3, 5.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.9, 155.3, 147.5, 138.3, 136.8, 135.0, 134.8, 132.2, 129.7, 128.8, 127.9, 127.7, 127.2 (2C), 126.7 (2C), 126.3 (2C), 123.5 (2C), 79.8, 45.1, 42.1, 36.2; MS (ESI⁺): m/z = 495.1 [M + H]⁺, 417.1 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.51 %, t_R = 13.20 min).

N-propyl-2-(N-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68b).

Solide blanc, Pf = 169-171°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.63; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3376 (NH sulfonamidic), 1335(S=O), 3133 (NH amidic), 1629 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.83 – 4.64 (m,

1H), 3.43 (dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.8, 155.9, 139.3, 136.6, 135.4, 132.2, 129.4, 128.8 (2C), 128.7, 127.8, 126.0 (2C), 125.9, 78.4, 45.2, 40.5, 36.8, 21.5, 20.5, 10.9; MS (ESI⁺): $m/z = 416.1$ [M + H]⁺, 438.1 [M + Na]⁺, 831.3 [2M+1]⁺, 853.3 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100.00 %, t R = 12.90 min).

2-(N-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzamide (68c). Solide blanc, Pf = 172-174°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) Rf = 0.56; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3333 (NH sulfonamidic), 1328(S=O), 3219 (NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.88 – 4.72 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.46 (dd, $J = 17.4, 11.0$ Hz, 1H), 3.31 (q, $J = 7.5, 5.9$ Hz, 2H), 3.20 (dd, $J = 17.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 19.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 19.3, 13.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.9, 155.4, 136.6, 135.3, 134.1, 132.1, 129.5, 128.8, 128.4 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 127.6, 79.0, 58.9, 45.2, 41.6, 36.54; MS (ESI⁺): $m/z = 438.1$ [M + H]⁺, 460.0 [M + Na]⁺, 897.3 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100.00 %, t R = 10.39 min).

2-(N-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-N-propylbenzamide (68d). Solide blanc, Pf = 155-157°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.57; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3369 (NH sulfonamidic), 1335(S=O), 3128 (NH amidic), 1629 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 – 7.57 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.83 – 4.63 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 17.0, 10.7$ Hz, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 15.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 1H), 1.64 – 1.45 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.8, 160.1, 155.6, 136.6, 135.4, 132.2, 129.4, 128.7, 127.8, 127.6 (2C), 121.1, 113.7 (2C), 78.3, 54.8, 45.2, 40.5, 37.0, 21.5, 10.9; MS (ESI⁺): $m/z = 432.1$ [M + H]⁺, 454.1 [M + Na]⁺, 863.3 [2M+1]⁺, 885.3 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100.00 %, t R = 11.61 min).

N-(2-hydroxyethyl)-2-(N-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68e). Solide blanc, Pf = 159-161°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) Rf = 0.67; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3333 (NH sulfonamidic), 1328(S=O), 3225 (NH amidic), 1629 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 – 7.49 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H),

6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.96 – 4.45 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 17.1, 7.0$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.2, 8.6$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.0, 6.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.9, 160.1, 155.6, 136.5, 135.3, 132.2, 129.5, 128.8, 127.9, 127.7 (2C), 121.1, 113.7 (2C), 78.3, 58.9, 54.8, 45.2, 41.6, 37.0; MS (ESI⁺): $m/z = 434.1$ [M + H]⁺, 456.1 [M + Na]⁺, 867.2 [2M+1]⁺, 889.2 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99.03 %, t R = 09.40 min).

***N*-benzyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68f).**

Solide blanc, Pf = 124-126°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.51; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3411 (NH sulfonamidic), 1334(S=O), 3261 (NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 23.3, 7.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.81 – 4.68 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.42 (dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.8, 155.9, 139.3, 138.3, 136.7, 135.0, 132.2, 129.7, 128.9, 128.8 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 126.8 (2C), 126.3, 126.0 (2C), 125.9, 78.4, 45.2, 42.1, 36.8, 20.5; MS (ESI⁺): $m/z = 464.1$ [M + H]⁺, 486.1 [M + Na]⁺, 927.3 [2M+1]⁺, 949.2 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100.00 %, t R = 14.18 min).

***N*-benzyl-2-(*N*-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-**

yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68g). Solide blanc, Pf = 99-101°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.58; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3254 (NH sulfonamidic), 1328(S=O), 3068 (NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.8, 155.4, 138.3, 136.7, 135.0, 134.1, 132.2, 129.7, 128.8, 128.3 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 126.8 (2C), 126.3, 79.0, 45.2, 42.1, 36.5; MS (ESI⁺): $m/z = 484.1$ [M + H]⁺, 506.1 [M + Na]⁺, 989.1 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100.00 %, t R = 15.06 min).

***N*-benzyl-2-(*N*-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-**

yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68h). Solide blanc, Pf = 111-113°C, CCM

(cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.54; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3410 (NH sulfonamidic), 1332(S=O), 3260 (NH amidic), 1649 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 17.1, 7.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 19.2, 13.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 21.1, 7.9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.9, 160.1, 155.6, 138.3, 136.7, 135.0, 132.2, 129.7, 128.9, 128.0, 127.8 (2C), 127.6 (2C), 126.8 (2C), 126.4, 121.1, 113.7 (2C), 78.3, 54.8, 45.3, 42.1, 37.0; MS (ESI $^+$): m/z = 480.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 502.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 981.2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100.00 %, t_R = 12.60 min).

***N*-(2-hydroxyethyl)-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68i).** Solide blanc, P_f = 165-167°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.53; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3333 (NH sulfonamidic), 1328(S=O), 3225 (NH amidic), 1629 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.76 – 4.58 (m, 1H), 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 17.2, 7.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 18.5, 8.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 19.6, 13.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.8, 155.9, 139.3, 136.6, 135.3, 132.1, 129.4, 128.8 (2C), 128.8, 127.8, 126.0 (2C), 125.9, 78.4, 58.9, 45.2, 41.6, 36.8, 20.4; MS (ESI $^+$): m/z = 418.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 440.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 835.2 $[2\text{M} + \text{H}]^+$, 857.2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.93 %, t_R = 10.05 min).

2-(*N*-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-propylbenzamide (68j). Solide blanc, P_f = 113-115°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.6; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3233 (NH sulfonamidic), 1328(S=O), 3062 (NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.87 – 4.68 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 13.6, 4.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.7, 155.4, 136.6, 135.4, 132.2, 131.2 (2C), 129.4, 128.7, 128.0 (2C),

127.9, 127.8, 122.8, 79.0, 45.2, 40.5, 36.4, 21.4, 10.9; MS (ESI⁺): m/z = 482.0 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100.00 %, t R = 13.87 min).

2-(N-((3-(2-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-N-(1-

hydroxybutan-2-yl)benzamide (68k). Solide blanc, Pf = 157-159°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.63; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3333 (NH sulfonamidic), 1314 (S=O), 3140 (NH amidic), 1643 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.40 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.80 – 4.67 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.30 (dd, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.3, 6.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.4, 2.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 1H), 1.41 – 1.26 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.8, 155.5, 136.5, 135.5, 132.1, 131.1, 130.7, 130.2, 129.9, 129.3, 128.9, 128.0, 127.7, 126.9, 78.8, 62.3, 52.7, 45.0, 39.3, 22.8, 10.0; MS (ESI⁺): m/z = 466.1 [M + H]⁺, 488.1 [M + Na]⁺, 931.2 [2M+1]⁺, 953.2 [2M+Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100.00 %, t R = 10.87 min).

N-benzyl-2-(N-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-

yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68l). Solide blanc, Pf = 119-121°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.57; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3419 (NH sulfonamidic), 1328(S=O), 3262 (NH amidic), 1650 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 9.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 4.81 – 4.71 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.40 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.2, 7.1 Hz, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 168.9, 156.6, 139.4, 137.8, 136.1, 133.3, 132.3 (2C), 130.8, 129.9, 129.1, 129.0 (2C), 129.0, 128.8 (2C), 127.8 (2C), 127.4, 124.0, 80.1, 46.2, 43.2, 37.5; MS (ESI⁺): m/z = 530.0 [M + H]⁺, 552.0 [M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100 %, t R = 15.64 min).

2-(N-((3-(2-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-N-(2-

hydroxyethyl)benzamide (68m). Solide blanc, Pf = 146-148°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.43; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3341 (NH sulfonamidic), 1321(S=O), 3219 (NH amidic), 1629 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H),

7.56 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 3.56 – 3.54 (m, 2H), 3.51 (dd, $J = 17.5, 15.2$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 17.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 18.2, 13.7$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 18.9, 13.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.9, 155.4, 136.6, 135.3, 132.1, 131.1, 130.7, 130.2, 129.9, 129.4, 128.8, 128.0, 127.8, 126.9, 78.8, 58.9, 45.0, 41.6, 39.3; MS (ESI⁺): $m/z = 438.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 460.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 875.1 $[2\text{M}+1]$, 897.1 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 99.43 %, $t_R = 9.92$ min).

***N*-hexyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68n).** Solide blanc, $P_f = 146\text{--}148^\circ\text{C}$, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) $R_f = 0.59$; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3369 (NH sulfonamidic), 1314(S=O), 3104 (NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 8.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 3.38 (dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 20.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.32 – 1.27 (m, 2H), 1.27 – 1.19 (m, 4H), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- D_6) δ 168.8, 157.0, 140.4, 137.6, 136.5, 133.3, 130.5, 129.9 (2C), 129.8, 128.9, 127.1 (2C), 126.9, 79.5, 46.3, 39.8, 37.8, 31.6, 29.2, 26.6, 22.6, 21.5, 14.5; MS (ESI⁺): $m/z = 458.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 480.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 915.4 $[2\text{M}+1]^+$, 937.3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 98.93 %, $t_R = 10.05$ min).

2-(*N*-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-phenethylbenzamide (68o). Solide blanc, $P_f = 157\text{--}159^\circ\text{C}$, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) $R_f = 0.61$; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3304 (NH sulfonamidic), 1335(S=O), 3133 (NH amidic), 1629 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 8.82 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 3H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 17.1, 7.0$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- D_6) δ 168.9, 161.2, 156.7, 139.9, 137.6, 136.2, 133.2, 130.6, 129.7, 129.3 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 126.7, 122.1, 114.7 (2C), 79.3, 55.8, 46.3, 41.4, 38.0, 35.1; MS (ESI⁺): $m/z = 494.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 516.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 987.3 $[2\text{M}+1]^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100.00 %, $t_R = 13.42$ min).

***N*-phenethyl-2-(*N*-((3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)benzamide (68p).** Solide blanc, $P_f = 139\text{--}141^\circ\text{C}$, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) $R_f = 0.46$; FTIR

(ATR, cm^{-1}): 3347 (NH sulfonamidic), 1310(S=O), 3125 (NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 8.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 23.8, 17.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 17.2, 7.0 Hz, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 168.9, 157.0, 140.4, 139.9, 137.7, 136.3, 133.2, 130.6, 129.9 (2C), 129.7, 129.3 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 127.1 (2C), 127.0, 126.7, 79.5, 46.3, 41.4, 37.9, 35.2, 21.5; MS (ESI^+): m/z = 478.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 500.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.21 %, t_R = 18.10 min).

2-(*N*-((3-(2-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)sulfamoyl)-*N*-

propylbenzamide (68q). Solide blanc, P_f = 134-136°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.49; FTIR (ATR, cm^{-1}): 3347 (NH sulfonamidic), 1300(S=O), 3068 (NH amidic), 1643 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 8.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 17.3, 6.9 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 7.2, 5.9 Hz, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 1.50 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 168.9, 156.6, 137.7, 136.5, 133.3, 132.2, 131.8, 131.2, 131.0, 130.5, 129.8, 129.1, 128.9, 128.0, 79.9, 46.1, 41.6, 40.6, 22.5, 12.0; MS (ESI^+): m/z = 436.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 558.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 871.1 [$2\text{M} + 1$] $^+$, 893.1 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 100.00 %, t_R = 12.72 min).

II.4 Procédure générale pour la synthèse de 69a,b, 71, 72a-c par réactions d'ouverture du cycle saccharinique

Dans un ballon en forme de poire, un mélange de *N*-allyl/propargyl saccharine **63a,b** (1 mmol) et d'amine primaire **66** (2 mmol) a été ajouté à 10 mL d'eau. Le mélange a ensuite été soniqué pendant 4 minutes à 25°C à l'aide de la sonde à ultrasons (suivi par CCM). Après la sonication, le mélange brut a été extrait avec CH_2Cl_2 (15 mL x 3). La phase organique a ensuite été lavée avec 10 mL de solution de saumure saturée (2 fois) et 15 mL d'eau, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié par recristallisation dans EtOH pour donner **69a,b**, **71**, **72a-c** pur.

***N*-methyl-2-(*N*-(prop-2-yn-1-yl)sulfamoyl)benzamide (69a).** Solide blanc, P_f = 110-112°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.57; ^1H RMN (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (d, J

= 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 6.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.93 (t, J = 2.5 Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 169.88, 137.7, 135.06, 132.82, 130.08, 129.49, 128.42, 77.66, 72.65, 33.20, 27.08; MS (ESI⁺): m/z = 253.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

2-(*N*-(prop-2-yn-1-yl)sulfamoyl)-*N*-propylbenzamide (69b). Solide blanc, Pf = 105-107°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.6; ^1H RMN (200 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.84 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.32 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.58 (h, J = 6.9 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 137.9, 135.4, 132.7, 130.0, 129.5, 128.2, 77.7, 72.6, 42.1, 33.2, 22.5, 11.4; MS (ESI⁺): m/z = 281.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

2-(hydrazinecarbonyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (71). Solide blanc, Pf = 124-126°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 2/8, v/v) R_f = 0.44; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.78 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 2.5 Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166.7, 137.3, 133.6, 132.2, 129.6, 128.9, 128.2, 78.6, 74.2, 31.8. HRMS: Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{SH}^+$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 254.05211, Found: 254.05801; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.63 %, t_R = 4.00 min).

2-(*N*-allylsulfamoyl)-*N*-propylbenzamide (72a) Solide blanc, Pf = 125–127 °C (EtOH), CCM (cyclohexane/AcOEt, 6/4, v/v) R_f = 0.70; FTIR (ATR, cm^{-1}): 1645 (C=O), 3385 ($\text{NH}_{\text{amidic}}$); ^1H RMN (200 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 – 7.83 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.63 – 7.42 (m, 3H, 2H_{Ar}, 1NH), 6.44 – 6.23 (m, 2H, 1NH, 1H_{Ar}), 5.81 – 5.56 (m, 1H, H_{allylic}), 5.15 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H, H_{allylic}), 5.03 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H, H_{allylic}), 3.55 (m, J = 5.9, 1.5 Hz, 2H, N-CH₂), 3.37 (q, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 1.77 – 1.54 (m, 2H, CH₂), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (C=O), 137.9 (C-S), 135.5, 132.9, 132.5, 130.0, 129.3, 128.3, 117.3, 46.2 (C-NH_{sulfonamidic}), 42.1 (C-NH_{amidic}), 22.5 (CH₂), 11.4 (CH₃); MS (ESI⁺): m/z = 283.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-allyl-2-(hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (72b).** Solide blanc, Pf = 120-122°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 2/8, v/v) R_f = 0.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.77 – 5.64 (m, 1H), 5.15 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.02 (dq, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.50 (s, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166.7, 137.3, 133.7, 133.4, 132.1, 129.6, 129.0, 127.9, 115.9, 44.7; MS (ESI⁺): m/z = 256.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 511.1 $[2\text{M} + \text{H}]^+$, 533.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96.00 %, t_R = 4.0 min).

2-(*N*-allylsulfamoyl)-*N*-methylbenzamide (72c). Solide blanc, $P_f = 125-127^\circ\text{C}$, CCM (cyclohexane/AcOEt, 2/8, v/v) $R_f = 0.39$; ^1H RMN (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.45 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.75 – 5.53 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 166.2, 137.5, 134.5, 133.2, 133.1, 132.7, 128.8, 128.6, 116.85, 45.3, 25.2; MS (ESI⁺): $m/z = 255.1$ [$M + H$]⁺

III. Partie expérimentale (Chapitre III)

III.1 Procédure générale pour la synthèse des nouvelles molécules d'hydrazide-isoxazoles / isoxazoline-sulfonamides secondaire

Dans un ballon en forme de poire, un mélange de saccharine **1** (1 mmol), K_2CO_3 (3 mmol), bromure de propargyle ou d'allyle (1 mmol) dans H_2O (10 mL), ont été soniqués pendant 5 min à 25°C à l'aide de la sonde ultrasonique (suivi par CCM). Ensuite, les aldéhydes aromatiques **61a-j** (1 mmol) et le chlorhydrate d'hydroxylamine **62** (1,1 mmol) ont été ajoutés successivement. Une fois que les aldéhydes ont complètement réagi après 3-4 min (suivi par CCM), CaCl_2 (0.5 mmol), Oxone (2 mmol) ont été ajoutés au mélange, la température de réaction a été contrôlée en plongeant le ballon de réaction dans le bain-marie d'un réacteur en verre à double paroi. Après 4-5 min (suivi par CCM), une solution d'hydrazine monohydrate ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$, H_2O) **66g** a été ajoutée. Toutes les réactions ont été suivies par CCM. Après 1-5 min de sonication, le mélange brut a été filtré, et le filtrat a été extrait avec CH_2Cl_2 (15 mL x 3). La phase organique a été lavée avec une solution de saumure saturée (15 mL x 2) et de l'eau (20 mL), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Le résidu a été purifié par recristallisation dans EtOH pour obtenir les isoxazole/isoxazoline-sulfonamides purs **73a-j** et **74a-h**.

2-(hydrazinecarbonyl)-*N*-((3-phenyl-isoxazolin-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (73a). Solide blanc, $P_f = 110-112^\circ\text{C}$, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) $R_f = 0.48$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.47 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 17.2, 7.1$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 156.1, 136.9, 133.7, 132.1, 129.7, 129.6, 128.9, 128.7, 128.3 (2C),

127.9, 126.0 (2C), 78.6, 45.2, 36.7; MS (ESI⁺): m/z = 375.1 [M + H]⁺, 749.2 [2M + H]⁺, 771.2 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.09 %, t_R = 08.81 min).

***N*-((3-(4-bromophenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)-2-(hydrazinecarbonyl)**

benzenesulfonamide (73b). Solide blanc, Pf = 117-119°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.42; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.46 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.2, 7.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 18.9, 5.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 19.7, 6.1 Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 155.5, 136.9, 133.7, 132.2, 131.3 (2C), 129.7, 128.9, 127.9 (2C), 127.9, 127.9, 122.9, 78.9, 45.2, 36.4; MS (ESI⁺): m/z = 455.0 [M + H]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96.00 %, t_R = 10.34 min).

***2*-(hydrazinecarbonyl)-*N*-((3-(4-methoxyphenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)benzenesulfonamide**

(73c). Solide blanc, Pf = 115-117°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.5; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.81 – 4.68 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.1, 7.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 18.2, 5.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 19.5, 5.7 Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 160.1, 155.5, 137.0, 133.7, 132.2, 129.7, 129.0, 128.0, 127.6 (2C), 121.1, 113.7 (2C), 78.2, 54.8, 45.2, 36.9; MS (ESI⁺): m/z = 405.3 [M + H]⁺, 807.7 [2M + H]⁺, 831.7 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96.00 %, t_R = 08.75 min).

***N*-((3-(4-chlorophenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)-2-(hydrazinecarbonyl)**

benzenesulfonamide (73d). Solide blanc, Pf = 120-122°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.47; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 9.85 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.42 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.2, 7.1 Hz, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 167.7, 156.4, 138.0, 135.2, 134.6, 133.3, 130.8, 130.1, 129.4 (2C), 129.1, 128.9 (2C), 128.6, 80.0, 46.2, 37.6; MS (ESI⁺): m/z = 409.0 [M + H]⁺, 817.1 [2M + H]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 96.71 %, t_R = 10.12 min).

***N*-((3-(3,4-dichlorophenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)-2-**

(hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (73e). Solide blanc, Pf = 122-124°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.42; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 9.85 (s, 1H), 7.87

(dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.62 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.43 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 17.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 2H). RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- D_6) δ 167.7, 155.8, 138.0, 134.6, 133.2, 133.1, 132.2, 131.6, 130.8, 130.4, 130.1, 129.1, 128.8, 127.1, 80.5, 46.2, 37.4; MS (ESI $^+$): $m/z = 443.1$ [M + H] $^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 98.00 %, $t_R = 11.11$ min).

N-((3-(2,4-dichlorophenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)-2-(hydrazinecarbonyl) benzenesulfonamide (73f). Solide blanc, Pf = 121-123°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) $R_f = 0.42$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.52 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 17.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 14.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 18.9, 13.6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 154.8, 137.0, 134.5, 133.7, 132.2, 132.1, 131.4, 129.7, 129.5, 129.0, 127.9, 127.2, 126.9, 79.1, 44.9, 39.5; MS (ESI $^+$): $m/z = 443.0$ [M + H] $^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 100.00 %, $t_R = 10.79$ min).

2-(hydrazinecarbonyl)-N-((3-(p-tolyl)- isoxazolin-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (73g). Solide blanc, Pf = 111-113°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) $R_f = 0.51$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.76 (ddt, $J = 10.4, 6.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.44 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 155.9, 139.3, 137.0, 133.7, 132.15, 129.7, 129.0, 128.8 (2C), 128.0, 126.0 (2C), 125.9, 78.4, 45.2, 36.8, 20.4; MS (ESI $^+$): $m/z = 389.1$ [M + H] $^+$, 777.3 [2M + H] $^+$; HPLC analysis (luna column, $\lambda = 254$ nm, purity 95.12 %, $t_R = 09.73$ min).

2-(hydrazinecarbonyl)-N-((3-(3-nitrophenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (73h). Solide jaune, Pf = 140-142°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 2/8, v/v) $R_f = 0.47$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.35 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.94 – 4.81 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.57 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 17.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 18.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 19.3, 13.6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 155.1, 147.5, 137.0, 133.7, 132.3, 132.2, 130.3, 130.0, 129.7, 129.0, 128.00, 124.0, 120.3, 79.6, 45.2, 36.3; MS (ESI $^+$): $m/z =$

420.4 [M + H]⁺, 839.8 [2M + H]⁺, 861.8 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.10 %, t_R = 09.45 min).

2-(hydrazinecarbonyl)-N-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-

yl)methyl)benzenesulfonamide (73i). Solide blanc, Pf = 190-192°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.36; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 9.85 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.42 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.2, 7.1 Hz, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 167.7, 156.4, 138.0, 135.2, 134.6, 133.3, 130.8, 130.1, 129.4 (2C), 129.1, 128.9 (2C), 128.6, 80.0, 46.2, 37.6; MS (ESI⁺): *m/z* = 420,1 [M + H]⁺, 839.2 [2M + H]⁺.

N-((3-(2-chlorophenyl)-isoxazolin-5-yl)methyl)-2-(hydrazinecarbonyl) benzenesulfonamide

73j). Solide blanc, Pf = 117-119°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.4; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.53 (dd, *J* = 17.3, 10.6 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 17.3, 6.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 18.1, 8.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 18.3, 13.5 Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.6, 155.5, 137.0, 133.7, 132.1, 131.1, 130.7, 130.2, 129.9, 129.7, 128.9, 127.9, 127.9, 126.9, 78.9, 44.9, 39.6; MS (ESI⁺): *m/z* = 409.1 [M + H]⁺, 817.1 [2M + H]⁺, 839.1 [2M + Na]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 99.00 %, t_R = 09.53 min).

2-(hydrazinecarbonyl)-N-((3-phenylisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (74a).

Solide blanc, Pf = 130-132°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.52; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (s, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 168.9, 166.7, 161.1, 137.2, 133.8, 132.2, 129.7, 129.6, 128.9, 128.6 (2C), 127.9, 127.8, 125.9 (2C), 100.4, 37.9. MS (ESI⁺): *m/z* = 373.1 [M + H]⁺.

2-(hydrazinecarbonyl)-N-((3-(p-tolyl)isoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (74b).

Solide blanc, Pf = 133-135°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.54; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). RMN

^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 168.7, 166.7, 161.0, 139.4, 137.2, 133.7, 132.2, 129.6, 129.1 (2C), 128.9, 127.9, 125.9 (2C), 125.0, 100.3, 37.9, 20.4; MS (ESI⁺): m/z = 387.1 [M + H]⁺.

2-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (74c).

Solide blanc, P_f = 130-132°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.57; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 168.6, 166.9, 161.2, 139.6, 137.3, 133.6, 132.1, 129.9, 129.9 (2C), 128.2, 127.3, 126.9 (2C), 125.2, 100.2, 55.3, 39.1; MS (ESI⁺): m/z = 403.1 [M + H]⁺.

N-((3-(4-bromophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)-2-((hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (74d).

Solide blanc, P_f = 130-132°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.52; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 169.2, 166.7, 160.2, 137.1, 134.4, 133.7, 132.2, 129.6, 128.9, 128.7 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 126.7, 100.5, 37.8; MS (ESI⁺): m/z = 453.0 [M + H]⁺; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 95.21 %, t_R = 11.50 min).

N-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)-2-((hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (74e).

Solide blanc, P_f = 134-136°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.58; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 13.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 169.2, 166.7, 160.2, 137.1, 134.4, 133.7, 132.2, 129.6, 128.9, 128.7 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 126.7, 100.5, 37.8; MS (ESI⁺): m/z = 407.1 [M + H]⁺.

N-((3-(3,4-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)-2-((hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (74f).

Solide blanc, P_f = 138-140°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.49; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.48 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 168.8, 166.9, 159.0, 137.7, 135.0, 133.3, 132.5, 132.2, 131.3, 129.9, 129.3, 128.8, 127.9, 127.6, 126.4, 104.0, 37.2; MS (ESI⁺): m/z = 443.0 [M + H]⁺.

N-((3-(2,4-dichlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)-2-((hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (74g).

Solide blanc, P_f = 134-136°C, CCM

(cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.47; RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 168.7, 166.6, 158.9, 137.3, 134.9, 133.7, 132.2, 132.1, 131.6, 129.6, 129.4, 128.8, 127.8, 127.4, 126.0, 103.2, 37.8; MS (ESI $^+$): m/z = 443.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC analysis (luna column, λ = 254 nm, purity 98.21 %, t_R = 11.22 min).

2-(hydrazinecarbonyl)-N-((3-(2-nitrophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide

(74h). Solide blanc, P_f = 139-141°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 5/5, v/v) R_f = 0.56; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.43 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 168.45, 166.67, 159.72, 137.28, 133.69, 132.14, 131.17, 131.05, 130.41, 129.82, 129.63, 128.85, 127.85, 127.14, 127.06, 103.26, 37.80; MS (ESI $^+$): m/z = 418.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

III 2. Procédure générale pour la synthèse des nouvelles molécules d'acylhydrazones-isoxazolines-sulfonamides secondaire 75a-p.

Dans un ballon rond de 100 mL, les acylhydrazide-isoxazolines-sulfonamides secondaires **73a-b** et les aldéhydes **61a-j** ont été dissous dans l'éthanol (EtOH) à 50°C. Il est nécessaire de maintenir la température constante à 50°C tout au long de cette étape, pendant 3 à 5 heures (suivie par CCM). Après refroidissement, les solides blancs **75a-p** sont récupérés purs après filtration et lavage à l'éthanol.

2-(2-(4-methylbenzylidene)hydrazinecarbonyl)-N-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (75a).

Solide blanc, P_f = 160-162°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.56; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H, N=CH $_{\text{H}}$, 51%), 11.90 (s, 1H, N=CH $_{\text{H}}$, 39%), 8.25 (s, 1H, CONH $_{\text{H}}$, 62%), 7.99 (s, 1H, CONH $_{\text{H}}$, 38%), 8.00 – 7.92 (m, 1H, 1H $_{\text{Ar}}$), 7.81 – 7.65 (m, 3H, 3H $_{\text{Ar}}$), 7.67 – 7.49 (m, 2H, 2H $_{\text{Ar}}$), 7.49 – 7.33 (m, 2H, 2H $_{\text{Ar}}$), 7.31 – 7.19 (m, 4H, 4H $_{\text{Ar}}$), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 1H $_{\text{Ar}}$), 4.83 – 4.70 (m, 1H, CH $_{\text{H}}$, 64%), 4.66 – 4.54 (m, 1H, CH $_{\text{H}}$, 37%), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.98 – 2.75 (m, 1H), 2.36 (s, 3H, CH $_3$), 2.33 (s, 3H, CH $_3$, 1.8%), 2.22 (s, 1H, 1.2%). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.47, 163.64, 155.94, 155.69, 147.72, 143.10, 139.68, 139.32, 139.30, 139.03, 137.40, 136.43, 135.18, 133.85, 132.17, 131.50, 130.79, 130.72, 130.01, 128.99, 128.94, 128.86, 128.83 (2C), 128.80 (2C), 128.06, 127.87, 127.31, 126.71 (2C), 126.08, 126.02 (2C), 125.91, 125.89, 125.84, 78.48, 78.46, 45.07, 44.95, 36.81, 36.57, 20.55, 20.46; MS (ESI $^+$): m/z = 491.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 981.3 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-2-(2-(4-methoxybenzylidene)hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (75b).** Solide blanc, Pf = 175-177°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.54; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H, N=CH, 55%), 11.82 (s, 1H, N=CH, 38%), 8.23 (, 1H, CONH, 64%), 7.97 (, 1H, CONH, 36%), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 4H), 7.59 – 7.22 (m, 4H), 7.06 – 6.83 (m, 2H), 4.88 – 4.76 (m, 1H, CH₅, 65%), 4.70 – 4.59 (m, 1H, CH₅, 35%), 3.83 (s, 3H, CH₃, 60%), 3.70 (s, 3H, CH₃, 30%), 3.53 – 3.40 (m, 1H), 3.32 – 3.17 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 3.01 – 2.82 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.3, 163.5, 160.5, 159.9, 155.4, 155.2, 147.6, 142.8, 137.4, 136.4, 135.2, 133.9, 132.1, 131.5, 131.3 (2C), 131.2, 129.9, 128.9, 128.3 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.9, 127.8, 127.6, 127.3, 126.0, 125.9, 122.9, 122.8, 113.8 (2C), 113.7, 79.0, 79.0, 54.8, 54.6, 45.0, 44.9, 36.5, 36.3; MS (ESI⁺): m/z = 527.1 [M + H]⁺, 549.0 [M + Na]⁺.

***N*-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-2-(2-(4-methoxybenzylidene)hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (75c).** Solide blanc, Pf = 173-175°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.53; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 11.91 (s, 1H, N=CH, 60%), 11.81 (s, 1H, N=CH, 36%), 8.18 (s, 1H, CONH, 63%), 7.92 (s, 1H, CONH, 37%), 7.91 – 7.88 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.75 – 7.60 (m, 4H, 4H_{Ar}), 7.55 – 7.18 (m, 4H, 4H_{Ar}), 7.01 – 6.81 (m, 4H, 4H_{Ar}), 4.75 – 4.65 (m, 1H, CH₅, 63%), 4.59 – 4.49 (m, 1H, CH₅, 33%), 3.77 (s, 3H, CH₃, 65%), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, CH₃, 35%), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 170.42, 164.59, 161.54, 161.16, 161.13, 161.06, 156.63, 156.39, 148.61, 143.88, 138.37, 137.42, 136.31, 134.95, 133.27, 132.56, 131.05, 129.95, 129.42, 129.13, 128.95, 128.71 (2C), 128.58, 128.34, 127.04, 122.14, 122.07, 114.91, 114.74 (2C), 114.70, 79.38, 79.32, 55.85, 55.82, 55.71, 46.12, 45.98, 38.01, 37.77; MS (ESI⁺): m/z = 523.1 [M + H]⁺, 545.2 [M + Na]⁺.

2-(2-(4-bromobenzylidene)hydrazinecarbonyl)-*N*-((3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (75d). Solide blanc, Pf = 175-177°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.54; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H, N=CH, 58%), 12.01 (s, 1H, N=CH, 58%), 8.26 (s, 1H, CONH, 64%), 8.00 (s, 1H, CONH, 38%), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 3H), 7.56 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.19 (m, 3H), 4.83 – 4.71 (m, 1H, CH₅, 60%), 4.66 – 4.57 (m, 1H, CH₅, 40%), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.6, 163.7, 155.9, 155.7, 146.4, 141.9, 139.3, 139.3, 137.4, 136.5, 134.9, 133.7, 132.8, 132.7, 132.1, 131.5, 131.3 (2C), 131.2, 130.0, 129.0, 128.8 (2C), 128.8, 128.5,

128.0, 127.5, 127.8, 127.3, 125.9 (2C), 125.9, 125.9 (2C), 125.8, 123.0, 122.5, 78.4, 45.0, 44.9, 36.8, 36.6, 20.4; MS (ESI⁺): m/z = 557.1 [M + H]⁺.

2-(2-benzylidenehydrazinecarbonyl)-N-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-

yl)methyl)benzenesulfonamide (75e). Solide blanc, Pf = 160-162°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.6 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 12.03 (s, 1H, N=CH, 53%), 11.94 (s, 1H, N=CH, 33%), 8.23 (s, 1H, CONH, 58%), 7.98 (s, 1H, CONH, 39%), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 4.78 – 4.67 (m, 1H, CH₅, 56%), 4.61 – 4.50 (m, 1H, CH₅, 35%), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 1H), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 170.7, 164.8, 157.0, 156.8, 148.7, 144.0, 140.4, 138.4, 137.5, 136.2, 134.9, 134.5, 134.5, 133.3, 132.6, 131.1, 130.9, 130.3, 130.1, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.3, 129.1, 128.9, 128.4, 127.8, 127.14 (2C), 127.1 (2C), 127.0, 126.9, 126.9, 79.5, 46.1, 45.9, 37.8, 37.6, 21.5; MS (ESI⁺): m/z = 447.1 [M + H]⁺.

N-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-2-(2-(4-

methylbenzylidene)hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (75f). Solide blanc, Pf = 170-172°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.58 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H, N=CH, 58%), 11.88 (s, 1H, N=CH, 38%), 8.25 (s, 1H, CONH, 64%), 8.00 (s, 1H, CONH, 38%), 7.98 – 7.93 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.79 – 7.67 (m, 3H, 3H_{Ar}), 7.66 – 7.61 (m, 3H, 3H_{Ar}), 7.60 – 7.53 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.50 – 7.43 (m, 1H, 1H_{Ar}), 7.36 (s, 1H, 1H_{Ar}), 7.31 – 7.06 (m, 3H, 1H_{Ar}), 4.88 – 4.75 (m, 1H, CH₅, 63%), 4.70 – 4.60 (m, 1H, CH₅, 37%), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.31 – 3.17 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 3.03 – 2.81 (m, 1H), 2.36 (s, 3H, CH₃, 63%), 2.22 (s, 3H, CH₃, 27%). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.4, 163.6, 155.4, 155.2, 147.7, 143.1, 139.7, 138.9, 137.4, 136.4, 135.1, 133.8, 132.2, 131.5, 131.2, 131.2 (2C), 130.8, 130.7, 129.9, 128.9, 128.9 (2C), 128.8, 128.8, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9 (2C), 127.8, 127.3, 126.7 (2C), 126.0, 122.9, 122.8, 79.0, 78.9, 44.9, 44.9, 36.5, 36.3, 20.5, 20.4; MS (ESI⁺): m/z = 555.1 [M + H]⁺.

2-(2-benzylidenehydrazinecarbonyl)-N-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-

yl)methyl)benzenesulfonamide (75j). Solide blanc, Pf = 170-172°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.52 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 12.03 (s, 1H, N=CH, 60%), 11.94 (s, 1H, N=CH, 40%), 8.23 (s, 1H, CONH, 65%), 7.98 (s, 1H, CONH, 30%), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 4H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 4H), 4.86 – 4.67 (m, 1H, CH₅, 61%), 4.59 – 4.50 (m, 1H, CH₅, 40%), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 170.7, 164.8, 157.0, 156.8, 148.7, 144.0, 140.4, 138.4, 137.5, 136.2,

134.9, 134.5, 134.5, 133.3, 132.6, 131.1, 130.9, 130.3, 130.1, 129.9 (2C), 129.4, 129.3, 129.1, 128.9, 128.4, 127.8 (2C), 127.1, 127.1 (2C), 127.0, 126.9, 126.9, 79.5, 46.1, 45.9, 37.8, 37.6, 21.5; MS (ESI⁺): m/z = 477.1 [M + H]⁺, 953.3 [2M + H]⁺.

***N*-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-2-(2-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)hydrazinecarbonyl)benzenesulfonamide (75k).** Solide blanc, Pf = 176-178°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.49; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H, N=CH, 63%), 11.98 (s, 1H, N=CH, 36%), 8.21 (s, 1H, CONH, 72%), 7.98 (s, 1H, CONH, 38%), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 3H), 7.60 – 7.31 (m, 4H), 6.86 (d, *J* = 156.4 Hz, 2H), 4.88 – 4.76 (m, 1H, CH₅, 69%), 4.73 – 4.63 (m, 1H, CH₅, 31%), 3.86 (s, 4H, OCH₃), 3.73 (s, 2H, OCH₃), 3.63 (s, 2H, OCH₃), 3.61 (s, 1H, OCH₃), 3.56 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.7, 163.6, 155.3, 155.1, 152.7 (2C), 152.4, 147.6, 141.9, 138.9, 138.3, 137.4, 136.5, 135.2, 134.1, 134.1, 133.8, 132.2, 131.3, 130.0, 129.1, 128.9, 128.9, 128.8, 128.3, 128.3 (2C), 128.0, 127.9, 127.8 (2C), 127.7, 127.6, 127.5, 127.0, 103.9, 103.3, 78.9, 78.9, 59.6, 59.5, 55.4, 55.0, 44.9, 44.8, 36.5, 36.4; MS (ESI⁺): m/z = 587.1 [M + H]⁺.

2-(2-benzylidenehydrazinecarbonyl)-*N*-((3-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (75l). Solide blanc, Pf = 164-166°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H, N=CH, 50%), 11.95 (s, 1H, N=CH, 48%), 8.29 (s, 1H, CONH, 59%), 8.03 (s, 1H, CONH, 41%), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 4H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 3H), 4.88 – 4.76 (m, 1H, CH₅, 60%), 4.71 – 4.59 (m, 1H, CH₅, 40%), 3.52 – 3.40 (m, 1H), 3.33 – 3.18 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.6, 163.7, 155.3, 155.1, 147.7, 143., 137.4, 136.4, 135.1, 134.1, 134.1, 133.8, 133.5, 133.4, 132.2, 131.5, 130.0, 129.8, 129.2, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8 (2C), 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 126.7 (2C), 126.1, 78.9, 44.9, 44.8, 36.5, 36.3; MS (ESI⁺): m/z = 497.1 [M + H]⁺.

2-(2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinecarbonyl)-*N*-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (75m). Solide jaune, Pf = 179-181°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.46; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H, N=CH), 8.38 (s, 1H, N=CH), 8.38 – 8.27 (m, 1H), 8.19 – 7.93 (m, 4H), 7.86 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 4.86 – 4.73 (m, 1H, CH₅, 57%), 4.70 – 4.58 (m, 1H, CH₅, 43%), 3.54 – 3.34 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 3.01 – 2.88 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.9, 164.0, 156.1, 155.8, 147.5, 147.0, 145.1, 140.8, 139.8, 139.6,

137.5, 136.5, 134.7, 133.6, 132.1, 131.6, 130.2, 130.1, 129.6, 129.5, 129.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.2, 128.2 (2C), 128.0, 127.7, 127.6 (2C), 127.3, 126.9, 126.0 (2C), 125.9, 123.7, 123.5, 123.5 (2C), 78.6, 78.6, 44.9, 44.9, 36.7, 36.6; MS (ESI⁺): m/z = 508.1 [M + H]⁺.

2-(2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinecarbonyl)-N-((3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (75n). Solide jaune, Pf = 178-180°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.47 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H, N=CH₂, 57%), 12.26 (s, 1H, N=CH₂, 41%), 8.38 (s, 1H, CONH₂, 58%), 8.32 (s, 1H, CONH₂, 40%), 8.31 – 8.11 (m, 2H), 8.04 – 7.93 (m, 2H), 7.85 – 7.66 (m, 3H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.17 (m, 3H), 4.85 – 4.71 (m, 1H, CH₂, 56%), 4.67 – 4.56 (m, 1H, CH₂, 43%), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.32 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.9, 163.9, 155.9, 155.6, 147.5, 147.0, 145.1, 140.8, 139.8, 139.6, 139.3, 139.3, 137.5, 136.5, 134.8, 133.6, 132.1, 131.6, 130.2, 129.2, 128.8 (2C), 128.7, 128.7, 128.1, 127.7, 127.6 (2C), 127.3, 126.9, 125.9, 125.9 (2C), 125.8, 125.8, 123.5 (2C), 123.4, 78.4, 78.4, 44.9, 44.9, 36.8, 36.7, 20.4; MS (ESI⁺): m/z = 522.2 [M + H]⁺.

2-(2-benzylidenehydrazinecarbonyl)-N-((3-(2,4-dichlorophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (75o). Solide blanc, Pf = 170-172°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.51 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H, N=CH₂, 48%), 11.95 (s, 1H, N=CH₂, 36%), 8.29 (s, 1H, CONH₂, 58%), 8.03 (s, 1H, CONH₂, 36%), 8.01 – 7.86 (m, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 4H), 7.73 – 7.49 (m, 3H), 7.52 – 7.35 (m, 3H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 4.88 – 4.74 (m, 1H, CH₂, 58%), 4.73 – 4.61 (m, 1H, CH₂, 39%), 3.59 – 3.36 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.6, 163.7, 154.7, 154.5, 147.6, 142.9, 137.5, 136.5, 135.1, 134.5, 133.8, 133.5, 133.4, 132.1, 132.1, 132.1, 131.5, 131.5, 131.3, 130.0, 129.8, 129.5 (2C), 129.2, 128.9, 128.8, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 127.1, 126.9, 126.9, 126.7 (2C), 126.0, 79.1, 79.1, 44.7, 44.6; MS (ESI⁺): m/z = 531.1 [M + H]⁺.

2-(2-(4-methylbenzylidene)hydrazinecarbonyl)-N-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzenesulfonamide (75p). Solide jaune, Pf = 178-180°C, CCM (cyclohexane/AcOEt, 4/6, v/v) R_f = 0.47 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H, N=CH₂), 8.31 – 8.26 (m, 2H), 8.24 (s, 1H, CONH₂, 63%), 7.99 (s, 1H, CONH₂, 38%), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.77 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.43 (m, 2H), 7.30 – 7.07 (m, 3H), 4.96 – 4.85 (m, 1H, CH₂, 66%), 4.79 – 4.68 (m, 1H, CH₂, 37%), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 1H), 2.36 (s, 3H, CH₃, 66%), 2.22 (s, 3H, CH₃, 33%). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.4, 163.6, 155.2, 155.0, 147.7, 147.4 (2C), 143.1,

139.6, 138.9, 137.5, 136.4, 135.1, 134.8, 134.8, 133.8, 132.1, 131.5, 130.8, 130.7, 129.9, 128.9 (2C), 128.9, 128.8, 128.0, 127.9, 127.3, 127.2 (2C), 127.1, 126.7, 126.1, 123.4 (2C), 79.9, 79.8, 44.9, 44.8, 36.2, 35.9, 20.5, 20.4; MS (ESI⁺): m/z = 522.1 [M + H]⁺.

III.2 Procédure générale pour la synthèse de 4-méthylbenzaldehyde hydrazone 76

Dans un ballon rond de 100 mL, *N*-((3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2-(hydrazinecarbonyl)benzènesulfonamide **73b** (1 mmol) et 4-méthylbenzaldéhyde **61g** (1 mmol) ont été dissous dans de l'éthanol (EtOH) à 80°C pendant 3 heures (suivi par CCM). Après refroidissement, le produit **65f** s'est précipité et a été récupéré avec un rendement de 70 % par filtration, puis le filtrat a été extrait avec du CH₂Cl₂ (15 mL x 3), séché sur du Na₂SO₄ et concentré sous vide pour obtenir le produit **76** avec un rendement de 25 %.

4-méthylbenzaldehyde hydrazone (76). Liquide brune, CCM (cyclohexane/AcOEt, 9/1, v/v) R_f = 0.8; MS (ESI⁺): m/z = 135.1 [M + H]⁺.

IV. Partie expérimentale (Chapitre IV)

IV.1 Préparation de catalyseurs à base de phosphate d'argent Ag₃PO₄-MEA

Les poudres de phosphate d'argent Ag₃PO₄ ont été synthétisées par la méthode sol-gel en utilisant un mélange de solutions d'AgNO₃ et de Na₂HPO₄, 2H₂O. Une première solution a été préparée en dissolvant 3 mmol d'AgNO₃ dans 25 ml d'eau distillée. Ensuite, une deuxième solution a été obtenue en dissolvant 1 mmol de Na₂HPO₄ dans 25 ml d'eau distillée. Cette seconde solution a été ajoutée goutte à goutte à la première sous agitation continue pendant 1 heure à température ambiante. Les précipités ainsi synthétisés ont été recueillis par centrifugation, lavés plusieurs fois avec de l'eau déminéralisée et séchés à 60°C pendant la nuit à l'abri de la lumière.⁴³¹

Afin de contrôler la taille des particules d'Ag₃PO₄ synthétisées, du monoéthanolamine (MEA) a été ajouté à la solution initiale d'AgNO₃ comme agent complexant, dans un rapport molaire de 0,5:1, afin de complexer les ions Ag⁺ et donc d'inhiber la croissance excessive des noyaux d'Ag. L'échantillon Ag₃PO₄-MEA a été traité thermiquement à 170°C pendant 1 heure sous air pour éliminer l'agent complexant MEA résiduel.

IV.2 Caractérisation du catalyseur Ag₃PO₄-MEA

Les diagrammes DRX des catalyseurs Ag₃PO₄ et Ag₃PO₄-MEA synthétisés sont présentés dans la Figure 75. Les pics de diffraction correspondant à la phase cubique Ag₃PO₄ (JCPDS 01-071-1836) sont clairement observés et indexés dans la figure 75. Aucun pic de diffraction provenant

d'impuretés ou de phases secondaires n'a été détecté. De plus, la présence de pics de diffraction intenses et nets indique une bonne cristallinité des poudres d' Ag_3PO_4 obtenues.

Des analyses approfondies des deux diagrammes DRX ont révélé que la largeur totale à mi-maximum (FWHM) de tous les pics est plus élevée pour l'échantillon Ag_3PO_4 -MEA que pour l'échantillon Ag_3PO_4 (voir le **tableau 18** pour le pic (210)). Cette observation suggère que la taille moyenne des particules est plus petite dans le cas de l'échantillon Ag_3PO_4 -MEA que dans celui de l'échantillon Ag_3PO_4 . Ces résultats confirment ainsi le rôle de l' MEA dans la limitation de la croissance des particules pendant le processus de réaction. De plus, l'échantillon Ag_3PO_4 -MEA présente une augmentation significative de la surface spécifique et du volume des pores obtenus par BET, comme indiqué dans le tableau 19.

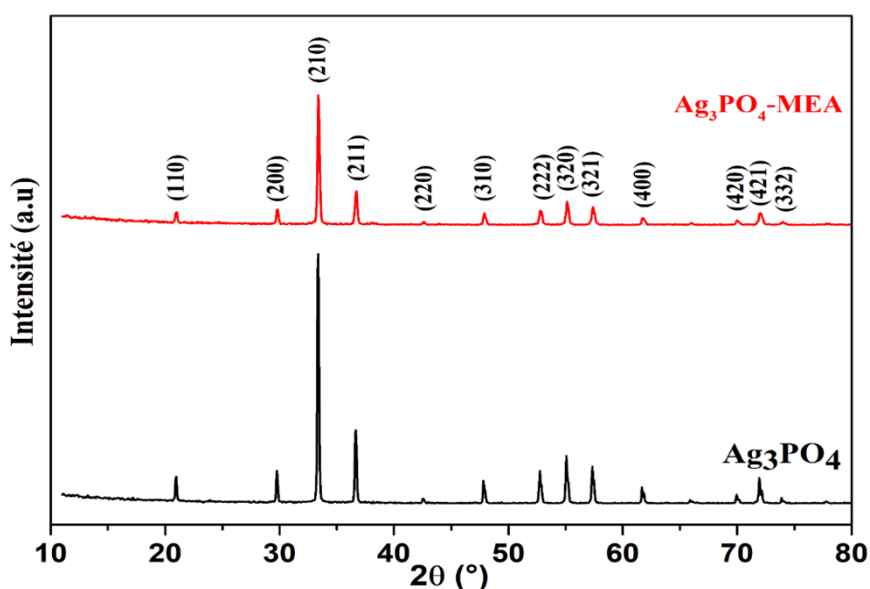


Figure 75. Diagrammes DRX pour les échantillons Ag_3PO_4 et Ag_3PO_4 -MEA

Tableau 18. Largeur à mi-hauteur (FWHM) du pic (210) pour les échantillons Ag_3PO_4 et Ag_3PO_4 -MEA

Sample	FWHM °(2θ)
Ag_3PO_4	0.166
Ag_3PO_4 -MEA	0.208

Tableau 19. Surface area and pore volume obtained by BET for the samples of Ag_3PO_4 , Ag_3PO_4 -MEA

Échantillon	BET
-------------	-----

	Pore volume (cm ³ /g)	surface area (m ² . g ⁻¹)
<i>Ag₃PO₄</i>	<i>0.005</i>	<i>6.1759</i>
<i>Ag₃PO₄-MEA</i>	<i>0.047</i>	<i>56.0408</i>

La morphologie de l'échantillon d'Ag₃PO₄ tel qu'il a été préparé a été caractérisée à l'aide de SEM-EDX, comme le montre la figure 76. L'image SEM (**Figure 76 (a)**) a révélé la présence de particules quasi-sphériques avec un diamètre estimé composé de deux tailles principales : environ 550 nm et 850 nm, comme le montre l'histogramme de distribution de taille de la **Figure 76 (b)**. Les analyses chimiques EDX (**Figure 76 (c)**) montrent qu'Ag, P et O sont les seuls éléments présents dans les échantillons. Des caractéristiques morphologiques similaires sont observées dans le cas des échantillons Ag₃PO₄-MEA (**Figure 77 (a)**), mais avec une taille de particules significativement réduite comme le montre l'histogramme de la **Figure 77 (b)**, où les deux populations de tailles sont déplacées vers des tailles plus faibles, en accord avec les résultats de la DRX, avec une contribution importante des particules ayant une taille moyenne d'environ 200 nm. Là encore, les analyses chimiques EDX **Figure 77 (c)**, montrent que les seuls éléments présents sont l'Ag, le P et l'O.

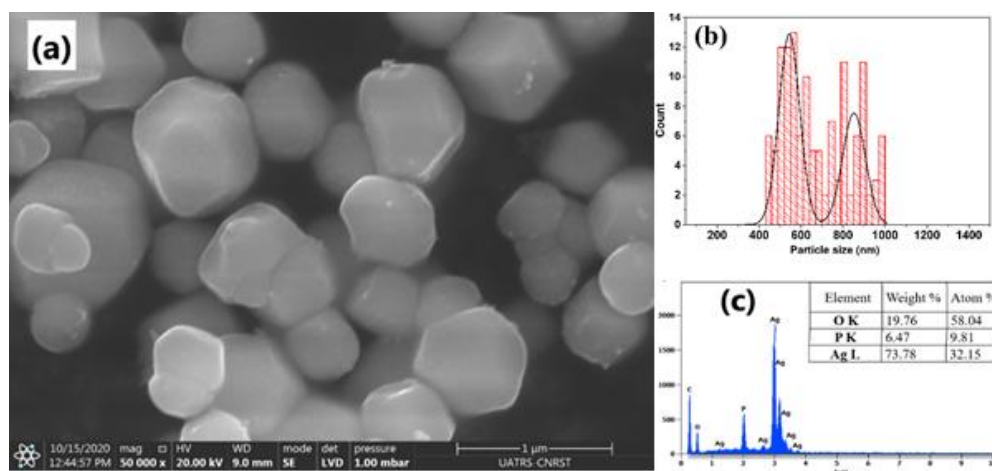


Figure 76. (a) Micrographie MEB des particules d'Ag₃PO₄ telles que synthétisées, (b) histogrammes de distribution de la taille des particules, (c) analyse chimique EDX montrant la présence d'éléments Ag, P et O avec les fractions pondérales et atomiques correspondantes

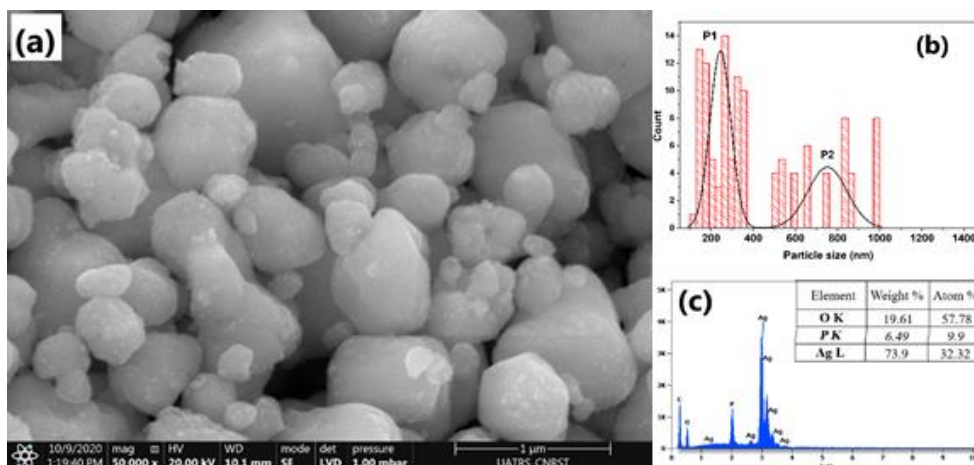


Figure 77. (a) Micrographie MEB des poudres $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ telles que synthétisées avec un diamètre moyen des particules réduit, (b) histogrammes de distribution de taille, (c) analyse chimique EDX montrant la présence des éléments Ag, P et O avec les fractions pondérales et atomiques correspondantes.

Pour mieux comprendre la liaison chimique et la structure moléculaire de nos échantillons, des spectres FT-IR ont été enregistrés et analysés (**Figure 78**). La bande d'absorption à 940 cm^{-1} est due à la vibration d'étirement de la liaison P-O, tandis que la bande à 540 cm^{-1} est attribuée à la vibration de flexion de O-P-O.⁴³² Le signal à 1350 cm^{-1} a été attribué à la vibration de flexion des ions OH provenant des molécules d'eau résiduelles adsorbées à la surface de la poudre.⁴³³ Comme le montre la figure 78, aucune bande d'absorption ne peut être attribuée aux molécules de MEA (N-H à 3300 cm^{-1} , $-\text{CH}_2$ à 670 cm^{-1} et C-N à 1100 cm^{-1}). Sur la base de ces résultats, on peut conclure que de l' Ag_3PO_4 pur a été formé. Une fois encore, les larges bandes IR trouvées dans l'échantillon $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$ sont très probablement liées à la taille réduite des cristaux en raison de l'augmentation des états de phonon de surface qui contribuent à la largeur des bandes.⁴³⁴

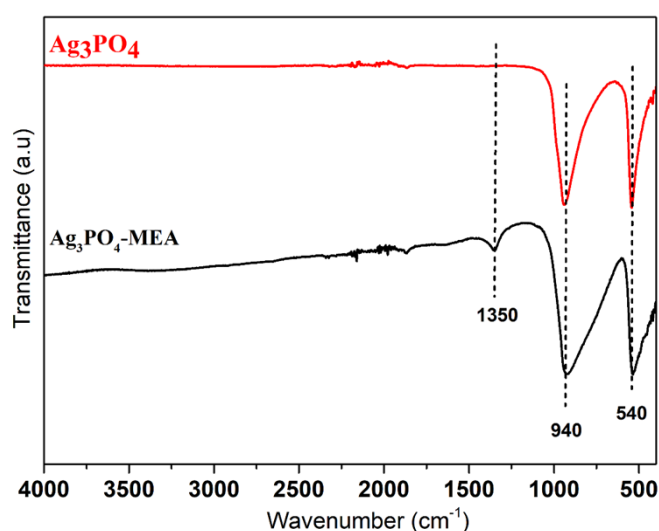


Figure 78. Spectres FT-IR de Ag_3PO_4 et $\text{Ag}_3\text{PO}_4\text{-MEA}$

En outre, les résultats de l'analyse SEM (**Figure 76 et 77**) montrent également une taille de particule plus importante pour l' Ag_3PO_4 non recouvert (550 nm et 850 nm) que pour l' Ag_3PO_4 recouvert de MEA. L'utilisation de la MEA comme agent stabilisant et complexant peut réduire la taille des particules jusqu'à 37%, ce qui suggère clairement que l'agent stabilisant peut contrôler la croissance de l' Ag_3PO_4 et donc définir la taille des particules. Récemment, comme l'ont rapporté Labanni et *al.*⁴³⁵ le groupe amino forme des monocouches plus protectrices et uniformes à la surface des particules d'argent par le biais d'interactions Ag-N, terminées par des groupes hydroxyles. Dans cette étude, ces derniers inhibent l'interaction électrostatique entre les parties d'Ag, évitant ainsi l'agrégation, comme le montre la figure 79. Les particules d' Ag_3PO_4 -MEA de petite taille peuvent offrir un rapport surface/volume plus important, ce qui permet d'établir leur application en catalyse hétérogène.

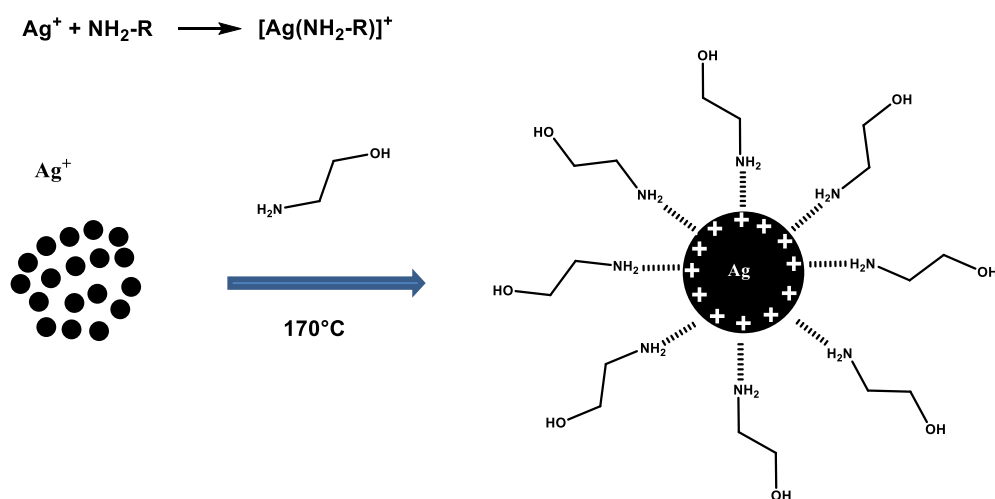


Figure 79. Interaction proposée de la MEA avec Ag_3PO_4

IV.3 Recyclage des catalyseurs Ag_3PO_4 -MEA

Après achèvement de la réaction AgAAC, le catalyseur Ag_3PO_4 -MEA a été isolé par simple filtration à travers une membrane en nylon de 0,25 mm du système de réaction. Il a ensuite été lavé successivement avec 10 mL d'eau, de CH_2Cl_2 et de MeOH. Après séchage dans un four à circulation d'air à 80 °C pendant 8 h, le catalyseur récupéré a été utilisé pour le cycle suivant dans les mêmes conditions. Le catalyseur a pu être recyclé et réutilisé au moins cinq fois avec une diminution négligeable de son activité catalytique.

IV.4 Procédure générale pour la synthèse de nouveaux 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole sulfonamides secondaires catalysée par Ag₃PO₄-MEA

Dans un récipient fermé sous pression, la *N*-propargyl saccharine **63a** (1 mmol), le chlorure de benzyle substitué ou le sucre protégé **77** (1 mmol), NaN₃ **78a** ou SO₂(N₃)₂ **78b** (1,2 mmol), l'amine primaire **66** (2 mmol), Ag₃PO₄-MEA (10 Wt%), ont été ajoutés dans l'eau (10 ml), et irradiés à 80°C pendant 15-25 min en utilisant un système de digestion par micro-ondes (Puissance max. = 1600 W). L'achèvement de la réaction a été contrôlé par CCM. Une fois la réaction terminée, le catalyseur solide a été récupéré par filtration et le mélange réactionnel a été extrait avec du DCM (3 x 10 mL). La phase organique a été lavée avec une solution HCl 1N (2 x 15 mL), séchée sur Na₂SO₄ anhydre et concentrée sous vide pour obtenir les produits désirés **79a-n** après purification par recristallisation dans EtOH ou par chromatographie sur colonne de gel de silice.

2-(methylaminocarbonyl)-*N*-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) benzenesulfonamide (79a). Solide blanc, Pf = 94-96 °C; CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.38; RMN ¹H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.8, 159.9, 137.2, 135.04, 132.7, 130.0, 129.7, 129.7 (2), 129.0, 128.7, 126.3, 114.4 (2), 114.2, 55.4, 53.6, 39.3, 26.9; MS (ESI⁺): *m/z* = 416.4 [M+H]⁺, 438.2 [M+Na]⁺.

2-(methylaminocarbonyl)-*N*-((1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) benzenesulfonamide (79b). Huile visqueuse brune, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.44; RMN ¹H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 – 7.77 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.35 – 7.22 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.89 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.8, 137.4, 135.0, 133.2, 132.6, 131.7, 130, 129.1, 128.8, 128.4, 128, 127.8, 127.5, 126.8, 126.7, 126.5, 126.0, 125.9, 125.5, 53.5, 39.4, 27.0; MS (ESI⁺): *m/z* = 436.3 [M+H]⁺, 458.3 [M+Na]⁺.

2-(hydrazinecarbonyl)-*N*-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl) benzenesulfonamide (79c). Cristal incolore, Pf = 92-94 °C; CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.37; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 166.6,

158.6, 142.9, 137.1, 133.6, 132.0, 129.5, 129.1 (2C), 128.9, 128.0, 127.2, 122.4, 113.6 (2C), 54.6, 51.7, 37.8; MS (ESI⁺): m/z = 417.1 [M+H]⁺.

2-(methylaminecarbonyl)-N-((1-(2,3-O-isopropylidene-D-ribofuranose)-1H-1,2,3-triazol-4 yl)methyl)benzenesulfonamide (79d). Huile visqueuse jaune; CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.28; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 137.2, 135.0, 132.9, 130.2, 129.1, 128.7, 122.4, 113.6, 97.6, 94.9, 88.3, 85.3, 81.6, 63.2, 39.0, 26.9, 26.5, 25.1; MS (ESI⁺): m/z = 468.1 [M+H]⁺, 490.4 [M+Na]⁺.

2-(methylaminecarbonyl)-N-((1-(2-deoxy-3,5-di-O-toluoyl-D-ribofuranose)-1H-1,2,3-triazol-4 yl)methyl)benzenesulfonamide (79e). Solid beige, P_f = 106-108°C; CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.46; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.32 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.74 – 5.63 (m, 1H), 4.59 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 1H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.7, 166.2, 165.8, 144.5, 144.4, 144.1, 137.3, 135.09, 132.8, 130.1, 129.8 (2C), 129.7 (2C), 129.3 (4C), 129.1, 128.7, 126.6, 126.4, 121.3, 88.6, 83.4, 74.7, 63.9, 39.2, 37.9, 27.0, 21.7, 21.7; MS (ESI⁺): m/z = 648.1 [M+H]⁺, 670.4 [M+Na]⁺.

2-(methylaminecarbonyl)-N-((1-(Hepta-O-acetyl- β -maltose)-1H-1,2,3-triazol-4 yl)methyl) benzenesulfonamide (79f). Huile blanche visqueuse, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.40; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.25 (m, 4H), 5.05 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 4H), 4.11 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.5 (2C), 170.4, 170.0, 169.9, 169.4, 169.3, 169.1, 145.0, 137.2, 135.5, 132.8, 130.2, 129.3, 128.5, 121.1, 95.9, 85.1, 75.2, 75.1, 72.5, 70.9, 70.0, 69.2, 68.7, 68.0, 62.6, 61.5, 39.2, 26.4, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6 (2C), 20.5, 20.2; MS (ESI⁺): m/z = 914.1 [M+H]⁺.

2-(propylaminecarbonyl)-N-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4 yl) methyl) benzenesulfonamide (79g). Huile verte visqueuse, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) $R_f = 0.44$; RMN ^1H (200 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.19 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (50 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.3, 159.9, 137.5, 135.4, 132.6, 130.0, 129.7 (2C), 129.3, 128.3, 127.4, 126.3, 114.4 (2C), 114.2, 55.3, 54.4, 42.1, 29.7, 22.5, 11.4; MS (ESI $^+$): $m/z = 444.0$ [M+H] $^+$; 886.5 [2M+H] $^+$.

2-(propylaminecarbonyl)-N-((1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4 yl) methyl) benzenesulfonamide (79h). Huile brune visqueuse, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) $R_f = 0.50$; RMN ^1H (200 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.13 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.65 – 1.43 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (50 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.3, 133.2, 133.0, 132.5, 131.7, 130.0, 129.1, 129.1, 128.2, 128.0 (2C), 127.7 (2C), 127.5, 126.7 (2C), 126.7 (2C), 125.4, 53.4, 42.1, 29.7, 22.43, 11.4; MS (ESI $^+$): $m/z = 464.0$ [M+H] $^+$.

2-(propylaminecarbonyl)-N-((1-(benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4 yl) methyl) benzenesulfonamide (79i). Huile jaune visqueuse, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) $R_f = 0.48$; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ 8.69 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.15 (td, $J = 7.1, 5.8$ Hz, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 168.9, 144.0, 137.7, 136.4, 136.3, 133.1, 130.3, 129.7, 129.3 (2C), 128.9, 128.7, 128.5 (2C), 123.8, 53.2, 41.6, 38.9, 22.5, 11.9; MS (ESI $^+$): $m/z = 412.1$ [M+H] $^+$.

2-(propylaminecarbonyl)-N-((1-(2,3-di-O-acetyl- β -D-ribofuranose)-1H-1,2,3-triazol-4 yl) methyl) benzenesulfonamide (79j). Huile jaune visqueuse, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) $R_f = 0.44$, RMN ^1H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20 (dd, $J = 12.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.5, 169.4, 169.4, 169.2, 144.8, 137.5, 135.4, 132.9, 130.2, 129.2, 128.4, 121.6, 90.0, 80.7, 74.3, 70.6, 62.8, 42.1, 39.3, 22.5, 20.7, 20.5, 20.4, 11.4; MS (ESI $^+$): $m/z = 604.3$ [M+Na] $^+$.

2-(propylaminecarbonyl)-N-((1-(2,3-O-isopropylidene-D-ribofuranose)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzenesulfonamide (79k). Huile brune visqueuse, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) $R_f = 0.39$, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.92 – 6.75 (m, 1H), 6.73 (t, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 5.9, 2.1$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 5.9, 1.6$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.72 (dd, $J = 12.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 3.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 144.2, 137.3, 135.3, 132.8, 130.1, 129.2, 128.5, 122.4, 113.6, 95.1, 88.8, 85.4, 81.7, 62.9, 42.1, 39.1, 26.9, 25.1, 22.4, 11.4; MS (ESI^+): $m/z = 496.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 518.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(propylaminecarbonyl)-N-((1-(2-deoxy-3,5-di-O-toluoyl-D-ribofuranose)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzenesulfonamide (79l). Huile brune et visqueuse, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) $R_f = 0.60$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.77 – 5.67 (m, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.38 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.18 – 3.01 (m, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroform- d) δ 169.3, 166.2, 165.8, 144.5, 144.1 (2), 137.6, 135.5, 132.7, 130.1, 129.7 (2C), 129.7 (2C), 129.3, 129.3 (2C), 129.3 (2C), 128.4, 126.6, 126.4, 121.2, 88.6, 83.4, 74.8, 63.9, 42.1, 39.3, 38.0, 22.5, 21.7, 21.7, 11.4; MS (ESI^+): $m/z = 676.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 698.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(propylaminecarbonyl)-N-((1-(Hepta-O-acetyl- β -maltose)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzenesulfonamide (79m). Solide blanc, $P_f = 170\text{--}172$ °C, CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) $R_f = 0.41$; RMN ^1H (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.46 – 5.25 (m, 4H), 5.05 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 4H), 4.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.35 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroform- d) δ 170.5 (2C), 170.4, 170.0, 169.9, 169.4, 169.3, 169.1, 145.0, 137.2, 135.5, 132.8, 130.2, 129.3, 128.5, 121.1, 95.9, 85.1, 75.2, 75.1, 72.5, 70.9, 70.0, 69.2, 68.7, 68.0, 62.6, 61.5, 42.1, 39.2, 22.4, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6 (2C), 20.5, 20.2, 11.4; MS (ESI^+): $m/z = 942.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 964.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(hydrazinecarbonyl)-N-((1-(benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl) benzenesulfonamide (79n). Solide blanc, Pf = 100-102 °C; CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.43; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 6.3, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*D*₆) δ 164.8, 144.1, 138.2, 136.4, 132.9, 130.4, 130.09, 129.3, 128.9 (2C), 128.7, 128.5, 128.5 (2C), 123.8, 53.2, 25.6; MS (ESI⁺): *m/z* = 386.1 [M+H]⁺.

IV.5 Procédure générale pour la synthèse de 1,2,3-triazole-saccharine (80) par CuAAC

Dans un ballon rond de 100 mL, la *N*-propargyl saccharine **63a** (1 mmol), le chlorure de benzyle substitué ou le sucre protégé **77** (1 mmol), NaN₃ **78a** ou SO₂(N₃)₂ **78b** (1,2 mmol), l'amine primaire **66** (2 mmol), dans EtOH/H₂O (v/v ; 1:1) (20 ml) ont été ajoutés en présence de CuSO₄ ou CuI (20 mol%) et de l'ascorbate de sodium (20 mol%). Le mélange a été agité pendant 24 heures à température ambiante. L'achèvement de la réaction a été contrôlé par CCM. Une fois la réaction terminée, le mélange a été concentré sous pression réduite et extrait avec du DCM (3 x 15 ml). La phase organique a été lavée avec une solution HCl 1N (2 x 15 mL), séchée sur Na₂SO₄ anhydre et concentrée sous vide pour obtenir les produits **80** après séparations par chromatographie sur colonne de gel de silice.²⁰⁵

6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro [3,4-*d*] [1,3]dioxol-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzo[*d*]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (80d=80k). Solide blanc, Pf = 195-197 °C; CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.41; RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 8.39 – 8.24 (m, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 5.06 – 4.90 (m, 3H), 4.88 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO) δ 158.2, 141.5, 136.8, 135.9, 135.3, 126.1, 125.2, 123.6, 121.6, 112.7, 92.9, 87.8, 83.9, 81.6, 61.0, 33.3, 26.7, 24.9; MS (ESI⁺): *m/z* = 436.7 [M+H]⁺.

(4-((1,1-dioxido-3-oxobenzo[*d*]isothiazol-2(3H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-(((4-methylbenzoyl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl 4-methylbenzoate (80e=80l). Solide blanc, Pf = 171-173°C; CCM (cyclohexane/AcOEt: 2/8, v/v) R_f = 0.46; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.90 – 7.89 (m, 1H), 7.88

– 7.83 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.31 – 3.07 (m, 1H), 2.95 – 2.73 (m, 1H), 1.57 (s, 6H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 165.8, 158.4, 144.4, 143.9, 142.0, 137.7, 134.7, 134.3, 129.8 (2C), 129.6 (2C), 129.2 (2C), 129.2 (2C), 127.1, 126.6, 126.4, 125.3, 122.5, 121.0, 88.9, 83.8, 74.9, 63.9, 38.3, 33.8, 21.7, 21.7; MS (ESI⁺): $m/z = 616.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

V. Partie expérimentale (Chapitre V)

V.1 Activité larvicide

La collecte des larves a été réalisée dans différentes parcelles de régénération de chênes-lièges appartenant aux cantons A et B de la Mamora. Ces deux cantons sont connus pour l'abondance des vers blancs et l'importance de leurs dégâts.⁴³⁶ Les prospections ont débuté en 2021 juste après les premières pluies d'automne et se sont poursuivies pendant l'hiver 2022 lorsque les larves étaient actives près de la surface du sol.^{436,437} Les vers blancs ont été recherchés et collectés dans le sable près des plantes mourantes ou mortes et à proximité des chênes-lièges âgés.^{436,438}

Les larves ont été élevées individuellement dans des boîtes en plastique d'une capacité de 1 L remplies de sable (130-150 mm) légèrement humide (40-60% d'humidité). Ces larves polyphages ont été nourries avec des fragments de pommes de terre. Les tests écotoxicologiques ont été réalisés en laboratoire entre février et fin mars, lorsque l'activité alimentaire était maximale et que les larves étaient prêtes à se transformer en nymphes. Les tests ont été effectués séparément avec des larves de petite et de grande taille (4,8 et 7,4 g, en moyenne, respectivement), les plus petites correspondant à celles qui produiront des mâles, et les plus grandes à celles qui produiront des femelles.

Les activités insecticides des composés synthétisés ont été testées "indoors" selon la littérature³⁸⁹ en utilisant un contrôle positif (fluralaner, pureté de 98%) et un contrôle négatif (acétone, aucun composé utilisé) contre les larves du quatrième stade de *Sphodroxia maroccana*. Les tests avec les larves de *S. maroccana* ont été réalisés dans des boîtes en plastique de 400 mL, avec une larve adulte par boîte. Avant de commencer les tests, seulement 0,10 g de pomme de terre écrasée, quelle que soit la dose et la taille des larves, a été placé au fond de chaque boîte, et la dose appropriée de solution d'isoxazoline-sulfonamide a été ajoutée à la nourriture. Chacun des composés isoxazoline-sulfonamide à tester a été dissous dans de l'acétone et dilué aux concentrations souhaitées. Pour permettre à l'acétone de s'évaporer, le

réceptacle a été laissé ouvert pendant 12 heures avant le début de l'expérience. Avant de commencer le test, les larves ont été laissées à jeun pendant une semaine. La contamination de nos larves s'est faite par la consommation de la totalité de l'aliment contaminé et non par contact. Les essais comprenaient 23 composés isoxazoline-sulfonamide différents avec quatre concentrations pour chaque composé (1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,25 mg/ml et 0,125 mg/ml par 0,10 g d'aliment), soit des isoxazoline-sulfonamides tertiaires (**65b-e, f, l**) et des isoxazoline-sulfonamides secondaires (**68a-q**). La mortalité larvaire a été déterminée 24, 48 et 72 heures après l'ingestion de l'aliment. 10 larves ont été utilisées pour chaque combinaison de molécules et de concentrations.

Tous les tests ont été réalisés à température ambiante (25 ± 2 °C). Trois répétitions ont été effectuées pour chaque expérience (30 larves pour chaque composé), et 2760 larves ont été utilisées pour ces tests. Les mortalités (%) ont été déterminées 72 heures après le traitement. Les valeurs de la LC_{50} ont été calculées par le logiciel SPSS en utilisant l'analyse Probit de Finney, et la mortalité corrigée (%) a été obtenue comme suit :^{388,439,440}

$$\text{corrected mortality (\%)} = \frac{\text{mortality in treatment} - \text{mortality in negative control}}{1 - \text{mortality in negative control}} \times 100$$

V.2 Activité anti-biofilm

Les différents composés ont été solubilisés dans du DMSO (100%) pour préparer une solution stock de 20mM. Les solutions mères ont ensuite été diluées à 400µM dans 2% de DMSO dans du milieu LB (Difco, BD ; solution de travail) et conservées à -20°C.

➤ Souches de bactéries, milieu de croissance et conditions de culture

La bactérie utilisée dans cette étude était *Pseudomonas aeruginosa* H103, un prototrophe de la souche de type sauvage PAO1. Les bactéries stockées à -80°C ont été initialement placées sur des plaques de gélose LB (Difco, BD) à 37°C en condition statique. Avant toutes les études, les colonies ont été transférées dans des tubes de culture de 50 mL contenant 5 mL de LB et incubées pendant une nuit à 37°C sous agitation (180 rpm). Les phénotypes biologiques (croissance, formation et dispersion de biofilms, production de pyocyanine) ont été évalués dans des plaques de microtitration à 96 puits (Nunc, Thermo Scientific™). Dans chaque cas, une culture d'une nuit de *P. aeruginosa* H103 en milieu LB a été ajustée à une densité optique (OD580) de 0,08. Les différents composés ont été utilisés à une concentration finale de 200µM. La condition de contrôle consistait en des bactéries supplémentées avec 1% de DMSO.

➤ Cinétique de croissance

Les différents composés (200 µM) ou le DMSO (1%, condition contrôle) ont été ajoutés à *P. aeruginosa* et la croissance bactérienne a été suivie à 37°C (sous agitation, 180 rpm) en mesurant l'OD580 toutes les 15mn pendant 24h à l'aide d'un lecteur de microplaques multimode Spark 20 M, contrôlé par le logiciel Spark Control™ Version 2.1. équipé d'un système de régulation active de la température (Te-Cool™, Tecan Group Ltd., Männedorf, Suisse).

➤ Formation de biofilms

Les différents composés (200 µM) ou le DMSO (1%, condition contrôle) ont été ajoutés à *P. aeruginosa* et le biofilm a été laissé se développer dans un milieu LB à 37°C pendant 24h en condition statique. L'OD580 a été mesurée à la fin de la croissance, avant que les puits ne soient rincés trois fois avec de l'eau distillée pour éliminer les bactéries planctoniques. Les bactéries adhérentes ont ensuite été colorées avec du cristal violet à 0,1% pendant 15 minutes à température ambiante, puis rincées à nouveau trois fois avec de l'eau distillée, avant que de l'acide acétique à 30% ne soit ajouté pour détacher le colorant, et l'OD595 a été mesurée avec le lecteur de microplaques multimode Spark 20M. Les données ont été normalisées par rapport à la densité des cellules bactériennes (OD580) et exprimées en pourcentage de la valeur de contrôle.

➤ Dispersion du biofilm par coloration au cristal violet

Le biofilm a été cultivé sur des piquets disposés sur le couvercle de la plaque de microtitration (REF) dans du milieu LB pendant 24h en condition statique à 37°C. Les plaques ont été rincées avec de l'eau physiologique (0,09% NaCl) avant d'être traitées avec les différents composés (200 µM dans 1% DMSO) ou avec 1% DMSO (contrôle) pendant 24h à 37°C en condition statique. Les piquets ont ensuite été rincés trois fois avec de l'eau distillée et colorés avec du cristal violet à 0,1 % pendant 15 minutes à température ambiante. Le colorant a ensuite été détaché avec de l'acide acétique à 30% et l'OD595 a été déterminée à l'aide du lecteur de microplaques multimode Spark 20M. Les données ont été exprimées en pourcentage de la valeur de contrôle.

➤ Pyocyanin

Les cultures traitées et non traitées ont été cultivées pendant 24h à 37°C sous agitation (180 rpm) et le DO580 a été mesuré pour déterminer la croissance bactérienne. L'essai de

quantification de la pyocyanine a été réalisé comme décrit précédemment. Brièvement, un volume de chloroforme a été ajouté aux surnageants de culture. Après centrifugation, la couche de chloroforme (couche bleue) a été recueillie et un demi-volume de HCl 0,5M a été ajouté. Après une seconde centrifugation, la couche de HCl (couche rouge-rose) a été recueillie et l'A520 a été mesuré à l'aide du lecteur de microplaques multimode Spark 20M contrôlé par le logiciel Spark Control™ Version 2.1. Les données ont été normalisées en fonction de la densité des cellules bactériennes (A580) et exprimées en pourcentage de la valeur de contrôle.

➤ **Analyses statistiques**

La signification statistique a été évaluée à l'aide de la version 4.03 de Past. Les données ont été analysées statistiquement à l'aide du test t apparié à deux extrémités pour calculer les valeurs p. Les expériences ont été réalisées avec au moins trois réplicats biologiques indépendants et les résultats ont été présentés sous forme de moyennes $\pm$ SEMs (erreur standard des moyennes).

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

Cette thèse présente une analyse approfondie des récentes avancées dans le domaine de la cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile et des azotures, ainsi que l'influence des irradiations ultrasoniques ou micro-ondes sur la réactivité et la progression de cette réaction. À travers cinq chapitres et une partie expérimentale détaillée, cette recherche a permis le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de dérivés isoxazoliniques, isoxazoliques et triazoliques, qui possèdent un potentiel prometteur en tant qu'insecticides et agents anti-biofilms.

Le premier chapitre de ce travail consiste en une revue bibliographique détaillée portant sur les différentes méthodes de synthèse des dérivés sacchariniques, ainsi que sur leur intérêt biologique. Il examine également en détail la cycloaddition dipolaire-1,3 avec divers dipôles, mettant en évidence ses applications potentielles. De plus, une étude approfondie est réalisée sur l'utilisation des irradiations ultrasoniques et des micro-ondes en tant qu'outils prometteurs, qui offrent une efficacité accrue dans ce contexte.

Dans le deuxième chapitre, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie synthétique propre, efficace et rapide pour la synthèse de nouveaux dérivés isoxazoles/isoxazolines sulfonamides tertiaires (**64a-j**, **65a-h**, **65k**, **65l**) et secondaires (**67a-r**, **68a-q**). Cette méthode repose sur une réaction one-pot réalisée dans l'eau comme solvant à 25°C, sous ultrasons en présence de $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ comme précatalyseur non toxique avec de bons rendements (75 - 96 %) dans un temps réduit (13 à 20 min). Nous avons également démontré l'effet intrinsèque de la sonotrode en tant que source d'énergie alternative, ce qui a considérablement augmenté la vitesse de réaction par rapport aux méthodes d'agitation magnétique et aux bains ultrasoniques, tout en améliorant le rendement de la synthèse.

Dans le troisième chapitre, nous avons tout d'abord synthétisé une nouvelle chimiothèque d'acylhydrazide-isoxazoles/isoxazolines-sulfonamides secondaires **73a-j**, **74a-h**, dans l'eau à 25°C sous activation ultrasonique avec de bons rendements (76 - 92 %) dans un temps réduit 18min. Cette approche a considérablement élargi la diversité des composés disponibles dans la chimiothèque. De plus, les composés **73a-j** ont été utilisés comme précurseurs pour la synthèse de nouvelles molécules d'acylhydrazones-isoxazolines sulfonamides secondaires **75a-p** avec un rendement de 77-93% par condensation avec les aldéhydes **61a-J** dans l'éthanol à 50°C. Ces résultats ouvrent la voie à de futures études visant à évaluer les propriétés biologiques de ces

composés et à les utiliser comme outils précieux dans le domaine de la découverte de médicaments.

Au cours du quatrième chapitre, nous avons développé avec succès une stratégie synthétique en *one-pot* à quatre composants pour la synthèse de nouveaux 1,4-disubstitués-1,2,3-triazole sulfonamides secondaires **79a-n**. Cette synthèse a été réalisée en utilisant la réaction AgAAC dans l'eau comme solvant respectueux de l'environnement et sous l'irradiation des micro-ondes. Les produits obtenus ont présenté d'excellents rendements et une grande pureté, dans un temps de réaction courts. Nous avons utilisé le catalyseur Ag₃O₄-MEA qui s'est avéré être hautement réutilisable sous irradiation micro-ondes. Il a pu être utilisé cinq fois sans perte notable d'activité, ce qui est une caractéristique importante en termes d'efficacité économique et de durabilité. Cette méthode a permis d'accéder facilement, à l'échelle du gramme.

Les molécules finales de nos chimiothèques, obtenues à partir des différents processus mentionnés précédemment, ont été isolées avec une pureté élevée et des rendements très satisfaisants (**Figure 80**)

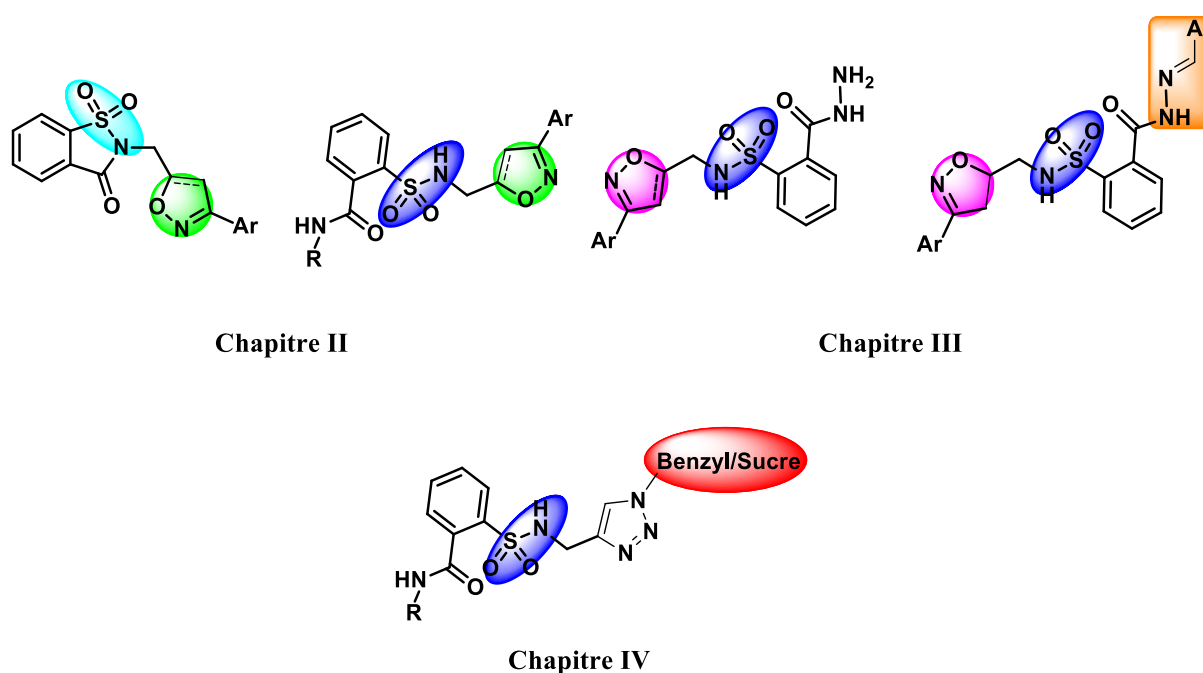


Figure 80. Molécules finales synthétisées dans ce travail

Dans le cinquième chapitre, nous avons présenté les résultats de l'exploration de l'activité biologique de nos dérivés purs. Dans un premier temps nous avons pu évaluer le pouvoir larvicide contre *S. maroccana* d'une nouvelle série de molécules synthétisées au cours de chapitre II de sulfonamides secondaires et tertiaires à base d'isoxazoline. Les résultats obtenus ont montré des activités très intéressantes, les composés **68g**, **68j**, **68k**, **68l**, **68m** et **68q** ont

démontré des activités particulièrement élevées, avec des valeurs de LC_{50} de 0,31, 0,38, 0,18, 0,49, 0,24 et 0,46 mg/ml respectivement, plus que le Fluralaner ($LC_{50} = 0,99$ mg/ml). Les résultats constituent une avancée prometteuse dans la recherche et le développement de dérivés d'isoxazoline-sulfonamide secondaire en tant que nouveaux larvicides pour la protection des cultures de chêne-liège. D'autre part, nous avons découvert de nouvelles possibilités thérapeutiques pour nos molécules synthétisées. L'évaluation de leur efficacité anti-biofilm a révélé que quatre molécules sulfonamidiques (**75**, **73c**, **73f** et **74g**) ont provoqué une dispersion significative du biofilm bactérien de *P. Aeruginosa*, supérieure à 50%.

Enfin, la dernière partie "Partie expérimentale" était consacrée aux détails de tous les protocoles réactionnels utilisés pour synthétiser les catalyseurs ainsi que les différentes chimiothèques présentées dans ce travail. De plus, nous avons présenté les données spectrales qui ont permis de déterminer et de confirmer les structures de toutes les molécules synthétisées.

Perspectives

Dans cette étude, nous avons synthétisé plusieurs nouvelles molécules qui présentent des propriétés prometteuses comme larvicides et agents anti-biofilm. Ces résultats sont importants car ils offrent de multiples perspectives passionnantes pour approfondir notre compréhension de ces molécules et exploiter leur potentiel dans la lutte contre les organismes nuisibles et les biofilms bactériens.

La prochaine étape cruciale de cette recherche consiste à élucider le mécanisme d'action des molécules les plus actives. En comprenant comment ces composés interagissent avec leurs cibles biologiques, nous pourrions mieux évaluer leur efficacité et leur spécificité. Ces connaissances seront essentielles pour orienter nos futurs développements et optimiser l'activité de ces molécules dans le cadre de leurs applications potentielles.

Parallèlement à l'étude du mode d'action, nous chercherons également à élargir le spectre d'activité de nos molécules synthétisées. En plus de leurs propriétés larvicides et anti-biofilm, nous avons également initié des tests pour évaluer leurs activités anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Cette approche permettra d'évaluer le potentiel thérapeutique de ces molécules dans d'autres domaines, augmentant ainsi leur valeur en tant qu'agents bioactifs. Par ailleurs, nous explorons activement la synthèse de nouveaux dérivés sulfonamides liés à de nouveaux hétérocycles par des procédés innovants et respectueux de l'environnement, notamment par activation par ultrasonique ou micro-ondes. Cette approche vise à créer de multiples molécules apparentées ayant le potentiel d'améliorer considérablement leurs propriétés bioactives.

Références bibliographiques

- (1) Qadir, T.; Amin, A.; Sharma, P. K.; Jeelani, I.; Abe, H. A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds. *The Open Medicinal Chemistry Journal* **2022**, 16 (1).
- (2) Mermer, A.; Keles, T.; Sirin, Y. Recent Studies of Nitrogen Containing Heterocyclic Compounds as Novel Antiviral Agents: A Review. *Bioorganic Chemistry* **2021**, 114, 105076. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105076>.
- (3) Yashwantrao, G.; Saha, S. Recent Advances in the Synthesis and Reactivity of Quinoxaline. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (11), 2820–2862. <https://doi.org/10.1039/D0QO01575J>.
- (4) Anastas, P. T. Green Chemistry and the Role of Analytical Methodology Development. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* **1999**, 29 (3), 167–175. <https://doi.org/10.1080/10408349891199356>.
- (5) G. Zuin, V.; Eilks, I.; Elschami, M.; Kümmerer, K. Education in Green Chemistry and in Sustainable Chemistry: Perspectives towards Sustainability. *Green Chemistry* **2021**, 23 (4), 1594–1608. <https://doi.org/10.1039/D0GC03313H>.
- (6) Alloum, A. B.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M. Synthèse chimiosélective des benzimidazoles sur silice traitée par le chlorure du thionyle. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44 (31), 5935–5937. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01387-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01387-X).
- (7) Bougrin, K.; Benhida, R. Microwave-Assisted Cycloaddition Reactions. In *Microwaves in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2012; pp 737–809. <https://doi.org/10.1002/9783527651313.ch17>.
- (8) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. Microwave-Assisted Solvent-Free Heterocyclic Synthesis. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2005**, 6 (2), 139–167. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2005.07.001>.
- (9) Driowya, M.; Saber, A.; Marzag, H.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. Microwave-Assisted Synthesis of Bioactive Six-Membered Heterocycles and Their Fused Analogues. *Molecules* **2016**, 21 (4), 492. <https://doi.org/10.3390/molecules21040492>.
- (10) Driowya, M.; Bougrin, K.; Benhida, R. Sono-Transition-Metal Catalysis of One-Pot Three-Step Synthesis of Glycosyl-1,2,3-Triazoles. *Synthetic Communications* **2013**, 43 (13), 1808–1817. <https://doi.org/10.1080/00397911.2012.673043>.
- (11) Cabrele, C.; Reiser, O. The Modern Face of Synthetic Heterocyclic Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, 81 (21), 10109–10125.
- (12) Jampilek, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules* **2019**, 24 (21), 3839. <https://doi.org/10.3390/molecules24213839>.
- (13) Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M. Chemistry of α -Oxoesters: A Powerful Tool for the Synthesis of Heterocycles. *Chemical reviews* **2015**, 115 (1), 151–264.
- (14) Al-Ostoot, F. H.; Zabiulla; Salah, S.; Khanum, S. A. Recent Investigations into Synthesis and Pharmacological Activities of Phenoxy Acetamide and Its Derivatives (Chalcone, Indole and Quinoline) as Possible Therapeutic Candidates. *J IRAN CHEM SOC* **2021**, 18 (8), 1839–1875. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02172-5>.
- (15) Jakopin, Z.; Dolenc, M. S. Advances in the Chemistry of Saccharins: From Synthetic Novelties Towards Biologically Active Compounds. *Current Medicinal Chemistry* **2010**, 17 (7), 651–671. <https://doi.org/10.2174/092986710790416236>.
- (16) del Pozo, S.; Gómez-Martínez, S.; Díaz, L. E.; Nova, E.; Urrialde, R.; Marcos, A. Potential Effects of Sucralose and Saccharin on Gut Microbiota: A Review. *Nutrients* **2022**, 14 (8), 1682. <https://doi.org/10.3390/nu14081682>.
- (17) Mahmood, A. A. R.; Al-Juboori, S. B. A Review: Saccharin Discovery, Synthesis, and Applications. *IHJPAS* **2020**, 33 (2), 43. <https://doi.org/10.30526/33.2.2442>.

- (18) Kaur, K.; Srivastava, S. Artificial Sugar Saccharin and Its Derivatives: Role as a Catalyst. *RSC Advances* **2020**, *10* (60), 36571–36608. <https://doi.org/10.1039/D0RA05974A>.
- (19) Mortazavi, Z. F. A.; Islami, M. R.; Khaleghi, M. Highly Stereoselective Synthesis of Saccharin-Substituted β -Lactams via in Situ Generation of a Heterosubstituted Ketene and a Zwitterionic Intermediate as Potential Antibacterial Agents. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 3034–3037. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01309>.
- (20) Chinchilli, K. K.; Royyala, V. N.; Thacker, P. S.; Angeli, A.; Danaboina, S.; Singh, P.; Nanduri, S.; Supuran, C. T.; Arifuddin, M. Design, Synthesis, SAR, and Biological Evaluation of Saccharin-Based Hybrids as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Archiv der Pharmazie* **2022**, *355* (8), 2200019. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200019>.
- (21) Al-Fayez, N.; Elsayy, H.; Mansour, M. A.; Akbar Ali, M.; Elghamry, I. Synthesis, Anticancer, Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antimicrobial Activities, Molecular Docking, and DFT Studies of Sultams Derived from Saccharin. *Molecules* **2022**, *27* (20), 7104. <https://doi.org/10.3390/molecules27207104>.
- (22) Saddique, F. A.; Aslam, S.; Ahmad, M.; Ashfaq, U. A.; Muddassar, M.; Sultan, S.; Taj, S.; Hussain, M.; Sung Lee, D.; Zaki, M. E. A. Synthesis and α -Glucosidase Inhibition Activity of 2-[3-(Benzoyl/4-Bromobenzoyl)-4-Hydroxy-1,1-Dioxido-2H-Benzo[e][1,2]Thiazin-2-Yl]-N-Arylacetamides: An In Silico and Biochemical Approach. *Molecules* **2021**, *26* (10), 3043. <https://doi.org/10.3390/molecules26103043>.
- (23) Figueroa, F. N.; Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B.; Sampedro, D.; Argüello, J. E.; Oksdath-Mansilla, G. Regioselective Photocycloaddition of Saccharin Anion to π -Systems: Continuous-Flow Synthesis of Benzosultams. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (7), 3871–3880. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02984>.
- (24) Ivanova, J.; Carta, F.; Vullo, D.; Leitans, J.; Kazaks, A.; Tars, K.; Žalubovskis, R.; Supuran, C. T. N-Substituted and Ring Opened Saccharin Derivatives Selectively Inhibit Transmembrane, Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, *25* (13), 3583–3589. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.04.007>.
- (25) Gençer, N.; Demir, D.; Sonmez, F.; Kucukislamoglu, M. New Saccharin Derivatives as Tyrosinase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (9), 2811–2821. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.033>.
- (26) Elsayed, M. S. A.; El-Araby, M. E.; Serya, R. A. T.; El-Khatib, A. H.; Linscheid, M. W.; Abouzid, K. A. M. Structure-Based Design and Synthesis of Novel Pseudosaccharine Derivatives as Antiproliferative Agents and Kinase Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *61*, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.09.039>.
- (27) Seifert, T.; Malo, M.; Kokkola, T.; Stéen, E. J. L.; Meinander, K.; Wallén, E. A. A.; Jarho, E. M.; Luthman, K. A Scaffold Replacement Approach towards New Sirtuin 2 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2020**, *28* (2), 115231. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115231>.
- (28) Bluke, Z.; Paass, E.; Sladek, M.; Abel, U.; Kauss, V. Synthesis of 3,4-Dihydro-2H-1,2-Benzothiazine-3-Carboxylic Acid 1,1-Dioxides and Their Evaluation as Ligands for NMDA Receptor Glycine Binding Site. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2016**, *31* (4), 664–673. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1057722>.
- (29) Xu, L.; Shu, H.; Liu, Y.; Zhang, S.; Trudell, M. L. Oxidative Cyclization of N-Alkyl-o-Methyl-Arenesulfonamides to Biologically Important Saccharin Derivatives. *Tetrahedron* **2006**, *62* (33), 7902–7910. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.05.038>.
- (30) Nguyen, T. T.; Grigorjeva, L.; Daugulis, O. Aminoquinoline-Directed, Cobalt-Catalyzed Carbonylation of Sulfonamide Sp² C–H Bonds. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (37), 5136–5138. <https://doi.org/10.1039/C7CC02062G>.

- (31) Chavan, S. P.; K, A.; Bhanage, B. M. In Situ Generation and Utilization of CO: An Efficient Route towards N-Substituted Saccharin via Carbonylative Cyclization of 2-Iodosulfonamides. *Synlett* **2017**, 28 (15), 2000–2003. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588422>.
- (32) Wang, L.; Yoshida, T.; Muto, Y.; Murai, Y.; Tachrim, Z. P.; Ishida, A.; Nakagawa, S.; Sakihama, Y.; Hashidoko, Y.; Masuda, K.; Hatanaka, Y.; Hashimoto, M. Synthesis of Diazirine-Based Photoreactive Saccharin Derivatives for the Photoaffinity Labeling of Gustatory Receptors. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015 (14), 3129–3134. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500184>.
- (33) Zakharova, V. M.; Brede, O.; Gütschow, M.; Kuznetsov, M. A.; Zibinsky, M.; Sieler, J.; Schulze, B. N,N'-Linked 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-One 1,1-Dioxides: Synthesis, Biological Activity, and Derived Radicals. *Tetrahedron* **2010**, 66 (1), 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.10.070>.
- (34) Májek, M.; Neumeier, M.; Jacobi von Wangelin, A. Aromatic Chlorosulfonylation by Photoredox Catalysis. *ChemSusChem* **2017**, 10 (1), 151–155. <https://doi.org/10.1002/cssc.201601293>.
- (35) Ling, Z.; Xie, F.; Gridnev, I. D.; Terada, M.; Zhang, W. Cu-Catalyzed Switchable Synthesis of Functionalized Pyridines and Pyrroles. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (68), 9446–9449. <https://doi.org/10.1039/C8CC05307C>.
- (36) Rankin, G. M.; Poulsen, S.-A. Synthesis of Novel Saccharin Derivatives. *Molecules* **2017**, 22 (4), 516. <https://doi.org/10.3390/molecules22040516>.
- (37) Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. N-Trifluoromethylthiosaccharin: An Easily Accessible, Shelf-Stable, Broadly Applicable Trifluoromethylthiolating Reagent. *Angewandte Chemie* **2014**, 126 (35), 9470–9474. <https://doi.org/10.1002/ange.201403983>.
- (38) D'Ascenzio, M.; Carradori, S.; De Monte, C.; Secci, D.; Ceruso, M.; Supuran, C. T. Design, Synthesis and Evaluation of N-Substituted Saccharin Derivatives as Selective Inhibitors of Tumor-Associated Carbonic Anhydrase XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 22 (6), 1821–1831. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.056>.
- (39) Hamama, W. S.; Zoorob, H. H.; Gouda, M. A.; Afsah, E. M. Synthesis and Antimicrobial and Antioxidant Activities of Simple Saccharin Derivatives with N-Basic Side Chains. *Pharm Chem J* **2011**, 45 (2), 118–124. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0573-3>.
- (40) Lucchetti, N.; Tkacheva, A.; Fantasia, S.; Muñoz, K. Radical C–H-Amination of Heteroarenes Using Dual Initiation by Visible Light and Iodine. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, 360 (20), 3889–3893. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800677>.
- (41) Zhao, F.; Sun, T.; Sun, H.; Xi, G.; Sun, K. Hypervalent Iodine Mediated Oxidative Radical Amination of Heteroarenes under Metal-Free Conditions. *Tetrahedron Letters* **2017**, 58 (32), 3132–3135. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.06.081>.
- (42) Song, L.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. Visible-Light Promoted Catalyst-Free Imidation of Arenes and Heteroarenes. *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20 (44), 14231–14234. <https://doi.org/10.1002/chem.201404479>.
- (43) Cochet, T.; Bellosta, V.; Greiner, A.; Roche, D.; Cossy, J. N-Formylsaccharin: A New Formylating Agent. *Synlett* **2011**, 2011 (13), 1920–1922. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260951>.
- (44) Cui, M.; Wu, H.; Jian, J.; Wang, H.; Liu, C.; Daniel, S.; Zeng, Z. Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling of Amides: Access to Ynones via C–N Bond Cleavage. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (81), 12076–12079. <https://doi.org/10.1039/C6CC06428K>.
- (45) Wu, D.; Qiu, J.; Karmaker, P. G.; Yin, H.; Chen, F.-X. N-Thiocyanatosaccharin: A “Sweet” Electrophilic Thiocyanation Reagent and the Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (3), 1576–1583. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02850>.

- (46) An, Q.; Liu, D.; Shen, J.; Liu, Y.; Zhang, W. The Construction of Chiral Fused Azabicycles Using a Pd-Catalyzed Allylic Substitution Cascade and Asymmetric Desymmetrization Strategy. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 238–241. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03529>.
- (47) Kato, N.; Shirai, T.; Yamamoto, Y. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Arylation of Aliphatic Imines. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (23), 7739–7742. <https://doi.org/10.1002/chem.201601246>.
- (48) Lee, Y.-T.; Cui, C.-J.; Chow, E. W. L.; Pue, N.; Lonhienne, T.; Wang, J.-G.; Fraser, J. A.; Guddat, L. W. Sulfonylureas Have Antifungal Activity and Are Potent Inhibitors of *Candida Albicans* Acetohydroxyacid Synthase. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (1), 210–219. <https://doi.org/10.1021/jm301501k>.
- (49) Siddiqui, W. A.; Ahmad, S.; Siddiqui, H. L.; Hussain, T.; Parvez, M. Synthesis and Crystal Structures of O-[(Phenyl/p-Methoxyphenyl)Carbamoyl]Benzene Sulfonamides. *J Chem Crystallogr* **2010**, *40* (2), 116–121. <https://doi.org/10.1007/s10870-009-9611-3>.
- (50) Thiagarajan, G.; Rao, H. S. P.; Thamaraichelvan, A.; Mayer, P.; Pandey, A. Convenient Synthesis, Antibacterial Activity, and Crystal Structure of Some Biologically Important Hydrazinecarbonyl Benzenesulfonamides. *Res Chem Intermed* **2015**, *41* (6), 3949–3970. <https://doi.org/10.1007/s11164-013-1502-8>.
- (51) Drochioiu, G.; Deleanu, C.; Rusu, E.; Mangalagiu, I. Saccharin Reaction with Cyanide. *Letters in Organic Chemistry* **2011**, *8* (5), 315–319. <https://doi.org/10.2174/157017811795685045>.
- (52) Kóczyán, K.; Völgyi, G.; Kökösi, J.; Noszál, B. Site-Specific Acid–Base Properties of Tenoxicam. *Helvetica Chimica Acta* **2007**, *90* (9), 1681–1690. <https://doi.org/10.1002/hlca.200790174>.
- (53) Venkata Ramana, P.; Ram Reddy, A. Synthesis of a Few Cyclothiadiazanones and Aminosulfonyl Benzanides from Saccharin. *Journal of Sulfur Chemistry* **2010**, *31* (1), 71–81. <https://doi.org/10.1080/17415990903480361>.
- (54) Tan, D.; Frišić, T. Carbodiimide Insertion into Sulfonimides: One-Step Route to Azepine Derivatives via a Two-Atom Saccharin Ring Expansion. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (5), 901–904. <https://doi.org/10.1039/C6CC07331J>.
- (55) Guin, S.; Saha, H. K.; Patel, A. K.; Gudimella, S. K.; Biswas, S.; Samanta, S. 1,6-Aza-Michael Addition of Para-Quinone Methides with N-Heterocycles Catalyzed by Zn(OTf)₂: A Regioselective Approach to N-Diarylmethyl-Substituted Heterocycles. *Tetrahedron* **2020**, *76* (28), 131338. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131338>.
- (56) Saber, A.; Driowya, M.; Alaoui, S.; Marzag, H.; Demange, L.; Álvarez, E.; Benhida, R.; Bougrin, K. Solvent-Free Regioselective Synthesis of Novel Isoxazoline and Pyrazoline N-Substituted Saccharin Derivatives Under Microwave Irradiation. *Chem Heterocycl Comp* **2016**, *52* (1), 31–40. <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1828-4>.
- (57) Zare, A.; Hasaninejad, A.; Khalafi-Nezhad, A.; Zare, A. R. M.; Parhami, A.; Nejabat, G. R. A Green Solventless Protocol for Michael Addition of Phthalimide and Saccharin to Acrylic Acid Esters in the Presence of Zinc Oxide as a Heterogeneous and Reusable Catalyst. *Arkivoc* **2007**, *2007* (1), 58–69. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.107>.
- (58) Guglielmi, P.; Rotondi, G.; Secci, D.; Angeli, A.; Chimenti, P.; Nocentini, A.; Bonardi, A.; Gratteri, P.; Carradori, S.; Supuran, C. T. Novel Insights on Saccharin- and Acesulfame-Based Carbonic Anhydrase Inhibitors: Design, Synthesis, Modelling Investigations and Biological Activity Evaluation. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2020**, *35* (1), 1891–1905. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1828401>.
- (59) Trawally, M.; Demir-Yazıcı, K.; İpek Dingiş-Birgül, S.; Kaya, K.; Akdemir, A.; Güzel-Akdemir, Ö. Dithiocarbamates and Dithiocarbonates Containing 6-Nitrosaccharin

- Scaffold: Synthesis, Antimycobacterial Activity and in Silico Target Prediction Using Ensemble Docking-Based Reverse Virtual Screening. *Journal of Molecular Structure* **2023**, 1277, 134818. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134818>.
- (60) Frija, L. M. T.; Ntungwe, E.; Sitarek, P.; Andrade, J. M.; Toma, M.; Śliwiński, T.; Cabral, L.; S. Cristiano, M. L.; Rijo, P.; Pombeiro, A. J. L. In Vitro Assessment of Antimicrobial, Antioxidant, and Cytotoxic Properties of Saccharin–Tetrazolyl and –Thiadiazolyl Derivatives: The Simple Dependence of the PH Value on Antimicrobial Activity. *Pharmaceuticals* **2019**, 12 (4), 167. <https://doi.org/10.3390/ph12040167>.
- (61) Bua, S.; Lomelino, C.; Murray, A. B.; Osman, S. M.; ALothman, Z. A.; Bozdag, M.; Abdel-Aziz, H. A.; Eldehna, W. M.; McKenna, R.; Nocentini, A.; Supuran, C. T. “A Sweet Combination”: Developing Saccharin and Acesulfame K Structures for Selectively Targeting the Tumor-Associated Carbonic Anhydrases IX and XII. *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (1), 321–333. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01669>.
- (62) Wen, W.; Cao, H.; Xu, Y.; Ren, Y.; Rao, L.; Shao, X.; Chen, H.; Wu, L.; Liu, J.; Su, C.; Peng, C.; Huang, Y.; Wan, J. N-Acylamino Saccharin as an Emerging Cysteine-Directed Covalent Warhead and Its Application in the Identification of Novel FBPase Inhibitors toward Glucose Reduction. *J. Med. Chem.* **2022**, 65 (13), 9126–9143. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00336>.
- (63) Elghamry, I.; Youssef, M. M.; Al-Omar, M. A.; Elsayy, H. Synthesis, Antimicrobial, DNA Cleavage and Antioxidant Activities of Tricyclic Sultams Derived from Saccharin. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 139, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.079>.
- (64) Surov, A. O.; Voronin, A. P.; Simagina, A. A.; Churakov, A. V.; Skachilova, S. Y.; Perlovich, G. L. Saccharin Salts of Biologically Active Hydrazone Derivatives. *New J. Chem.* **2015**, 39 (11), 8614–8622. <https://doi.org/10.1039/C5NJ01532D>.
- (65) G. Stark, D.; M. Young, C.; C. O’Riordan, T. J.; Z. Slawin, A. M.; D. Smith, A. Enantioselective Isothiourea-Catalysed Trans -Dihydropyridinone Synthesis Using Saccharin-Derived Ketimines: Scope and Limitations. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, 14 (34), 8068–8073. <https://doi.org/10.1039/C6OB01473A>.
- (66) Koruza, K.; Mahon, B. P.; Blakeley, M. P.; Ostermann, A.; Schrader, T. E.; McKenna, R.; Knecht, W.; Fisher, S. Z. Using Neutron Crystallography to Elucidate the Basis of Selective Inhibition of Carbonic Anhydrase by Saccharin and a Derivative. *Journal of Structural Biology* **2019**, 205 (2), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2018.12.009>.
- (67) Goel, P.; Jumpertz, T.; Mikles, D. C.; Tichá, A.; Nguyen, M. T. N.; Verhelst, S.; Hubalek, M.; Johnson, D. C.; Bachovchin, D. A.; Ogorek, I.; Pietrzik, C. U.; Strisovsky, K.; Schmidt, B.; Weggen, S. Discovery and Biological Evaluation of Potent and Selective N-Methylene Saccharin-Derived Inhibitors for Rhomboid Intramembrane Proteases. *Biochemistry* **2017**, 56 (51), 6713–6725. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b01066>.
- (68) Han, L.; Wang, L.; Hou, X.; Fu, H.; Song, W.; Tang, W.; Fang, H. Design, Synthesis and Preliminary Bioactivity Studies of 1,2-Dihydrobenzo[d]Isothiazol-3-One-1,1-Dioxide Hydroxamic Acid Derivatives as Novel Histone Deacetylase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 22 (5), 1529–1538. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.045>.
- (69) Murray, A. B.; Quadri, M.; Li, H.; McKenna, R.; Horenstein, N. A. Synthesis of Saccharin-Glycoconjugates Targeting Carbonic Anhydrase Using a One-Pot Cyclization/Deprotection Strategy. *Carbohydrate Research* **2019**, 476, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.03.001>.
- (70) Gao, C.; Fan, Y.-L.; Zhao, F.; Ren, Q.-C.; Wu, X.; Chang, L.; Gao, F. Quinolone Derivatives and Their Activities against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus

- (MRSA). *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *157*, 1081–1095. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.061>.
- (71) Xu, Z.; Zhao, S.-J.; Lv, Z.-S.; Gao, F.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J.-L. Fluoroquinolone-Isatin Hybrids and Their Biological Activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *162*, 396–406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.032>.
- (72) Gao, F.; Wang, P.; Yang, H.; Miao, Q.; Ma, L.; Lu, G. Recent Developments of Quinolone-Based Derivatives and Their Activities against Escherichia Coli. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *157*, 1223–1248. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.095>.
- (73) Dhanda, G.; Sarkar, P.; Samaddar, S.; Halder, J. Battle against Vancomycin-Resistant Bacteria: Recent Developments in Chemical Strategies. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (7), 3184–3205. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01093>.
- (74) Yadav, S. K.; Bhujel, R.; Hamal, P.; Mishra, S. K.; Sharma, S.; Sherchand, J. B. Burden of Multidrug-Resistant Acinetobacter Baumannii Infection in Hospitalized Patients in a Tertiary Care Hospital of Nepal. *Infection and Drug Resistance* **2020**, *13*, 725–732. <https://doi.org/10.2147/IDR.S239514>.
- (75) de Kraker, M. E. A.; Stewardson, A. J.; Harbarth, S. Will 10 Million People Die a Year Due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med* **2016**, *13* (11), e1002184. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184>.
- (76) Aly, A. A.; Nassar, S. A. N-[4-(Dicyanomethylazo)Phenyl]-2-Saccharin-2-Ylacetamide in the Synthesis of Pyridazine and Pyrimidine Derivatives. *Heteroatom Chemistry* **2004**, *15* (1), 2–8. <https://doi.org/10.1002/hc.10194>.
- (77) Qi, Y.; Li, K.; Li, Y.; Guo, D.; Xu, J.; Li, Y.; Gong, W. CRISPR-Based Diagnostics: A Potential Tool to Address the Diagnostic Challenges of Tuberculosis. *Pathogens* **2022**, *11* (10), 1211. <https://doi.org/10.3390/pathogens11101211>.
- (78) Organization, W. H. Global Tuberculosis Report 2021: Supplementary Material. In *Global tuberculosis report 2021: supplementary material*; 2022.
- (79) Li, H.; Yuan, J.; Duan, S.; Pang, Y. Resistance and Tolerance of Mycobacterium Tuberculosis to Antimicrobial Agents—How M. Tuberculosis Can Escape Antibiotics. *WIREs Mechanisms of Disease* **2022**, *14* (6), e1573. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1573>.
- (80) Bangalore, P. K.; Vagolu, S. K.; Bollikanda, R. K.; Veeragoni, D. K.; Choudante, P. C.; Misra, S.; Sriram, D.; Sridhar, B.; Kantevari, S. Usnic Acid Enaminone-Coupled 1,2,3-Triazoles as Antibacterial and Antitubercular Agents. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (1), 26–35. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00475>.
- (81) Hebda, M.; Bajda, M.; Więckowska, A.; Szałaj, N.; Pasięka, A.; Panek, D.; Godyń, J.; Wichur, T.; Knez, D.; Gobec, S.; Malawska, B. Synthesis, Molecular Modelling and Biological Evaluation of Novel Heterodimeric, Multiple Ligands Targeting Cholinesterases and Amyloid Beta. *Molecules* **2016**, *21* (4), 410. <https://doi.org/10.3390/molecules21040410>.
- (82) Nocentini, A.; Supuran, C. T. Chapter 1 - Carbonic Anhydrases: An Overview. In *Carbonic Anhydrases*; Supuran, C. T., Nocentini, A., Eds.; Academic Press, 2019; pp 3–16. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816476-1.00001-0>.
- (83) Cuffaro, D.; Nuti, E.; Rossello, A. An Overview of Carbohydrate-Based Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2020**, *35* (1), 1906–1922. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1825409>.
- (84) Baranauskienė, L.; Matulis, D. Overview of Human Carbonic Anhydrases. In *Carbonic Anhydrase as Drug Target: Thermodynamics and Structure of Inhibitor Binding*; Matulis, D., Ed.; Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 3–14. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12780-0_1.

- (85) Sonmez, F.; Bilen, C.; Sumersan, S.; Gencer, N.; Isik, S.; Arslan, O.; Kucukislamoglu, M. In Vitro Inhibition Effect and Structure–Activity Relationships of Some Saccharin Derivatives on Erythrocyte Carbonic Anhydrase I and II. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2014**, *29* (1), 118–123. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.757222>.
- (86) Coviello, V.; Marchi, B.; Sartini, S.; Quattrini, L.; Marini, A. M.; Simorini, F.; Taliani, S.; Salerno, S.; Orlandi, P.; Fioravanti, A.; Desidero, T. D.; Vullo, D.; Da Settimo, F.; Supuran, C. T.; Bocci, G.; La Motta, C. 1,2-Benzisothiazole Derivatives Bearing 4-, 5-, or 6-Alkyl/Arylcarboxamide Moieties Inhibit Carbonic Anhydrase Isoform IX (CAIX) and Cell Proliferation under Hypoxic Conditions. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (13), 6547–6552. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00616>.
- (87) Huang, D.; Liao, M.; Zhang, T.; You, S.; Zhou, Y.-F.; Cheng, Y.-X. Design, Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 2-Aryl-Thiazole Derivatives Containing Saccharin Motif. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (42), 13179–13182. <https://doi.org/10.1002/slct.202003616>.
- (88) Zhang, T.; You, S.; Zheng, S.; Huang, D.; Cheng, Y.-X. Structural Modification of Saccharin Containing 2-Aminothiazole As Potential Fungicidal Agents. *ChemistrySelect* **2022**, *7* (8), e202103603. <https://doi.org/10.1002/slct.202103603>.
- (89) Chen, H.; Xu, B.-B.; Sun, T.; Zhou, Z.; Ya, H.-Y.; Yuan, M. Synthesis and Antitumor Activity of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Saccharin Moiety. *Molecules* **2017**, *22* (11), 1857. <https://doi.org/10.3390/molecules22111857>.
- (90) Breugst, M.; Reissig, H.-U. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (30), 12293–12307. <https://doi.org/10.1002/anie.202003115>.
- (91) Ben Salah, S.; Sanselme, M.; Champavier, Y.; Othman, M.; Daïch, A.; Chataigner, I.; Martin Lawson, A. Five-Membered Nitrogen Heterocycles Synthesis through 1,3-Dipolar Cycloaddition of Non-Stabilized Azomethine Ylides with 2-Pyridone Heteroaromatic Systems as Dipolarophiles. *European Journal of Organic Chemistry* **2021**, *2021* (1), 102–116. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001404>.
- (92) Curtius, T. Ueber Die Einwirkung von Salpetriger Säure Auf Salzsauren Glycocoläther. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1883**, *16* (2), 2230–2231. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602136>.
- (93) Buchner, E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21* (2), 2637–2647. <https://doi.org/10.1002/cber.18880210283>.
- (94) Siadati, S. A. Beyond the Alternatives That Switch the Mechanism of the 1,3-Dipolar Cycloadditions from Concerted to Stepwise or Vice Versa: A Literature Review. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism* **2016**, *41* (4), 331–344. <https://doi.org/10.3184/146867816X14719552202168>.
- (95) Huisgen, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick. *Angewandte Chemie* **1963**, *75* (13), 604–637. <https://doi.org/10.1002/ange.19630751304>.
- (96) Livingstone, K.; Little, G.; Jamieson, C. Recent Advances in the Generation of Nitrilium Betaine 1,3-Dipoles. *Synthesis* **2021**, *53* (14), 2395–2407. <https://doi.org/10.1055/a-1389-1281>.
- (97) Saber, A.; Marzag, H.; Benhida, R.; Bougrin, K. Microwave-Assisted Cycloaddition Reactions in Carbo- and Heterocyclic Chemistry. *Current Organic Chemistry* **2014**, *18* (16), 2139–2180.
- (98) Kumar, K. A.; Jayaroopa, P. Isoxazoles: Molecules with Potential Medicinal Properties. *Int J Pharm Chem Biol Sci* **2013**, *3*, 294–304.

- (99) Madhavan, S.; Keshri, S. K.; Kapur, M. Transition Metal-Mediated Functionalization of Isoxazoles: A Review. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2021**, *10* (12), 3127–3165. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100560>.
- (100) Das, S.; Chanda, K. An Overview of Metal-Free Synthetic Routes to Isoxazoles: The Privileged Scaffold. *RSC Advances* **2021**, *11* (52), 32680–32705. <https://doi.org/10.1039/D1RA04624A>.
- (101) Zhou, X.; Hohman, A. E.; Hsu, W. H. Current Review of Isoxazoline Ectoparasiticides Used in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **2022**, *45* (1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/jvp.12959>.
- (102) Wang, X.; Hu, Q.; Tang, H.; Pan, X. Isoxazole/Isoxazoline Skeleton in the Structural Modification of Natural Products: A Review. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (2), 228. <https://doi.org/10.3390/ph16020228>.
- (103) Liao, J.; Ouyang, L.; Jin, Q.; Zhang, J.; Luo, R. Recent Advances in the Oxime-Participating Synthesis of Isoxazolines. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (25), 4709–4716. <https://doi.org/10.1039/D0OB00963F>.
- (104) Nakamura, A.; Kanou, H.; Tanaka, J.; Imamiya, A.; Maegawa, T.; Miki, Y. A Mild Method for Synthesizing Carboxylic Acids by Oxidation of Aldoximes Using Hypervalent Iodine Reagents. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (4), 541–544. <https://doi.org/10.1039/C7OB02858J>.
- (105) Plumet, J. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides under “Non-Conventional” Conditions: Green Solvents, Irradiation, and Continuous Flow. *ChemPlusChem* **2020**, *85* (10), 2252–2271. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000448>.
- (106) Plumet, J. The 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides in Water Media. *Current Organic Chemistry* **2021**, *25* (22), 2683–2707. <https://doi.org/10.2174/1385272825666210906162234>.
- (107) Plumet, J.; Roscales, S. Mini-Review: Organic Catalysts in the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides. *HETEROCYCLES* **2019**, *99* (2), 725. [https://doi.org/10.3987/REV-18-SR\(F\)4](https://doi.org/10.3987/REV-18-SR(F)4).
- (108) Fang, R.-K.; Yin, Z.-C.; Chen, J.-S.; Wang, G.-W. [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides Generated in Situ from Aldoximes with Alkenes and Alkynes under Ball-Milling Conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2022**, *15* (3), 519–528. <https://doi.org/10.1080/17518253.2022.2107407>.
- (109) Han, L.; Zhang, B.; Xiang, C.; Yan, J. One-Pot Synthesis of Isoxazolines from Aldehydes Catalyzed by Iodobenzene. *Synthesis* **2013**, 503–509. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340464>.
- (110) Zhao, G.; Liang, L.; Wen, C. H. E.; Tong, R. In Situ Generation of Nitrile Oxides from NaCl–Oxone Oxidation of Various Aldoximes and Their 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Org. Lett.* **2019**, *21* (1), 315–319. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03829>.
- (111) Bougrin, K.; Lamiri, M.; Soufiaoui, M. Synthèse “one pot” de dérivés isoxazoliniques par activation sonochimique. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (25), 4455–4458. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00815-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00815-6).
- (112) Syassi, B.; Bakkali, B. E.; Benabdellah, G. A.; Hassikou, A.; Dinia, M. N.; Rivière, M.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M. Nouvelle méthode de synthèse des 4,5-dihydroisoxazoles en milieu biphasique solide-liquide et par activation ultrasonique. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (40), 7205–7209. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01274-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01274-5).
- (113) Mabrou, M.; Bougrin, K.; Benhida, R.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. An Efficient One-Step Regiospecific Synthesis of Novel Isoxazolines and Isoxazoles of N-Substituted Saccharin Derivatives through Solvent-Free Microwave-Assisted [3+2] Cycloaddition. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (3), 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.11.067>.

- (114) Alaoui, S.; Driowya, M.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. Ultrasound-Assisted Facile One-Pot Sequential Synthesis of Novel Sulfonamide-Isoxazoles Using Cerium (IV) Ammonium Nitrate (CAN) as an Efficient Oxidant in Aqueous Medium. *Ultrasonics Sonochemistry* **2018**, *40*, 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.07.019>.
- (115) Thari, F. Z.; Tachallait, H.; El Alaoui, N.-E.; Talha, A.; Arshad, S.; Álvarez, E.; Karrouchi, K.; Bougrin, K. Ultrasound-Assisted One-Pot Green Synthesis of New N-Substituted-5-Arylidene-Thiazolidine-2,4-Dione-Isoxazoline Derivatives Using NaCl/Oxone/Na₃PO₄ in Aqueous Media. *Ultrasonics Sonochemistry* **2020**, *68*, 105222. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105222>.
- (116) Talha, A.; Tachallait, H.; Benhida, R.; Bougrin, K. Green One-Pot Four-Component Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles- Sulfonates and Sulfonamides Using a Combination of NaDCC as Metal-Free Catalyst and Ultrasonic Activation in Water. *Tetrahedron Letters* **2021**, *81*, 153366. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153366>.
- (117) Talha, A.; Favreau, C.; Bourgoin, M.; Robert, G.; Auberger, P.; EL Ammari, L.; Saadi, M.; Benhida, R.; Martin, A. R.; Bougrin, K. Ultrasound-Assisted One-Pot Three-Component Synthesis of New Isoxazolines Bearing Sulfonamides and Their Evaluation against Hematological Malignancies. *Ultrasonics Sonochemistry* **2021**, *78*, 105748. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105748>.
- (118) Jäger, V.; Colinas, P. A. Nitrile Oxides. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley & Sons, Ltd, 2002; pp 361–472. <https://doi.org/10.1002/0471221902.ch6>.
- (119) Yu, Z.-X.; Caramella, P.; Houk, K. N. Dimerizations of Nitrile Oxides to Furoxans Are Stepwise via Dinitrosoalkene Diradicals: A Density Functional Theory Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (50), 15420–15425. <https://doi.org/10.1021/ja037325a>.
- (120) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Dondoni, A. Kinetics and Mechanism of Dimerisation of Benzonitrile N-Oxides to Furazan N-Oxides. *J. Chem. Soc. B* **1970**, No. 0, 588–592. <https://doi.org/10.1039/J29700000588>.
- (121) Roscales, S.; Plumet, J. Metal-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (44), 8446–8461. <https://doi.org/10.1039/C8OB02072H>.
- (122) Dondoni, A.; Mangini, A.; Ghersetti, S. Kinetics of Dimerization of Benzonitrile N-Oxides to Diphenylfuroxans. *Tetrahedron Letters* **1966**, *7* (39), 4789–4791. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)72944-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)72944-3).
- (123) Devaraj, N. K.; Finn, M. G. Introduction: Click Chemistry. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (12), 6697–6698. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00469>.
- (124) Nebra, N.; García-Álvarez, J. Recent Progress of Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions (CuAAC) in Sustainable Solvents: Glycerol, Deep Eutectic Solvents, and Aqueous Media. *Molecules* **2020**, *25* (9), 2015. <https://doi.org/10.3390/molecules25092015>.
- (125) Aflak, N.; Ben El Ayouchia, H.; Bahsis, L.; Anane, H.; Julve, M.; Stiriba, S.-E. Recent Advances in Copper-Based Solid Heterogeneous Catalysts for Azide–Alkyne Cycloaddition Reactions. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (4), 2383. <https://doi.org/10.3390/ijms23042383>.
- (126) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40* (11), 2004–2021. <https://doi.org/10.1002/1521-3773>.
- (127) Bauer, D.; Sarrett, S. M.; Lewis, J. S.; Zeglis, B. M. Click Chemistry: A Transformative Technology in Nuclear Medicine. *Nat Protoc* **2023**, *18* (6), 1659–1668. <https://doi.org/10.1038/s41596-023-00825-8>.

- (128) Gomes, R. S.; Jardim, G. A. M.; de Carvalho, R. L.; Araujo, M. H.; da Silva Júnior, E. N. Beyond Copper-Catalyzed Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis and Mechanism Insights. *Tetrahedron* **2019**, *75* (27), 3697–3712. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.046>.
- (129) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Díaz Díaz, D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (42), 12705–12712. <https://doi.org/10.1021/ja072679d>.
- (130) Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S.-H.; Finn, M. G. Tailored Ligand Acceleration of the Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction: Practical and Mechanistic Implications. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (41), 14570–14576. <https://doi.org/10.1021/ja105743g>.
- (131) Brittain, W. D. G. Asymmetric Synthesis 1,2,3-Triazoles Utilising the Copper-Catalysed Azide-Alkyne Cycloaddition. *d_ph*, University of Birmingham, 2018. <https://etheses.bham.ac.uk/id/eprint/8143/> (accessed 2023-07-16).
- (132) *Catalysis without Precious Metals*, 1st ed.; Bullock, R. M., Ed.; Wiley, 2010. <https://doi.org/10.1002/9783527631582>.
- (133) Kennedy, D. C.; McKay, C. S.; Legault, M. C. B.; Danielson, D. C.; Blake, J. A.; Pegoraro, A. F.; Stolow, A.; Mester, Z.; Pezacki, J. P. Cellular Consequences of Copper Complexes Used To Catalyze Bioorthogonal Click Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (44), 17993–18001. <https://doi.org/10.1021/ja2083027>.
- (134) Soares, E. V.; Hebbelinck, K.; Soares, H. M. Toxic Effects Caused by Heavy Metals in the Yeast *Saccharomyces Cerevisiae*: A Comparative Study. *Can. J. Microbiol.* **2003**, *49* (5), 336–343. <https://doi.org/10.1139/w03-044>.
- (135) Brewer, G. J. Risks of Copper and Iron Toxicity during Aging in Humans. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23* (2), 319–326. <https://doi.org/10.1021/tx900338d>.
- (136) Link, A. J.; Tirrell, D. A. Cell Surface Labeling of *Escherichia Coli* via Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (37), 11164–11165. <https://doi.org/10.1021/ja036765z>.
- (137) Li, L.; Zhang, Z. Development and Applications of the Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) as a Bioorthogonal Reaction. *Molecules* **2016**, *21* (10), 1393. <https://doi.org/10.3390/molecules21101393>.
- (138) Kalra, P.; Kaur, R.; Singh, G.; Singh, H.; Singh, G.; Pawan; Kaur, G.; Singh, J. Metals as “Click” Catalysts for Alkyne-Azide Cycloaddition Reactions: An Overview. *Journal of Organometallic Chemistry* **2021**, *944*, 121846. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.121846>.
- (139) Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J.-Y.; Astruc, D. Metal-Catalyzed Azide-Alkyne “Click” Reactions: Mechanistic Overview and Recent Trends. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, *316*, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.010>.
- (140) Cat, J. The Electromagnetic Way to the Scientific World-Conception: Maxwell’s Equations at the Service of Logical Empiricism. In *Logical Empiricism and the Physical Sciences*; Routledge, 2021.
- (141) Hull, A. W. The Effect of A Uniform Magnetic Field on the Motion of Electrons Between Coaxial Cylinders. *Phys. Rev.* **1921**, *18* (1), 31–57. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.18.31>.
- (142) Boot, H. a. H.; Randall, J. T. The Cavity Magnetron. *Journal of the Institution of Electrical Engineers - Part IIIA: Radiolocation* **1946**, *93* (5), 928–938. <https://doi.org/10.1049/ji-3a-1.1946.0183>.
- (143) Osepchuk, J. M. The History of the Microwave Oven: A Critical Review. In *2009 IEEE MTT-S International Microwave Symposium Digest*; 2009; pp 1397–1400. <https://doi.org/10.1109/MWSYM.2009.5165967>.

- (144) Hoz, A. de la; Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2013.
- (145) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (3), 279–282. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)83996-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)83996-9).
- (146) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. Application of Commercial Microwave Ovens to Organic Synthesis. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (41), 4945–4948. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85103-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85103-5).
- (147) Driowya, M.; Saber, A.; Marzag, H.; Demange, L.; Bougrin, K.; Benhida, R. Microwave-Assisted Syntheses of Bioactive Seven-Membered, Macro-Sized Heterocycles and Their Fused Derivatives. *Molecules* **2016**, 21 (8), 1032. <https://doi.org/10.3390/molecules21081032>.
- (148) Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R. A Highly Efficient Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of α - and β -2'-Deoxy-1,2,3-Triazolyl-Nucleosides. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (28), 4807–4811. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.050>.
- (149) Mallouk, S.; Bougrin, K.; Laghzizil, A.; Benhida, R. Microwave-Assisted and Efficient Solvent-Free Knoevenagel Condensation. A Sustainable Protocol Using Porous Calcium Hydroxyapatite as Catalyst. *Molecules* **2010**, 15 (2), 813–823. <https://doi.org/10.3390/molecules15020813>.
- (150) Kappe, C. O. My Twenty Years in Microwave Chemistry: From Kitchen Ovens to Microwaves That Aren't Microwaves. *The Chemical Record* **2019**, 19 (1), 15–39. <https://doi.org/10.1002/tcr.201800045>.
- (151) Lambert, J. P. Biological Hazards of Microwave Radiation. *Journal of Food Protection* **1980**, 43 (8), 625–628. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-43.8.625>.
- (152) Kunal, P.; Toops, T. J. A Review of Microwave-Assisted Synthesis-Based Approaches to Reduce Pd-Content in Catalysts. *Catalysts* **2020**, 10 (9), 991. <https://doi.org/10.3390/catal10090991>.
- (153) Dąbrowska, S.; Chudoba, T.; Wojnarowicz, J.; Łojkowski, W. Current Trends in the Development of Microwave Reactors for the Synthesis of Nanomaterials in Laboratories and Industries: A Review. *Crystals* **2018**, 8 (10), 379. <https://doi.org/10.3390/cryst8100379>.
- (154) Wei, W.; Shao, Z.; Zhang, Y.; Qiao, R.; Gao, J. Fundamentals and Applications of Microwave Energy in Rock and Concrete Processing – A Review. *Applied Thermal Engineering* **2019**, 157, 113751. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2019.113751>.
- (155) Rana, K. K.; Rana, S. Microwave Reactors: A Brief Review on Its Fundamental Aspects and Applications. *Open Access Library Journal* **2014**, 1 (6), 1–20. <https://doi.org/10.4236/oalib.1100686>.
- (156) Kruse, K. MULTI-MODE AND SINGLE MODE POLYMER WAVEGUIDES AND STRUCTURES FOR SHORT-HAUL OPTICAL INTERCONNECTS. *Dissertations, Master's Theses and Master's Reports - Open* **2015**. <https://doi.org/10.37099/mtu.dc.etsd/977>.
- (157) Horikoshi, S.; Schiffmann, R. F.; Fukushima, J.; Serpone, N. Engineering of Microwave Heating. In *Microwave Chemical and Materials Processing: A Tutorial*; Horikoshi, S., Schiffmann, R. F., Fukushima, J., Serpone, N., Eds.; Springer: Singapore, 2018; pp 145–182. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6466-1_6.
- (158) Barham, J. P.; Koyama, E.; Norikane, Y.; Ohneda, N.; Yoshimura, T. Microwave Flow: A Perspective on Reactor and Microwave Configurations and the Emergence of Tunable Single-Mode Heating Toward Large-Scale Applications. *The Chemical Record* **2019**, 19 (1), 188–203. <https://doi.org/10.1002/tcr.201800104>.

- (159) Khan, N. R.; Rathod, V. K. Microwave Assisted Enzymatic Synthesis of Speciality Esters: A Mini - Review. *Process Biochemistry* **2018**, 75, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.08.019>.
- (160) Sharma, N.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V. Microwave-Assisted Organic Synthesis: Overview of Recent Applications. In *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2018; pp 441–468. <https://doi.org/10.1002/9781119288152.ch17>.
- (161) Bougrin, K.; Bennani, A. Kella.; Tétouani, S. F.; Soufiaoui, M. An Easy Route to Synthesize 1,5-Arylodiazepin-2-Ones. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35 (45), 8373–8376. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)74410-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)74410-8).
- (162) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. Trois nouvelles voies de synthèse des dérivés 1,3-azoliques sous micro-ondes. *Tetrahedron* **1998**, 54 (28), 8055–8064. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00431-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00431-1).
- (163) Atir, R.; Mallouk, S.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Laghzizil, A. Porous Calcium Hydroxyapatite as an Efficient Catalyst for Synthesis of Pyrazolines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Under Solvent-Free Microwave Irradiation. *Synthetic Communications* **2006**, 36 (1), 111–120. <https://doi.org/10.1080/00397910500330619>.
- (164) Librando, I. L.; Mahmoud, A. G.; Carabineiro, S. A. C.; Guedes da Silva, M. F. C.; Geraldes, C. F. G. C.; Pombeiro, A. J. L. The Catalytic Activity of Carbon-Supported Cu(I)-Phosphine Complexes for the Microwave-Assisted Synthesis of 1,2,3-Triazoles. *Catalysts* **2021**, 11 (2), 185. <https://doi.org/10.3390/catal11020185>.
- (165) Bogda, D.; Pielichowski, J.; Boro, A. Remarkable Fast Microwave-Assisted N-Alkylation of Phthalimide in Dry Media. *Synlett* **1996**, 1996 (9), 873–874. <https://doi.org/10.1055/s-1996-5587>.
- (166) Valverde-González, A.; Pintado-Sierra, M.; Rasero-Almansa, A.; Sánchez, F.; Iglesias, M. Amino-Functionalized Zirconium and Cerium MOFs: Catalysts for Visible Light Induced Aerobic Oxidation of Benzylic Alcohols and Microwaves Assisted N-Alkylation of Amines. *Applied Catalysis A: General* **2021**, 623, 118287. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118287>.
- (167) Lamiri, M.; Bougrin, K.; Daou, B.; Soufiaoui, M.; Nicolas, E.; Giralt, E. Microwave-Assisted Solvent-Free Regiospecific Synthesis of 5-Alkylidene and 5-Arylidenehydantoins. *Synthetic Communications* **2006**, 36 (11), 1575–1584. <https://doi.org/10.1080/00397910600589007>.
- (168) Kuster, G. J.; Scheeren, H. W. The Preparation of Resin-Bound Nitroalkenes and Some Applications in High Pressure Promoted Cycloadditions. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41 (4), 515–519. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02108-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02108-5).
- (169) Lee, G. M.; Lee, S. W. A 1D Palladium Coordination Polymer and Its Catalytic Activity in Microwave-Assisted Sonogashira Reactions. *Polyhedron* **2021**, 202, 115229. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115229>.
- (170) Vinatoru, M.; Mason, T. J. Jean-Louis Luche and the Interpretation of Sonochemical Reaction Mechanisms. *Molecules* **2021**, 26 (3), 755. <https://doi.org/10.3390/molecules26030755>.
- (171) Gharat, N. N.; Rathod, V. K. Chapter 1 - Ultrasound-Assisted Organic Synthesis. In *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*; Inamuddin, Boddula, R., Asiri, A. M., Eds.; Elsevier, 2020; pp 1–41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819540-6.00001-2>.
- (172) Richards, W. T.; Loomis, A. L. *THE CHEMICAL EFFECTS OF HIGH FREQUENCY SOUND WAVES I. A PRELIMINARY SURVEY*. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/ja01411a015>.

- (173) Cairós, C.; González-Sálamo, J.; Hernández-Borges, J. The Current Binomial Sonochemistry-Analytical Chemistry. *Journal of Chromatography A* **2020**, 1614, 460511. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460511>.
- (174) Cravotto, G.; Cintas, P. Power Ultrasound in Organic Synthesis: Moving Cavitation Chemistry from Academia to Innovative and Large-Scale Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35 (2), 180–196. <https://doi.org/10.1039/B503848K>.
- (175) Chanda, B. M.; Vyas, R.; Bedekar, A. V. Investigations in the Transition Metal Catalyzed Aziridination of Olefins, Amination, and Other Insertion Reactions with Bromamine-T as the Source of Nitrene. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (1), 30–34. <https://doi.org/10.1021/jo000013v>.
- (176) Devi, M.; Singh, R.; Sindhu, J.; Kumar, A.; Lal, S.; Kumar, R.; Hussain, K.; Sachdeva, M.; Singh, D.; Kumar, P. Sonochemical Protocols for Heterocyclic Synthesis: A Representative Review. *Topics in Current Chemistry* **2022**, 380 (2), 14.
- (177) Baig, R. B. N.; Varma, R. S. Alternative Energy Input: Mechanochemical, Microwave and Ultrasound-Assisted Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (4), 1559–1584. <https://doi.org/10.1039/C1CS15204A>.
- (178) Yu, Y.; Safari, A.; Niu, X.; Drinkwater, B.; Horoshenkov, K. V. Acoustic and Ultrasonic Techniques for Defect Detection and Condition Monitoring in Water and Sewerage Pipes: A Review. *Applied Acoustics* **2021**, 183, 108282. <https://doi.org/10.1016/j.apacoust.2021.108282>.
- (179) Kerboua, K.; Mazouz, D.; Hasaounia, I. Chapter 1 - Single Acoustic Cavitation Bubble and Energy Concentration Concept. In *Energy Aspects of Acoustic Cavitation and Sonochemistry*; Hamdaoui, O., Kerboua, K., Eds.; Elsevier, 2022; pp 3–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91937-1.00020-7>.
- (180) Wu, P.; Wang, X.; Lin, W.; Bai, L. Acoustic Characterization of Cavitation Intensity: A Review. *Ultrasonics Sonochemistry* **2022**, 82, 105878. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105878>.
- (181) Cheng, X.; Zhang, M.; Xu, B.; Adhikari, B.; Sun, J. The Principles of Ultrasound and Its Application in Freezing Related Processes of Food Materials: A Review. *Ultrasonics Sonochemistry* **2015**, 27, 576–585. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.04.015>.
- (182) Richardson, E. S.; Pitt, W. G.; Woodbury, D. J. The Role of Cavitation in Liposome Formation. *Biophysical Journal* **2007**, 93 (12), 4100–4107. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.104042>.
- (183) Al Sawafthah, N. M.; Hussein, G. A. Ultrasound-Mediated Drug Delivery in Cancer Therapy: A Review. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2020**, 20 (12), 7211–7230. <https://doi.org/10.1166/jnn.2020.18877>.
- (184) Margulis, M. A. Sonoluminescence and Sonochemical Reactions in Cavitation Fields. A Review. *Ultrasonics* **1985**, 23 (4), 157–169. [https://doi.org/10.1016/0041-624X\(85\)90024-1](https://doi.org/10.1016/0041-624X(85)90024-1).
- (185) Mason, T. J. Some Neglected or Rejected Paths in Sonochemistry – A Very Personal View. *Ultrasonics Sonochemistry* **2015**, 25, 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.11.014>.
- (186) Vinatoru, M.; Mason, T. J. Can Sonochemistry Take Place in the Absence of Cavitation? – A Complementary View of How Ultrasound Can Interact with Materials. *Ultrasonics Sonochemistry* **2019**, 52, 2–5. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2018.07.036>.
- (187) Khan, A.; Beg, M. R.; Waghmare, P. Intensification of Biokinetics of Enzymes Using Ultrasound-Assisted Methods: A Critical Review. *Biophys Rev* **2021**, 13 (3), 417–423. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00806-9>.
- (188) Zupanc, M.; Pandur, Ž.; Stepišnik Perdih, T.; Stopar, D.; Petkovšek, M.; Dular, M. Effects of Cavitation on Different Microorganisms: The Current Understanding of the

- Mechanisms Taking Place behind the Phenomenon. A Review and Proposals for Further Research. *Ultrasonics Sonochemistry* **2019**, *57*, 147–165. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2019.05.009>.
- (189) Chemat, F.; Rombaut, N.; Sicaire, A.-G.; Meullemiestre, A.; Fabiano-Tixier, A.-S.; Abert-Vian, M. Ultrasound Assisted Extraction of Food and Natural Products. Mechanisms, Techniques, Combinations, Protocols and Applications. A Review. *Ultrasonics Sonochemistry* **2017**, *34*, 540–560. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.06.035>.
- (190) Meroni, D.; Djellabi, R.; Ashokkumar, M.; Bianchi, C. L.; Boffito, D. C. Sonoprocessing: From Concepts to Large-Scale Reactors. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (3), 3219–3258. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00438>.
- (191) Yasui, K.; Iida, Y.; Tuziuti, T.; Kozuka, T.; Towata, A. Strongly Interacting Bubbles under an Ultrasonic Horn. *Phys. Rev. E* **2008**, *77* (1), 016609. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.016609>.
- (192) Sharma, A.; Priya, A.; Kaur, M.; Singh, A.; Kaur, G.; Banerjee, B. Ultrasound-Assisted Synthesis of Bioactive S-Heterocycles. *Synthetic Communications* **2021**, *51* (21), 3209–3236. <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1970775>.
- (193) Draye, M.; Chatel, G.; Duwald, R. Ultrasound for Drug Synthesis: A Green Approach. *Pharmaceuticals* **2020**, *13* (2), 23. <https://doi.org/10.3390/ph13020023>.
- (194) Brahmachari, G.; Nayek, N.; Mandal, M.; Bhowmick, A.; Karmakar, I. Ultrasound-Promoted Organic Synthesis - A Recent Update. *Current Organic Chemistry* **2021**, *25* (13), 1539–1565. <https://doi.org/10.2174/1385272825666210316122319>.
- (195) Holkar, C. R.; Jadhav, A. J.; Pinjari, D. V.; Pandit, A. B. Cavitationally Driven Transformations: A Technique of Process Intensification. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58* (15), 5797–5819. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b04524>.
- (196) Ghomi, J. S.; Akbarzadeh, Z. Ultrasonic Accelerated Knoevenagel Condensation by Magnetically Recoverable MgFe₂O₄ Nanocatalyst: A Rapid and Green Synthesis of Coumarins under Solvent-Free Conditions. *Ultrasonics Sonochemistry* **2018**, *40*, 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.06.022>.
- (197) Kakesh, N.; Sayyahi, S.; Badri, R. Magnetic Nanoparticle Coated with Ionic Organic Networks: A Robust Catalyst for Knoevenagel Condensation. *Comptes Rendus Chimie* **2018**, *21* (11), 1023–1028. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2018.09.009>.
- (198) Hofmann, J.; Freier, U.; Wecks, M. Ultrasound Promoted C-Alkylation of Benzyl Cyanide—Effect of Reactor and Ultrasound Parameters. *Ultrasonics Sonochemistry* **2003**, *10* (4), 271–275. [https://doi.org/10.1016/S1350-4177\(03\)00083-X](https://doi.org/10.1016/S1350-4177(03)00083-X).
- (199) Frizzo, C. P.; Bacim, C.; Moreira, D. N.; Rodrigues, L. V.; Zimmer, G. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Sonochemical Heating Profile for Solvents and Ionic Liquid Doped Solvents, and Their Application in the N-Alkylation of Pyrazoles. *Ultrasonics Sonochemistry* **2016**, *32*, 432–439. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.03.014>.
- (200) Driowya, M.; Puissant, A.; Robert, G.; Auberger, P.; Benhida, R.; Bougrin, K. Ultrasound-Assisted One-Pot Synthesis of Anti-CML Nucleosides Featuring 1,2,3-Triazole Nucleobase under Iron-Copper Catalysis. *Ultrasonics Sonochemistry* **2012**, *19* (6), 1132–1138. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2012.04.007>.
- (201) Marzag, H.; Alaoui, S.; Amdouni, H.; Martin, A. R.; Bougrin, K.; Benhida, R. Efficient and Selective Azidation of Per-O-Acetylated Sugars Using Ultrasound Activation: Application to the One-Pot Synthesis of 1,2,3-Triazole Glycosides. *New J. Chem.* **2015**, *39* (7), 5437–5444. <https://doi.org/10.1039/C5NJ00624D>.
- (202) Tachallait, H.; Driowya, M.; Álvarez, E.; Benhida, R.; Bougrin, K. Water Promoted One-Pot Three-Step Synthesis of Novel N-Saccharin Isoxazolines/Isoxazoles Using

- KI/Oxone Under Ultrasonic Activation. *Current Organic Chemistry* **2019**, 23 (11), 1270–1281. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190621115726>.
- (203) Feng, F.; Li, J.; Zhang, Z.; Fu, J.; Zhang, Y.; Gu, Q. Design, Ultrasonic-Assisted Synthesis and Evaluation In Vitro Antimicrobial Activity of Bis-Isoxazole Derivatives Bearing Chloro-Pyridinyl Group. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2021**, 37 (3), 668–673. <https://doi.org/10.1007/s40242-021-0009-x>.
- (204) Hawaiz, F. E.; Omer, D. A. S. Ultrasound-Assisted Synthesis of Some New Curcumin Analogues and Their Corresponding Pyrazoline Derivatives. *ARO-THE SCIENTIFIC JOURNAL OF KOYA UNIVERSITY* **2017**, 5 (1), 30–35. <https://doi.org/10.14500/aro.10149>.
- (205) Talha, A.; Mourhly, A.; Tachallait, H.; Driowya, M.; El Hamidi, A.; Arshad, S.; Karrouchi, K.; Arsalane, S.; Bougrin, K. One-Pot Four-Component Tandem Synthesis of Novel Sulfonamide-1, 2, 3-Triazoles Catalyzed by Reusable Copper (II)-Adsorbed on Mesoporous Silica under Ultrasound Irradiation. *Tetrahedron* **2021**, 90, 132215. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132215>.
- (206) Kapupara, V. H.; Kalavadiya, P. L.; Gojiya, D. G.; Parmar, N. D.; Joshi, H. S. Greener, Facile and Ultrasound Assisted Synthesis of 1, 2, 3-Triazole via CuAAC of 2-(Azidomethyl)-1H-Benzo [d] Imidazole and Alkynes and Their Evaluation of Antimicrobial Activity. *World Scientific News* **2019**, No. 119, 139–167.
- (207) Mallouk, S.; Bougrin, K.; Doua, H.; Benhida, R.; Soufiaoui, M. Ultrasound-Accelerated Aromatisation of Trans- and Cis-Pyrazolines under Heterogeneous Conditions Using Claycop. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (21), 4143–4148. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.03.144>.
- (208) Ambulgekar, G. V.; Bhanage, B. M.; Samant, S. D. Low Temperature Recyclable Catalyst for Heck Reactions Using Ultrasound. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46 (14), 2483–2485. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.035>.
- (209) Shahinshavali, S.; Hossain, K. A.; Kumar, A. V. D. N.; Reddy, A. G.; Kolli, D.; Nakhi, A.; Rao, M. V. B.; Pal, M. Ultrasound Assisted Synthesis of 3-Alkynyl Substituted 2-Chloroquinoxaline Derivatives: Their in Silico Assessment as Potential Ligands for N-Protein of SARS-CoV-2. *Tetrahedron Letters* **2020**, 61 (40), 152336. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152336>.
- (210) Chang, H.-H.; Cohen, T.; Grad, Y. H.; Hanage, W. P.; O'Brien, T. F.; Lipsitch, M. Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **2015**, 79 (1), 101–116. <https://doi.org/10.1128/mmb.00039-14>.
- (211) Ebmeyer, S.; Kristiansson, E.; Larsson, D. G. J. A Framework for Identifying the Recent Origins of Mobile Antibiotic Resistance Genes. *Commun Biol* **2021**, 4 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01545-5>.
- (212) Wencewicz, T. A. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *Journal of Molecular Biology* **2019**, 431 (18), 3370–3399. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>.
- (213) H. Alkhzem, A.; J. Woodman, T.; S. Blagbrough, I. Design and Synthesis of Hybrid Compounds as Novel Drugs and Medicines. *RSC Advances* **2022**, 12 (30), 19470–19484. <https://doi.org/10.1039/D2RA03281C>.
- (214) Zilbershtein-Shkhanovsky, L.; Kafri, P.; Shav-Tal, Y.; Yavin, E.; Fischer, B. Development of Fluorescent Double-Strand Probes Labeled with 8-(p-CF₃-Cinnamyl)-Adenosine for the Detection of Cyclin D1 Breast Cancer Marker. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 79, 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.081>.

- (215) Shaveta; Mishra, S.; Singh, P. Hybrid Molecules: The Privileged Scaffolds for Various Pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *124*, 500–536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>.
- (216) Agero, A. L. C.; Dusza, S. W.; Benvenuto-Andrade, C.; Busam, K. J.; Myskowski, P.; Halpern, A. C. Dermatologic Side Effects Associated with the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2006**, *55* (4), 657–670. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.010>.
- (217) Bérubé, G. An Overview of Molecular Hybrids in Drug Discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2016**, *11* (3), 281–305. <https://doi.org/10.1517/17460441.2016.1135125>.
- (218) Meunier, B. Les molécules hybrides comme stratégie de création de nouveaux agents anti-infectieux. *Comptes Rendus Chimie* **2011**, *14* (4), 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.01.010>.
- (219) Tibon, N. S.; Ng, C. H.; Cheong, S. L. Current Progress in Antimalarial Pharmacotherapy and Multi-Target Drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *188*, 111983. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111983>.
- (220) Agarwal, D.; Gupta, R. D.; Awasthi, S. K. Are Antimalarial Hybrid Molecules a Close Reality or a Distant Dream? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2017**, *61* (5), 10.1128/aac.00249-17. <https://doi.org/10.1128/aac.00249-17>.
- (221) Agarwal, D.; Sharma, M.; Dixit, S. K.; Dutta, R. K.; Singh, A. K.; Gupta, R. D.; Awasthi, S. K. In Vitro Synergistic Effect of Fluoroquinolone Analogues in Combination with Artemisinin against Plasmodium Falciparum; Their Antiplasmodial Action in Rodent Malaria Model. *Malar J* **2015**, *14* (1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0561-2>.
- (222) Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. Isoxazoline Containing Natural Products as Anticancer Agents: A Review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *77*, 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.063>.
- (223) Duc, D. X.; Dung, V. C. Recent Progress in the Synthesis of Isoxazoles. *Current Organic Chemistry* **2021**, *25* (24), 2938–2989. <https://doi.org/10.2174/1385272825666211118104213>.
- (224) Zhu, J.; Mo, J.; Lin, H.; Chen, Y.; Sun, H. The Recent Progress of Isoxazole in Medicinal Chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2018**, *26* (12), 3065–3075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>.
- (225) Gulçin, İ.; Taslimi, P. Sulfonamide Inhibitors: A Patent Review 2013-Present. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2018**, *28* (7), 541–549. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1487400>.
- (226) Azevedo-Barbosa, H.; Dias, D. F.; Franco, L. L.; Hawkes, J. A.; Carvalho, D. T. From Antibacterial to Antitumour Agents: A Brief Review on The Chemical and Medicinal Aspects of Sulfonamides. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2020**, *20* (19), 2052–2066. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200905125738>.
- (227) Khan, F. A.; Mushtaq, S.; Naz, S.; Farooq, U.; Zaidi, A.; Bukhari, S. M.; Rauf, A.; Mubarak, M. S. Sulfonamides as Potential Bioactive Scaffolds. *Current Organic Chemistry* **2018**, *22* (8), 818–830. <https://doi.org/10.2174/1385272822666180122153839>.
- (228) Esfahani, S. N.; Damavandi, M. S.; Sadeghi, P.; Nazifi, Z.; Salari-Jazi, A.; Massah, A. R. Synthesis of Some Novel Coumarin Isoxazol Sulfonamide Hybrid Compounds, 3D-QSAR Studies, and Antibacterial Evaluation. *Sci Rep* **2021**, *11* (1), 20088. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99618-w>.
- (229) Bamborough, P.; Diallo, H.; Goodacre, J. D.; Gordon, L.; Lewis, A.; Seal, J. T.; Wilson, D. M.; Woodrow, M. D.; Chung, C. Fragment-Based Discovery of Bromodomain

- Inhibitors Part 2: Optimization of Phenylisoxazole Sulfonamides. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (2), 587–596. <https://doi.org/10.1021/jm201283q>.
- (230) Akbar, N.; Gul, J.; Siddiqui, R.; Shah, M. R.; Khan, N. A. Moxifloxacin and Sulfamethoxazole-Based Nanocarriers Exhibit Potent Antibacterial Activities. *Antibiotics* **2021**, 10 (8), 964. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080964>.
- (231) Agrawal, N.; Mishra, P. The Synthetic and Therapeutic Expedition of Isoxazole and Its Analogs. *Med Chem Res* **2018**, 27 (5), 1309–1344. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2152-6>.
- (232) Sravanthi Siliveri; Harinadha Babu Vamaraju; Shiva Raj. Design, Synthesis, Molecular Docking, ADMET Studies, and Biological Evaluation of Isoxazoline and Pyrazoline Incorporating 1,2,3-Triazole Benzene Sulfonamides. *Russ J Bioorg Chem* **2019**, 45 (5), 381–390. <https://doi.org/10.1134/S1068162019050108>.
- (233) Sedenkova, K. N.; Andriasov, K. S.; Eremenko, M. G.; Grishin, Y. K.; Alferova, V. A.; Baranova, A. A.; Zefirov, N. A.; Zefirova, O. N.; Zarubaev, V. V.; Gracheva, Y. A.; Milaeva, E. R.; Averina, E. B. Bicyclic Isoxazoline Derivatives: Synthesis and Evaluation of Biological Activity. *Molecules* **2022**, 27 (11), 3546. <https://doi.org/10.3390/molecules27113546>.
- (234) Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; Winter, T. M. de; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. The Green ChemisTREE: 20 Years after Taking Root with the 12 Principles. *Green Chem.* **2018**, 20 (9), 1929–1961. <https://doi.org/10.1039/C8GC00482J>.
- (235) Alaoui, S.; Dufies, M.; Driowya, M.; Demange, L.; Bougrin, K.; Robert, G.; Auberger, P.; Pagès, G.; Benhida, R. Synthesis and Anti-Cancer Activities of New Sulfonamides 4-Substituted-Triazolyl Nucleosides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, 27 (9), 1989–1992.
- (236) Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. Recent Progresses in the Synthesis of Functionalized Isoxazoles. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59 (13), 1159–1171. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.020>.
- (237) Gonçalves, I. L.; Machado das Neves, G.; Porto Kagami, L.; Eifler-Lima, V. L.; Merlo, A. A. Discovery, Development, Chemical Diversity and Design of Isoxazoline-Based Insecticides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2021**, 30, 115934. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115934>.
- (238) Yoshimura, A.; Saito, A.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. Synthesis of Oxazoline and Oxazole Derivatives by Hypervalent-Iodine-Mediated Oxidative Cycloaddition Reactions. *Synthesis* **2020**, 52 (16), 2299–2310. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707122>.
- (239) Kumar, R.; Kumar, M.; Prakash, O. A Simple and Efficient Method for the Synthesis of Novel Pyrazolyl Isoxazoline Derivatives Using Hypervalent Iodine (III) Reagent. *Heteroatom Chemistry* **2016**, 27 (4), 228–234. <https://doi.org/10.1002/hc.21320>.
- (240) Balalas, T.; Peperidou, C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E. Phenyl iodine(III) Bis(trifluoroacetate) Mediated Synthesis of 6-Piperidinylpurine Homo-N-Nucleosides Modified with Isoxazolines or Isoxazoles. *Synthesis* **2015**, 281–292. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560704>.
- (241) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Todora, A. D.; Kastern, B. J.; Koski, S. R.; Maskae, A. V.; Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine Catalyzed Generation of Nitrile Oxides from Oximes and Their Cycloaddition with Alkenes or Alkynes. *Org. Lett.* **2013**, 15 (15), 4010–4013. <https://doi.org/10.1021/ol401815n>.
- (242) Kawai, H.; Okusu, S.; Tokunaga, E.; Shibata, N. Enantioselective Synthesis of 5-Trifluoromethyl-2-Isoxazolines and Their N-Oxides by

- [Hydroxy(Tosyloxy)Iodo]Benzene-Mediated Oxidative N–O Coupling. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2013 (29), 6506–6509. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301096>.
- (243) Bhosale, S.; Kurhade, S.; Prasad, U. V.; Palle, V. P.; Bhuniya, D. Efficient Synthesis of Isoxazoles and Isoxazolines from Aldoximes Using Magtrieve™ (CrO₂). *Tetrahedron Letters* **2009**, 50 (27), 3948–3951. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.04.073>.
- (244) Jackowski, O.; Lecourt, T.; Micouin, L. Direct Synthesis of Polysubstituted Aluminoisoxazoles and Pyrazoles by a Metalative Cyclization. *Org. Lett.* **2011**, 13 (20), 5664–5667. <https://doi.org/10.1021/ol202389u>.
- (245) Pal, G.; Paul, S.; Ghosh, P. P.; Das, A. R. PhIO Promoted Synthesis of Nitrile Imines and Nitrile Oxides within a Micellar Core in Aqueous Media: A Regiocontrolled Approach to Synthesizing Densely Functionalized Pyrazole and Isoxazoline Derivatives. *RSC Adv.* **2014**, 4 (16), 8300–8307. <https://doi.org/10.1039/C3RA46129G>.
- (246) Moriya, O.; Nakamura, H.; Kageyama, T.; Urata, Y. Synthesis of Isoxazolines and Isoxazoles from Aldoximes by the Use of Sodium Bromite with Organotin Halide. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30 (30), 3987–3990. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99302-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99302-X).
- (247) Lokanatha Rai, K. M.; Linganna, N.; Hassner, A.; Anjanamurthy, C. A Convenient Method for the Generation of Nitrile Oxide and Its Application to the Synthesis of 2-Isoxazolines. *Organic Preparations and Procedures International* **1992**, 24 (1), 91–93. <https://doi.org/10.1080/00304949209356711>.
- (248) Ye, C.; Kou, X.; Yang, G.; Shen, J.; Zhang, W. PhI(OAc)₂-Mediated Alkoxyoxygenation of β,γ -Unsaturated Ketoximes: Preparation of Isoxazolines Bearing Two Contiguous Tetrasubstituted Carbons. *Tetrahedron Letters* **2019**, 60 (16), 1148–1152. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.03.046>.
- (249) Waheed, M.; Ahmed, N.; Alsharif, M. A.; Alahmdi, M. I.; Mukhtar, S. PhI(OAc)₂-Mediated One-Pot Synthesis and Their Antibacterial Activity of Flavone and Coumarin Based Isoxazoles Under Mild Reaction Conditions. *ChemistrySelect* **2019**, 4 (6), 1872–1878. <https://doi.org/10.1002/slct.201803927>.
- (250) Hu, X.-Q.; Feng, G.; Chen, J.-R.; Yan, D.-M.; Zhao, Q.-Q.; Wei, Q.; Xiao, W.-J. PhI(OAc)₂-Mediated Functionalisation of Unactivated Alkenes for the Synthesis of Pyrazoline and Isoxazoline Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (11), 3457–3461. <https://doi.org/10.1039/C5OB00029G>.
- (251) Rajanarendar, E.; Govardhan Reddy, K.; Nagi Reddy, M.; Raju, S.; Rama Murthy, K. Polyethylene Glycol (PEG) Mediated Synthesis of Pyrrolo-[2,3-d]Isoxazoles by Using NaOCl Reagent – a Green Chemistry Approach. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2011**, 4 (3), 257–260. <https://doi.org/10.1080/17518253.2011.560126>.
- (252) Yavari, M. A.; Taslimi, P.; Bayrak, C.; Taskin-Tok, T.; Menzek, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of the Compound Obtaining from Cyclopentadiene-PTAD and Biological Activities of Adducts Formed Selectively. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2022**, 59 (5), 864–878. <https://doi.org/10.1002/jhet.4426>.
- (253) Pan, H.; Lu, T.; Wu, X.; Gu, C.; Tao, N.; Zhang, B.; Wang, A.; Chen, G.; Zhang, K.; Cheng, J.; Jin, J. Design and Synthesis of Sinomenine Isoxazole Derivatives via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. *Natural Product Research* **2021**, 35 (14), 2360–2364. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1677649>.
- (254) Sankar, B.; Harikrishnan, M.; Raja, R.; Sadhasivam, V.; Malini, N.; Murugesan, S.; Siva, A. Design of a Simple and Efficient Synthesis for Bioactive Novel Pyrazolyl–Isoxazoline Hybrids. *New J. Chem.* **2019**, 43 (26), 10458–10467. <https://doi.org/10.1039/C9NJ01532A>.

- (255) Chen, T.-L.; Kim, H.; Pan, S.-Y.; Tseng, P.-C.; Lin, Y.-P.; Chiang, P.-C. Implementation of Green Chemistry Principles in Circular Economy System towards Sustainable Development Goals: Challenges and Perspectives. *Science of The Total Environment* **2020**, 716, 136998. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136998>.
- (256) Ncube, A.; Mtetwa, S.; Bukhari, M.; Fiorentino, G.; Passaro, R. Circular Economy and Green Chemistry: The Need for Radical Innovative Approaches in the Design for New Products. *Energies* **2023**, 16 (4), 1752. <https://doi.org/10.3390/en16041752>.
- (257) Anastas, P. T.; Warner, J. C. Principles of Green Chemistry. *Green chemistry: Theory and practice* **1998**, 29, 14821–14842.
- (258) Performance of Calcium Chloride- Ammonia Adsorption Refrigeration System | Tanzania Journal of Engineering and Technology.
- (259) Papammagari, L.; Agnihotra, S. R.; Manohar, N.; Bouldin, R. M.; Manohar, S. K. Nanostructured Polyanilines Using the H₂O₂/CaCl₂ Oxidant System. *Macromolecules* **2021**, 54 (3), 1507–1516. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01241>.
- (260) Tsubogo, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. Calcium Chloride (CaCl₂) as Catalyst for Asymmetric Organic Reactions. *Top Catal* **2014**, 57 (10), 935–939. <https://doi.org/10.1007/s11244-014-0254-z>.
- (261) Hackbusch, S.; Franz, A. H. Oxidative Esterification of Primary Alcohols with TEMPO/CaCl₂/Oxone under Hydrous Conditions. *Tetrahedron Letters* **2016**, 57 (26), 2873–2876. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.05.066>.
- (262) Kaboudin, B.; Zahedi, H. Calcium Chloride as an Efficient Lewis Base Catalyst for the One-Pot Synthesis of α -Aminophosphonic Esters. *Chem. Lett.* **2008**, 37 (5), 540–541. <https://doi.org/10.1246/cl.2008.540>.
- (263) Lippur, K.; Kaabel, S.; Järving, I.; Rissanen, K.; Kanger, T. CaCl₂, Bisoxazoline, and Malonate: A Protocol for an Asymmetric Michael Reaction. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (12), 6336–6341. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00769>.
- (264) Wu, Y.; Anthony, E. J.; Wang, J.; Jia, L. Simultaneous Hydration/Carbonation of FBC Ash by Low-Frequency Sonication. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* **2008**, 47 (1), 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2007.08.002>.
- (265) López-Periago, A. M.; Pacciani, R.; García-González, C.; Vega, L. F.; Domingo, C. A Breakthrough Technique for the Preparation of High-Yield Precipitated Calcium Carbonate. *The Journal of Supercritical Fluids* **2010**, 52 (3), 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2009.11.014>.
- (266) Chalkha, M.; Nour, H.; Chebbac, K.; Nakkabi, A.; Bahsis, L.; Bakhouch, M.; Akhazzane, M.; Bourass, M.; Chtita, S.; Bin Jordan, Y. A.; Augustyniak, M.; Bourhia, M.; Aboul-Soud, M. A. M.; El Yazidi, M. Synthesis, Characterization, DFT Mechanistic Study, Antimicrobial Activity, Molecular Modeling, and ADMET Properties of Novel Pyrazole-Isoxazoline Hybrids. *ACS Omega* **2022**, 7 (50), 46731–46744. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05788>.
- (267) WHITEHEAD, C. W.; TRAVERSO, J. J. *The Reaction of Saccharin with Amines. N-Substituted-3-Amino-1,2-benzisothiazole-1,1-dioxides.* ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/jo01073a027>.
- (268) Bai, L.; Zhang, X.; Ma, N. Water-Promoted Ring-Opening Reactions of N-Substituted Saccharins and Phthalimides by Amines. *Chinese Journal of Chemistry* **2014**, 32 (9), 871–877. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201400253>.
- (269) Gaudino, E. C.; Cravotto, G.; Manzoli, M.; Tabasso, S. Sono- and Mechanochemical Technologies in the Catalytic Conversion of Biomass. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50 (3), 1785–1812. <https://doi.org/10.1039/D0CS01152E>.
- (270) Portenlanger, G. Mechanical and Radical Effects of Ultrasound. *TU Hamburg-Hamburg Reports on Sanitary Engineering* **1999**, 25, 11–22.

- (271) Hagenson, L. C.; Doraiswamy, L. K. Comparison of the Effects of Ultrasound and Mechanical Agitation on a Reacting Solid-Liquid System. *Chemical Engineering Science* **1998**, *53* (1), 131–148. [https://doi.org/10.1016/S0009-2509\(97\)00193-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2509(97)00193-0).
- (272) Leong, T.; Ashokkumar, M.; Kentish, S. The Fundamentals of Power Ultrasound—a Review. *Acoustics Australia* **2011**, *39* (2), 54–63.
- (273) Puri, S.; Kaur, B.; Parmar, A.; Kumar, H. Applications of Ultrasound in Organic Synthesis - A Green Approach. *Current Organic Chemistry* **2013**, *17* (16), 1790–1828.
- (274) Chen, S.; Hu, T.; Houk, K. N. Energy of Concert and Origins of Regioselectivity for 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazomethane. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (9), 6840–6846. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00743>.
- (275) Huisgen, R. Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. Reply. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**. <https://doi.org/10.1021/jo01270a024>.
- (276) Huisgen, R. 1, 3-Dipolar Cycloadditions. 76. Concerted Nature of 1, 3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41* (3), 403–419.
- (277) Firestone, R. A. *Mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions*. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/jo01270a023>.
- (278) Han, L.; Zhang, B.; Zhu, M.; Yan, J. An Environmentally Benign Synthesis of Isoxazolines and Isoxazoles Mediated by Potassium Chloride in Water. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (14), 2308–2311. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.02.118>.
- (279) J. Mason, T. Ultrasound in Synthetic Organic Chemistry. *Chemical Society Reviews* **1997**, *26* (6), 443–451. <https://doi.org/10.1039/CS9972600443>.
- (280) Lorimer, J. P.; Mason, T. J. Sonochemistry. Part 1—The Physical Aspects. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16* (0), 239–274. <https://doi.org/10.1039/CS9871600239>.
- (281) Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J.-L. Sonochemistry - The Use of Ultrasonic Waves in Synthetic Organic Chemistry. *Synthesis* **1989**, *1989* (11), 787–813. <https://doi.org/10.1055/s-1989-27398>.
- (282) Chen, K.; Niu, C.; Wang, G.-W. Reaction of Aldoximes with Sodium Chloride and Oxone under Ball-Milling Conditions. *Molecules* **2020**, *25* (16), 3719. <https://doi.org/10.3390/molecules25163719>.
- (283) Haberhauer, G.; Gleiter, R.; Woitschetzki, S. Anti-Diradical Formation in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrile Oxides to Acetylenes. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12321–12332. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02230>.
- (284) Luche, J.-L. Effect of Ultrasound on Heterogeneous Systems. *Ultrasonics Sonochemistry* **1994**, *1* (2), S111–S118. [https://doi.org/10.1016/1350-4177\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/1350-4177(94)90008-6).
- (285) Kardos, N.; Luche, J.-L. Sonochemistry of Carbohydrate Compounds. *Carbohydrate Research* **2001**, *332* (2), 115–131. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(01\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00081-7).
- (286) Freeman, J. P. *.DELTA.4-Isoxazolines (2,3-dihydroisoxazoles)*. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/cr00055a002>.
- (287) Dyniewicz, J.; Lipiński, P. F. J.; Kosson, P.; Bochyńska-Czyż, M.; Matalińska, J.; Misicka, A. Antinociceptive and Cytotoxic Activity of Opioid Peptides with Hydrazone and Hydrazide Moieties at the C-Terminus. *Molecules* **2020**, *25* (15), 3429. <https://doi.org/10.3390/molecules25153429>.
- (288) Gorantla, V.; Gundla, R.; Jadav, S. S.; Anugu, S. R.; Chimakurthy, J.; Nidasanametla, S. K.; Korupolu, R. Molecular Hybrid Design, Synthesis and Biological Evaluation of N-Phenyl Sulfonamide Linked N-Acyl Hydrazone Derivatives Functioning as COX-2 Inhibitors: New Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant and Anti-Bacterial Agents. *New J. Chem.* **2017**, *41* (22), 13516–13532. <https://doi.org/10.1039/C7NJ03332J>.
- (289) Dascalu, A.-E.; Ghinet, A.; Lipka, E.; Furman, C.; Rigo, B.; Fayeulle, A.; Billamboz, M. Design, Synthesis and Evaluation of Hydrazine and Acyl Hydrazone Derivatives of 5-

- Pyrrolidin-2-One as Antifungal Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2020**, *30* (13), 127220. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127220>.
- (290) Kovaleva, K. S.; Zubkov, F. I.; Bormotov, N. I.; Novikov, R. A.; Dorovatovskii, P. V.; Khrustalev, V. N.; Gatilov, Y. V.; Zarubae, V. V.; Yarovaya, O. I.; Shishkina, L. N.; Salakhutdinov, N. F. Synthesis of D-(+)-Camphor-Based N-Acylhydrazones and Their Antiviral Activity. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9* (12), 2072–2082. <https://doi.org/10.1039/C8MD00442K>.
- (291) Biliz, Y.; Hasdemir, B.; Başpınar Küçük, H.; Zaim, M.; Şentürk, A. M.; Müdüroğlu Kırmızıbekmez, A.; Kara, İ. Novel N-Acyl Hydrazone Compounds as Promising Anticancer Agents: Synthesis and Molecular Docking Studies. *ACS Omega* **2023**, *8* (22), 20073–20084. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02361>.
- (292) Silva, L. P.; Santos, I. P.; Silva, D. K. C.; dos Reis, B. P. Z. C.; Meira, C. S.; Castro, M. V. B. de S.; dos Santos Filho, J. M.; Araujo-Neto, J. H. de; Ellena, J. A.; Silveira, R. G. da; Soares, M. B. P. Molecular Hybridization Strategy on the Design, Synthesis, and Structural Characterization of Ferrocene-N-Acyl Hydrazones as Immunomodulatory Agents. *Molecules* **2022**, *27* (23), 8343. <https://doi.org/10.3390/molecules27238343>.
- (293) Silva, L. do C.; Silva, K. S. F. e; Rocha, O. B.; Barbosa, K. L. B.; Rozada, A. M. F.; Gauze, G. de F.; Soares, C. M. de A.; Pereira, M. Proteomic Response of *Paracoccidioides Brasiliensis* Exposed to the Antifungal 4-Methoxynaphthalene-N-Acylhydrazone Reveals Alteration in Metabolism. *Journal of Fungi* **2023**, *9* (1), 66. <https://doi.org/10.3390/jof9010066>.
- (294) Ma, D.; Zhao, J.; Huang, Q.; Li, G.; Liu, J.; Ren, T. Pyrazole Acylhydrazone Schiff Bases as Magnesium Alloy Corrosion Inhibitor: Synthesis, Properties and Mechanism Investigation. *Journal of Molecular Structure* **2023**, *1281*, 135056. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135056>.
- (295) Shelke, A. M.; Suryavanshi, G. Fluoride-Assisted Synthesis of 1,4,5,6-Tetrahydropyridazines via [4 + 2] Cycloaddition of in Situ-Generated Azoalkenes Followed by a C–N Bond Cleavage. *Org. Lett.* **2016**, *18* (16), 3968–3971. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01551>.
- (296) Shi, W.; Sun, J.; Yan, C.-G. Aza-Diels-Alder Reaction of Both Electron-Deficient Azoalkenes with Electron-Deficient 3-Phenacylideneoxindoles and 3-Aryliminooxindol-2-Ones. *Green Synthesis and Catalysis* **2021**, *2* (4), 362–366. <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2021.08.003>.
- (297) Zhu, B.; Sun, H.; Fan, H.; Wang, M.; Guo, F.; Zhai, Y.; Zhu, G.; Chang, J. Asymmetric Brønsted Base-Catalyzed Aza-Michael Addition and [3 + 2] Cycloaddition Reactions of N-Ester Acylhydrazones and Enones. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9* (23), 6631–6639. <https://doi.org/10.1039/D2QO01527G>.
- (298) Tang, J.; Xu, D.-H.; Wang, X.; Li, L.; Liu, X.-Y.; Su, X.-T.; Guo, J.; Zhai, B. A Density Functional Theory Study of the Stereoselectivity of Cu(OTf)₂-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Trifluoromethylated N-Acylhydrazones and Isoprene: A Concerted Asynchronous Mechanism. *International Journal of Quantum Chemistry* **2020**, *120* (14), e26236. <https://doi.org/10.1002/qua.26236>.
- (299) Gorantla, V.; Gundla, R.; Jadav, S. S.; Anugu, S. R.; Chimakurthy, J.; Rao NS, K.; Korupolu, R. New Anti-Inflammatory Hybrid N-Acyl Hydrazone-Linked Isoxazole Derivatives as COX-2 Inhibitors: Rational Design, Synthesis and Biological Evaluation. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (26), 8091–8100. <https://doi.org/10.1002/slct.201701421>.
- (300) Mota, F. V. B.; Neta, M. S. de A.; Franco, E. de S.; Bastos, I. V. G. A.; Araújo, L. C. C. da; Silva, S. C. da; Oliveira, T. B. de; Souza, E. K.; Almeida, V. M. de; Ximenes, R. M.; Maia, M. B. de S.; Junior, F. J. B. M.; Marchand, P.; Faria, A. R. de; Silva, T. G. da. Evaluation of Anti-Inflammatory Activity and Molecular Docking Study of New Aza-

- Bicyclic Isoxazoline Acylhydrazone Derivatives. *Med. Chem. Commun.* **2019**, *10* (11), 1916–1925. <https://doi.org/10.1039/C9MD00276F>.
- (301) Abou-Seri, S. M.; Eissa, A. A. M.; Behery, M. G. M.; Omar, F. A. Synthesis, in Vitro Anticancer Activity and in Silico Studies of Certain Isoxazole-Based Carboxamides, Ureates, and Hydrazones as Potential Inhibitors of VEGFR2. *Bioorganic Chemistry* **2021**, *116*, 105334. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105334>.
- (302) Sharma, V.; Kumar, R.; Bua, S.; Supuran, C. T.; Sharma, P. K. Synthesis of Novel Benzenesulfonamide Bearing 1,2,3-Triazole Linked Hydroxy-Trifluoromethylpyrazolines and Hydrazones as Selective Carbonic Anhydrase Isoforms IX and XII Inhibitors. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *85*, 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.002>.
- (303) Lobo, M. M.; Viau, C. M.; dos Santos, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Amaral, S. S.; Saffi, J.; Zanatta, N. Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluation of Some Novel 1-(3-(Aryl-4,5-Dihydroisoxazol-5-Yl)Methyl)-4-Trihalomethyl-1H-Pyrimidin-2-Ones in Human Cancer Cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *101*, 836–842. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.040>.
- (304) Filali, I.; Bouajila, J.; Znati, M.; Bousejra-El Garah, F.; Ben Jannet, H. Synthesis of New Isoxazoline Derivatives from Harmine and Evaluation of Their Anti-Alzheimer, Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2015**, *30* (3), 371–376. <https://doi.org/10.3109/14756366.2014.940932>.
- (305) Kumar, P.; Kadyan, K.; Duhan, M.; Sindhu, J.; Singh, V.; Saharan, B. S. Design, Synthesis, Conformational and Molecular Docking Study of Some Novel Acyl Hydrazone Based Molecular Hybrids as Antimalarial and Antimicrobial Agents. *Chemistry Central Journal* **2017**, *11* (1), 115. <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0344-7>.
- (306) Patorski, P.; Wyrzykiewicz, E.; Bartkowiak, G. Synthesis and Conformational Assignment of N-(E)-Stilbenyloxymethylenecarbonyl-Substituted Hydrazones of Acetone and NMR Spectroscopy. *Journal of Spectroscopy* **2012**, *2013*, e197475. <https://doi.org/10.1155/2013/197475>.
- (307) Supuran, C. T. Special Issue: Sulfonamides. *Molecules* **2017**, *22* (10), 1642. <https://doi.org/10.3390/molecules22101642>.
- (308) Chinchilli, K. K.; Angeli, A.; Thacker, P. S.; Korra, L. N.; Biswas, R.; Arifuddin, M.; Supuran, C. T. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 1,2,3-Triazole-Linked Triazino[5,6-b]Indole-Benzene Sulfonamide Conjugates as Potent Carbonic Anhydrase I, II, IX, and XIII Inhibitors. *Metabolites* **2020**, *10* (5), 200. <https://doi.org/10.3390/metabo10050200>.
- (309) Padmaja, A.; Pedamalakondaiah, D.; Sravya, G.; Reddy, G. M.; Kumar, M. V. J. Synthesis and Antioxidant Activity of a New Class of Sulfone/Sulfonamide-Linked Bis(Oxadiazoles), Bis(Thiadiazoles), and Bis(Triazoles). *Med Chem Res* **2015**, *24* (5), 2011–2020. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1277-5>.
- (310) Swain, B.; Angeli, A.; Angapelly, S.; Thacker, P. S.; Singh, P.; Supuran, C. T.; Arifuddin, M. Synthesis of a New Series of 3-Functionalised-1-Phenyl-1,2,3-Triazole Sulfamoylbenzamides as Carbonic Anhydrase I, II, IV and IX Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2019**, *34* (1), 1199–1209. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1629432>.
- (311) Nocentini, A.; Ferraroni, M.; Carta, F.; Ceruso, M.; Gratteri, P.; Lanzi, C.; Masini, E.; Supuran, C. T. Benzenesulfonamides Incorporating Flexible Triazole Moieties Are Highly Effective Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis and Kinetic, Crystallographic, Computational, and Intraocular Pressure Lowering Investigations. *J.*

- Med. Chem.* **2016**, *59* (23), 10692–10704. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01389>.
- (312) Pingaew, R.; Prachayasittikul, V.; Mandi, P.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Synthesis and Molecular Docking of 1,2,3-Triazole-Based Sulfonamides as Aromatase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23* (13), 3472–3480. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.036>.
- (313) Al-blewi, F. F.; Almeahmadi, M. A.; Aouad, M. R.; Bardaweel, S. K.; Sahu, P. K.; Messali, M.; Rezki, N.; El Ashry, E. S. H. Design, Synthesis, ADME Prediction and Pharmacological Evaluation of Novel Benzimidazole-1,2,3-Triazole-Sulfonamide Hybrids as Antimicrobial and Antiproliferative Agents. *Chemistry Central Journal* **2018**, *12* (1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0479-1>.
- (314) Manzoor, S.; Petreni, A.; Raza, M. K.; Supuran, C. T.; Hoda, N. Novel Triazole-Sulfonamide Bearing Pyrimidine Moieties with Carbonic Anhydrase Inhibitory Action: Design, Synthesis, Computational and Enzyme Inhibition Studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2021**, *48*, 128249. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128249>.
- (315) P, G.; K, K. M. Docking Studies and Molecular Dynamics Simulation of Triazole Benzene Sulfonamide Derivatives with Human Carbonic Anhydrase IX Inhibition Activity. *RSC Advances* **2021**, *11* (60), 38079–38093. <https://doi.org/10.1039/D1RA07377J>.
- (316) Elgogary, S. R.; Khidre, R. E.; El-Telbani, E. M. Regioselective Synthesis and Evaluation of Novel Sulfonamide 1,2,3-Triazole Derivatives as Antitumor Agents. *J IRAN CHEM SOC* **2020**, *17* (4), 765–776. <https://doi.org/10.1007/s13738-019-01796-y>.
- (317) Jia, Y.; Li, M.; Cao, Y.; Feng, W.; Li, X.; Xue, W.; Shi, H. Discovery of a Novel Benzenesulfonamide Analogue That Inhibits Proliferation and Metastasis Against Ovarian Cancer OVCAR-8 Cells. *Drug Design, Development and Therapy* **2020**, *14*, 207–216. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S225201>.
- (318) Vats, L.; Kumar, R.; Bua, S.; Nocentini, A.; Gratteri, P.; Supuran, C. T.; Sharma, P. K. Continued Exploration and Tail Approach Synthesis of Benzenesulfonamides Containing Triazole and Dual Triazole Moieties as Carbonic Anhydrase I, II, IV and IX Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *183*, 111698. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111698>.
- (319) Saeidian, H.; Sadighian, H.; Arabgari, M.; Mirjafary, Z.; Ayati, S. E.; Najafi, E.; Moghaddam, F. M. Organocopper-Based Magnetically Recoverable and Reusable Nanocatalyst for Efficient Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole-Based Sulfonamides in Green Medium. *Res Chem Intermed* **2018**, *44* (1), 601–612. <https://doi.org/10.1007/s11164-017-3122-1>.
- (320) Zhang, F.; Zheng, D.; Lai, L.; Cheng, J.; Sun, J.; Wu, J. Synthesis of Aromatic Sulfonamides through a Copper-Catalyzed Coupling of Aryldiazonium Tetrafluoroborates, DABCO·(SO₂)₂, and N-Chloroamines. *Org. Lett.* **2018**, *20* (4), 1167–1170. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00093>.
- (321) Ramazani, A.; Sadighian, H.; Gouranlou, F.; Joo, S. W. Syntheses and Biological Activities of Triazole-Based Sulfonamides. *Current Organic Chemistry* **2019**, *23* (21), 2319–2349. <https://doi.org/10.2174/1385272823666191021115023>.
- (322) Batra, N.; Rajendran, V.; Wadi, I.; Lathwal, A.; Dutta, R. K.; Ghosh, P. C.; Gupta, R. D.; Nath, M. Synthesis, Characterization, and Antiplasmodial Efficacy of Sulfonamide-Appended [1,2,3]-Triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2020**, *57* (4), 1625–1636. <https://doi.org/10.1002/jhet.3888>.

- (323) Sohrabnezhad, S.; Bahrami, K.; Hakimpour, F. High Yielding Protocol for Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides. *Journal of Sulfur Chemistry* **2019**, *40* (3), 256–264. <https://doi.org/10.1080/17415993.2019.1570196>.
- (324) Yang, K.; Ke, M.; Lin, Y.; Song, Q. Sulfonamide Formation from Sodium Sulfinates and Amines or Ammonia under Metal-Free Conditions at Ambient Temperature. *Green Chem.* **2015**, *17* (3), 1395–1399. <https://doi.org/10.1039/C4GC02236J>.
- (325) Chen, Y.; Murray, P. R. D.; Davies, A. T.; Willis, M. C. Direct Copper-Catalyzed Three-Component Synthesis of Sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (28), 8781–8787. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04532>.
- (326) Sultana, J.; Sarma, D. Ag-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Copper Free Approaches for Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. *Catalysis Reviews* **2020**, *62* (1), 96–117. <https://doi.org/10.1080/01614940.2019.1673443>.
- (327) Meldal, M.; Diness, F. Recent Fascinating Aspects of the CuAAC Click Reaction. *TRECHEM* **2020**, *2* (6), 569–584. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.03.007>.
- (328) Radatz, C. S.; Soares, L. do A.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H. Recoverable Cu/SiO₂ Composite-Catalysed Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Water Media. *New J. Chem.* **2014**, *38* (4), 1410–1417. <https://doi.org/10.1039/C3NJ01167D>.
- (329) Agalave, S. G.; Pharande, S. G.; Gade, S. M.; Pore, V. S. Alumina-Supported Copper Iodide: An Efficient and Recyclable Catalyst for Microwave-Assisted Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via Three-Component Reaction in Water. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2015**, *4* (9), 943–951. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201500189>.
- (330) Xiong, X.; Cai, L. Application of Magnetic Nanoparticle-Supported CuBr: A Highly Efficient and Reusable Catalyst for the One-Pot and Scale-up Synthesis of 1,2,3-Triazoles under Microwave-Assisted Conditions. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3* (5), 1301–1307. <https://doi.org/10.1039/C3CY20680G>.
- (331) Jacob, K.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Jandt, K. D.; Keller, T. F. Cu on Porous Glass: An Easily Recyclable Catalyst for the Microwave-Assisted Azide–Alkyne Cycloaddition in Water. *Applied Catalysis A: General* **2013**, *451*, 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2012.10.031>.
- (332) Uozumi, Y.; Sato, T.; Ohno, A. Microwave-Assisted Click Reaction Using Copper(I) Iodide on Alumina. *Synfacts* **2015**, *11* (12), 1330–1330. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560886>.
- (333) Jiang, X.; Hao, X.; Jing, L.; Wu, G.; Kang, D.; Liu, X.; Zhan, P. Recent Applications of Click Chemistry in Drug Discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2019**, *14* (8), 779–789. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1614910>.
- (334) Li, X.; Xiong, Y. Application of “Click” Chemistry in Biomedical Hydrogels. *ACS Omega* **2022**, *7* (42), 36918–36928. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03931>.
- (335) Rani, A.; Singh, G.; Singh, A.; Maqbool, U.; Kaur, G.; Singh, J. CuAAC-Ensembled 1,2,3-Triazole-Linked Isosteres as Pharmacophores in Drug Discovery: Review. *RSC Advances* **2020**, *10* (10), 5610–5635. <https://doi.org/10.1039/C9RA09510A>.
- (336) Neumann, S.; Biewend, M.; Rana, S.; Binder, W. H. The CuAAC: Principles, Homogeneous and Heterogeneous Catalysts, and Novel Developments and Applications. *Macromolecular Rapid Communications* **2020**, *41* (1), 1900359. <https://doi.org/10.1002/marc.201900359>.
- (337) Yang, C.; Flynn, J. P.; Niu, J. Facile Synthesis of Sequence-Regulated Synthetic Polymers Using Orthogonal SuFEx and CuAAC Click Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (49), 16194–16199. <https://doi.org/10.1002/anie.201811051>.

- (338) Kaur, J.; Saxena, M.; Rishi, N. An Overview of Recent Advances in Biomedical Applications of Click Chemistry. *Bioconjugate Chem.* **2021**, 32 (8), 1455–1471. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00247>.
- (339) Gao, P.; Sun, L.; Zhou, J.; Li, X.; Zhan, P.; Liu, X. Discovery of Novel Anti-HIV Agents via Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) Click Chemistry-Based Approach. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2016**, 11 (9), 857–871. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1210125>.
- (340) He, X.-P.; Zeng, Y.-L.; Zang, Y.; Li, J.; Field, R. A.; Chen, G.-R. Carbohydrate CuAAC Click Chemistry for Therapy and Diagnosis. *Carbohydrate Research* **2016**, 429, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.03.022>.
- (341) Pohanka, M. Copper and Copper Nanoparticles Toxicity and Their Impact on Basic Functions in the Body. *Bratislava Medical Journal* **2019**, 120, 397–409. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_065.
- (342) Carlson, A. S.; Topczewski, J. J. Allylic Azides: Synthesis, Reactivity, and the Winstein Rearrangement. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17 (18), 4406–4429. <https://doi.org/10.1039/C8OB03178A>.
- (343) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44 (33), 5188–5240. <https://doi.org/10.1002/anie.200400657>.
- (344) El-bendary, M. M.; Saleh, T. S.; Al-Bogami, A. S. Ultrasound Assisted High-Throughput Synthesis of 1,2,3-Triazoles Libraries: A New Strategy for “Click” Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Using Copper(I/II) as a Catalyst. *Catal Lett* **2018**, 148 (12), 3797–3810. <https://doi.org/10.1007/s10562-018-2576-0>.
- (345) Katritzky, A. R.; Zhang, Y.; Singh, S. K. 1,2,3-Triazole Formation under Mild Conditions via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Acetylenes with Azides. *Heterocycles : an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry* **2003**, 60 (5), 1225–1239.
- (346) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chemical Reviews* **1998**, 98 (2), 863–910. <https://doi.org/10.1021/cr970324e>.
- (347) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie* **2002**, 114 (14), 2708–2711. <https://doi.org/10.1002/1521-3757>.
- (348) Liang, L.; Astruc, D. The Copper(I)-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition (CuAAC) “Click” Reaction and Its Applications. An Overview. *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, 255 (23), 2933–2945. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.028>.
- (349) Zhao, Z.; Yao, Z.; Xu, X. Recent Advances in Cu-Catalyzed Click Reaction and Its Applications. *Current Organic Chemistry* **2017**, 21 (22), 2240–2248. <https://doi.org/10.2174/1385272821666170503105607>.
- (350) Halbes-Letinois, U.; Weibel, J.-M.; Pale, P. The Organic Chemistry of Silver Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (5), 759–769. <https://doi.org/10.1039/B602151B>.
- (351) Li, C.-J.; Bi, X. *Silver Catalysis in Organic Synthesis, 2 Volume Set*; John Wiley & Sons, 2019.
- (352) McNulty, J.; Keskar, K.; Vemula, R. The First Well-Defined Silver(I)-Complex-Catalyzed Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes at Room Temperature. *Chemistry – A European Journal* **2011**, 17 (52), 14727–14730. <https://doi.org/10.1002/chem.201103244>.
- (353) Sultana, J.; Khupse, N. D.; Chakrabarti, S.; Chattopadhyay, P.; Sarma, D. Ag₂CO₃-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides onto Terminal Alkynes: A Green and

- Sustainable Protocol Accelerated by Aqueous Micelles of CPyCl. *Tetrahedron Letters* **2019**, 60 (16), 1117–1121. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.03.036>.
- (354) Ortega-Arizmendi, A. I.; Aldeco-Pérez, E.; Cuevas-Yañez, E. Alkyne-Azide Cycloaddition Catalyzed by Silver Chloride and “Abnormal” Silver *N*-Heterocyclic Carbene Complex. *The Scientific World Journal* **2013**, 2013, e186537. <https://doi.org/10.1155/2013/186537>.
- (355) Ben El Ayouchia, H.; Bahsis, L.; Fichtali, I.; Domingo, L. R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Julve, M.; Stiriba, S.-E. Deciphering the Mechanism of Silver Catalysis of “Click” Chemistry in Water by Combining Experimental and MEDT Studies. *Catalysts* **2020**, 10 (9), 956. <https://doi.org/10.3390/catal10090956>.
- (356) Salam, N.; Sinha, A.; Roy, A. S.; Mondal, P.; Jana, N. R.; Islam, S. M. Synthesis of Silver–Graphene Nanocomposite and Its Catalytic Application for the One-Pot Three-Component Coupling Reaction and One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Water. *RSC Adv.* **2014**, 4 (20), 10001–10012. <https://doi.org/10.1039/C3RA47466F>.
- (357) Ferretti, A. M.; Ponti, A.; Molteni, G. Silver(I) Oxide Nanoparticles as a Catalyst in the Azide–Alkyne Cycloaddition. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (42), 5727–5730. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.08.083>.
- (358) Ali, A. A.; Chetia, M.; Saikia, B.; Saikia, P. J.; Sarma, D. AgN(CN)₂/DIPEA/H₂O-EG: A Highly Efficient Catalytic System for Synthesis of 1,4-Disubstituted-1,2,3 Triazoles at Room Temperature. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (43), 5892–5895. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.09.025>.
- (359) Zhao, X.-L.; Yang, K.-F.; Zhang, Y.; Xu, L.-W.; Guo, X.-Q. Silver Nanoparticles Embedded in Modified Polyallylamine Resin as Efficient Catalysts for Alkyne–Azide 1,3-Dipolar Cycloaddition in Water. *Catalysis Communications* **2016**, 74, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2015.11.005>.
- (360) Basu, P.; Bhanja, P.; Salam, N.; Dey, T. K.; Bhaumik, A.; Das, D.; Islam, Sk. M. Silver Nanoparticles Supported over Al₂O₃@Fe₂O₃ Core-Shell Nanoparticles as an Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Acylation of Benzyl Alcohol. *Molecular Catalysis* **2017**, 439, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.05.005>.
- (361) Singh, G.; Kumar, M.; Bhalla, V. Supramolecular Ensemble of Perylene Bisimide Derivative and Cu₂O-Ag Nanoparticles: Nano/“Dip Strip” Catalytic System for One-Pot, Three-Component Click Reaction at Room Temperature. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, 6 (9), 11466–11472. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b01515>.
- (362) Wang, S.; Yang, L.-J.; Zeng, J.-L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. Silver-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Isocyanides with Diazo Compounds: New Regioselective Access to 1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazoles. *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, 2 (11), 1468–1474. <https://doi.org/10.1039/C5QO00219B>.
- (363) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- (364) Sibi, M. P.; Cook, G. R. Copper Lewis Acids in Organic Synthesis. In *Lewis Acids in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2000; pp 543–574. <https://doi.org/10.1002/9783527618309.ch12>.
- (365) Gao, M.; Ye, R.; Shen, W.; Xu, B. Copper Nitrate: A Privileged Reagent for Organic Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (15), 2602–2618. <https://doi.org/10.1039/C8OB00332G>.
- (366) Boz, E.; Tüzün, N. Ş. Ag-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition: A DFT Approach. *Dalton Trans.* **2016**, 45 (13), 5752–5764. <https://doi.org/10.1039/C5DT04902D>.

- (367) Prasad, R.; Bhattacharyya, A.; Nguyen, Q. D. Nanotechnology in Sustainable Agriculture: Recent Developments, Challenges, and Perspectives. *Frontiers in Microbiology* **2017**, *8*.
- (368) Tudi, M.; Daniel Ruan, H.; Wang, L.; Lyu, J.; Sadler, R.; Connell, D.; Chu, C.; Phung, D. T. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2021**, *18* (3), 1112. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031112>.
- (369) Nosanchuk, M. L. R., Joshua D. Fungal Diseases as Neglected Pathogens: A Wake-Up Call to Public Health Officials. In *Advances in Clinical Immunology, Medical Microbiology, COVID-19, and Big Data*; Jenny Stanford Publishing, 2021.
- (370) Årdal, C.; Balasegaram, M.; Laxminarayan, R.; McAdams, D.; Outterson, K.; Rex, J. H.; Sumpradit, N. Antibiotic Development — Economic, Regulatory and Societal Challenges. *Nat Rev Microbiol* **2020**, *18* (5), 267–274. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0293-3>.
- (371) Alengebawy, A.; Abdelkhalek, S. T.; Qureshi, S. R.; Wang, M.-Q. Heavy Metals and Pesticides Toxicity in Agricultural Soil and Plants: Ecological Risks and Human Health Implications. *Toxics* **2021**, *9* (3), 42. <https://doi.org/10.3390/toxics9030042>.
- (372) Naik, R. K.; Naik, M. M.; D’Costa, P. M.; Shaikh, F. Microplastics in Ballast Water as an Emerging Source and Vector for Harmful Chemicals, Antibiotics, Metals, Bacterial Pathogens and HAB Species: A Potential Risk to the Marine Environment and Human Health. *Marine Pollution Bulletin* **2019**, *149*, 110525. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.110525>.
- (373) Kurt Yilmaz, N.; Schiffer, C. A. Introduction: Drug Resistance. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (6), 3235–3237. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00118>.
- (374) Liao, C.; Huang, X.; Wang, Q.; Yao, D.; Lu, W. Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **2022**, *12*.
- (375) Allué-Guardia, A.; García, J. I.; Torrelles, J. B. Evolution of Drug-Resistant *Mycobacterium Tuberculosis* Strains and Their Adaptation to the Human Lung Environment. *Frontiers in Microbiology* **2021**, *12*.
- (376) Nussinov, R.; Tsai, C.-J.; Jang, H. Anticancer Drug Resistance: An Update and Perspective. *Drug Resistance Updates* **2021**, *59*, 100796. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2021.100796>.
- (377) Yang, Y.; Liu, Y.; Song, H.; Li, Y.; Wang, Q. Design, Synthesis, and Insecticidal Activity of Novel Triazone Derivatives Containing Sulfonamide or Sulfonimide Moieties. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69* (37), 10790–10796. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01925>.
- (378) Arora, R. *Breeding Insect Resistant Crops for Sustainable Agriculture*; Springer, 2017.
- (379) Wang, Y.; Shao, Y.; Wang, Y.; Fan, L.; Yu, X.; Zhi, X.; Yang, C.; Qu, H.; Yao, X.; Xu, H. Synthesis and Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) Study of Novel Isoxazoline and Oxime Derivatives of Podophyllotoxin as Insecticidal Agents. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60* (34), 8435–8443. <https://doi.org/10.1021/jf303069v>.
- (380) Muñoz-Adalia, E. J.; Ahmed, J.; Colinas, C. Microclimatic Conditions Drive Summer Flight Phenology of *Platypus Cyllindrus* in Managed Cork Oak Stands. *Journal of Applied Entomology* **2022**, *146* (8), 964–974. <https://doi.org/10.1111/jen.13025>.
- (381) Tiberi, R.; Branco, M.; Bracalini, M.; Croci, F.; Panzavolta, T. Cork Oak Pests: A Review of Insect Damage and Management. *Annals of Forest Science* **2016**, *73* (2), 219–232. <https://doi.org/10.1007/s13595-015-0534-1>.
- (382) Bellahirech, A.; Branco, M.; Catry, F. X.; Bonifácio, L.; Sousa, E.; Ben Jamâa, M. L. Site- and Tree-Related Factors Affecting Colonization of Cork Oaks *Quercus Suber* L.

- by Ambrosia Beetles in Tunisia. *Annals of Forest Science* **2019**, 76 (2), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s13595-019-0815-1>.
- (383) Cárdenas, A. M.; Toledo, D.; Gallardo, P.; Guerrero-Casado, J. Assessment and Distribution of Damages Caused by the Trunk-Boring Insects *Coraebus Undatus* (Fabricius) (Coleoptera: Buprestidae) and *Reticulitermes Grassei* Clément (Blattodea: Rhinotermitidae) in Mediterranean Restored Cork-Oak Forests. *Forests* **2021**, 12 (11), 1501. <https://doi.org/10.3390/f12111501>.
- (384) Mannu, R.; Cocco, A.; Luciano, P.; Lentini, A. Influence of *Bacillus Thuringiensis* Application Timing on Population Dynamics of Gypsy Moth in Mediterranean Cork Oak Forests. *Pest Management Science* **2020**, 76 (3), 1103–1111. <https://doi.org/10.1002/ps.5622>.
- (385) De Luca, G.; N. Silva, J. M.; Cerasoli, S.; Araújo, J.; Campos, J.; Di Fazio, S.; Modica, G. Object-Based Land Cover Classification of Cork Oak Woodlands Using UAV Imagery and Orfeo ToolBox. *Remote Sensing* **2019**, 11 (10), 1238. <https://doi.org/10.3390/rs11101238>.
- (386) Pollastrini, M.; Chiavetta, U.; Cutini, A.; Casula, A.; Maltoni, S.; Dettori, S.; Corona, P. Indicators for the Assessment and Certification of Cork Oak Management Sustainability in Italy. *iForest - Biogeosciences and Forestry* **2018**, 11 (5), 668. <https://doi.org/10.3832/ifor2587-011>.
- (387) Lentini, A.; Mannu, R.; Cocco, A.; Ruio, P. A.; Carboneschi, A.; Luciano, P. Long-Term Monitoring and Microbiological Control Programs against Lepidopteran Defoliators in Sardinian Cork Oak Forests (Italy). *Annals of Silvicultural Research* **2020**, 45 (1), 21–30.
- (388) Lumaret, J.-P.; Kadiri, N.; Ghailoule, D. The Short Version of a Long Study: Fifteen Years of Effort to Control White Grub Pests (Coleoptera: Melolonthidae) and Achieve the Forest Management Objectives in the Regeneration of the Mamora Forest in Morocco. *DUGESIANA* **2017**, 24 (1), 47–56. <https://doi.org/10.32870/dugesiana.v24i1.6078>.
- (389) Fegrouche, R.; Kadiri, N.; Ghailoule, D.; Kadiri, Z. A.; Lumaret, J.-P. Environmental Risk Assessment of Carbosulfan on Target and Non-Target Beetles When Used as White Grub Larvicide in the Cork Oak Forest of Mamora (Morocco). *International Journal of Pest Management* **2014**, 60 (1), 39–45. <https://doi.org/10.1080/09670874.2014.894217>.
- (390) Umetsu, N.; Shirai, Y. Development of Novel Pesticides in the 21st Century. *Journal of Pesticide Science* **2020**, 45 (2), 54–74. <https://doi.org/10.1584/jpestics.D20-201>.
- (391) Zowada, C.; Frerichs, N.; Gomes Zuin, V.; Eilks, I. Developing a Lesson Plan on Conventional and Green Pesticides in Chemistry Education – a Project of Participatory Action Research. *Chemistry Education Research and Practice* **2020**, 21 (1), 141–153. <https://doi.org/10.1039/C9RP00128J>.
- (392) Tabatabaei, I.; Dal Bosco, C.; Bednarska, M.; Ruf, S.; Meurer, J.; Bock, R. A Highly Efficient Sulfadiazine Selection System for the Generation of Transgenic Plants and Algae. *Plant Biotechnology Journal* **2019**, 17 (3), 638–649. <https://doi.org/10.1111/pbi.13004>.
- (393) Devendar, P.; Yang, G.-F. Sulfur-Containing Agrochemicals. In *Sulfur Chemistry*; Jiang, X., Ed.; Topics in Current Chemistry Collections; Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 35–78. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25598-5_2.
- (394) Lin, J.; Zhou, S.; Xu, J.-X.; Yao, W.-Q.; Hao, G.-F.; Li, Y.-T. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationship of Economical Triazole Sulfonamide Aryl Derivatives with High Fungicidal Activity. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68 (25), 6792–6801. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07887>.

- (395) Yan, X.; Chen, S.; Sun, W.; Zhou, X.; Yang, D.; Yuan, H.; Wang, D. Primary Mode of Action of the Novel Sulfonamide Fungicide against *Botrytis Cinerea* and Field Control Effect on Tomato Gray Mold. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (3), 1526. <https://doi.org/10.3390/ijms23031526>.
- (396) Gang, F.; Li, X.; Yang, C.; Han, L.; Qian, H.; Wei, S.; Wu, W.; Zhang, J. Synthesis and Insecticidal Activity Evaluation of Virtually Screened Phenylsulfonamides. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68* (42), 11665–11671. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02153>.
- (397) Mondal, S.; Malakar, S. Synthesis of Sulfonamide and Their Synthetic and Therapeutic Applications: Recent Advances. *Tetrahedron* **2020**, *76* (48), 131662. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131662>.
- (398) Azzam, R. A.; Elsayed, R. E.; Elgemeie, G. H. Design, Synthesis, and Antimicrobial Evaluation of a New Series of N-Sulfonamide 2-Pyridones as Dual Inhibitors of DHPS and DHFR Enzymes. *ACS Omega* **2020**, *5* (18), 10401–10414. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00280>.
- (399) Cassayre, J.; Smejkal, T.; Blythe, J.; Hoegger, P.; Renold, P.; Pitterna, T.; Prasanna, C. S.; Smits, H.; Godineau, E.; Luksch, T.; Berthon, G.; Rawal, G.; Patre, R.; Lal, M.; Boussemghoune, M.; Masala, S.; Barreteau, F.; Flaeschel, M.; Vogt, J.; El Qacemi, M. Chapter 9 - The Discovery of Isocycloseram: A Novel Isoxazoline Insecticide. In *Recent Highlights in the Discovery and Optimization of Crop Protection Products*; Maienfisch, P., Mangelinckx, S., Eds.; Academic Press, 2021; pp 165–212. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821035-2.00008-5>.
- (400) Zhao, C.; Hwang, S. H.; Buchholz, B. A.; Carpenter, T. S.; Lightstone, F. C.; Yang, J.; Hammock, B. D.; Casida, J. E. GABAA Receptor Target of Tetramethylenedisulfotetramine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2014**, *111* (23), 8607–8612. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407379111>.
- (401) Kono, M.; Ozoe, F.; Asahi, M.; Ozoe, Y. State-Dependent Inhibition of GABA Receptor Channels by the Ectoparasiticide Fluralaner. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2022**, *181*, 105008. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.105008>.
- (402) Liu, D.; Jia, Z.-Q.; Peng, Y.-C.; Sheng, C.-W.; Tang, T.; Xu, L.; Han, Z.-J.; Zhao, C.-Q. Toxicity and Sublethal Effects of Fluralaner on *Spodoptera Litura* Fabricius (Lepidoptera: Noctuidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2018**, *152*, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.08.004>.
- (403) Sheng, C.-W.; Huang, Q.-T.; Liu, G.-Y.; Ren, X.-X.; Jiang, J.; Jia, Z.-Q.; Han, Z.-J.; Zhao, C.-Q. Neurotoxicity and Mode of Action of Fluralaner on Honeybee *Apis Mellifera* L. *Pest Management Science* **2019**, *75* (11), 2901–2909. <https://doi.org/10.1002/ps.5483>.
- (404) Cens, T.; Chavanieu, A.; Bertaud, A.; Mokrane, N.; Estaran, S.; Roussel, J.; Ménard, C.; De Jesus Ferreira, M.-C.; Guiramand, J.; Thibaud, J.-B.; Cohen-Solal, C.; Rousset, M.; Rolland, V.; Vignes, M.; Charnet, P. Molecular Targets of Neurotoxic Insecticides in *Apis Mellifera*. *European Journal of Organic Chemistry* **2022**, *2022* (21), e202101531. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101531>.
- (405) Soliman, N. N.; Abd El Salam, M.; Fadda, A. A.; Abdel-Motaal, M. Synthesis, Characterization, and Biochemical Impacts of Some New Bioactive Sulfonamide Thiazole Derivatives as Potential Insecticidal Agents against the Cotton Leafworm, *Spodoptera Littoralis*. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68* (21), 5790–5805. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06394>.
- (406) Swale, D. R. Perspectives on New Strategies for the Identification and Development of Insecticide Targets. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2019**, *161*, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2019.07.001>.

- (407) Jiang, S.; Tsikolia, M.; Bernier, U. R.; Bloomquist, J. R. Mosquitocidal Activity and Mode of Action of the Isoxazoline Fluralaner. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2017**, *14* (2), 154. <https://doi.org/10.3390/ijerph14020154>.
- (408) Oruganti, R. K.; Katam, K.; Show, P. L.; Gadhamshetty, V.; Upadhyayula, V. K. K.; Bhattacharyya, D. A Comprehensive Review on the Use of Algal-Bacterial Systems for Wastewater Treatment with Emphasis on Nutrient and Micropollutant Removal. *Bioengineered* **2022**, *13* (4), 10412–10453. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2056823>.
- (409) Wang, Y.; Van Le, Q.; Yang, H.; Lam, S. S.; Yang, Y.; Gu, H.; Sonne, C.; Peng, W. Progress in Microbial Biomass Conversion into Green Energy. *Chemosphere* **2021**, *281*, 130835. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130835>.
- (410) Flynn, P. B.; Gilmore, B. F. Understanding Plasma Biofilm Interactions for Controlling Infection and Virulence. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2018**, *51* (26), 263001. <https://doi.org/10.1088/1361-6463/aac475>.
- (411) Brindhadevi, K.; LewisOscar, F.; Mylonakis, E.; Shanmugam, S.; Verma, T. N.; Pugazhendhi, A. Biofilm and Quorum Sensing Mediated Pathogenicity in *Pseudomonas Aeruginosa*. *Process Biochemistry* **2020**, *96*, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.06.001>.
- (412) Van Houdt, R.; Michiels, C. W. Biofilm Formation and the Food Industry, a Focus on the Bacterial Outer Surface. *Journal of Applied Microbiology* **2010**, *109* (4), 1117–1131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04756.x>.
- (413) Xu, D.; Jia, R.; Li, Y.; Gu, T. Advances in the Treatment of Problematic Industrial Biofilms. *World J Microbiol Biotechnol* **2017**, *33* (5), 97. <https://doi.org/10.1007/s11274-016-2203-4>.
- (414) Miao, J.; Liang, Y.; Chen, L.; Wang, W.; Wang, J.; Li, B.; Li, L.; Chen, D.; Xu, Z. Formation and Development of *Staphylococcus* Biofilm: With Focus on Food Safety. *Journal of Food Safety* **2017**, *37* (4), e12358. <https://doi.org/10.1111/jfs.12358>.
- (415) Tremblay, Y. D. N.; Hathroubi, S.; Jacques, M. Les Biofilms Bactériens : Leur Importance En Santé Animale et En Santé Publique. *Canadian Journal of Veterinary Research* **2014**, *78* (2), 110–116.
- (416) González-Rivas, F.; Ripolles-Avila, C.; Fontecha-Umaña, F.; Ríos-Castillo, A. G.; Rodríguez-Jerez, J. J. Biofilms in the Spotlight: Detection, Quantification, and Removal Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **2018**, *17* (5), 1261–1276. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12378>.
- (417) Azam, M. W.; Khan, A. U. Updates on the Pathogenicity Status of *Pseudomonas Aeruginosa*. *Drug Discovery Today* **2019**, *24* (1), 350–359. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.07.003>.
- (418) Morkunas, B.; Galloway, W. R. J. D.; Wright, M.; Ibbeson, B. M.; Hodgkinson, J. T.; O'Connell, K. M. G.; Bartolucci, N.; Valle, M. D.; Welch, M.; Spring, D. R. Inhibition of the Production of the *Pseudomonas Aeruginosa* Virulence Factor Pyocyanin in Wild-Type Cells by Quorum Sensing Autoinducer-Mimics. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (42), 8452–8464. <https://doi.org/10.1039/C2OB26501J>.
- (419) Lau, G. W.; Hassett, D. J.; Ran, H.; Kong, F. The Role of Pyocyanin in *Pseudomonas Aeruginosa* Infection. *Trends in Molecular Medicine* **2004**, *10* (12), 599–606. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.10.002>.
- (420) Morin, C. D.; Déziel, E.; Gauthier, J.; Levesque, R. C.; Lau, G. W. An Organ System-Based Synopsis of *Pseudomonas Aeruginosa* Virulence. *Virulence* **2021**, *12* (1), 1469–1507. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1926408>.

- (421) Thi, M. T. T.; Wibowo, D.; Rehm, B. H. A. *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilms. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (22), 8671. <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>.
- (422) Vetrivel, A.; Ramasamy, M.; Vetrivel, P.; Natchimuthu, S.; Arunachalam, S.; Kim, G.-S.; Murugesan, R. *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilm Formation and Its Control. *Biologics* **2021**, *1* (3), 312–336. <https://doi.org/10.3390/biologics1030019>.
- (423) Abdelaziz, A. A.; Kamer, A. M. A.; Al-Monofy, K. B.; Al-Madboly, L. A. *Pseudomonas Aeruginosa*'s Greenish-Blue Pigment Pyocyanin: Its Production and Biological Activities. *Microb Cell Fact* **2023**, *22* (1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12934-023-02122-1>.
- (424) Sultan, M.; Arya, R.; Kim, K. K. Roles of Two-Component Systems in *Pseudomonas Aeruginosa* Virulence. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22* (22), 12152. <https://doi.org/10.3390/ijms222212152>.
- (425) Almalki, A. J.; Ibrahim, T. S.; Taher, E. S.; Mohamed, M. F. A.; Youns, M.; Hegazy, W. A. H.; Al-Mahmoudy, A. M. M. Synthesis, Antimicrobial, Anti-Virulence and Anticancer Evaluation of New 5(4H)-Oxazolone-Based Sulfonamides. *Molecules* **2022**, *27* (3), 671. <https://doi.org/10.3390/molecules27030671>.
- (426) Li, S.; Zhang, Y.; Jiang, K.; Wang, H.; Lin, F. Inhibitory Effects of Novel 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazole Compounds on Quorum-Sensing of *P. Aeruginosa* PAO1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2021**, *40* (2), 373–379. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03998-2>.
- (427) Vijendra Kumar, N.; Murthy, P. S.; Manjunatha, J. R.; Bettadaiah, B. K. Synthesis and Quorum Sensing Inhibitory Activity of Key Phenolic Compounds of Ginger and Their Derivatives. *Food Chemistry* **2014**, *159*, 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.03.039>.
- (428) Sommer, R.; Rox, K.; Wagner, S.; Hauck, D.; Henrikus, S. S.; Newsad, S.; Arnold, T.; Ryckmans, T.; Brönstrup, M.; Imberty, A.; Varrot, A.; Hartmann, R. W.; Titz, A. Anti-Biofilm Agents against *Pseudomonas Aeruginosa*: A Structure–Activity Relationship Study of C-Glycosidic LecB Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (20), 9201–9216. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01120>.
- (429) Azuama, O. C.; Ortiz, S.; Quirós-Guerrero, L.; Bouffartigues, E.; Tortuel, D.; Maillot, O.; Feuilloley, M.; Cornelis, P.; Lesouhaitier, O.; Grougnet, R.; Bouteffnouchet, S.; Wolfender, J.-L.; Chevalier, S.; Tahrioui, A. Tackling *Pseudomonas Aeruginosa* Virulence by Mulinane-Like Diterpenoids from *Azorella Atacamensis*. *Biomolecules* **2020**, *10* (12), 1626. <https://doi.org/10.3390/biom10121626>.
- (430) Tahrioui, A.; Duchesne, R.; Bouffartigues, E.; Rodrigues, S.; Maillot, O.; Tortuel, D.; Hardouin, J.; Taupin, L.; Groleau, M.-C.; Dufour, A.; Déziel, E.; Brenner-Weiss, G.; Feuilloley, M.; Orange, N.; Lesouhaitier, O.; Cornelis, P.; Chevalier, S. Extracellular DNA Release, Quorum Sensing, and PrrF1/F2 Small RNAs Are Key Players in *Pseudomonas Aeruginosa* Tobramycin-Enhanced Biofilm Formation. *npj Biofilms Microbiomes* **2019**, *5* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0088-3>.
- (431) El Masaoudi, H.; Benabdallah, I.; Jaber, B.; Benaissa, M. Enhanced Visible Light Photocatalytic Activity of Cu²⁺-Doped Ag₃PO₄ Nanoparticles. *Chemical Physics* **2021**, *545*, 111133. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2021.111133>.
- (432) Hu, P.; Liu, L.; An, W.; Liang, Y.; Cui, W. Use of a Core-Shell Composite Ag₃PO₄@TCNQ to Improve Photocatalytic Activity and Stability. *Applied Surface Science* **2017**, *425*, 329–339. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.07.003>.
- (433) Zhang, S.; Wang, D.; Song, L. A Novel F-Doped BiOCl Photocatalyst with Enhanced Photocatalytic Performance. *Materials Chemistry and Physics* **2016**, *173*, 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2016.02.016>.

- (434) Londoño-Restrepo, S. M.; Zubieta-Otero, L. F.; Jeronimo-Cruz, R.; Mondragon, M. A.; Rodriguez-García, M. E. Effect of the Crystal Size on the Infrared and Raman Spectra of Bio Hydroxyapatite of Human, Bovine, and Porcine Bones. *Journal of Raman Spectroscopy* **2019**, 50 (8), 1120–1129. <https://doi.org/10.1002/jrs.5614>.
- (435) Labanni, A.; Zulhadjri, Z.; Handayani, D.; Ohya, Y.; Arief, S. The Effect of Monoethanolamine as Stabilizing Agent in Uncaria Gambir Roxb. Mediated Synthesis of Silver Nanoparticles and Its Antibacterial Activity. *Journal of Dispersion Science and Technology* **2020**, 41 (10), 1480–1487. <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1626249>.
- (436) Ghaïoule, D.; Lumaret, J.-P.; Rochat, D.; Maatouf, N.; Nlogret, J. Evaluation Des Dégâts Par Les Vers Blancs (Coleoptera : Scarabaeoidea) Dans Les Parcelles de Régénération Du Chêne-Liège (Quercus Suber L.) En Forêt de La Mamora (Maroc) et Recherche de Médiateurs Chimiques Pour Une Lutte Biologique. *Annales de la Société entomologique de France (N.S.)* **2007**, 43 (1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/00379271.2007.10697488>.
- (437) Fegrouche, R.; Ghaïoule, D.; Lumaret, J.-P.; Atay-Kadiri, Z. Densités Larvaires, Comportement et Cycle Biologique de Sphodroxia Maroccana, Un Ravageur Endémique de La Subéraie de La Mamora Au Maroc (Coleoptera, Melolonthidae). Integrated Protection in Oak Forests. *IOBC/wprs Bulletin* **2012**, 76, 205–212.
- (438) Fegrouche, R.; Ghaïoule, D.; Lumaret, J.-P.; Bertrand, M.; Atay-Kadiri, Z. Etude de La Mobilité Souterraine Des Larves de Sphodroxia Maroccana (Coleoptera: Melolonthidae), Un Ravageur Des Jeunes Plants de Chênes-Lièges Dans La Forêt de La Mamora (Maroc). Integrated Protection in Oak Forests. *IOBC/wprs Bulletin* **2012**, 76, 213–220.
- (439) Finney, D. J. The Adjustment for a Natural Response Rate in Probit Analysis. *Annals of Applied Biology* **1949**, 36 (2), 187–195. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.1949.tb06408.x>.
- (440) Yang, S.; Lai, Q.; Lai, F.; Jiang, X.; Zhao, C.; Xu, H. Design, Synthesis, and Insecticidal Activities of Novel 5-Substituted 4,5-Dihydropyrazolo[1,5-a]Quinazoline Derivatives. *Pest Management Science* **2021**, 77 (2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/ps.6113>.

Annexes

Annexe 1: Publications et communications

Publications :

- 1) **Ayoub El Mahmoudi**, Rachida Fegrouche, Hamza Tachallait, Jean-Pierre Lumaret, Suhana Arshad, Khalid Karrouchi, Khalid Bougrin. Green Synthesis, Characterization, and Biochemical Impacts of New Bioactive Isoxazoline-sulfonamides as Potential Insecticidal Agents against the *Sphodroxia Maroccana* Ley. *Pest Manag. Sci.* 2023. <https://doi.org/10.1002/ps.7686>
- 2) **Ayoub El Mahmoudi**, Tachallait, H., Moutaoukil, Z., Arshad, S., Karrouchi, K., Benhida, R., Bougrin, K. (2022). Ultrasound-Assisted Green Synthesis of 3, 5-Disubstituted Isoxazole Secondary Sulfonamides via One-Pot Five-Component Reaction using CaCl₂/K₂CO₃ as Pre-Catalyst in Water. *ChemistrySelect*, 7(45), e202203072. <https://doi.org/10.1002/slct.202203072>
- 3) **Ayoub El Mahmoudi**, El Masaoudi, H., Tachallait, H., Talha, A., Arshad, S., Benhida, R., ... & Bougrin, K. (2022). Selective silver (I)-catalyzed four-component gram-scale synthesis of novel 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazole-sulfonamides under heterogeneous catalysis and microwave irradiation in water. *Results in Chemistry*, 4, 100552. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100552>
- 4) **Ayoub El Mahmoudi**, Chkirate, K., Tachallait, H., Van Meervelt, L., & Bougrin, K. (2022). 2-((3-(4-Methoxyphenyl)-4, 5-dihydroisoxazol-5-yl) methyl) benzo [d] isothiazol-3 (2H)-one1, 1-dioxide. *Molbank*, 2022(4), M1488. <https://www.mdpi.com/1422-8599/2022/4/M1529>
- 5) **Ayoub El Mahmoudi**, Chkirate, K., Tachallait, H., Van Meervelt, L., & Bougrin, K. (2022). 2-((3-(4-Methoxyphenyl)-4, 5-dihydroisoxazol-5-yl) methyl) benzo [d] isothiazol-3 (2H)-one1, 1-dioxide. *Molbank*, 2022(4), M1488. <https://doi.org/10.3390/M1488>
- 6) **Ayoub El Mahmoudi**, Chkirate, K., Mokhi, L., Mague, J. T., Bougrin, K. (2023). 2-(N-allylsulfamoyl)-N-propylbenzamide. *Molbank*, 2023(3), M1678. <https://doi.org/10.3390/M1678>

Communications :

- 1) **Ayoub El Mahmoudi**, Rachida Fegrouche, Hamza Tachallait, Jean-Pierre Lumaret, Suhana Arshad, Khalid Karrouchi, Rachid Benhida, Khalid Bougrin. Green Synthesis, Characterization, and Biochemical impacts of some new bioactive isoxazoline-sulfonamide as potential insecticidal agents against the *Sphodroxia maroccana* Ley. Congrès International: The 3rd International Congress on Natural Products and Sustainable Development **2023**, 25-27 May, ICESCO Rabat, Maroc. (**Communication orale**)
- 2) **Ayoub El Mahmoudi**, Rachida Fegrouche, Hamza Tachallait, Jean-Pierre Lumaret, Suhana Arshad, Khalid Karrouchi, Rachid Benhida, Khalid Bougrin. Design, Synthesis, and Insecticidal Activities of Novel Isoxazoline- sulfonamide Hybrid against *Sphodroxia Maroccana* Ley. FSR Doctoriales **2023**, 15-20 May, Faculté des Sciences Université Mohammed 5 de Rabat. (**Communication orale**)
- 3) **Ayoub El Mahmoudi**, Hind El Masaoudi, Hamza Tachallait, Aicha Talha, Suhana Arshad, Rachid Benhida, Boujemaâ Jaber, Mohammed Benaissa, Khalid Bougrin. Microwave-assisted one-pot four component synthesis of novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole-sulfonamides using silver phosphate as heterogeneous catalyst in water. FSR Doctoriales **2022**, 18 au 22 July, Faculté des Sciences Université Mohammed 5 de Rabat. (**Communication orale**)
- 4) **Ayoub El Mahmoudi**, Aicha Talha, Guillaume Robert, Patrick Auberger, Rachid Benhida, Anthony R. Martin, Khalid Bougrin. Ultrasound-assisted one-pot, three-component synthesis of new isoxazolines bearing sulfonamides as anti-leukemia agents. **2021**, 11-12 February, Faculty of Pharmacy, Paris-Cité University. (**Flash Poster presentation**)

Annexe 2 : Extraits d'articles

Pest Management Science
Research Article



Green Synthesis, Characterization, and Biochemical Impacts of New Bioactive Isoxazoline-sulfonamides as Potential Insecticidal Agents against the *Sphodroxia Maroccana* Ley

Ayoub El Mahmoudi, Rachida Fegrouche, Hamza Tachallait, Jean-Pierre Lumaret, Suhana Arshad, Khalid Karrouchi, Khalid Bougrin✉

First published: 27 July 2023 | <https://doi.org/10.1002/ps.7686>

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/ps.7686.

PDF TOOLS SHARE

Abstract

Background

Sphodroxia maroccana Ley is a pest of cork oak crops that damages the roots of seedlings and can cause total crop loss and defoliation. Since the beginning of the 20th century, and



Accepted Articles
Accepted, unedited articles published online and citable. The final edited and typeset version of record will appear in the future.

Related Information

Recommended

[Ovicidal and larvicidal effectiveness of insecticides applied by dipping apples on the small fruit tortrix *Grapholita lobarzewskii*](#)
Pierre-Joseph Charmillot, Denis Pasquier, Charlotte Salamin, Asya Ter-Hovannesian

[Semi-synthesis and characterization of some new matrine derivatives as insecticidal agents](#)
Xingan Cheng, Huiqing He, Wen-Xiong Wang, Fanhui Dong

Research Article

Ultrasound-Assisted Green Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazole Secondary Sulfonamides via One-Pot Five-Component Reaction using $\text{CaCl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ as Pre-Catalyst in Water

Ayoub El Mahmoudi, Hamza Tachallait, Zakaria Moutaoukil, Suhana Arshad, Khalid Karrouchi, Rachid Benhida, Khalid Bougrin 

First published: 05 December 2022 | <https://doi.org/10.1002/slct.202203072> | Citations: 1

[Read the full text >](#)



PDF



TOOLS



SHARE

Graphical Abstract

An efficient and simple one-pot synthetic protocol has been developed for the synthesis of new 3,5-disubstituted isoxazole secondary sulfonamides by using CaCl_2 salt as a novel chlorine source via 1,3-dipolar cycloaddition reaction in water as a green solvent under ultrasound cavitation.



Contents lists available at ScienceDirect

Results in Chemistry

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/results-in-chemistry

Selective silver (I)-catalyzed four-component gram-scale synthesis of novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole-sulfonamides under heterogeneous catalysis and microwave irradiation in water

Ayoub El Mahmoudi^a, Hind El Masaoudi^b, Hamza Tachallait^{a,c}, Aicha Talha^a, Suhana Arshad^d, Rachid Benhida^{e,e}, Boujemaa Jaber^f, Mohammed Benaissa^b, Khalid Bougrin^{a,c,*}

^a Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, Morocco

^b LaMCSd, UR1-CNRST-17, Faculty of Sciences, Mohammed V University in Rabat, B.P.1014, 10000 Rabat, Morocco

^c Chemical & Biochemical Sciences Green-Process Engineering (CBS) Mohammed VI Polytechnic University, Lot 660, Hay Moulay Rachid, Benguerir, Morocco

^d X-ray Crystallography Unit, School of Physics, Universiti Sains Malaysia, 11800, USM, Penang, Malaysia

^e Université Côte d'Azur, CNRS, Institut de Chimie de Nice UMR CNRS 7272 - 06108, Nice, France

^f Materials Science Platform, UATRS Division, National Research Center (CNRST), 10000 Rabat, Morocco

ARTICLE INFO

Keywords:

Silver Phosphate catalyst
Selective AgAAC reaction
Heterogeneous catalysis
Multi-component
1,2,3-Triazole-sulfonamide
Green process
Gram-scale

ABSTRACT

The Ag_3PO_4 -MEA catalyst was successfully prepared and proved to be an efficient and selective catalyst of the multicomponent synthesis of a new library of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole-sulfonamides **5a-n**. This new methodology cleanly proceeded in water under microwave activation using *N*-propargyl saccharin, NaN_3 or $\text{SO}_2(\text{N}_3)_2$, substituted benzyl chloride or protected sugar and non-conjugated primary amines, using Ag(I) in a method-comparison study to Cu(I) as conventional Sharpless catalyst. The proposed strategy allows a simple, rapid and scalable route to 1,2,3-triazoles sulfonamides derivatives **5** through *in-situ* ring-opening of saccharin system with primary amine. All compounds have been fully characterized by NMR, mass spectrometry and X-ray crystallography analysis. The catalyst has been prepared via a green Sol-Gel methodology and fully analyzed by X-ray Diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy and Scanning Electron Microscopy (SEM) coupled to Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (EDX), and Brunauer-Emmett-Teller (BET) method. The catalyst is easily recovered during the process and showed high recyclability.

Short Note

2-((3-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one1,1-dioxide

Ayoub El Mahmoudi ¹, Karim Chkirate ² , Hamza Tachallait ^{1,3} , Luc Van Meervelt ⁴  and Khalid Bougrin ^{1,3,*}

¹ Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, Rabat 10010, Morocco

² Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry URAC 21, Pharmacochimie Competence Center, Av. Ibn Battouta, BP 1014, Faculty of Sciences, Mohammed V University in Rabat, Rabat 10010, Morocco

³ Chemical & Biochemical Sciences Green-Process Engineering (CBS), Mohammed VI Polytechnic University, Lot 660, Hay Moulay Rachid, Ben Guerir 43150, Morocco

⁴ KU Leuven, Chemistry Department, Celestijnenlaan 200F Box 2404, 3001 Leuven, Belgium

* Correspondence: k.bougrin@um5r.ac.ma

Abstract: In this work, a novel compound *N*-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin has been synthesized. The molecular structure of the compound was determined using various spectroscopic techniques and confirmed by a single-crystal X-ray diffraction analysis. In the single crystal, C–H ... O hydrogen bonds between neighboring molecules form chains along the *a*-axis direction. Hirshfeld surface analysis indicates that the most important contributions to the crystal packing are from H ... H (35.7%), H ... O/O ... H (33.7%), and H ... C/C ... H (13%) interactions. The optimized structure calculated using density functional theory at the B3LYP/6–311 G(d,p) level is compared with the experimentally determined structure in the solid state. The calculated highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energy gap is 4.9266 eV.

Keywords: *N*-saccharin isoxazoline; X-ray single-crystal structure; ultrasound irradiation; hydrogen bond; Hirshfeld surface analysis; DFT calculation



Citation: El Mahmoudi, A.; Chkirate, K.; Tachallait, H.; Van Meervelt, L.; Bougrin, K. 2-((3-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-

Short Note

2-(*N*-allylsulfamoyl)-*N*-propylbenzamide

Ayoub El mahmoudi ¹, Karim Chkirate ² , Loubna Mokhi ¹, Joel T. Mague ³  and Khalid Bougrin ^{1,4,*}

¹ Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Faculty of Science, Mohammed V University in Rabat, Rabat 10010, Morocco; ayoub_elmahmoudi2@um5.ac.ma (A.E.m.); loubna.mokhi@um5r.ac.ma (L.M.)

² Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry URAC 21, Pharmacochimie Competence Center, Av. Ibn Battouta, B.P. 1014, Faculty of Sciences, Mohammed V University in Rabat, Rabat 10010, Morocco; k.chkirate@um5r.ac.ma

³ Department of Chemistry, Tulane University, New Orleans, LA 70118, USA; joelt@tulane.edu

⁴ Chemical & Biochemical Sciences Green-Process Engineering (CBS), Mohammed VI Polytechnic University, Lot 660, Hay Moulay Rachid, Ben Guerir 43150, Morocco

* Correspondence: k.bougrin@um5r.ac.ma

Abstract: In this work, a new compound, 2-(*N*-allylsulfamoyl)-*N*-propylbenzamide, has been synthesized via a tandem *one-pot* reaction under sonication. The rotational orientations of the allylsulfamoyl and the amide groups in the title molecule, C₁₃H₁₈N₂O₃S, are partly determined by an intramolecular N—H···O hydrogen bond. In the crystal, a layer structure is generated by N—H···O and C—H···O hydrogen bonds plus C—H···π (ring) interactions. A Hirshfeld surface analysis indicates that the most important contributions to crystal packing are from H···H (59.2%), H···O/O···H (23.5%), and H···C/C···H (14.6%) interactions. The optimized structure calculated using density functional theory at the B3LYP/6–311 G (d,p) level is compared with the experimentally determined structure in the solid state. The calculated highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energy gap is 5.3828 eV.

Keywords: crystal structure; DFT; secondary sulfonamide; hydrogen bond; Hirshfeld surface analysis; ultrasound cavitation



Citation: Elmahmoudi A., Chkirate

Short Note

2-((3-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one1,1-dioxide

Ayoub El Mahmoudi ¹, Karim Chkirate ², Hamza Tachallait ^{1,3}, Luc Van Meervelt ⁴ and Khalid Bougrin ^{1,3,*}

¹ Equipe de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, URAC23, Faculty of Science, B.P. 1014, Geophysics, Natural Patrimony and Green Chemistry (GEOPAC) Research Center, Mohammed V University in Rabat, Rabat 10010, Morocco

² Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry URAC 21, Pharmacochimie Competence Center, Av. Ibn Battouta, BP 1014, Faculty of Sciences, Mohammed V University in Rabat, Rabat 10010, Morocco

³ Chemical & Biochemical Sciences Green-Process Engineering (CBS), Mohammed VI Polytechnic University, Lot 660, Hay Moulay Rachid, Ben Guerir 43150, Morocco

⁴ KU Leuven, Chemistry Department, Celestijnenlaan 200F Box 2404, 3001 Leuven, Belgium

* Correspondence: k.bougrin@um5r.ac.ma

Abstract: In this work, a novel compound *N*-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazolin-5-yl)methylsaccharin has been synthesized. The molecular structure of the compound was determined using various spectroscopic techniques and confirmed by a single-crystal X-ray diffraction analysis. In the single crystal, C–H...O hydrogen bonds between neighboring molecules form chains along the *a*-axis direction. Hirshfeld surface analysis indicates that the most important contributions to the crystal packing are from H...H (35.7%), H...O/O...H (33.7%), and H...C/C...H (13%) interactions. The optimized structure calculated using density functional theory at the B3LYP/6–311 G(d,p) level is compared with the experimentally determined structure in the solid state. The calculated highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energy gap is 4.9266 eV.

Keywords: *N*-saccharin isoxazoline; X-ray single-crystal structure; ultrasound irradiation; hydrogen bond; Hirshfeld surface analysis; DFT calculation



Citation: El Mahmoudi, A.; Chkirate, K.; Tachallait, H.; Van Meervelt, L.; Bougrin, K. 2-((3-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-