



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN**



# THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**DOCTORAT**

Spécialité : Catalyse et Chimie Verte

Par :

**M. Ayyoub Selka**

Sur le thème

---

***Vers la Synthèse totale de nouveaux glycopeptides et analogues de la pristinamycine IIB à visée thérapeutique. Réduction verte du pinène.***

---

Soutenue publiquement le **24/09/2018** à Tlemcen devant le jury composé de :

<b>Prof. Boufeldja Tabti</b>	<b>Président</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Prof. Salima Besbes</b>	<b>Examinatrice</b>	<b>Université Oran 1</b>
<b>Prof. Mohamed Touaibia</b>	<b>Examinateur</b>	<b>Université de Moncton</b>
<b>Prof. Noureddine Choukchou-Braham</b>	<b>Examinateur</b>	<b>Université de Tlemcen</b>
<b>Dr. Gilles Hanquet</b>	<b>Co-Encadrant</b>	<b>Université de Strasbourg</b>
<b>Prof. Chewki Ziani-Cherif</b>	<b>Encadrant</b>	<b>Université de Tlemcen</b>

*Laboratoire de Catalyse et de Synthèse en Chimie Organique (LCSCO)  
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*



*Dédicaces :*

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ

## Remerciements

Une thèse n'est pas une fin en soi, mais un moment particulier dans la vie d'un étudiant. Il y aura un avant qui ne sera plus et un après à construire.

Au moment de franchir cette limite, je ne peux ne pas penser à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à cet effort et à toutes les mains tendues.

Ce travail a été réalisé au sein des laboratoires Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université de Tlemcen-Algérie, dirigé par le Professeur **Redouane BACHIR** ensuite par le Professeur **Noureddine CHOUKCHOU-BRAHAM**, le laboratoire synthèse et catalyse asymétrique (SynCat) (UMR 7509), université de Strasbourg-France, dirigé par la Professeur **FRANÇOISE COLOBERT**, le laboratoire de chimie médicinale, université de Moncton-Canada, dirigé par le Professeur **MOHAMED TOUAIBIA**.

Mes premiers remerciements vont à mon directeur de thèse le Professeur **CHEWKI ZIANI-CHERIF**. À qui j'exprime ma profonde gratitude pour m'avoir fait confiance, d'avoir accepté de me guider durant le master et la thèse de doctorat et de m'avoir fait découvrir des domaines et des sujets d'étude passionnants. Je le remercie pour ses conseils avisés, sa clairvoyance et le fait de m'avoir inculqué une philosophie de vie.

J'exprime ma profonde reconnaissance au Dr. **GILLES HANQUET** mon co-encadrant qui m'a fait profiter de son expérience et de ses critiques pertinentes tout au long de notre collaboration.

Je remercie très sincèrement Professeur **BOUFELDJA TABTI** de l'Université de Tlemcen qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ma thèse ainsi que le Professeurs **NOUREDDINE CHOUKCHOU-BRAHAM**, **BESBES SALIMA** et **MOHAMED**

**TOUAIBIA** qui ont accepté de se pencher sur le travail décrit dans ce manuscrit. C'est pour moi un très grand honneur de les avoir réunis autour de ce projet.

Je tiens à remercier plus particulièrement le Professeur **MOHAMED TOUAIBIA** qui m'a ouvert les portes de son laboratoire et qui m'a soutenu durant ma thèse allant jusqu'à m'intégrer dans plusieurs travaux en collaboration avec différents partenaires.

Mes remerciements vont aussi au Professeur **BACHIR MOSTEFA-KARA**, ce passionné de chimie organique pour son soutien, son enthousiasme et ses nombreux conseils.

Merci par ailleurs à **la faculté des sciences** de l'université de Tlemcen qui a financé mon stage d'un mois à l'université de Moncton ainsi qu'au **Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique** Algérien et au **CAMPUS France** qui ont financé mes deux passages à l'université de Strasbourg dans le cadre du projet Franco-Algérien (**PHC TASSILI 15MDU939**) à qui nous tenons à présenter nos remerciements les plus sincères.

Je n'oublie pas de remercier tous les membres du laboratoire qui, par leur gentillesse et leur disponibilité, ont rendu le quotidien de cette thèse agréable et chaleureux. Je voudrais à ce titre citer **DR DALILA CHOIKHI, DR SALIMA BENZERDJEB, DR GHANIA FEROUANI, DR FATIMA BELHADJ, DR MOHAMMED BENABDALLAH, DR ELKORSO SANAA, DR NAWEL AMAUR, DR BOUDJEMAA SOUHILA, DR ILHEM REKKAB, DR AHMED DALI, DR ABDELKADER HAKOUM, FATIHA NOUALI, SARA BEKRI, BRAHIM KHETTAR, YUCEF TOUATI, WAHIBA BENDEDDOUCHE, ASMA ZITOUNI ET ZERROUKI MUSTAFA** pour les bons moments qu'on a passés ensemble, leurs aides et leurs soutiens inconditionnels durant toutes les années de thèse.

Je souhaiterais aussi remercier **DR ANISSA BELKAID, PR. ABDELAZIZ NAIT AJJOU, YASMINA NECHADI, ALEXANDRE LEBLANC, PIERRE-PHILIPPE ROY, SÉBASTIEN BLANCHARD, GEORGES SEMEDO CABRAL ET SAMUEL POIRIER** pour leurs sympathies et leurs contributions au bon déroulement de mon stage à l'université de Moncton.

J'exprime également un grand Merci aux personnes que j'ai côtoyé durant mon passage à l'université de Strasbourg. À ce titre j'aimerais citer **DR. MARIE-CHARLOTTE BELHOMME, DR. LUCIE SCHIAVO, DR. SABINE CHOPPIN, DR. JOANNA WENCEL-DELORD, DR. FRÉDÉRIC LEROUX, DR. ARMEN PANOSSIAN, DR. DAMIEN HAZELARD, DR. PETER ŠRAMEL, DR. FRANCESCO SCORZELLI, DR. BRUNO COMMARE, DR. JAMES RAE, DR. ETIENNE SCHMITT, DR. FALLIA ARIBI, DR. PERCIA BEATRICE AROCKIAM, CHLOÉ BATISSE, MARIA FERNANDA CESPEDES, JOHANNA FREY, MAËVA PICHON, MOHD AABID, DAVID AUGROS, PAUL MASSÉ, THOMAS GUÉRIN, LUCAS GUILLEMARD, GASPARD HÉDOUIN, MATÚŠ HLAVÁČ, SOUFYAN JERHAOUI, JORDAN BERREUR, JULIEN BORTOLUZZI, THOMAS GUÉRIN ET JÉRÉMY SAITER** pour leurs soutiens, leurs conseils, leurs sympathies et bonnes humeurs qui m'ont aidé à oublier le fait d'être loin de chez moi.

Mes remerciements vont aussi à tout le staff technique représenté par **FATIMA ZAHRA MOKRI, SOFIANE NEGADI, NATALIE A. LEVESQUE, DR. EMERIC WASIELEWSKI, ARLETTE KLEIN, DIDIER BOETTGER ET MATTHIEU CHESSE** et ce pour leurs contributions à mon développement technique et leurs aides pour réaliser les analyses nécessaires pour achever ce travail.

Je remercie respectueusement **AMINA MESLI, WASSILA BENSABA, KARIMA BENCHABANE, BOUCHRA EL FAHSSI, VIRGINIE MAURIN ET SANDRINE KRAUTH** pour leur assistance dans toutes les démarches administratives.

Un énorme MERCI à mes parents adorés, ma sœur, mon frère et à tout le reste de la famille qui m'ont été d'un soutien indéfectible. C'est grâce à leur confiance et leurs encouragements que cette thèse a pu voir le jour. Je tiens également à remercier mes amis qui ont été toujours là à l'écoute et qui ont partagé avec moi des moments les plus beaux et les plus dure, tout particulièrement **ADIL, AHMED, ANIS, BRAHIM, FORZI, KAMEL, MOKHTAR, NASSER, RACHID, RIAD** et **YOUNES**.

# Sommaire :

<b>Liste des Abréviations</b>	<b>I</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>6</b>
<b>Chapitre I : Synthèse des Glycopeptides</b>	<b>9</b>
I. Introduction	10
II. L'activité antivirale	11
1. L'enveloppe virale	12
III. Différentes synthèses dans la littérature	12
IV. Synthèse de N-glycopeptides	13
V. Synthèse de O-glycopeptides	14
VI. Synthèse de S-glycopeptides	14
VII. Synthèse de C-glycopeptides	15
VIII. Stratégie et molécules cibles	17
IX. Synthèse du monomère à partir du glucose	19
1. Protection des hydroxyles	20
2. Synthèse de monomère à partir du glucose pentaacétylé	22
3. Protection sélective des hydroxyles	22
3.1. Protection de l'alcool primaire	22
3.2. Protection des alcools secondaires	23
4. Synthèse de monomère à partir du glucose protégé sélectivement	24
5. Synthèse de monomère à partir du glucose et une amine	25
5.1. Explication	25
X. Conclusion	26
XI. Références	27
<b>Chapitre II : Synthèse des analogues de la Pristinamycine II<sub>B</sub></b>	<b>31</b>
I. Introduction	32
II. Partie 1	32
1. L'activité antibactérienne	32
2. Mécanisme d'action	32
2.1. Inhibition de la synthèse d'acide nucléique	33

2.1.1.	L'ADN	33
2.1.2.	L'ARN	33
2.2.	Inhibition de la synthèse de parois cellulaires	34
2.3.	Inhibition de la synthèse de protéine	34
2.4.	Autres mécanismes	34
3.	La résistance antibactérienne	35
4.	Le développement de molécules antibactériennes	35
5.	Pristinamycine	36
5.1.	Biosynthèse de la pristinamycine	38
5.2.	Synthèse totale de la pristinamycine II <sub>B</sub>	38
5.3.	Dérivés semi synthétiques	46
6.	Présentation du sujet	49
III.	Partie 2	54
1.	Synthèse des $\alpha,\alpha$ -difluoro-dicétones 122 et 123	54
2.	L'oxydation des composés 133 et 134	57
3.	L'introduction du méthyle sur les composés 131 et 132	60
4.	Synthèse de l' $\alpha,\alpha$ difluoro-dicétone 124	65
5.	L'oxydation du composé 174	71
6.	Synthèse de la partie ouest	71
IV.	Conclusion	75
V.	Références	77
	<b>Chapitre III : Hydrogénation verte du Pinène</b>	<b>83</b>
I.	Introduction	84
II.	L'hydrogénation des oléfines	84
III.	Pinène	86
1.	L'hydrogénation du pinène	86
IV.	Présentation du sujet	88
V.	Résultats et discussion	88
1.	Hydrogénation du $\alpha$ -pinène à faible pression	89
2.	Hydrogénation du $\alpha$ -pinène à haute pression	89
3.	Hydrogénation du $\beta$ -pinène à faible pression	90

4. Hydrogénation du $\beta$ -pinène à haute pression	91
5. Hydrogénation du mélange $\alpha$ -pinène et $\beta$ -pinène	91
6. Étude sur la lixiviation du palladium	91
7. Étude cinétique	92
8. Effet du support	92
9. Effet de la température	93
10. Recyclage du catalyseur	93
11. Utilisation du pinane	95
VI. Conclusion et perspectives	96
VII. Références	97
<b>Conclusion générale</b>	<b>99</b>
<b>Production scientifique</b>	<b>101</b>
<b>Partie expérimentale</b>	<b>102</b>
<b>Annexe</b>	<b>134</b>
<b>Résumé</b>	<b>179</b>

## Liste des Abréviations :

(Boc) <sub>2</sub> O	Dicarbonate de Di-tert-butyle
(AcO) <sub>2</sub> O	Anhydride acétique
°C	Degré Celsius
µg	Micro gramme
µm	Micromètre
2D	En deux dimensions
Å	Ångström
ACN	Acétonitrile
AcOH	Acide acétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
aq.	Solution aqueuse
Ar	Aryle
ARN	Acide ribonucléique
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
atm	Atmosphère
Bn	Benzyle
Boc	Tert-butoxycarbonyle
Bop	Benzotriazol-1-yl-tris (diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Bu <sub>2</sub> OTf	Dibutylboron trifluorométhanesulfonate
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
CCM	Chromatographie sur couche mince
CoA	Co enzyme A
COSMO-RS	Conductor-like Screening model for Realistic Solvents (Anglais)
COSY	Spectrométrie de corrélation proton-proton
CSA	Acide camphorsulfonique
Cy	Cyclohexane
D	Dextrogyre
d.r	Rapport diastéréoisomérique
D <sub>2</sub> O	Eau deutériée

DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIC	N,N'-diisopropylcarbodiimide
DIPEA	N,N-diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppb	1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
DXR ou IspC	1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomérase
EDC.HCl	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDT	Éthanedithiol
ee	Excès énantiomérique
EEDQ	N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoline
<i>endo</i>	De la racine grecque signifiant en dedans
éq	Équivalent
Et	Éthyle
Et <sub>2</sub> O	Éther diéthylique
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine
EtOAc	Acétate d'éthyle
EtOH	Éthanol
<i>exo</i>	De la racine grecque signifiant en dehors
FabF	Fatty acid biosynthesis F (anglais)
FabH	Fatty acid biosynthesis H (anglais)
FabI	Fatty acid biosynthesis I (anglais)
Fmoc	Fluorénylméthoxycarbonyle
g	Gramme
GC/SM	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse
hr	Heure
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine

HMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure
HMPT	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
Hz	Hertz
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
ICP/SM	Inductive plasma couplé à un spectromètre de masse
Im	Imidazole
iPr	Iso-propyle
IR	Infra-rouge
J	Constante de couplage
Kcal	Kilocalorie
L	Lévogyre
LAH	Tétrahydruroaluminat de lithium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	Molaire (mol par litre)
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
mbar	Millibar
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
Met	Méthionine
MHz	Mégahertz
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
MPa	Mégapascal
NBS	N-bromo succinimide
<i>n</i> -Bu	Butyle
<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> N	Tributylamine
<i>n</i> -BuLi	N-butyllithium
NOESY	Spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire

NRPS	Non-ribosomal peptides synthetase (anglais)
OAc	Acétate
OTf	Triflate
P123	Poly(oxyde d'éthylène-b-oxyde de propylène-b-oxyde d'éthylène)
Pd/C	Palladium sur charbon
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(di benzylidèneacétone)dipalladium(0)
PET	Polyéthylène téréphtalate
Pf	Point de fusion
PFL	Pyruvate formate lyase
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
PKS	Polycétides-synthases
PMB	Éther de para-méthoxy benzyle
PPh <sub>3</sub>	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
PPTS	Pyridinium p-toluène sulfonât
Pro	Proline
Psi	Pound-force per square inch (anglais)
Pt/C	Platine sur charbon
PVA	Polyvinyle Alcool
PVC	Poly(chlorure de vinyle)
Py	Pyridine
Rf	Rapport frontal
RMN C <sup>13</sup>	Résonance magnétique nucléaire de l'isotope C13
RMN F <sup>19</sup>	Résonance magnétique nucléaire de l'isotope F19
RMN H <sup>1</sup>	Résonance magnétique nucléaire du proton
SPPS	Synthèse peptidique en phase solide
SpsB	Peptidase de signal bactérien de type 1
t.a	Température ambiante (entre 20 et 27 °C)
TBACN	Tetrabutylammonium cyanide
TBDPS	Tert-butyldiphénylsilyle

TBDPSCI	Tert-Butyl(chloro)diphénylsilane
TBS	Tert-butyldiméthylsilyle
TBSOTf	Tert-Butyldiméthylsilyl trifluorométhanesulfonate
t-BuOH	Tert-butanol
tBuOK	Tert-butylate de potassium
TESOTf	Triéthylsilyl trifluoro méthane sulfonâte
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TMSOTf	Triméthylsilyl trifluorométhane sulfonât
TOF	Turnover frequency (Anglais)
tr	Tour
TSMI	Iodure de triméthylsilyle
Zn(OTf) <sub>2</sub>	Zinc trifluorométhanesulfonate

# **Introduction générale**

## Introduction générale

---

La chimie et en particulier la synthèse organique est un domaine où les scientifiques s'inspirent de la nature dans l'optique de résoudre certains problèmes liés au bien-être de l'homme. Ce dernier fut, et restera toujours intéresser par la compréhension des différents phénomènes au déroulement de la vie, en allant du domaine visible à l'œil nu jusqu'au domaine microscopique et l'un des domaines qui explique le mieux le déroulement de la vie à l'échelle atomique est la chimie organique qui traite et qui explique au niveau moléculaire les divers mécanismes des différents organismes vivants.

La deuxième moitié du dernier siècle a été marquée par une effervescence dans le domaine thérapeutique à la suite de l'évolution connue en termes de connaissance des agents pathogènes, de leurs anatomies et par la suite leurs implications dans des différentes maladies qui touchent les espèces vivantes.

Avant cela, l'être humain utilisait des remèdes naturels sans connaître pour autant comment ces derniers agissaient sur les agents pathogènes. Aujourd'hui, les scientifiques peuvent identifier l'espèce naturelle active, l'espèce pathogène et dans la majorité des cas le mécanisme de sa désactivation. Cependant, il reste encore beaucoup de pathogènes qu'on ne peut pas éliminer ou traiter. Malgré cela, il y aura toujours des recherches dans le but de 'contenir' ces maladies souvent considérées incurables, et d'augmenter l'espérance de vie de l'être humain.

L'extraction des composés naturels de différentes sources telles que les plantes, les algues, les éponges marines et les microorganismes représentent une source d'inspiration aux chimistes tant en termes de structure architecturale, qu'en terme d'activité biologique. C'est pour cette cause que l'extraction et l'élucidation des structures des composés extraits est la première étape en matière de recherche et développement. Il s'en suit souvent l'étape de synthèse de ces molécules dans le but de produire une quantité nécessaire pour la réalisation de différents tests biologiques. Ensuite l'étude de la relation entre la structure et l'activité biologique apporte des idées sur le mode d'action de la molécule et l'amélioration de son activité biologique.

L'évolution dont on vient de parler fut et reste encore une des raisons primordiales des détériorations de l'environnement et que la planète terre est en train de subir, à l'instar du réchauffement climatique et la disparition de plusieurs espèces végétales et animales.

Ainsi, l'introduction de la protection de l'environnement comme critère de sélection dans le domaine chimique et surtout à l'échelle industrielle est primordial pour la préservation de notre planète.

Pour mettre plus de lumière sur ce sujet, cette thèse est divisée en trois chapitres différents :

- ❖ Le premier est dédié à la synthèse des nouveaux glycopeptides dans le but de les utiliser comme des agents antiviraux avec un nouveau mode d'action ; ces glycopeptides sont originaux puisqu'ils alternent un acide aminé et un sucre, et leur mode d'action est basé sur leur interaction avec l'enveloppe virale (capside) constituée principalement de glycoprotéines et glycopeptides, qui sont utilisés afin d'envelopper et protéger le virus.
- ❖ Dans le second chapitre, on s'intéresse à la synthèse des nouveaux analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>. Ce composé naturel a montré un potentiel comme antibiotique ; cependant, il présente quelques points faibles en termes de stabilité et efficacité qu'on propose de résoudre en élaborant de nouveaux analogues stables et efficaces avec un spectre d'activité élargi.
- ❖ Le troisième chapitre traite une ancienne réaction en chimie organique qui est l'hydrogénation catalytique. Cette réaction est bien connue des chimistes organiciens pour la réduction de composés saturés en composés hydrogénés. Nous avons étudié l'hydrogénation du pinène qui est un composé naturel extrait des déchets du bois. Plusieurs variantes de cette réaction ont été utilisées mais celle qui a vraiment apporté une valeur ajoutée à notre travail est celle sans solvant, contrairement à la méthode courante. L'autre point fort est l'utilisation du produit hydrogéné (pinane) comme bio-solvant dans l'extraction d'autres produits naturels.

**Chapitre I :**  
**Synthèse des Glycopeptides**

### I. Introduction :

La chimie et particulièrement la chimie organique s'intéresse de plus en plus à la synthèse de molécules naturelles et leurs isostères afin d'obtenir des composés intéressants d'un point de vue activité et efficacité. Les carbohydrates, appelés souvent glucides sont des molécules présentes dans de nombreux corps organiques naturels. La cellulose est l'exemple parfait de l'abondance des glucides dans la nature, ayant des structures à la fois accessibles et complexes, en possédant différents centres asymétriques intéressants. Les acides aminés à leur tour constituent une classe de molécules très présentes dans la nature, et sont importants de par leurs rôles divers dans la constitution et le fonctionnement de corps tels que les peptides, protéines, etc...

L'utilisation de ces composés comme matière première est toujours intéressante pour la synthèse des molécules à valeur ajoutée, tel que la combinaison de deux motifs primaires (glucide plus une amine) donne lieu à des composés appelés glycosamines (différent du glucosamine naturel) qui sont constitués d'un sucre ou plusieurs liés généralement à un acide aminé ou à des peptides (un polymère d'acides aminés) ; ces glycosamines sont présentes dans de nombreux composés naturels tels que le liquide *intra* et *extra* cellulaire, paroi cellulaire, les cellules membranaires et le sang.

Les glycosamines jouent un rôle très important puisqu'elles sont impliquées dans plusieurs processus biologiques et pathologiques. Les composés ayant des glycosamines se divisent en diverses classes, selon le type de l'amine liée au sucre, tels que les oligosaccharides, glycolipides, oligonucléosides et les glycopeptides qui sont notre cible[1].

Les glycopeptides sont des glucosamines ayant comme amine un acide aminé et plus fréquemment un peptide, ils se différencient par le type de liaison acide aminé-sucre. On retrouve ainsi les O-glycopeptides où la liaison est assurée par l'oxygène hémiacétalique du sucre avec la fonction acide de l'acide aminé, ou par substitution de l'alcool de certains acides aminés (sérine ou thréonine). On retrouve aussi les N-glycopeptides où la liaison covalente est assurée par l'azote de l'acide aminé au carbone hémiacétal. D'autres glycopeptides synthétiques existent tels que les S-glycopeptides et les C-glycopeptides

(Figure 1). La majorité des glycoprotéines qu'on peut trouver dans des corps naturels sont soit des O-(serines ou thréonines) soit des N-asparagines.

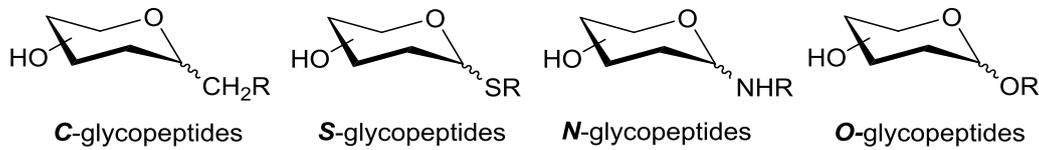


Figure 1 : Les différents types de liaisons des glycopeptides.

Ces dernières décennies, les glycopeptides ont démontré souvent leur importance dans le domaine d'activité biologique tel qu'antibiotique [2], anti-anémie [3], ou encore anticancéreux [4]. Les O- et N-glycopeptides ont un rôle important au niveau de la cellule où ils sont responsables de l'adhésion des bactéries et des virus sur la cellule et la communication inter-cellulaire [5-7]. Les glycoprotéines jouent souvent un rôle capital dans différents processus biologiques tels que la fertilisation, le développement neuronal, l'immuno- surveillance et les réponses inflammatoires. Les carbohydrates sont souvent utilisés par des agents pathogènes pour entrer et détourner le système immunologique.

### II. L'activité antivirale :

Depuis la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, des recherches émanant de différents scientifiques ont pu conclure à une nouvelle entité pathologique différente d'une bactérie connue jusqu'alors, qu'ils ont nommé virus [8-12].

Depuis, plus de 5000 types de virus ont été isolés et identifiés. Le virus est une entité biologique connue comme agent infectieux et pathogène qui peut se répliquer seulement à l'intérieur des cellules vivantes d'un organisme dont il utilise ces constituants pour se développer. Les virus peuvent infecter tous types d'organismes en utilisant une panoplie de stratégies pour surmonter les défenses naturelles des cellules animales, végétales et même bactériennes. Les virus sont classés selon leurs matériaux génétiques (ADN, ARN), mais aussi selon leur forme. Notons que les virus existent sous deux formes :

- Extracellulaires : dans cette forme, les virus sont vulnérables et infectieux, constitués au minimum d'un *acide nucléique* englobé dans une capsidie protéique.

- Intracellulaires : À l'intérieur de la cellule hôte, leurs répliquions dépend de la nature des cellules hôtes.

### 1. L'enveloppe virale :

De nombreux virus sont entourés d'une enveloppe (ou *péplos*) qui se forme au cours de la traversée des membranes cellulaires. L'enveloppe virale est la structure externe qui s'attache à la cellule hôte où elle est responsable de l'infection virale et de la résistance contre le système immunitaire. Cette enveloppe donne quelques avantages aux virus enveloppés par rapport à ceux composés d'une capsid uniquement, notamment, la protection vis-à-vis des enzymes ou des composés chimiques. Il donne aussi au virus une stabilité contre les influences extérieures comme les désinfectants utilisés couramment, donc cette enveloppe agit comme une clé d'accès au virus à la cellule qui est un environnement adéquat pour sa reproduction et l'invasion d'autres cellules.

L'année 1959 a marqué la naissance de l'utilisation des médicaments antiviraux, et depuis, plus de 50 médicaments antiviraux ont été utilisés mondialement, la moitié étant dédiée pour le traitement contre le sida [13]. Les molécules utilisées à ces fins se différencient par leurs masses moléculaires, ou l'on retrouve des molécules à faible masse tels que l'idoxuridine [14], Acyclovir [15], et bien d'autres. Les molécules à forte masse sont généralement des peptides, certains étant utilisés contre le HIV [16, 17], les hépatites [18], l'herpès simplex [19, 20], le virus de la grippe [21-23]. Récemment, des nanomolécules avec une terminaison glycosidique ont été utilisées comme inhibiteurs du virus Ebola [24].

### III. Différentes synthèses dans la littérature :

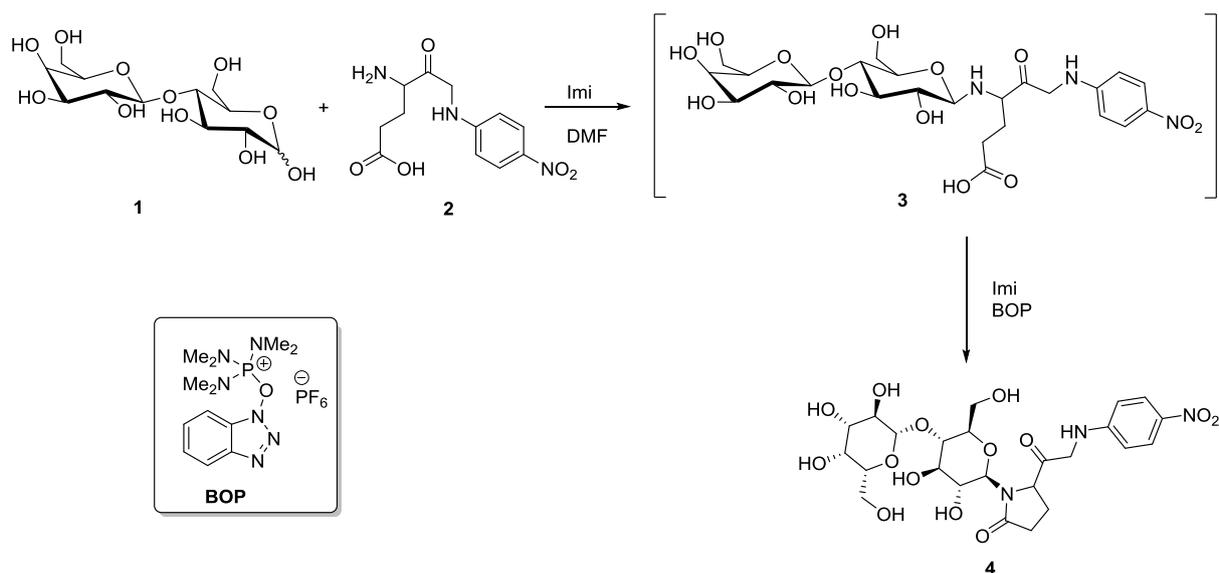
La grande émergence des glycopeptides a fait que le développement de synthèse de ces molécules ne cesse de donner un esprit de « challenge » aux chimistes organiciens pour une évolution dans ce domaine.

Développer une stratégie et une méthodologie pour la synthèse des glycopeptides ou encore des fragments précurseurs demandent une maîtrise de la synthèse des sucres et des acides aminés en même temps, et spécialement comment les lier ensemble.

À cet effet, plusieurs travaux ont été réalisés pour élaborer des synthèses à la fois efficaces et divergentes. Nous citerons **uniquement** quelques synthèses intéressantes de différents types de glycopeptides et des unités amino-sucre dans les trois dernières décennies.

### IV. Synthèse de N-glycopeptides :

Quétard et son équipe ont pu mettre au point une procédure de synthèse d'un glycopeptide à partir du lactose **1** et l' $\alpha$ -Glutamyl-*p*-nitroanilide **2** (**Schéma 1**). La molécule **3** instable, a été soumise sans purification à une amidification intramoléculaire en présence d'un excès d'imidazole et de BOP comme agent de couplage [25].



Thiem *et al.* ont élaboré une synthèse d'un N-glycopeptide simple à partir de la chitine ou son simple monomère (N-acétyl glucose) [26]. L'hydroxyle anomérique a été substitué par un azide en passant par le composé **5**. L'azide **6** est ensuite réduit en amine **7** puis soumis à un couplage avec l'acide aminé **8** en utilisant le EEDQ comme agent de couplage (**Schéma 2**). L'assistance du groupement N-acétyle en position 2 est primordiale pour les deux étapes de substitution qui donne une configuration  $\alpha$  pour la première substitution en passant par l'intermédiaire **5b** et  $\beta$  pour la deuxième à travers l'intermédiaire **5a**. La purification de ces composés a été réalisée par une chromatographie Bio-Gel P2.

## Synthèse des glycopeptides

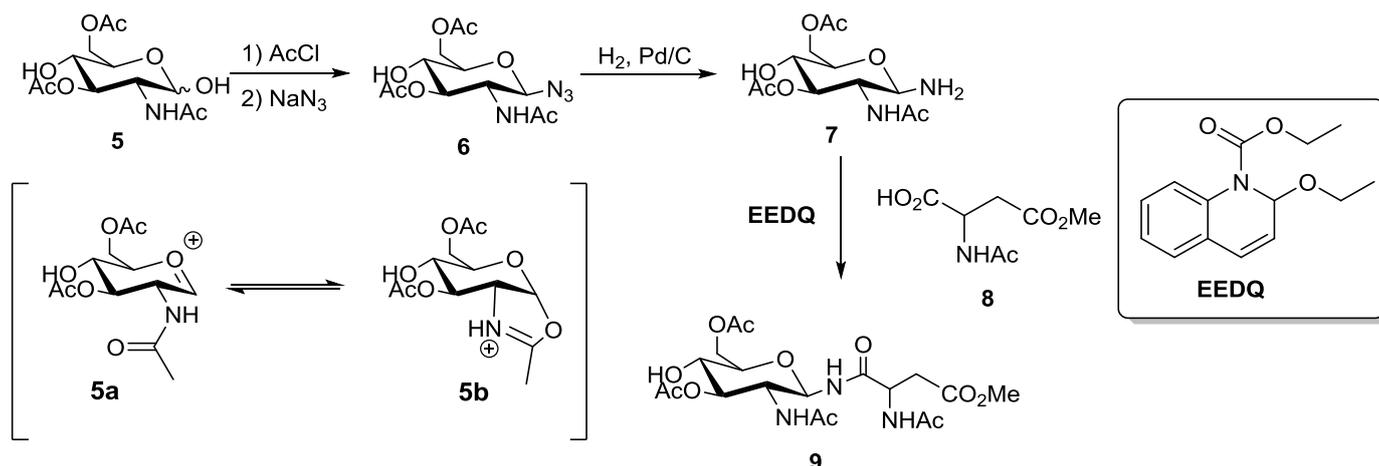


Schéma 2 : Synthèse du N-glycopeptide 9.

### V. Synthèse de O-glycopeptides :

Une série de glycosylations d'acides aminés a été réalisée par Salvador et son équipe mettant en évidence les O-glycopeptides de plusieurs sucres acétylés et d'acides aminés où leurs fonctions amines ont été préalablement protégées par un groupement Fmoc (Schéma 3). Cette glycosylation a été élaborée en présence d'acide de Lewis comme promoteur ( $\text{SnCl}_4$  ou  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ). Les molécules obtenues lors de ces réactions sont anomériquement pures et les rendements obtenus après purification sur HPLC sont très acceptables [27].

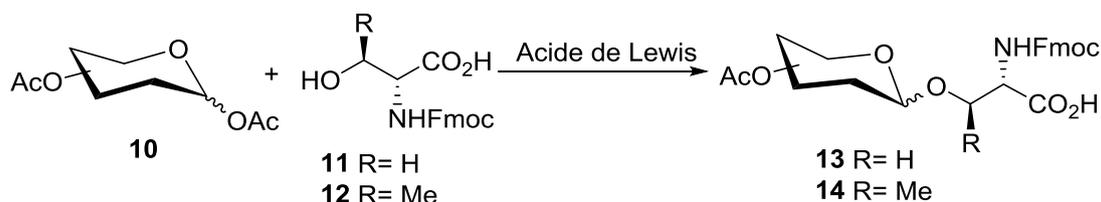


Schéma 3 : Synthèse du O-glycopeptide 13 et 14.

### VI. Synthèse de S-glycopeptides :

La préparation de blocs de S-glycopeptides a été réalisée par Wong et son équipe [28] à partir du composé 15. Initialement, le thioacétate a été converti en thiol 16 dans un milieu tampon (pH  $\approx$  7.5). Sans isolation, le produit a été soumis à une réaction de type  $\text{S}_\text{N}2$  sur le bromure 17, suivie d'une déprotection de l'amine et son engagement dans des couplages peptidiques pour conduire au composé 19 (Schéma 4).

## Synthèse des glycopeptides

La configuration de la position anomérique a été conservée durant ces réactions. La protection de la fonction amine de l'aniline doit être assurée par le Fmoc puisque la molécule sera engagée par la suite dans une synthèse en phase solide et afin d'éliminer la possibilité de sa déprotection, aussi le pH doit être maintenu à 7,5 et la réaction doit se faire à -78 °C.

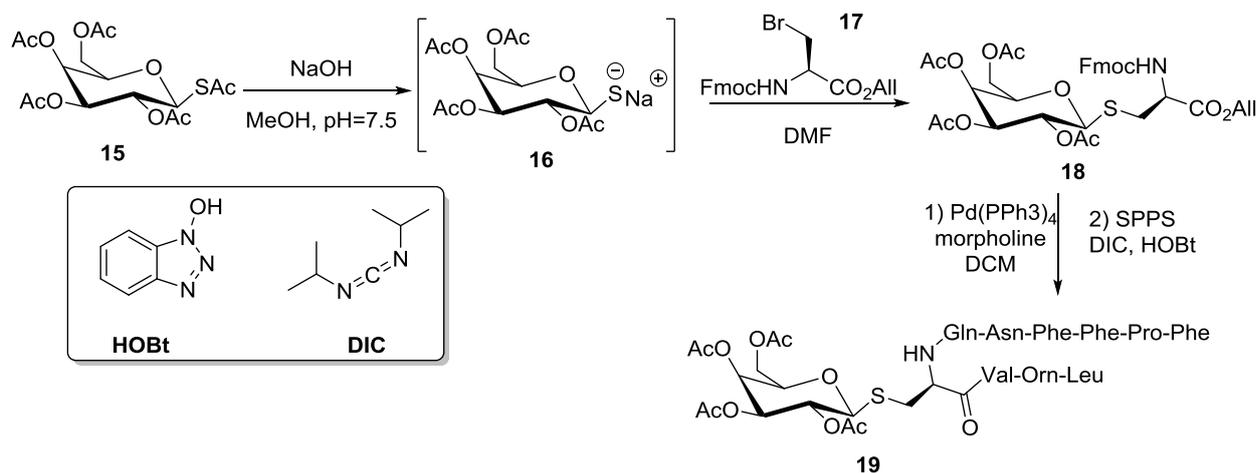


Schéma 4 : Synthèse du S-glycopeptide 19.

### VII. Synthèse de C-glycopeptides :

Une synthèse des C-glycopeptides a été développée par Kessler et son équipe utilisant une réaction radicalaire sur des bromo-sucres, des dérivés de la dihydroalanine, en utilisant aussi le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et l'AIBN comme initiateur de radicaux libres (Schéma 5). La réaction donne exclusivement une configuration  $\alpha$  de la position anomérique mais la configuration du centre asymétrique de l'acide aminé dépend de la nature des dérivés de l'alanine [29].

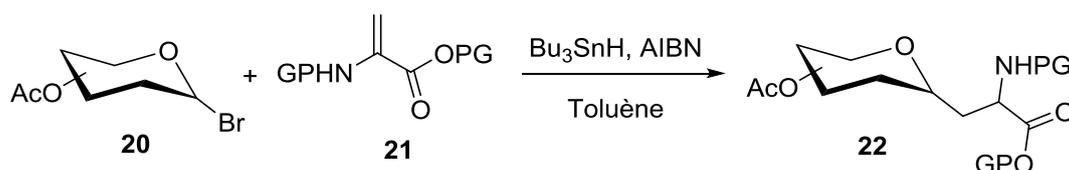
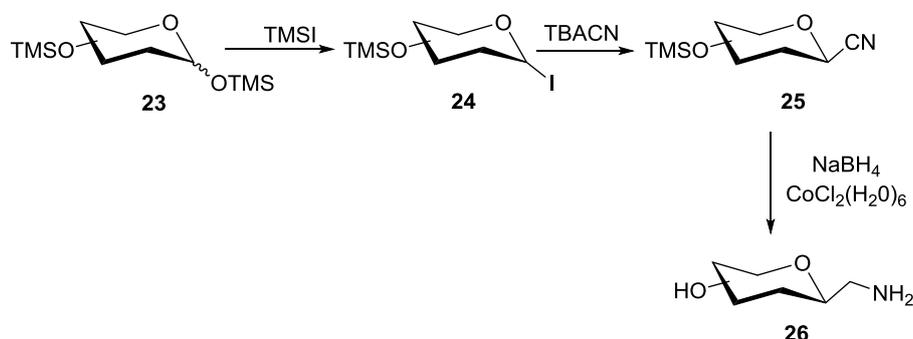


Schéma 5 : Synthèse du C-glycopeptide 20.

Bhat et son équipe ont rapporté une synthèse de C-glycopeptide en partant de plusieurs sucres mono- et di-saccharides (Schéma 6), ou toutes les fonctions hydroxyles ont préalablement été protégées en TMS [30]. L'alcool anomérique est alors substitué par l'iode en présence de TMSI. L'iodure 24 va ensuite subir une substitution par un cyanure en utilisant deux équivalents de TBACN. Par la suite les fonctions hydroxyles restantes sont

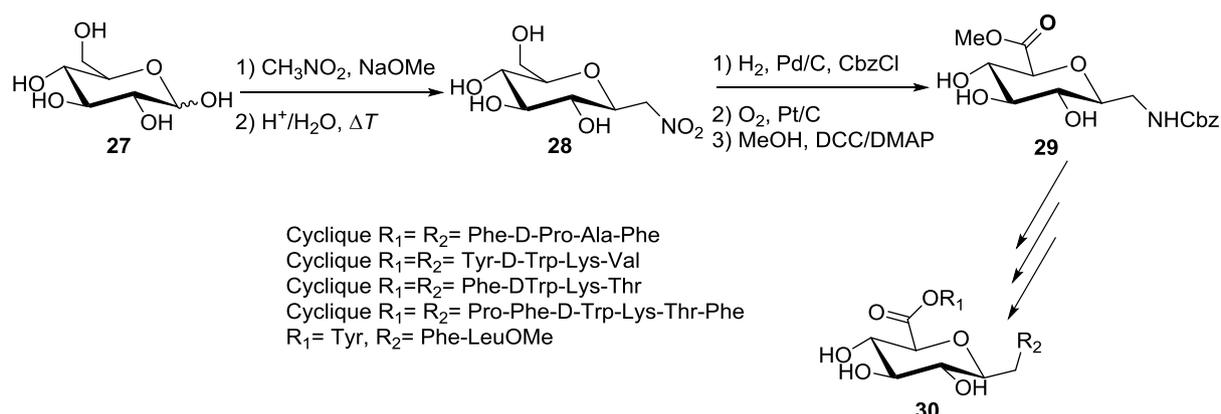
## Synthèse des glycopeptides

déprotégées et le cyanure est réduit en amine en présence de  $\text{NaBH}_4$  et une quantité catalytique de  $\text{CoCl}_2(\text{H}_2\text{O})_6$  dans un mélange de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  comme solvant. Le  $\beta$ -amino éthyle glucide **26** ainsi obtenu sera utilisé comme précurseur pour des synthèses de glycopeptides.



**Schéma 6** : Synthèse de Bhat du C-glycopeptide **26**.

Le travail de Von Roedern *et al.* [31] était le promoteur de notre idée de mettre un sucre entre deux peptides. À partir du *D*-glucose, le C-glycopeptide a été obtenu en utilisant le nitrométhane ; le groupement nitro a ensuite été réduit en amine qui a été protégée afin de réaliser une oxydation de l'alcool primaire en acide. Ce dernier sera ensuite protégé en ester en utilisant les conditions de Steglich, et enfin une étape de déprotection sélective sera réalisée pour faire le couplage peptidique. Les composés cycliques et acycliques ont été utilisés dans des tests biologiques, telle que l'inhibition de l'hormone de croissance.

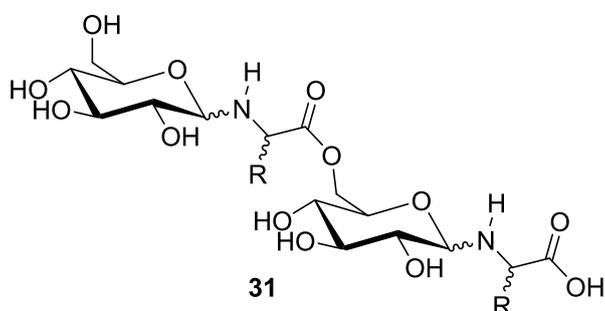


**Schéma 7** : Synthèse du C-glycopeptide **30**.

### VIII. Stratégie et molécules cibles :

Comme continuation du travail de master réalisé par Abidli [32], nous nous sommes intéressés à la synthèse des glycopeptides pour développer une molécule anti-virale en essayant de mimer la structure externe de l'enveloppe qui protège le virus.

Dans ce chapitre, nous allons détailler la stratégie de notre synthèse en discutant les différentes réactions réalisées au cours de la thèse. Notre idée principale était de synthétiser un glycopeptide de type N-glycopeptide en utilisant un sucre et un acide aminé. L'originalité de ce travail est d'avoir une molécule polymère de motifs sucre-acide aminé alternés, en jouant sur la réactivité des différents groupes hydroxyles du sucre (**Figure 2**).



**Figure 2** : N-glycopeptide cible.

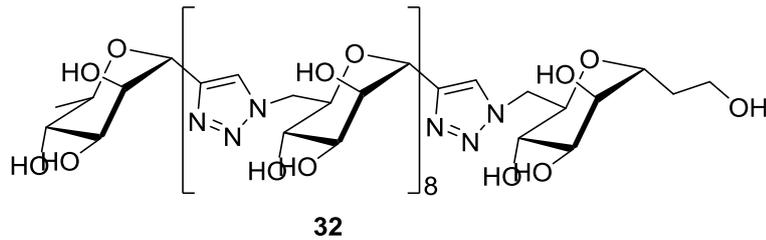
Le glucose est un sucre très connu dans le domaine biologique comme source d'énergie, présent dans de nombreux corps naturels. La présence de la fonction hémiacétal dans ce sucre le rend très intéressant d'un point de vue réactivité chimique, et la présence de centre stéréogène fixe en fait une source de chiralité de choix en synthèse asymétrique. L'abondance de cette matière première, son coût bas et sa reconnaissance dans tout système biologique représentent un avantage indéniable pour la synthèse à grande échelle.

Le glycopeptide qu'on cible ouvre une porte vers son utilisation dans des tests biologiques et spécialement comme une molécule antivirale où nous visons un mécanisme d'action basé sur l'interaction avec l'enveloppe virale, étant donné son rôle important dans l'évolution de l'infection par les virus.

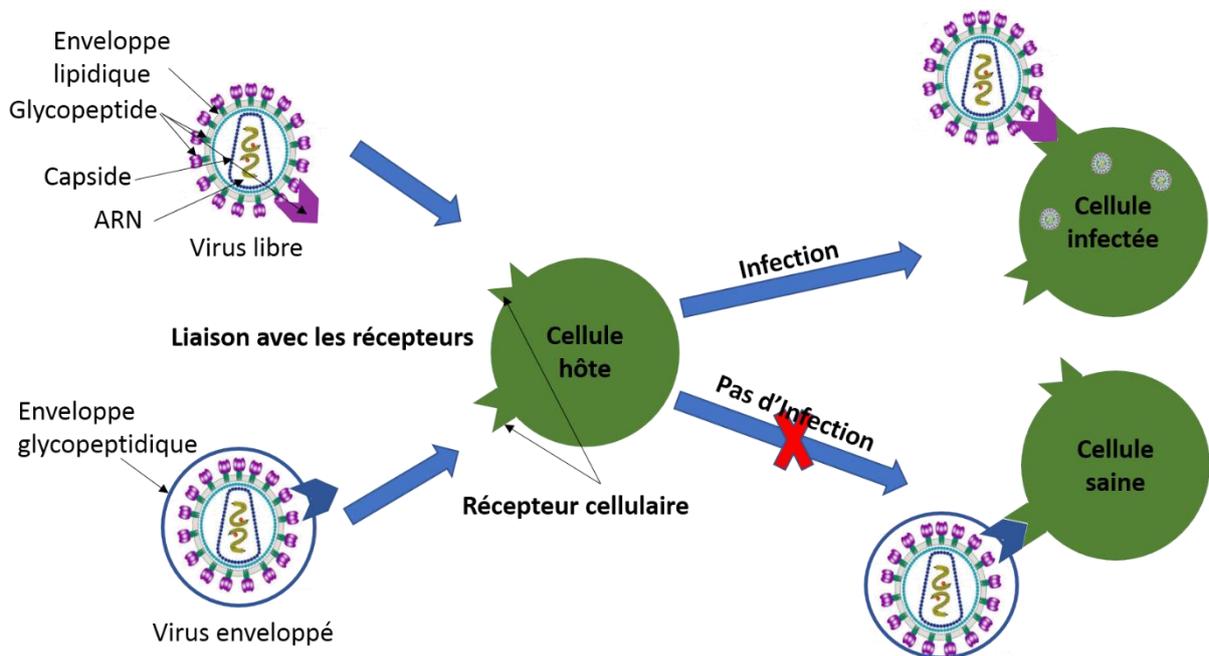
L'enveloppe virale est constituée d'une couche externe glyco-peptidique avec une terminaison glycosidique, capable de se lier de façon irréversible à d'autres glycopeptides fonctionnalisés qui jouent le rôle d'antagonistes. Nous nous baserons sur cette optique afin

de capter le virus en utilisant son enveloppe pour le rendre inactif en l'empêchant d'atteindre la cellule (**Figure 4**).

Les résultats encourageants en matière d'activité contre le *Mycobacterium tuberculosis* obtenu par Lo Conte *et al.* [33] qui ont synthétisé un polymère de C-glycopeptide qui alterne un cycle traizole et sucre ont conforté le fondement de notre hypothèse sur le potentiel de notre molécule cible en termes d'activité biologique (**Figure 3**).



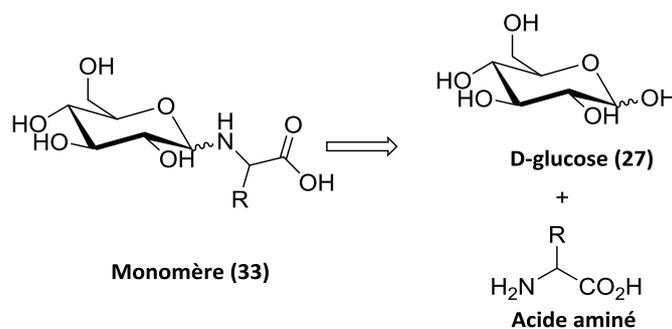
**Figure 3** : Polymère de C-glycopeptide **32** actif contre le *Mycobacterium tuberculosis*.



**Figure 4** : Le mécanisme d'infection de la cellule avec un virus libre et un virus enveloppé par des glycopeptides.

En se basant sur l'idée de synthétiser un N-glycopeptide original qui alterne uniquement sucre et acide aminé, nous avons conçu une approche synthétique basée en premier lieu sur le développement d'un monomère sucre-acide aminé. Nous avons choisi d'avoir le glucose comme sucre et d'essayer plusieurs acides aminés. Dans un premier temps, la méthionine a été choisie comme acide du fait de sa disponibilité dans notre laboratoire et son caractère hydrophobe apporté par l'hétéroatome.

Notre première étape est la synthèse du monomère acide-aminé sucre **33** qui serait obtenue par une réaction entre le D-glucose **27** et un acide-aminé. Dans notre approche, nous envisageons la prolongation de la chaîne par une estérification sélective avec l'alcool primaire du glucose (**Figure 5**).



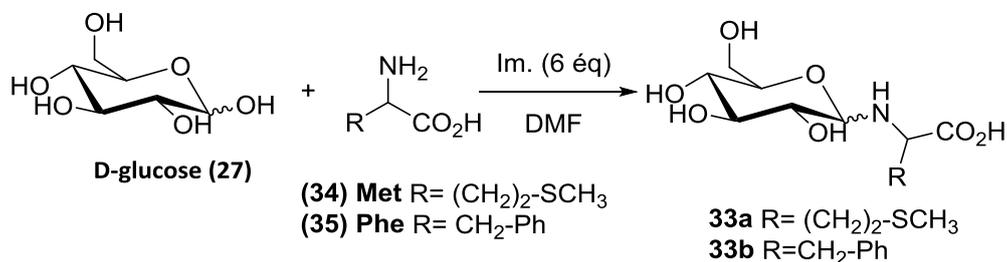
**Figure 5** : Approche Rétro-synthétique.

Dans un premier lieu, notre synthèse s'est basée sur un travail de *Quétard* et son équipe [25]. Leur travail cité plus haut consiste à faire le couplage d'acide-aminé et le sucre sans utilisation de groupement protecteur et dans des conditions douces.

### IX. Synthèse du monomère à partir du glucose :

La synthèse de monomère glucide-acide aminé a été élaborée à partir du (D)- glucose comme sucre avec toutes les fonctions alcool libres et deux équivalents de DL-méthionine comme acide-aminé, dans la DMF comme solvant afin d'avoir un mélange homogène et d'avoir aussi un milieu polaire qui facilitera la solubilité des réactifs. Dans un premier temps, nous avons utilisé deux équivalents d'imidazole comme base, puis quatre autres équivalents après avoir constaté un faible avancement de la réaction (**Schéma 8**). Cette réaction donne lieu à plusieurs produits polaires qu'on n'a pas pu séparer sur colonne de silice simple. Même après avoir traité la silice par de la triéthylamine, on a constaté une dégradation des

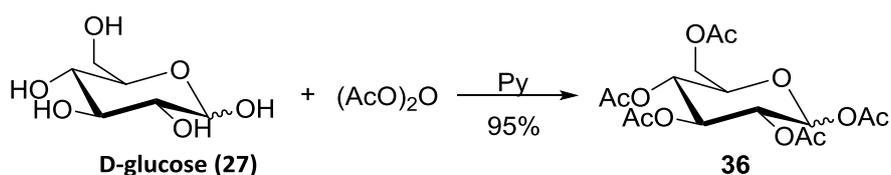
produits obtenus. Le remplacement de la méthionine par la phénylalanine n'a malheureusement pas amélioré les conditions, malgré la différence de polarité apportée par le phényle.



**Schéma 8 :** Synthèse des monomères N-glycopeptide **33a** et **33b**.

### 1. Protection des hydroxyles :

Après l'échec des réactions avec les fonctions alcool libres, nous avons pensé à les protéger dans l'optique de diminuer la polarité du produit final pour une extraction facile. La protection des alcools est très bien décrite et documentée dans plusieurs travaux dans le domaine de la chimie des sucres. Nous avons opté pour l'acétylation des alcools en présence de dix équivalents de pyridine et dix équivalents d'anhydride acétique à 0°C puis à température ambiante pendant une nuit. Le rendement de cette réaction est de 95%. Le problème de cette réaction est la formation des deux anomères, ainsi que la difficulté d'enlever les traces de pyridine du composé.



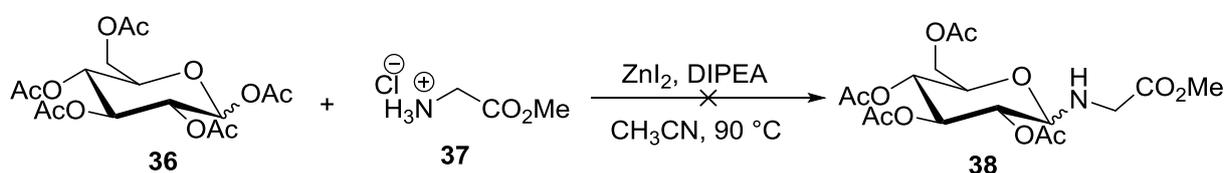
**Schéma 9 :** Synthèse D-glucose pentaacétate **36**.

Pour contourner ce problème, nous avons essayé de synthétiser chaque anomère séparément par une assistance métallique qui dirige la synthèse à un composé anomériquement pur. Contrairement aux conditions utilisant la pyridine comme base et tenant compte de la mutarotation du D-glucose (**Schéma 10**) qui est une compétition entre l'effet électronique (qui favorise la forme  $\alpha$ ) et l'effet stérique (qui favorise la forme  $\beta$ ), ce dernier l'emportant en solution à cause du phénomène de solvatation.



### 2. Synthèse de monomère à partir du glucose pentaacétylé :

Ayant obtenu les deux anomères séparément, nous les avons soumis chacun à son tour à une réaction de condensation en utilisant la glycine sous forme de sel de chlorure hydrate de l'ester méthyl glycine (**Schéma 13**). La réaction a été réalisée en présence d'iodure de zinc et la diisopropyléthylamine. Le choix s'est porté sur un acide de Lewis à base de zinc qui est connu pour son affinité à faire des complexes comme mentionné précédemment à l'exception du remplacement du chlore par un iode qui est plus réactif par rapport à son homologue. Malheureusement, le produit de départ n'a pas été consommé même après deux jours de réaction à température ambiante puis à reflux de l'acétonitrile.



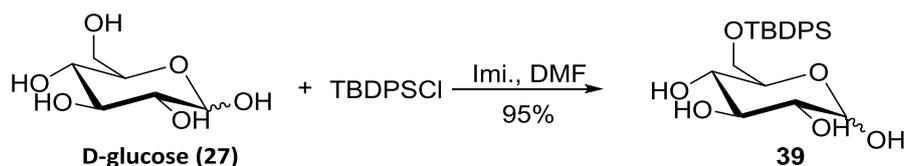
**Schéma 13** : Synthèse des monomères N-glycopeptide **38**.

### 3. Protection sélective des hydroxyles :

Un des problèmes majeurs auquel on a dû faire face, et qui a largement été à l'origine de l'échec de notre approche en cours, est la difficulté de suivi de la réaction, car les produits de départ sont quasi-indétectables sur plaques de CCM. De ce fait, on a dû revoir nos protections des fonctions hydroxyles du glucose, en faveur d'une sélectivité.

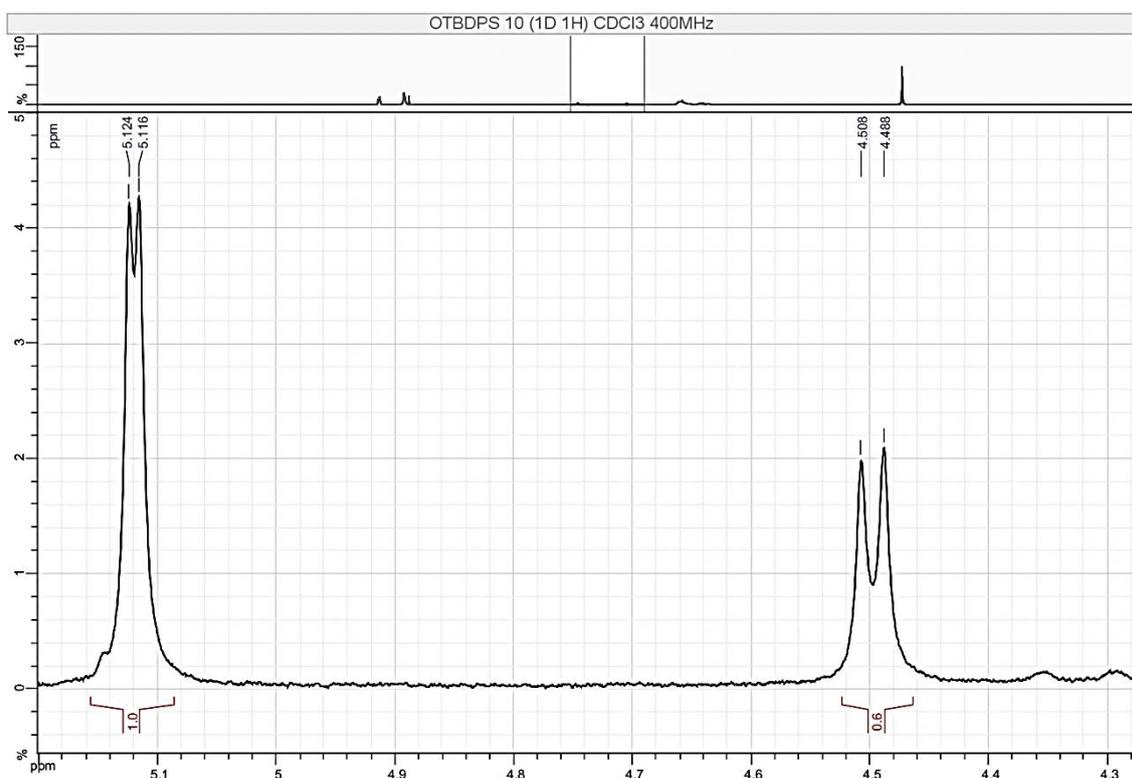
#### 3.1. Protection de l'alcool primaire :

Dans le but de diminuer la polarité tout en discriminant les alcools, nous avons pensé à protéger la fonction alcool primaire puis les alcools secondaires différemment. La protection des alcools avec des composés silylés est très convoitée dans le domaine de la chimie des sucres. Ainsi, notre choix s'est porté sur le chlorure de *tert*iobutyldiphénylsilyle (TBDPSCI) pour deux raisons : *primo*, c'est un groupement protecteur silylé très volumineux qui permet la protection sélective de l'alcool primaire sans toucher aux alcools secondaires, et *secondo*, il porte deux groupes phényles qui sont largement visibles par UV, et donc on peut mieux suivre la réaction par CCM. La protection a été réalisée en utilisant un léger excès de TBDPSCI et l'imidazole comme base dans la DMF (**Schéma 14**).



**Schéma 14** : Protection de l'alcool primaire du D-glucose.

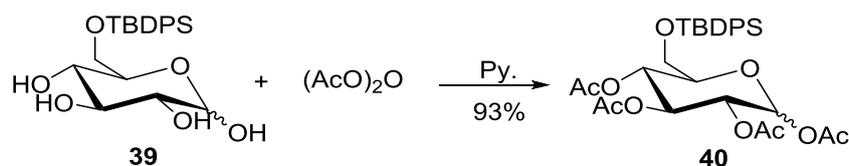
Après 4 heures de réaction, le produit a été isolé et purifié par colonne chromatographique sur silice, ce qui nous a permis de déterminer un taux global de transformation de 95%. Il est à noter cependant que les deux anomères ont été obtenus avec un rapport 0,6:1 en  $\alpha$  :  $\beta$  suivant l'analyse RMN  $H^1$  qui montre clairement deux doublets : un à 4,50 ppm avec un  $J=7,7$  Hz pour l'anomère  $\alpha$ , et un à 5,12 ppm avec un  $J=3,3$  Hz pour l'anomère  $\beta$  (**Figure 6**).



**Figure 6** : RMN du composé **39** (déplacement du proton anomérique).

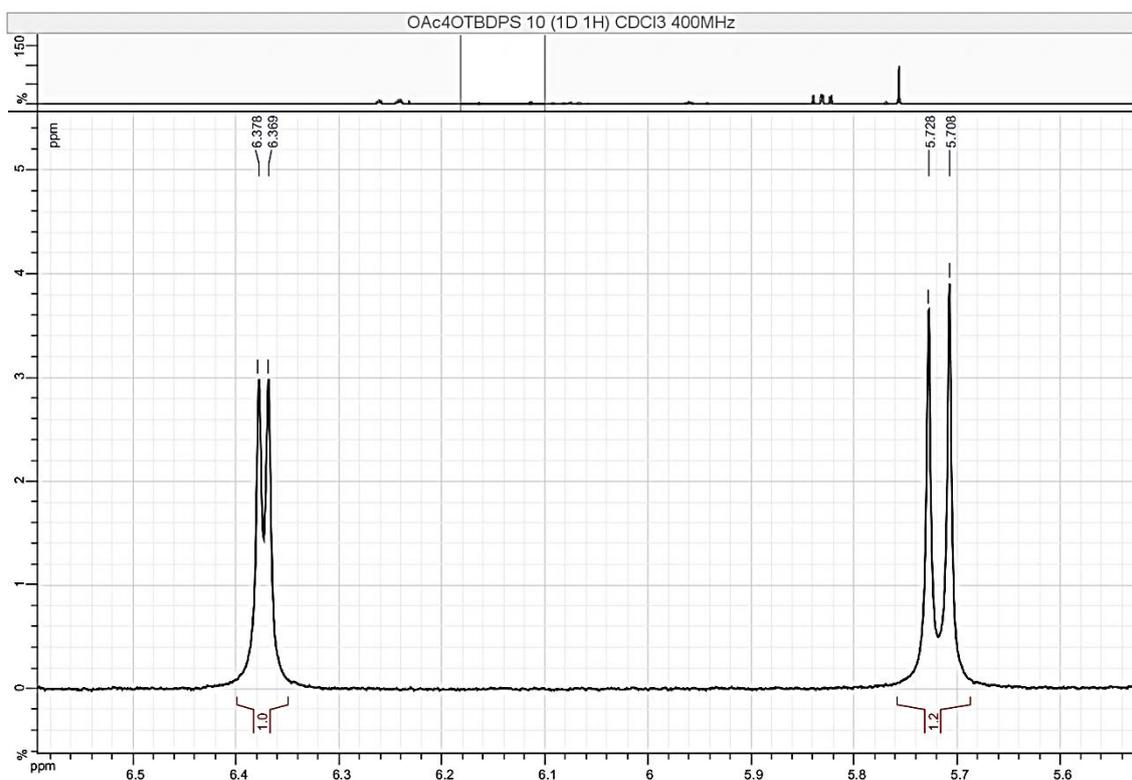
### 3.2. Protection des alcools secondaires :

Le mélange des deux anomères obtenus lors de la réaction précédente a été soumis à la protection des fonctions restantes. En présence d'un large excès de pyridine et d'anhydride acétique, le produit escompté a été obtenu avec un rendement de 93% (**Schéma 15**).



**Schéma 15** : Protection des alcools secondaires et l'alcool anomérique du D-glucose.

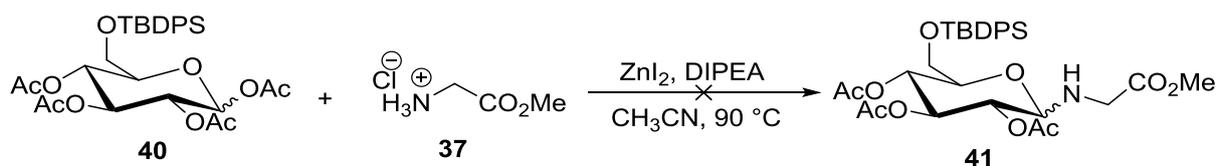
L'analyse RMN  $^1\text{H}$  a montré de nouveau la présence des deux anomères avec un enrichissement considérable en anomère  $\alpha$  (1,2 : 1 en  $\alpha$  :  $\beta$ ). On constate aussi que les deux doublets ont été déplacé à 6,37 ppm avec un  $J = 3,7$  Hz pour l'anomère  $\beta$  et 5,72 ppm avec un  $J = 8,0$  Hz pour l'anomère  $\alpha$  (**Figure 7**).



**Figure 7** : RMN du composé **40** (déplacement du proton anomérique).

#### 4. Synthèse de monomère à partir du glucose protégé sélectivement :

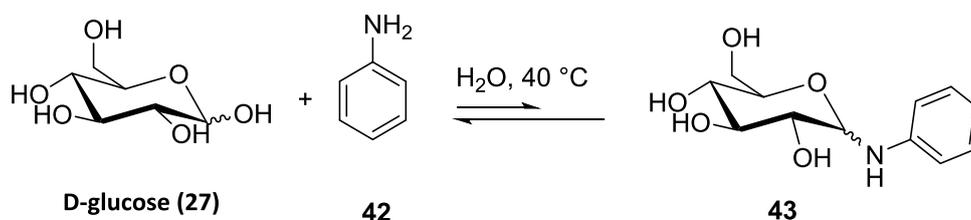
Le produit obtenu **40** a été utilisé pour la synthèse du monomère en utilisant la même procédure décrite plus haut, pour le glucose pentaacétylé. Néanmoins, le résultat reste le même et le monomère escompté n'a pas pu être obtenu (**Schéma 16**).



**Schéma 16** : Synthèse des monomères N-glycopeptide **41**.

### 5. Synthèse de monomère à partir du glucose et une amine :

En voulant comprendre pourquoi cette série de synthèses de monomère sucre-acide aminé n'a pas pu avoir lieu après même avoir protégé les fonctions alcools, nous avons essayé une réaction entre le glucose et l'aniline, cette dernière ayant juste une fonction à la fois (fonction amine). Pour cela, nous nous sommes inspiré du travail de Bridiau [34]. En suivant l'évolution de cette réaction sur plaque CCM, nous avons constaté un équilibre entre le produit formé et les produits de départ (**Schéma 17**).

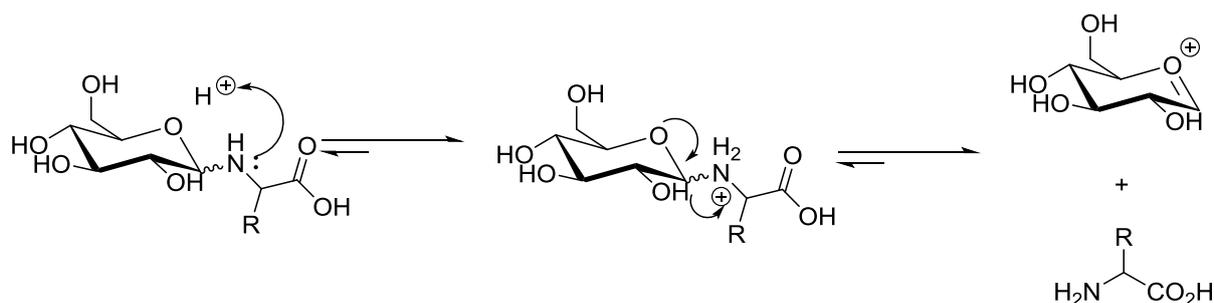


**Schéma 17** : Réaction Test entre le *D*-glucose et l'aniline.

Afin d'avoir une meilleure explication de cet équilibre, nous avons fait une recherche bibliographique qui nous a amené à mettre en cause la liaison azote-carbone anomérique qui est une liaison fragile.

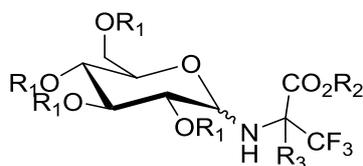
#### 5.1. Explication :

Les carbones anomériques des sucres sont des carbones spécifiques et leur rôle est très important dans la stabilité des glycopeptides ; ces carbones sont liés avec deux oxygènes à la fois et il se trouve généralement en équilibre entre plusieurs formes. Le remplacement d'un oxygène par un azote, qui est un atome moins électronégatif, dans le cas des N-glycopeptides rend la liaison azote-carbone anomérique plus sensible et la rupture sera plus facile car le doublet libre de l'azote est plus basique que ceux de l'oxygène ; de ce fait n'importe quel hydrogène acide ou peu acide peut être capté par l'azote et la rupture se fera facilement comme le montre le schéma suivant.



**Schémas 18** : Mécanisme de la rupture de la liaison amino-sucre.

Afin de contourner ce problème, certains travaux décrits dans la littérature à l'instar de **Quétyard** et son équipe utilise l'amine secondaire pour des réactions *in situ* car l'isolement de ce type de molécules à un effet sur le rendement de la réaction et l'utilisation de la molécule *in situ* déplacera l'équilibre vers la consommation du sucre et de l'amine selon le principe de **Lechâtelier** [25]. D'autres travaux utilisent des groupements attracteurs tels qu'un carbonyle [35] ou même un trifluorométhyle [36] dans l'objectif de diminuer la disponibilité du doublet libre de l'azote et de stabiliser la liaison azote-carbone anomérique.



**Figure 8** : Les différents types de liaisons dans les glycopeptides.

### X. Conclusion :

Tous les efforts fournis dans l'objectif de synthétiser des N-glycopeptides se sont soldés par des échecs soit dans l'étape de synthèse en tenant compte de la stabilité du produit formé lors de la réaction, soit lors de l'étape de purification des composés obtenus qui sont des produits sensibles à l'humidité et à la nature de la méthode de séparation et de purification. De ce fait, la synthèse des N-glycopeptides a été mise en instance afin de trouver une solution à ces problèmes. Parmi ces solutions, une serait de stabiliser la liaison carbone anomérique-azote en introduisant un carbone entre eux et avoir dans ce cas un C-glycopeptide, ce qui représente des composés plus stables que les N-glycopeptides en tenant compte de la polarité de la liaison. Ce type de travaux demeure dans nos perspectives futures.

### XI. Références :

- [1] N. Chen, J. Xie, Synthesis of O-Amino Sugars and Nucleosides, *Molecules*, 23 (2018) 641.
- [2] D. Kahne, C. Leimkuhler, W. Lu, C. Walsh, Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics, *Chemical reviews*, 105 (2005) 425-448.
- [3] B. Wu, J. Chen, J.D. Warren, G. Chen, Z. Hua, S.J. Danishefsky, Building Complex Glycopeptides: Development of a Cysteine-Free Native Chemical Ligation Protocol, *Angewandte Chemie International Edition*, 45 (2006) 4116-4125.
- [4] S.L. Rawe, V. Zaric, K.M. O'Boyle, P.V. Murphy, N-Glycosyl-thiophene-2-carboxamides: Effects on endothelial cell growth in the presence and absence of bFGF—A significant increase in potency using per-O-acetylated sugar analogues, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16 (2006) 1316-1319.
- [5] R.A. Dwek, Glycobiology: toward understanding the function of sugars, *Chemical reviews*, 96 (1996) 683-720.
- [6] Y.C. Lee, R.T. Lee, Carbohydrate-protein interactions: basis of glycobiology, *Accounts of chemical research*, 28 (1995) 321-327.
- [7] A. Varki, Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct, *Glycobiology*, 3 (1993) 97-130.
- [8] D. Ivanovsky, Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze, *Bulletin Scientifique-Académie Impériale des Sciences de Saint-Petersbourg-Nouvelle Serie III (in German & Russian) (St. Petersburg)* 35 (1892) 67--70.
- [9] D. Ivanovsky, Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze, *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, 13 (1903) 1-41.
- [10] Traduit en anglais dans *Phytopathological classics* (St. Paul, Minnesota: American Phytopathological Society), 7 (1942) 27--30.
- [11] M.W. Beijerinck, Über ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter, *Verhandelingen der Koninklyke akademie van Wettenschappen te Amsterdam*, 65 (1898) 1-22.
- [12] Traduit en anglais dans *Phytopathological classics* (St. Paul, Minnesota: American Phytopathological Society), 7 (1942 ) 33-52.
- [13] E. Clercq, Highlights in the discovery of antiviral drugs: a personal retrospective, *J Med Chem*, 53 (2010) 1438-1450.

- [14]** W.H. Prusoff, Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analog of thymidine, *Biochimica et biophysica acta*, 32 (1959) 295-296.
- [15]** G.B. Elion, P.A. Furman, J.A. Fyfe, P. De Miranda, L. Beauchamp, H.J. Schaeffer, Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74 (1977) 5716-5720.
- [16]** N. Lee, E. Walker, L. Egerer, B.A. Bunnell, D. Mondal, D. von Laer, S.E. Braun, The therapeutic potential of secreted antiviral entry inhibitor (SAVE) peptides expressed by transduced MSCs to block HIV infection, *MOLECULAR THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA*, 2014, pp. S183-S183.
- [17]** P. Ingallinella, E. Bianchi, N.A. Ladwa, Y.-J. Wang, R. Hrin, M. Veneziano, F. Bonelli, T.J. Ketas, J.P. Moore, M.D. Miller, Addition of a cholesterol group to an HIV-1 peptide fusion inhibitor dramatically increases its antiviral potency, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (2009) 5801-5806.
- [18]** K.i. Abe, A. Nozaki, K. Tamura, M. Ikeda, K. Naka, H. Dansako, H.o. Hoshino, K. Tanaka, N. Kato, Tandem Repeats of Lactoferrin-Derived Anti-Hepatitis C Virus Peptide Enhance Antiviral Activity in Cultured Human Hepatocytes, *Microbiology and immunology*, 51 (2007) 117-125.
- [19]** H. Jenssen, Anti herpes simplex virus activity of lactoferrin/lactoferricin—an example of antiviral activity of antimicrobial protein/peptide, *Cellular and molecular life sciences*, 62 (2005) 3002-3013.
- [20]** D. Jaishankar, A.M. Yakoub, A. Bogdanov, T. Valyi-Nagy, D. Shukla, Characterization of a proteolytically stable D-peptide that suppresses herpes simplex virus 1 infection: implications for the development of entry-based antiviral therapy, *Journal of virology*, 89 (2015) 1932-1938.
- [21]** F. Albericio, H.G. Kruger, Therapeutic peptides, *Future*, 4 (2012) 1527-1531.
- [22]** T. Liu, R. She, K. Wang, H. Bao, Y. Zhang, D. Luo, Y. Hu, Y. Ding, D. Wang, K. Peng, Effects of rabbit sacculus rotundus antimicrobial peptides on the intestinal mucosal immunity in chickens, *Poultry science*, 87 (2008) 250-254.
- [23]** S. Skalickova, Z. Heger, L. Krejcova, V. Pekarik, K. Bastl, J. Janda, F. Kostolansky, E. Vareckova, O. Zitka, V. Adam, Perspective of use of antiviral peptides against influenza virus, *Viruses*, 7 (2015) 5428-5442.

- [24] B.M. Illescas, J. Rojo, R. Delgado, N. Martín, Multivalent Glycosylated Nanostructures To Inhibit Ebola Virus Infection, *Journal of the American Chemical Society*, 139 (2017) 6018-6025.
- [25] C. Quétard, S. Bourgerie, N. Normand-Sdiqui, R. Mayer, G. Strecker, P. Midoux, A.-C. Roche, M. Monsigny, Novel glycosynthons for glycoconjugate preparation: oligosaccharylpyroglutamylanilide derivatives, *Bioconjugate chemistry*, 9 (1998) 268-276.
- [26] J. Thiem, T. Wiemann, Combined Chemoenzymatic Synthesis of N-Glycoprotein Building Blocks, *Angewandte Chemie International Edition*, 29 (1990) 80-82.
- [27] L.A. Salvador, M. Elofsson, J. Kihlberg, Preparation of building blocks for glycopeptide synthesis by glycosylation of Fmoc amino acids having unprotected carboxyl groups, *Tetrahedron*, 51 (1995) 5643-5656.
- [28] D.A. Thayer, H.N. Yu, M.C. Galan, C.H. Wong, A General Strategy toward S-Linked Glycopeptides, *Angewandte Chemie International Edition*, 44 (2005) 4596-4599.
- [29] H. Kessler, V. Wittmann, M. Köck, M. Kottenhahn, Synthesis of C-Glycopeptides via Free Radical Addition of Glycosyl Bromides to Dehydroalanine Derivatives, *Angewandte Chemie International Edition*, 31 (1992) 902-904.
- [30] A.S. Bhat, J. Gervay-Hague, Efficient syntheses of  $\beta$ -cyanosugars using glycosyl iodides derived from per-O-silylated mono- and disaccharides, *Organic letters*, 3 (2001) 2081-2084.
- [31] E.G. von Roedern, H. Kessler, A sugar amino acid as a novel peptidomimetic, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33 (1994) 687-689.
- [32] A. ABIDLI, Nouveau linker à base de D-glucose pour la synthèse organique en phase solide (SOPS), et l'application à la synthèse d'un antivirus général ciblant les plasmides cellulaires, 2013.
- [33] M.L. Conte, A. Chambery, A. Marra, A. Dondoni, Studies toward the Synthesis of Inhibitors of Mycobacterium Tuberculosis Cell-Wall Biosynthesis: The Assembly of Triazole-Linked 1, 6- $\alpha$ -D-Oligomannosides via Click CuAAC, *Synlett*, 2009 (2009) 2679-2681.
- [34] N. Bridiau, M. Benmansour, M.D. Legoy, T. Maugard, One-pot stereoselective synthesis of  $\beta$ -N-aryl-glycosides by N-glycosylation of aromatic amines: application to the synthesis of tumor-associated carbohydrate antigen building blocks, *Tetrahedron*, 63 (2007) 4178-4183.
- [35] Z. Györgydeák, Z. Hadady, N. Felföldi, A. Krakomperger, V. Nagy, M. Tóth, A. Brunyánszki, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, Synthesis of N-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)- and N-(2-

acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl) amides as inhibitors of glycogen phosphorylase, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12 (2004) 4861-4870.

**[36]** A. Fleury, Synthèse de c-glycosides et daminoacides glycosyles trifluoromethyles, Cergy-Pontoise, 2011.

**Chapitre II :**  
**Synthèse des**  
**analogues de la**  
**Pristinamycine II<sub>B</sub>**

### I. Introduction :

L'activité biologique est un aspect très intéressant et important lors de la conception et la synthèse de molécules destinées à la chimie médicinale. Ces activités sont divisées en plusieurs catégories, classées d'après leurs actions contre les espèces pathogènes ou autres. L'activité antibiotique est une action qu'exerce une molécule ou un ensemble de molécules contre les bactéries par différents mécanismes, soit en stoppant leurs évolutions, effet dit bactériostatique, ou en les tuant, effet dit bactéricide.

Malheureusement, l'activité antibactérienne intéresse de moins en moins les chimistes thérapeutes dans les pays développés,[1] mais de plus en plus les biologistes. Cependant, la tendance de l'isolation de nouvelles molécules à activité antibactérienne est devenue d'actualité, ou encore la conception de nouveaux composés chimiquement simples dans l'optique de les tester en tant que molécules antibactériennes.

### II. Partie 1 :

#### 1. L'activité antibactérienne :

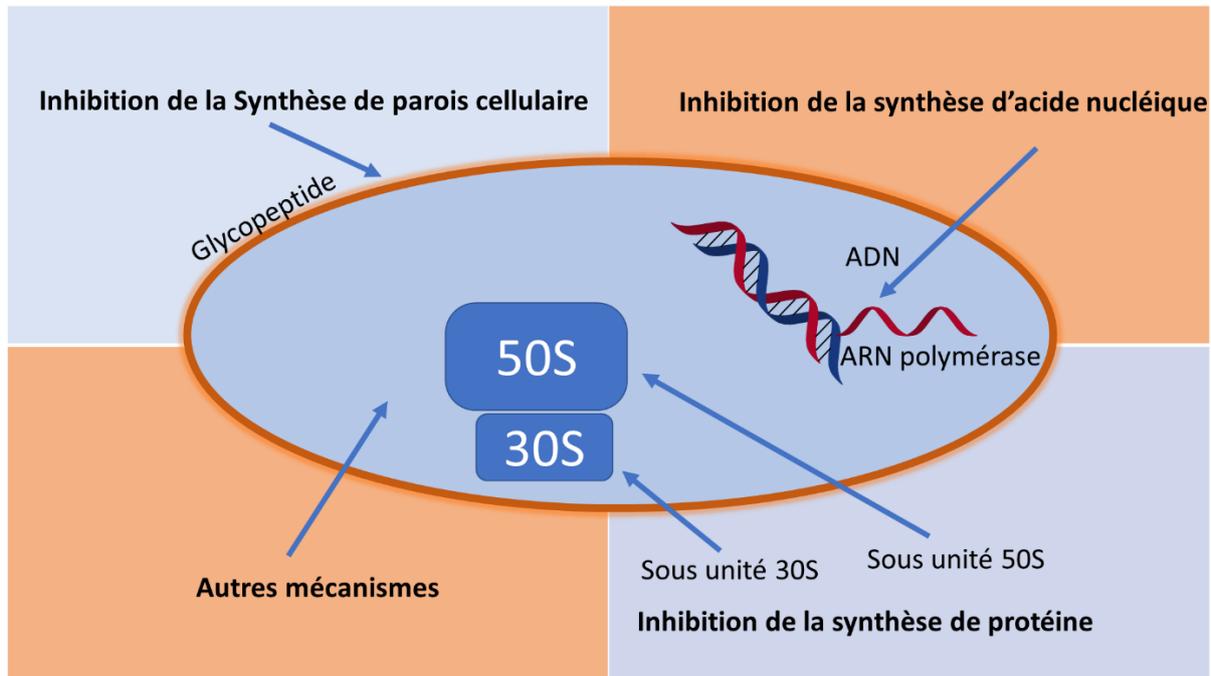
Les bactéries pathogènes sont à l'origine de l'une des causes d'infection les plus fréquentes chez toutes les espèces vivantes. L'être humain est très touché par ces infections, et en particulier dans le milieu hospitalier où elles sont la cause principale de mortalité [2-4]. Ces 60 dernières années ont été témoin d'une recherche et développement intensif de nouveaux antibiotiques, surtout dans les années 80', en raison d'un phénomène qui a pris de plus en plus d'ampleur : *la résistance antibactérienne* [5].

#### 2. Mécanisme d'action :

Les bactéries étant des microorganismes vivants, leur inhibition se fait généralement par des processus biochimiques impliquant différents groupements chimiques fonctionnels de la molécule antibiotique avec différentes parties de la bactérie. Les composés principaux de la bactérie tels que la paroi cellulaire, le ribosome, l'ADN et l'ARN sont les constituants responsables de l'interaction physique avec l'antibiotique qui induit l'activité antibiotique (**Figure 9**). On peut distinguer deux modes d'action distincts ; le premier est appelé bactériostatique, qui consiste à inhiber la multiplication de la bactérie, le second étant dit bactéricide, car il va détruire la bactérie.

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

Dans le premier type, les molécules se lient de façon réversible ou irréversible avec des protéines qui composent la cellule de la bactérie, tel que le ribosome et les enzymes régissent sur l'ARN. Le deuxième est le cas où les molécules s'attaquent aux parois de la cellule de la bactérie [6]. Il est à noter que ces types de mécanisme et d'autres dépendent principalement du type de la bactérie tout comme la structure de la molécule antibiotique.



**Figure 9** : Mécanisme d'action des antibiotiques.

### 2.1. Inhibition de la synthèse d'acide nucléique :

#### 2.1.1. L'ADN :

La synthèse de l'ADN dans la cellule requiert une modulation chromosomiale catalysée par les topoisomérases pour faire la rupture et la jonction des brins. Certains antibiotiques prennent pour cible les topoisomérases II et IV chargées de la coupure de l'ADN engendrant la destruction de la cellule [7].

#### 2.1.2. L'ARN :

L'ARN responsable de la synthèse de nouveaux brins est une cible potentielle pour certains antibiotiques qui ont une affinité pour la sous unité  $\beta$  de l'ARN polymérase, [8] cette dernière est responsable du transfert d'acide aminé au ribosome, la formation d'un complexe ADN-ARN polymérase endommage l'ADN et par conséquent provoque la mort de la cellule [9].

### 2.2. Inhibition de la synthèse de parois cellulaires :

Les parois cellulaires des bactérie Gram + sont formées entre autres d'une matrice de glycopeptides qui permet la protection de la bactérie dans l'environnement où elle se propage [10]. L'interaction de certains antibiotiques avec la paroi cellulaire provoque la modification de la forme de la cellule produisant une réponse de stress, et finalement une lyse cellulaire [11].

### 2.3. Inhibition de la synthèse de protéine :

La synthèse de protéine au sein de la bactérie requiert un processus de translation assuré par l'ARNm en trois étapes clés (initiation, élongation et terminaison) impliquant aussi le ribosome. Ce dernier est généralement constitué de deux sous-unités ribonucléoprotéiniques, la 50S et la 30S qui sont prises séparément comme cibles par certains antibiotiques [12].

Les molécules ayant pour cible la sous-unité 50S agissent par blocage de l'initiation de la translation de protéines ou par translocation du peptidyl ARNt indirectement responsable de l'élongation de la chaîne peptidique; [7] d'autre part, la sous unité 30S est prise pour cible engendrant une procédure de blocage à l'accès de l'acide aminé ARNt au ribosome [13].

### 2.4. Autres mécanismes :

Il y'a d'autres mécanismes d'action basés principalement sur la synthèse de l'acide folique et les acides gras au sein de la cellule.

La biosynthèse de l'acide folique durant la synthèse de l'ADN de la bactérie est primordiale pour la bactérie, et son inhibition ouvre une porte pour l'activité antibactérienne.

L'inhibition de la synthèse des acides gras représente aujourd'hui une nouvelle voie pour contourner la résistance antimicrobienne. Leur cible sont des enzymes qui catalysent la synthèse de l'acide gras tel que la FabF, FabH et FabI, [14]. Certaines molécules ont déjà montré leurs potentiels en matière d'activité antimicrobienne à l'instar de la platensimycine et ses analogues [15].

Il existe plusieurs molécules qui inhibent quelques enzymes impliquées dans beaucoup de processus essentiels pour la vie et l'évolution de la bactérie tel que DXR (IspC) et SpsB [16].

### **3. La résistance antibactérienne :**

La résistance est un phénomène prépondérant dans pas mal de processus de mécanismes de défense physique et physiologique mis au point par différents pathogènes tels que les virus, les champignons et les bactéries. L'instinct de survie de ces micro-créatures leur permet de résister dans des milieux traités par des médicaments en évoluant et en développant des processus biochimiques et génétiques [17].

Dans le cas des bactéries, il existe principalement trois types de mécanismes généraux incluant la diminution d'accès de la molécule à savoir, la résistance par efflux, la modification de la molécule active comme l'activation par des enzymes ou encore le changement de la cible [18]. Dans ce dernier cas, une classe importante de la résistance associée à la mutation de la bactérie est la duplication ou l'amplification d'une partie du génome, la duplication est un mécanisme de génération de matériel génétique durant l'évolution moléculaire alors que l'amplification est la multiplication du même gène lors de la duplication. L'amplification se produit à l'ordre de plus de  $10^{-2}$  par gène et par réplication ce qui permet à la bactérie de résister aux différentes molécules actives [19].

Le deuxième processus le plus important est le transfert horizontal des gènes à partir de nombreux gènes par conjugaison [20]. Ce phénomène appelé « multidrug resistance » est responsable de la mort de plus de 700000 personnes par an, et cela pourrait atteindre 10 millions de personnes en 2050 [21].

### **4. Le développement de molécules antibactériennes :**

En 1928, Alexander Fleming découvre le premier antibiotique, la pénicilline, extraite d'un champignon. Sa commercialisation cependant a dû attendre une dizaine d'années contrairement au premier antibiotique issu de la famille des sulfamides, totalement synthétique, développé par Gerhard Domagk. Celui-ci a été commercialisé sous le nom de Prontosil™ au début des années 1930 [22]. Il a fallu attendre la période d'après-guerre entre 1940 et 1960 où la majorité des antibiotiques connus de nos jours ont été commercialisés.

La majorité de ces médicaments sont de plus en plus inefficaces à cause des phénomènes cités précédemment, incitant les chercheurs à trouver des solutions en développant de nouvelles molécules, soit en utilisant des composés extraits de sources naturelles ou en faisant des modifications de certains composés qui sont devenus malheureusement moins actifs. Ces différentes molécules antibiotiques sont généralement classées par famille relativement à leurs structures tel que les sulfamides, les  $\beta$ -lactames, les céphalosporines, les tétracyclines, les macrocycliques et bien d'autres. Parmi ces molécules, on peut citer le chloramphénicol et l'érythromycine, découvertes en 1946 avec un large spectre d'activité par un mécanisme de liaison avec l'unité 50S du ribosome. La chlorotétracycline, une tétracycline avec aussi un large spectre d'activité mais avec un mécanisme différent, ou cette fois l'unité 30S est impliquée dans l'inhibition. La vancomycine, un glycopeptide découvert en 1953, est très efficace contre les bactéries à Gram positif avec un mécanisme d'action lié à la biosynthèse des parois cellulaires ; la rifampicine découverte en 1957, est efficace contre les bactéries à Gram positif avec un mécanisme d'action à travers une liaison avec la sous unité  $\beta$  de l'ARN polymérase[23]. Entre temps, une nouvelle classe appelée streptogramines a été découverte en 1953 ; son activité est basée sur l'effet synergique de deux ou plusieurs molécules tel que la staphylomycine, ostréogrycine, synergistine, mikamycine et la pristinamycine [24].

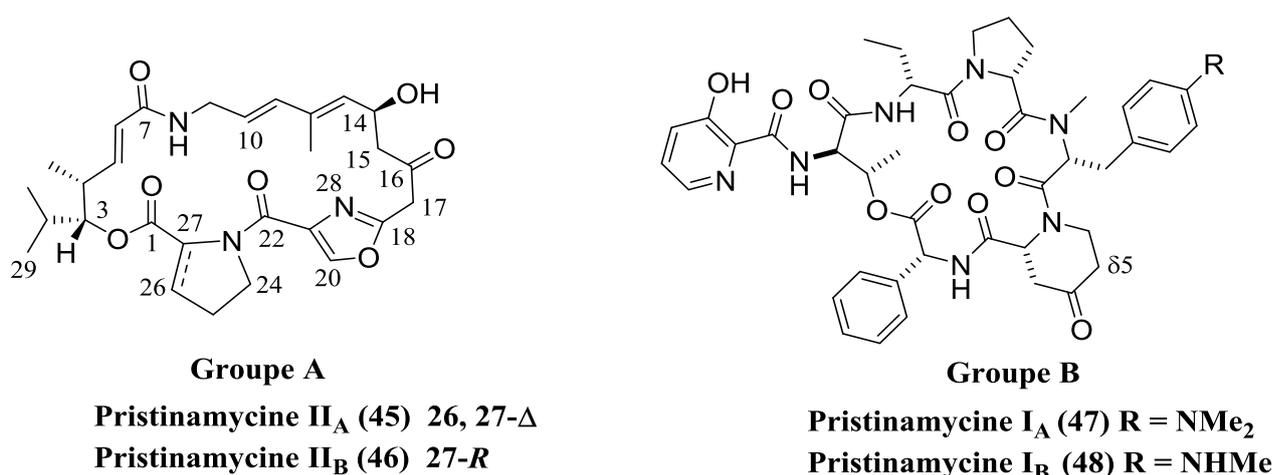
En mars 2017, il y'avait 39 molécules antibiotiques en phase clinique I et II, dont seulement un tiers peut potentiellement être mis sur le marché [25]. Malheureusement, le mode d'action et la résistance bactérienne à ces nouveaux antibiotiques reste purement spéculatifs.

### 5. Pristinamycine :

Les antibiotiques appartenant à la famille des streptogramines agissent en synergie pour donner une meilleure inhibition de la bactérie en comparaison à leurs activités individuelles. Ces molécules de structures assez complexes ont été classées en deux groupes **A** et **B** en 1963 par Lester Smith suivant leurs activités et leurs synergies [26]. Les molécules appartenant au groupe **A** sont les molécules montrant une activité contre les bactéries à Gram positif *Cocci*; celles du groupe **B** qui sont à leur tour actives contre les bactéries à Gram positif *Bacilli*. De ce fait, le mélange avec un pourcentage bien précis d'une molécule

de chaque groupe donne lieu à un effet synergétique très au point contre les bactéries à Gram positif, et cet effet est unique [26].

La pristinamycine est un mélange antibiotique naturel qui fait partie de la famille des streptogramines. Elle a été extraite des *Streptomyces pristinaespiralis* en 1955. L'antibiotique est constitué de deux molécules, l'une appartenant au groupe A appelé pristinamycine II ayant une structure d'un depsipeptide polyinsaturé qui contient un cycle oxazole ; la seconde molécule provient du groupe B appelé pristinamycine I aussi de type depsipeptidique (**Figure 10**) [27]. Le mélange hydrophobique des deux molécules agit comme bactéricide alors que séparément chaque molécule produit un effet bactériostatique en s'attachant réversiblement à la unité 50S du ribosome ce qui va stopper la synthèse de protéines vitales pour la bactérie [28].



**Figure 10** : Structure des différentes pristinamycines.

L'utilisation de la pristinamycine comme agent antibiotique se fait généralement par l'extraction des différentes molécules depuis la culture des bactéries *Streptomyces pristinaespiralis* comme le cas de la société Rhône-Poulenc (France) ou le Pyostacine™ a été mis sur le marché avec un mélange de pristinamycine IA et IIA avec un rapport massique de 30/70.

### 5.1 Biosynthèse de la pristinamycine :

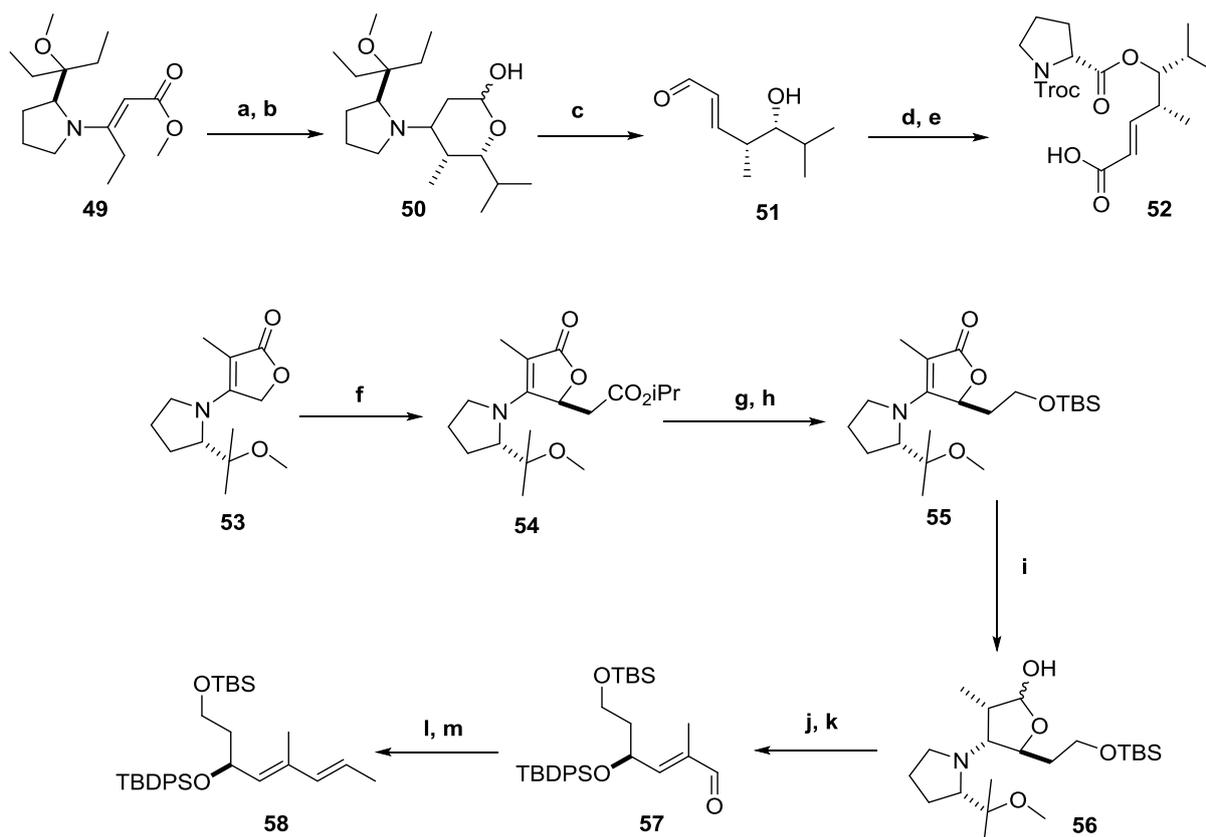
Les bactéries *Streptomyces* sont une source de différents métabolites secondaires bioactifs tels que des anti-tumoraux, antibiotiques et des pesticides. La pristinamycine est l'un de ces métabolites [29]. La biosynthèse de la pristinamycine I est assurée par la synthétase non ribosomique de peptide, laquelle catalyse la condensation successive de l'acide 3-hydroxypicolinique, L-thréonine, acide L-aminobutyrique, L-proline, 4-N,N-diméthylamino-L-phenylalanine, l'acide 4-oxo-L-pipecolique et le L-phenylglycine [30]. Quant à la pristinamycine II, l'isobutyryl-CoA est utilisé comme précurseur de départ, six nouvelles unités de malonyl-CoA ainsi que la glycine, la serine et la proline sont ajoutées par la suite après une catalyse par l'enzyme hybride PKS/NRPS [31].

### 5.2 Synthèse totale de la pristinamycine II<sub>B</sub> :

La pristinamycine II a longtemps été un défi d'un point de vue synthétique, car elle est très sensible au pH (dû à la présence du groupement  $\beta$  hydroxy cétone conjugué par un système vinylique). la première synthèse totale a été achevée uniquement 30 ans après son isolation [32].

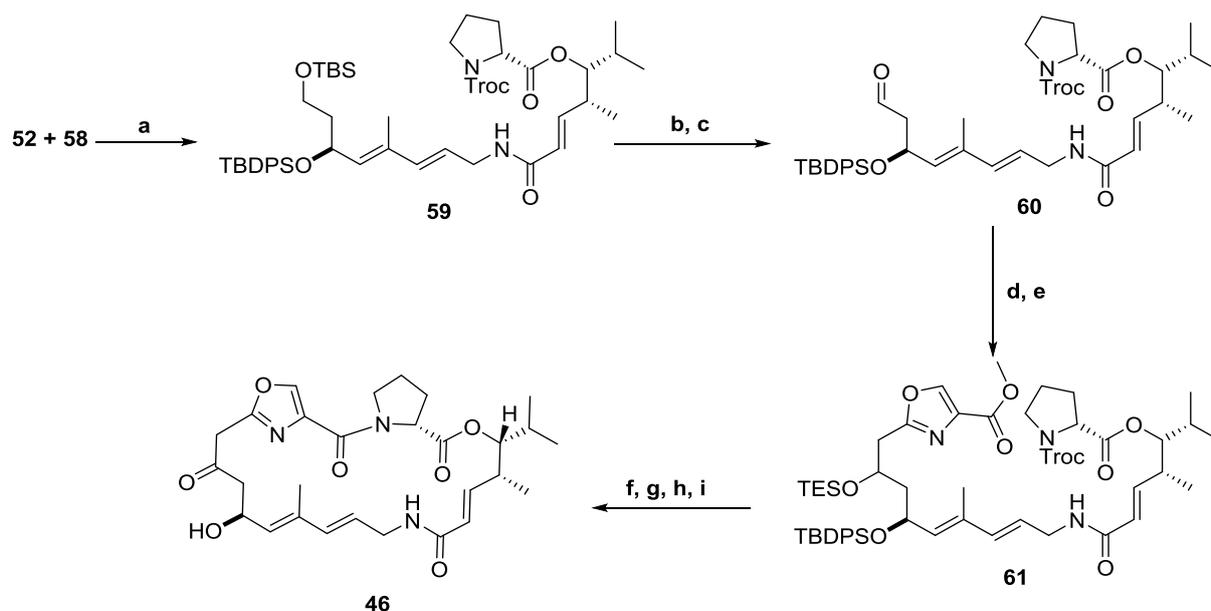
Schlessinger et ces collaborateurs ont réalisé la première synthèse de la pristinamycine II<sub>B</sub>, à partir des deux dérivés pyrrolidinoniques **49** et **53**, où les intermédiaires **52** et **58** sont obtenus avec de bons rendements globaux (*Schéma 19*). Le couplage de type Mukaiyama entre ces derniers produit l'amide **59** qui après quelques étapes synthétiques donne lieu à la pristinamycine II<sub>B</sub> avec un rendement global de 2.2% (*Schéma 20*)[33].

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



**Schéma 19** : Synthèse des composés **52** et **58** à partir des deux dérivés pyrrolidinoniques **49** et **53** par Schlessinger. (a): LDA, THF, isobutyraldehyde, -78 à 0 °C, 87%. (b): Li, NH<sub>3</sub>, *t*-BuOH, THF, 92%. (c): *m*-CPBA, THF, -78 °C, pyridine, 0 °C, 82%. (d): N-((2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl)-D-proline, DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92%. (e): NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, NaClO<sub>2</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, 0 °C, 88%. (f): *t*-BuLi, THF, isobutyl bromoacetate, -78 à 0 °C, 93%. (g): LiBH<sub>4</sub>, MeOH, THF, 0 °C, 91%. (h) TBSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 88%. (i): Li, NH<sub>3</sub>, *t*-BuOH, THF, 86%. (j) : *m*-CPBA, 0 °C, pyridine, 0 °C à t.a, 75%. (k) : TBDPSCI, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 82%. (l) : cyanométhyldiisopropylphosphonate, *t*-BuOK, THF, -78 °C, 87%. (m): AlH<sub>3</sub>, THF, 0 °C, 78%.

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

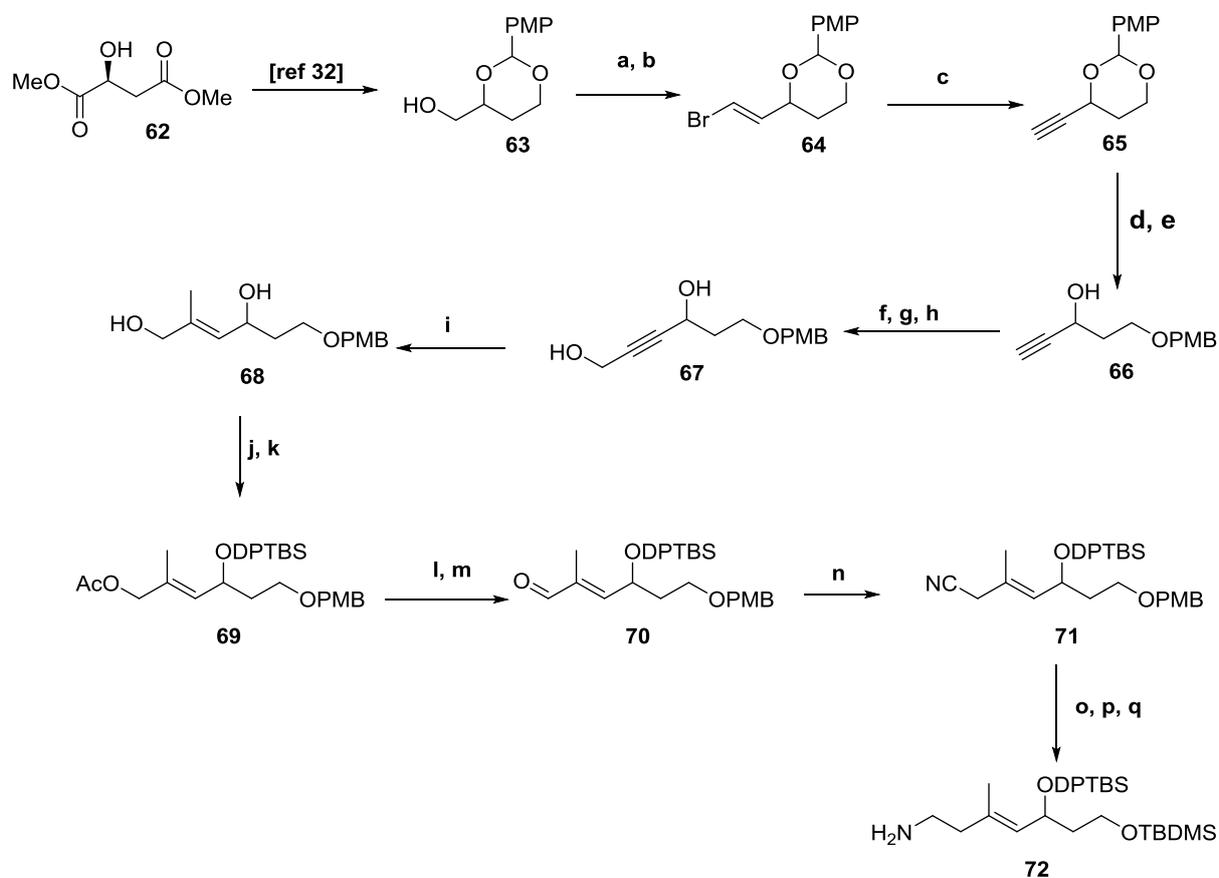


**Schéma 20** : Synthèse pristinamycine II<sub>B</sub> (**46**) par Schlessinger à partir des composés **52** et **58**. (a): 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, *n*-Bu<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 89%. (b): (70%) HF•pyridine, THF, 0 °C, 82%. (c): periodinane de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 87%. (d): 2.2 éq de méthyl 2-bromométhyl-5-oxazolecarboxylate, 2.4 éq de Zn en poudre, 1 éq de Et<sub>2</sub>AlCl, t.a à 35 °C, 67%. (e): TESOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 83%. (f): 40 éq de Zn en poudre, NH<sub>4</sub>OAc aq, THF, 92%. (g): LiOH, THF/ H<sub>2</sub>O, 9/1, 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, *n*-Bu<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10<sup>-3</sup> N, t.a 52%. (h): THF, AcOH, H<sub>2</sub>O, (10/4/1). Periodinane de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a 61%. (i): 10 éq HF•pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 78%.

La deuxième synthèse totale de la pristinamycine II<sub>B</sub> a été rapportée par Breuilles *et al.* dans deux articles différents. Le premier est dédié à la synthèse du fragment avancé **72** à partir de l'acétal lui-même obtenu facilement depuis le diméthyle (S)-malate **18** [34]. Ainsi, l'acétal **63** est oxydé sous les conditions de Moffatt, ensuite le bromure **64** est obtenu par une réaction de Wittig, le composé acétylénique **65** est délivré après un traitement avec un excès de LDA (**Schéma 21**). L'étape suivante consiste à déprotéger les alcools de l'acétal puis reprotéger sélectivement l'alcool primaire avec le PMB. Ayant l'hydroxyle primaire **66** à l'abri, l'alcool secondaire est protégé en éther silylé suivi, d'une condensation avec le formol et finalement la déprotection de l'alcool secondaire pour obtenir le diol **67**. L'action de l'organomagnésien catalysé par du Cu<sup>I</sup> offre l'alcène **68** ; ce dernier subit des protections sélectives, la première catalysée par des enzymes (PFL) pour acétyler l'alcool primaire puis en silyle éther pour l'alcool secondaire. L'aldéhyde **70** est obtenu après une déprotection de l'acétyle, suivie d'une oxydation avec le BaMnO<sub>4</sub>. Le nitrile est introduit par une réaction de Wadsworth-Emmons. La substitution du groupement protecteur PMB par un éther silylé est

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

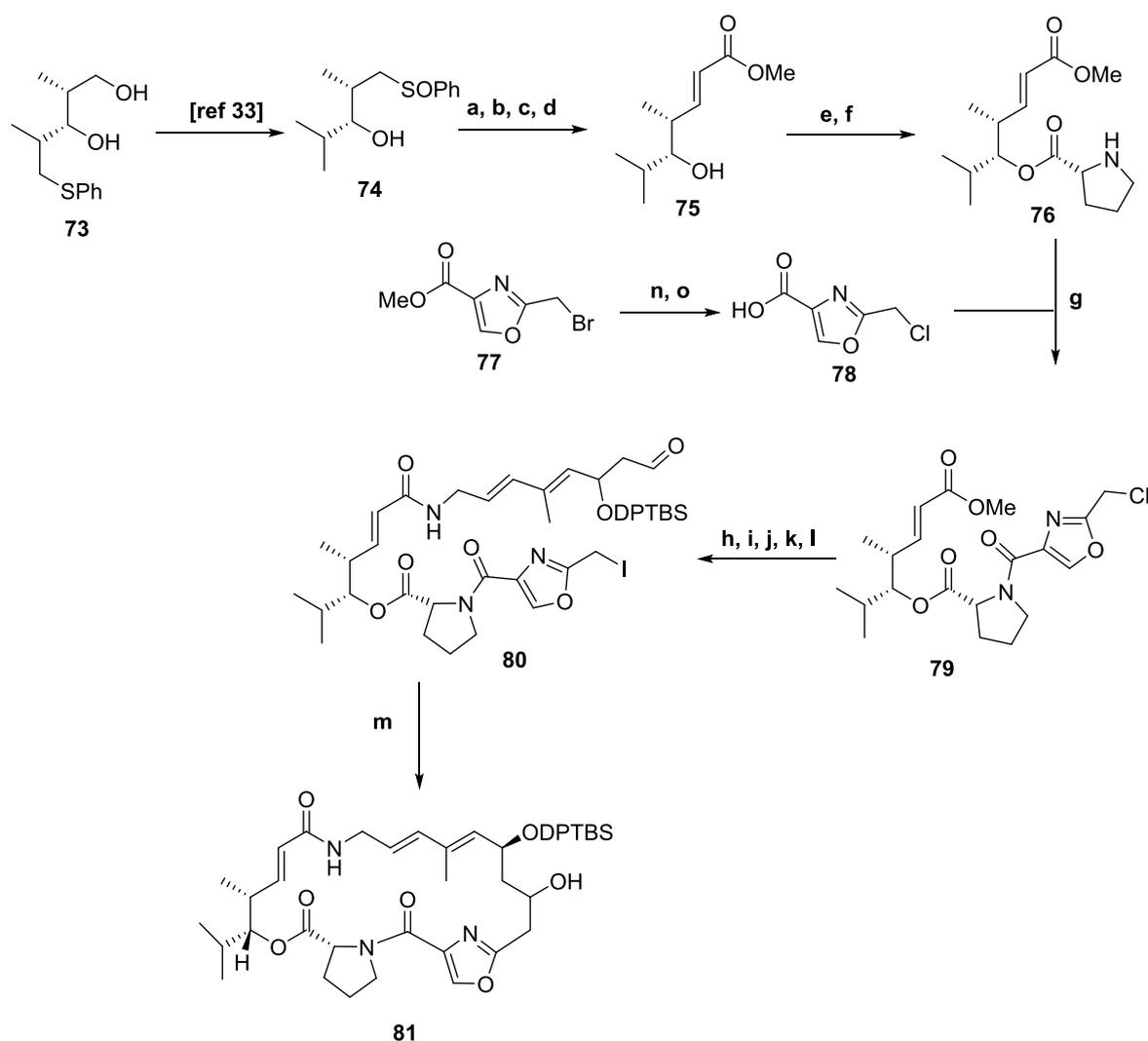
nécessaire préalablement à la réduction du nitrile **71** par  $\text{AlH}_3$  pour obtenir l'amine **72** avec un rendement global de 12.45%.



**Schéma 21** : Synthèse du synthon **72**. (a) : DCC (3 équ), DMSO (23.5 équ), pyridine (1 équ),  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (0.5 équ), toluène; t.a, une nuit. (b) :  $\text{BrCH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$  (2 équ),  $t\text{-BuOK}$  (1.8 équ), THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 5 heures (81%, depuis **63**). (c) : LDA (2 équ), THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min (90%). (d) : EDT (1 équ),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a, 2 heures (87%). (e) : PMB trichloroaoetimidate (1 équ), PPTS (0.1 équ), THF, t.a, 2 jours (46%). (f) : HMDS (0.5 équ), TMSOTf (0.05 équ), THF, t.a, 2 heures. (g) : BuLi (1.1 équ),  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  (1.3 équ), THF,  $-78^\circ\text{C}$  à t.a, 7 heures. (h) : HF.pyridine (1 équ), THF (93% depuis **66**). (i) : 3 M MeMgCl (4 équ), CuI (0.05 équ), THF,  $0\text{-}4^\circ\text{C}$ , 2 jours (84%). (j) : vinyle acétate (7 équ), PFL (10 mg/mmol), THF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 jour. (k) : DPTBSCI (1.05 équ), imidazole (2.6 équ), DMF, t.a, une nuit. (l) :  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.3 équ), MeOH,  $-15^\circ\text{C}$ , 5 heures (92% depuis **68**). (m) :  $\text{BaMnO}_4$  (8 équ),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a, une nuit (quantitative). (n) :  $(i\text{-PrO})_2\text{P(O)CH}_2\text{CN}$  (3.1 équ),  $t\text{-BuOK}$  (3 équ), THF,  $-78^\circ\text{C}$  à t.a, 3.5 heures (98%). (o) : DDQ. (p) TBDMSCl. (q) :  $\text{AlH}_3$  (4 équ), THF,  $0^\circ\text{C}$ , 5 heures (96%).

Dans leur deuxième article, les mêmes auteurs se sont focalisés sur la synthèse de la partie ouest de la pristinamycine II<sub>B</sub>, pour laquelle la sulfonate **74** [35] est utilisée comme produit de départ (*Schéma 22*). Ainsi, l'alcool du composé **74** est protégé puis l'ester est introduit après lithiation de la sulfone, alkylation par l'iodo acétate de sodium. Puis l'ester **75** est obtenu après alkylation lithiée du sulfone, estérification puis déprotection oxydante du groupement PMB. Une estérification de type Steglich est ensuite réalisée avec la N-Boc-D-proline qui sera déprotégée dans l'étape suivante. Le dérivé chloré de l'oxazole **78** nécessaire dans l'étape suivante est préparé depuis son homologue bromé **77**. La soumission de l'amine **76** et l'acide **78** à un couplage peptidique offre l'amide **79**. Après la déprotection de l'ester, un autre couplage peptidique a lieu avec l'amine **72** préparée précédemment ; l'étape suivante consiste à préparer l'aldéhyde **80** après avoir substitué le chlorure par l'iode et déprotéger l'alcool primaire et son oxydation avec l'IBX. Après un couplage de type Takai, la pristinamycine II<sub>B</sub> protégée **81** est produite avec un rendement global de 4.46%.

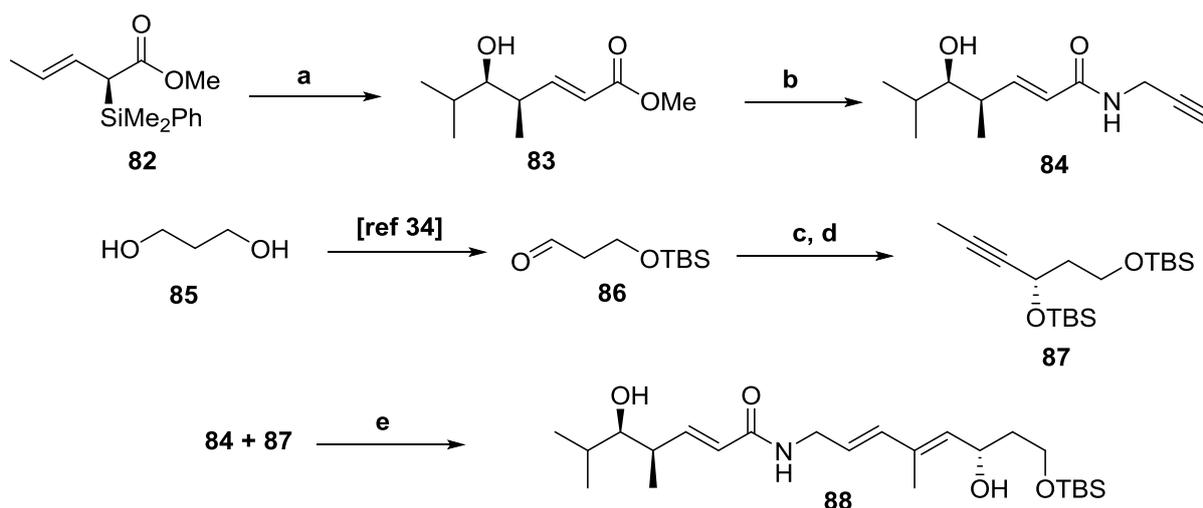
## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



**Schéma 22** : Synthèse de la pristinamycine II<sub>B</sub> protégée (**81**). (a) : PMB trichloroacétimide (2 équ), PPTS (0.1 équ), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 3 jours (88%). (b) : LDA (2.5 équ), THF, -78 °C, 1.5 heure ; ICH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Na (1.1 équ), HMPT (2.5 équ), -78 °C à t.a, 3.5 heures. (c) : CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (excès), ether, 0 °C, 1 heure. (d) : CAN (2.5 équ), 2/5 H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(67% global). (e) : N-Boc D-proline (1 équ), EDC.HCl (1 équ), DMAP (2 équ), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a, 5 heures (94%). (f) : CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H; 0 °C, 30 min (96%). (g) : **78** (1.3 équ), EDC.HCl (1.3 équ), HOBT (1.3 équ), Et<sub>3</sub>N (1.3 équ), 25/1 1,2-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (2 ml/mmol), t.a, 5 heures (74%). (h) : 1 M LiOH (2 équ), 9/1 THF/H<sub>2</sub>O (4 ml/mmol), t.a, 6 heures (quantitative). (i) : **72** (1 équ), EDC.HCl (1.3 équ), HOBT (1.3 équ), Et<sub>3</sub>N (1.3 équ), 25/1 1,2-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (2 ml/mmol), t.a, 5 heures (77%). (j) : 3/1/1 AcOH/H<sub>2</sub>O/THF (15 ml/mmol), t.a, 7 heures (66%). (k) : NaI (1.1 équ), acétone, t.a, 6 heures (100%). (l) : IBX (2 équ), DMSO, t.a, 6 heures (97%). (m) : LAH (6 équ), CrCl<sub>3</sub> (10 équ), THF, 0 °C à t.a, 2 jours (23%). (n) : excès LiCl, DMF. (o) : LiOH, THF.

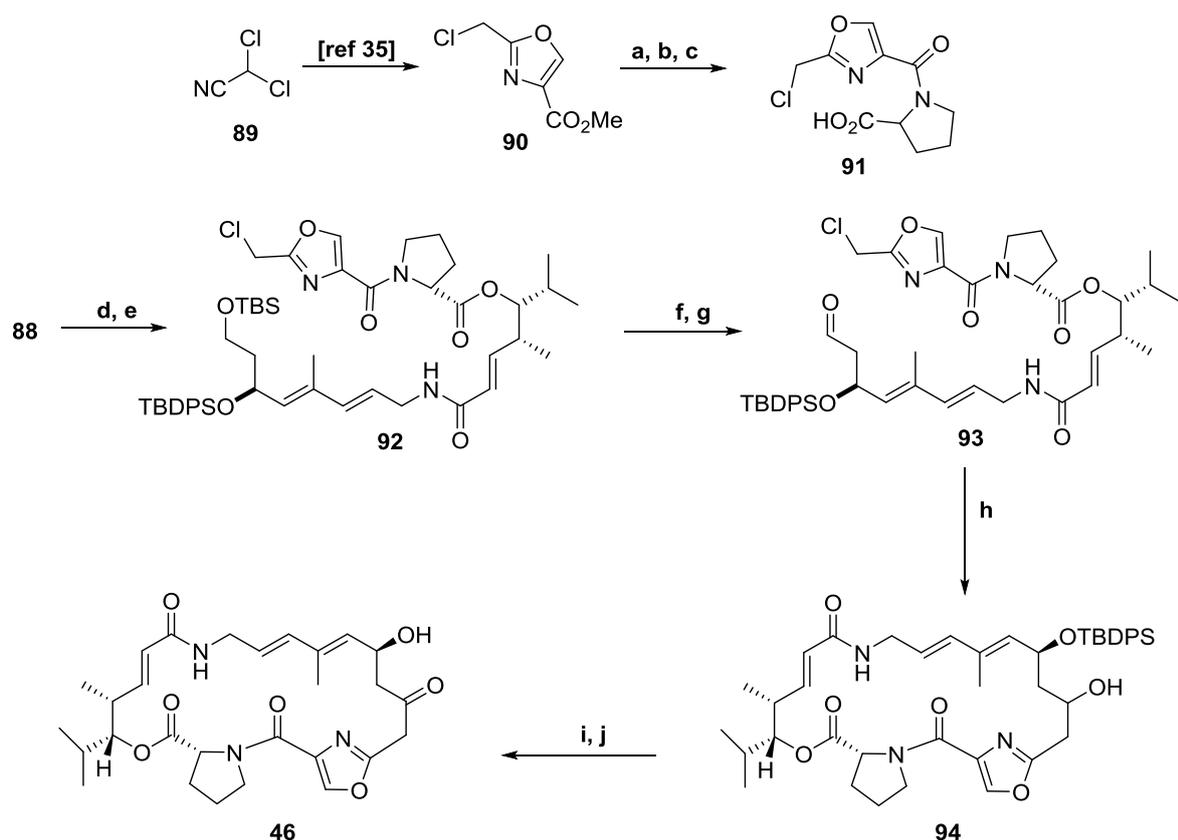
## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

Une autre synthèse totale de la pristinamycine II<sub>B</sub> plus récente a été mise au point par Panek *et al.* à partir de l'organo-silane **82** sous des conditions de crotylation asymétrique avec le butyraldéhyde (**Schéma 23**) [36]. L'ester **83** obtenu est mis en réaction avec la propargylamine par une amidification de Weinreb. Le deuxième fragment **87** essentiel à la synthèse du diène **88** est synthétisé depuis le diol **85** suivant les conditions citées en référence [37] en passant par l'aldéhyde **86**. La soumission des deux alcynes **84** et **87** à un couplage réductif médié par le titane offre le diène **88** (**Schéma 24**). L'estérification sous les conditions de Yamaguchi avec le dérivé oxazole **91** obtenu après 6 étapes à partir de l'acétonitrile **89** [38] donne lieu au composé **92** qui après déprotection de l'alcool est oxydé en **93** pour réaliser la macrocyclisation sous les conditions de Réformatsky Barbier, conduisant ainsi au macrocycle **94**. Ce dernier va être oxydé puis déprotégé pour offrir la pristinamycine II<sub>B</sub> avec un rendement global de 6% [36].



**Schéma 23** : Synthèse du synthon **88**. (a) : Isobutyraldéhyde, TiCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 63%, d.r.>20:1, 95% ee. b) : AlMe<sub>3</sub>, propargylamine, 87%. (c) : Zn(OTf)<sub>2</sub>, (-)-N-méthylephédrine, propyne, Et<sub>3</sub>N, 80%, 95% ee. (d) : TBSOTf, 2,6-lutidine, 96%. (e) : nBuLi, Ti(OiPr)<sub>3</sub>Cl, chlorure de cyclopentyl magnésium, Et<sub>2</sub>O, -78 °C à -30 °C.

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



**Schéma 24** : Synthèse de pristinamycine II<sub>B</sub> (**46**) à partir du synthon **88**. a): LiOH, THF/H<sub>2</sub>O (4:1), 95%. b): EDCI-HCl, (R)-NH(HCl)-Pro-OBn, Et<sub>3</sub>N, 80%. c): BCl<sub>3</sub>, -20 °C à 0 °C, 70%. d): TBDPSCl, imidazole, 0 °C, 92%. e): **91**, 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, benzene, DIPEA, DMAP, 86%. f): CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, 0 °C, 62%; g): IBX, DMSO, 92%. h): Sml<sub>2</sub>, benzene, 40%. i): TFAA, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C à -45 °C, acetylacétone, Et<sub>3</sub>N, -60 °C à -35 °C, 84%. j): HF·2pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70%.

La synthèse totale de cette molécule a été toujours un défi, c'est pour cette raison qu'on retrouve juste ces trois synthèses totales, Schlessinger *et al.* ont pu obtenir la pristinamycine II<sub>B</sub> en **22** étapes avec un rendement global de **2.2%**, Breuilles *et al.* ont obtenu la pristinamycine II<sub>B</sub> protégée avec un rendement global de moins de **4%** en **32** étapes alors que la synthèse de Panek, qui est la plus récente, est la plus efficace avec un rendement de **6%** en **20** étapes.

Il est à noter que d'autres approches à la synthèse totale de la pristinamycine II<sub>B</sub> ont été décrites dans la littérature, mais ne feront pas l'objet de description dans cette thèse à l'instar du travail de Wu *et al.*[39]

### 5.3 Dérivés semi synthétiques :

À cause de la faible solubilité des pristinamycines qui empêche leurs utilisations dans le milieu hospitalier où les infections aux différentes bactéries sont mortelles, des études ont été menées pour la semi-synthèse des analogues des pristinamycines avec une solubilité accrue dans l'eau ; un premier analogue appelé le Synercid™ a été développé par Barrière *et al.* en 1992 et mis sur le marché en 1999 [40].

L'introduction d'un groupe sulfone en position 26 à la pristinamycine II<sub>B</sub> augmente la solubilité de la molécule dans l'eau et apporte une activité meilleure que la molécule originale. La nouvelle molécule est nommée dalfopristine **95** (Figure 11). Le même constat a été observé lors de l'introduction de l'hétérocycle thio éther en position 5δ sur la pristinamycine IA, conduisant ainsi à la Quinupristine **96** [40].

Ce nouvel antibiotique (dalfopristine/ quinupristine 70/30) a montré une meilleure efficacité que la pristinamycine mère par un mécanisme où la dalfopristine se lie avec l'unité 50S du ribosome induisant le changement de sa conformation, ce qui améliore jusqu'à cent fois la liaison de la quinupristine avec le polypeptide ; de plus, il inhibe le transfert du peptide [41].

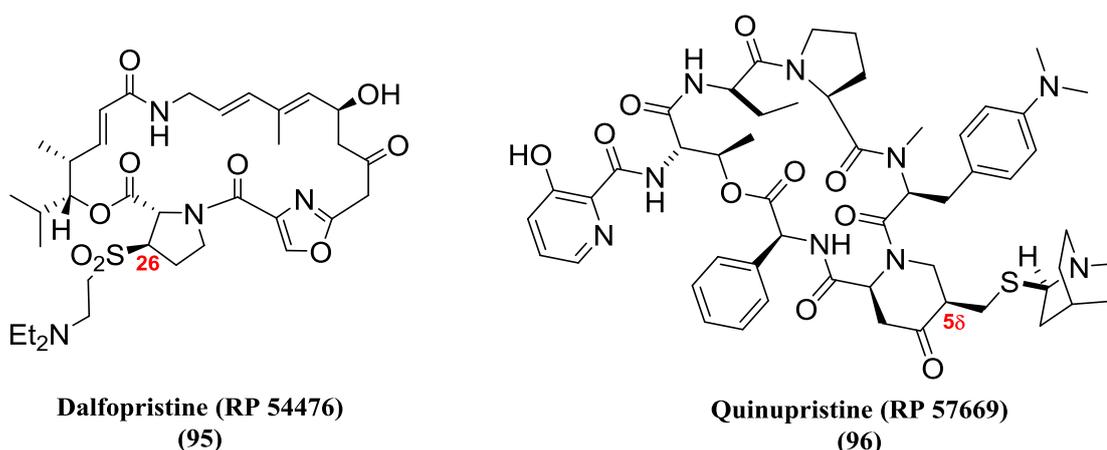
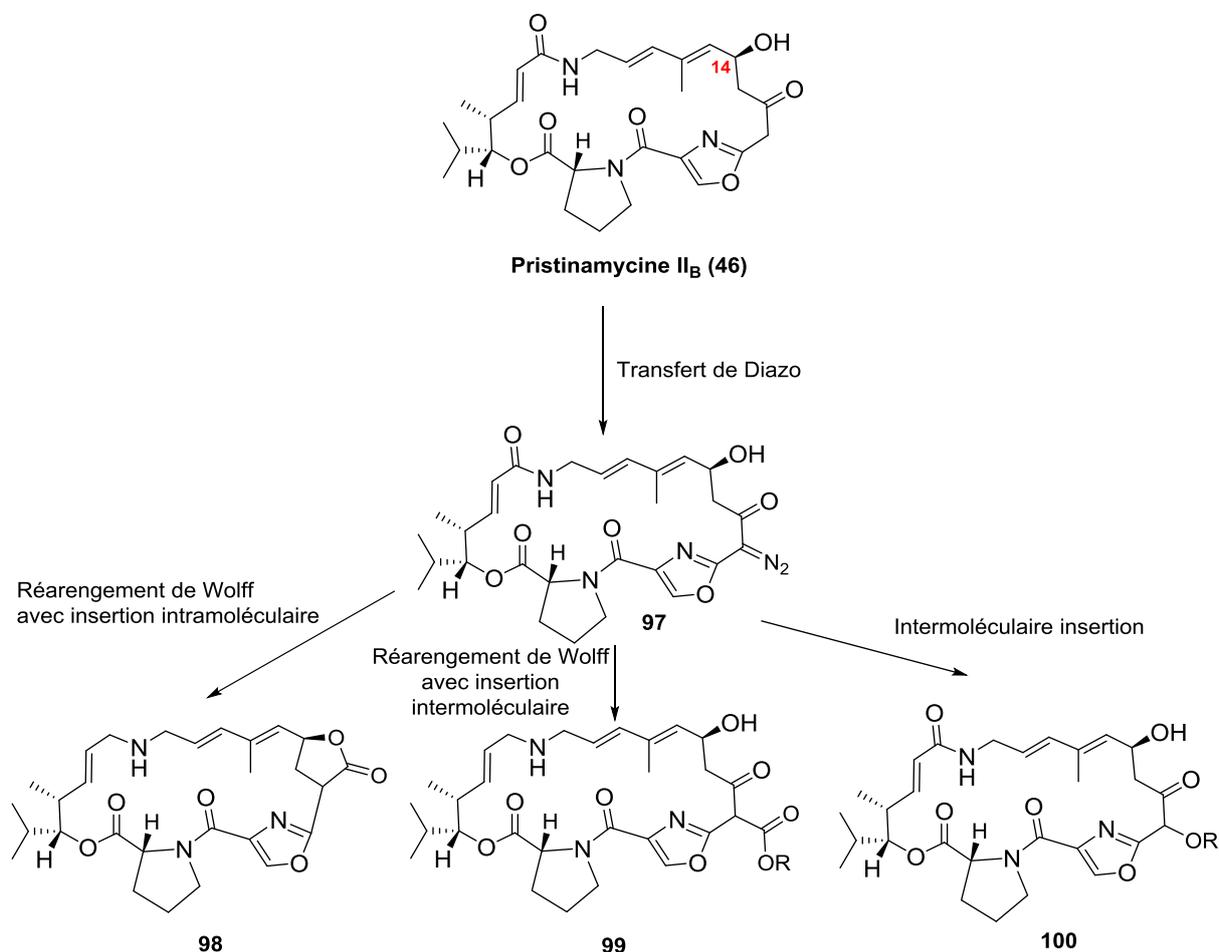


Figure 11 : Structure de la dalfopristine (95) et la quinupristine (96).

La complexité des synthèses totales des pristinamycines II<sub>A</sub> et II<sub>B</sub>, conjuguée aux problèmes d'instabilité de ces macrocycles a suscité la préparation de nombreux analogues par hémisynthèse. La position 17 a été la cible de Ronan *et al.* pour introduire un

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

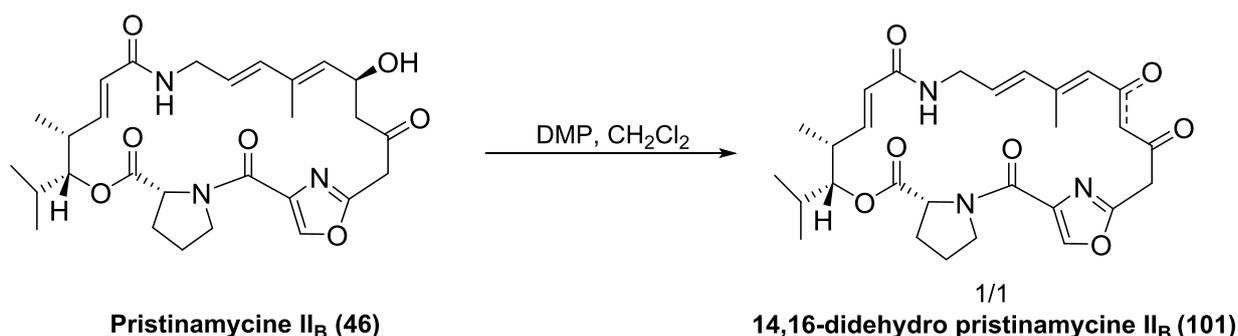
groupement diazo très actif dans l'optique de produire des analogues par différentes réactions chimiques (**Figure 9**). Malheureusement, tous les analogues produits se sont montrés inactifs, mettant en évidence l'importance de cette position dans l'activité antibiotique [42].



**Figure 12 :** Synthèse des analogues **98**, **99** et **100** de la pristinamycine II<sub>B</sub> à partir de la Diazo pristinamycine II<sub>B</sub> **97**.

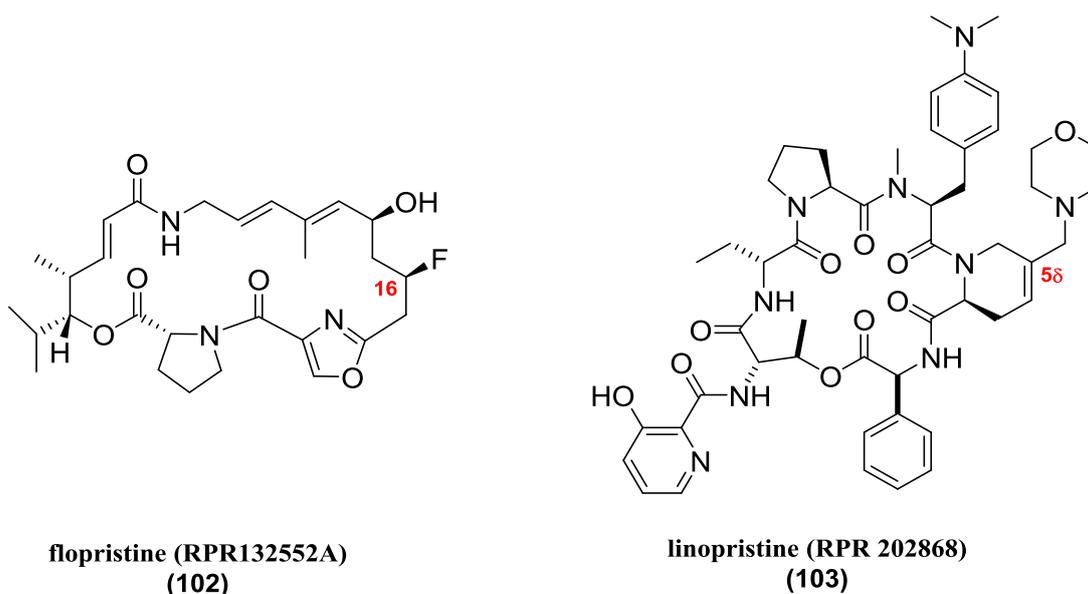
Dans un autre projet, le même auteur a rapporté la synthèse de deux analogues en oxydant l'alcool en position 14, le réactif de Dess Martin ayant été utilisé dans le but d'avoir la dicétone [43] (**Schéma 26**).

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



**Schéma 25** : Synthèse de 14,16-didehydro pristinamycine II<sub>B</sub> (101).

Un autre analogue appelé le NXL103™ (Flopristine/Linopristine 70/30) a été développé par Bacqué en 2004 [44]. Dans le même raisonnement qui est l'établissement d'un nouvel analogue de la pristinamycine qui sera plus actif avec un spectre d'action plus large et bien évidemment une meilleure solubilité dans les milieux aqueux (**Figure 13**).



**Figure 13** : Structure de la flopristine (102) et la linopristine (103).

Le fluor ayant des propriétés bioisostériques similaires au groupement carbonyle ou avec un groupement alcool a été introduit en position 16 substituant le carbonyle de la pristinamycine II<sub>B</sub> dans le but d'avoir une forme similaire à la pristinamycine II<sub>B</sub>, cette modification donnant lieu à la flopristine 102. L'analogue de la pristinamycine I<sub>A</sub> présente une modification sur l'hétérocycle pipéridinone, où l'auteur a introduit en position 5 $\delta$  une N-méthyl morpholine ; cet analogue est nommé linopristine. Les tests *in vitro* et *in vivo* par

voie orale ont montré que la NXL103 (flopristine/ linopristine 70/30) a un potentiel antibiotique très important avec une meilleure solubilité et stabilité chimique, mais jusqu'à présent il n'a pas été mis sur le marché [44].

### 6. Présentation du sujet :

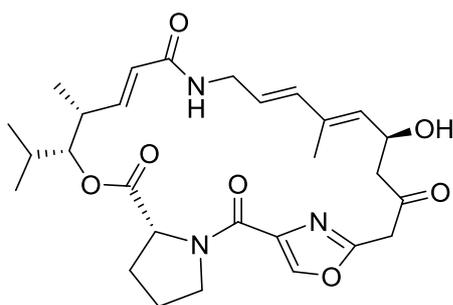
Le présent travail qui est décrit plus bas a été réalisé au sein du LIMA, Laboratoire d'innovation moléculaire appliquée, UMR 7042 sous la direction du Dr. Gilles Hanquet, ECPM Université de Strasbourg dans le cadre du projet Franco-Algérien (PHC TASSILI 15MDU939) à qui nous tenons à présenter nos remerciements les plus sincères.

Aussi, ce projet est la continuation des travaux initiés durant la thèse de Ferouani Ghania; le but de ce projet est la synthèse de trois différents analogues de la Pristinamycine II<sub>B</sub> en s'inspirant de différents travaux cités précédemment, ainsi que la similarité bioisostérique des groupements fonctionnels de la molécule mère.

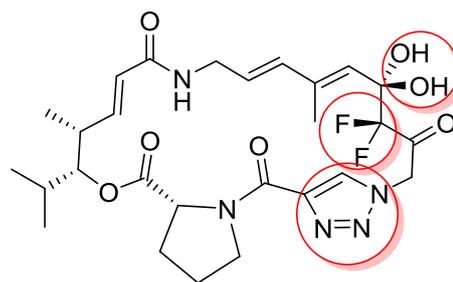
Dans le premier **analogue A (104)** on veut insérer un bis-fluor en position 15. Cette position comprend initialement deux hydrogènes sensibles à l'élimination et rend la pristinamycine II<sub>B</sub> instable dans un pH acide ou basique. La présence de ces atomes de fluor permet non seulement de garder l'hydroxyle en position  $\alpha$  en avant du plan, mais aussi la génération d'un hydrate qui va jouer un rôle essentiel dans la solubilité de la molécule dans l'eau. La seconde modification est la substitution de l'hétérocycle oxazolique par le triazole, qui comprend trois atomes d'azote, et donc plus basique et avec une meilleure stabilité métabolique.

Dans les deux autres analogues on veut non seulement faire les mêmes modifications que pour l'**analogue A (104)**, mais en plus la substitution du groupement vinylique par un noyau aromatique substitué respectivement en position *para* pour l'**analogue B (105)** et en position *méta* pour l'**analogue C (106)**. Ainsi la substitution de cette séquence par un phényle 1,3 ou un phényle 1,4 conserverait la rigidité tout en simplifiant la synthèse et permettrait en outre d'introduire des substituants pour moduler le rapport lipophilicité/hydrophobicité (**Figure 14**).

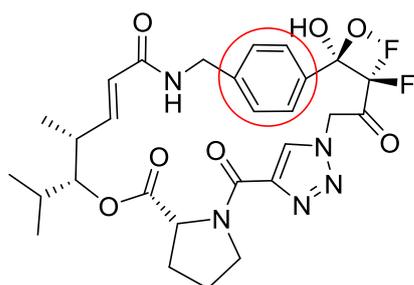
## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



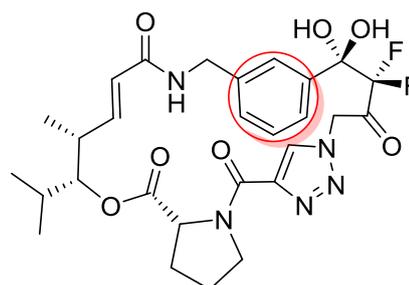
**Pristinamycine II<sub>B</sub> (46)**



**Analogue A (104)**



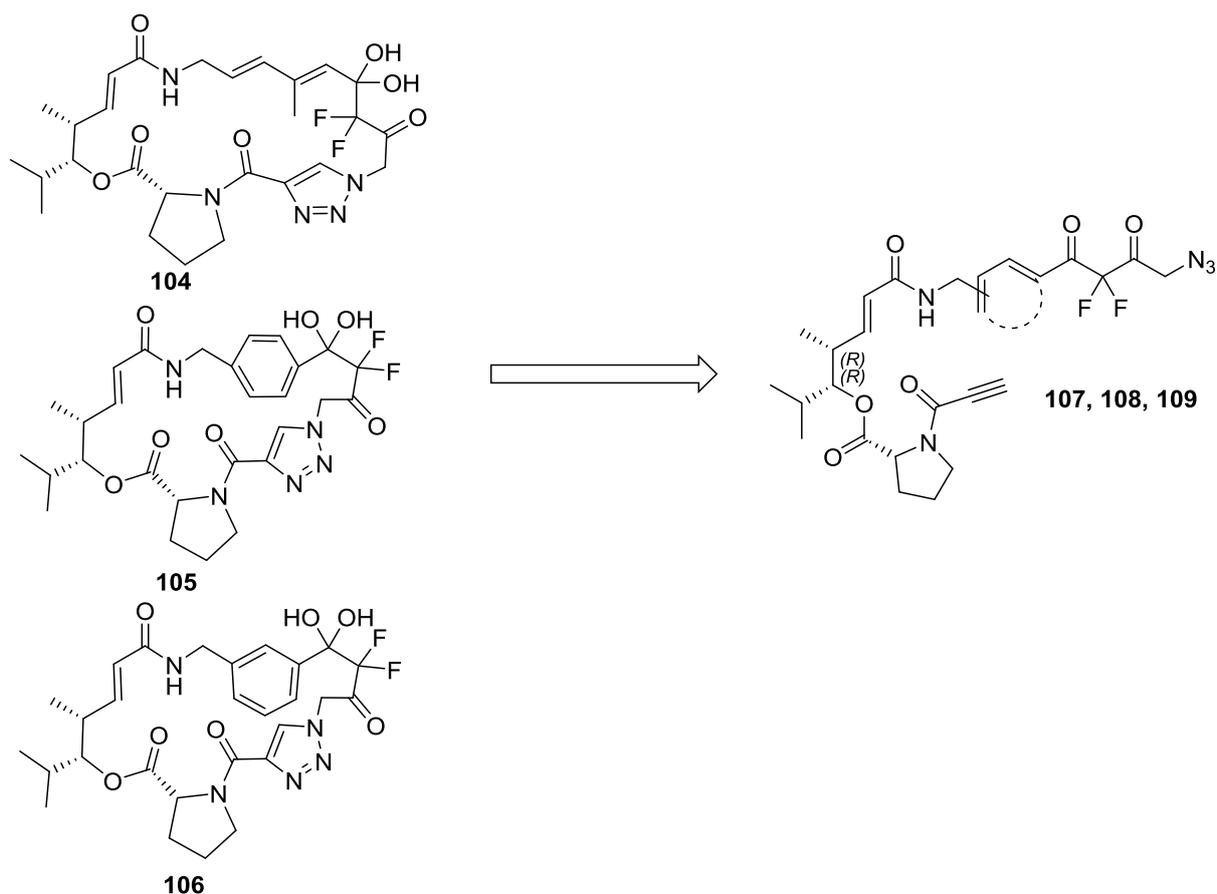
**Analogue B (105)**



**Analogue C (106)**

**Figure 14** : Pristinamycine II<sub>B</sub> (46) et les analogues cibles 104, 105 et 106.

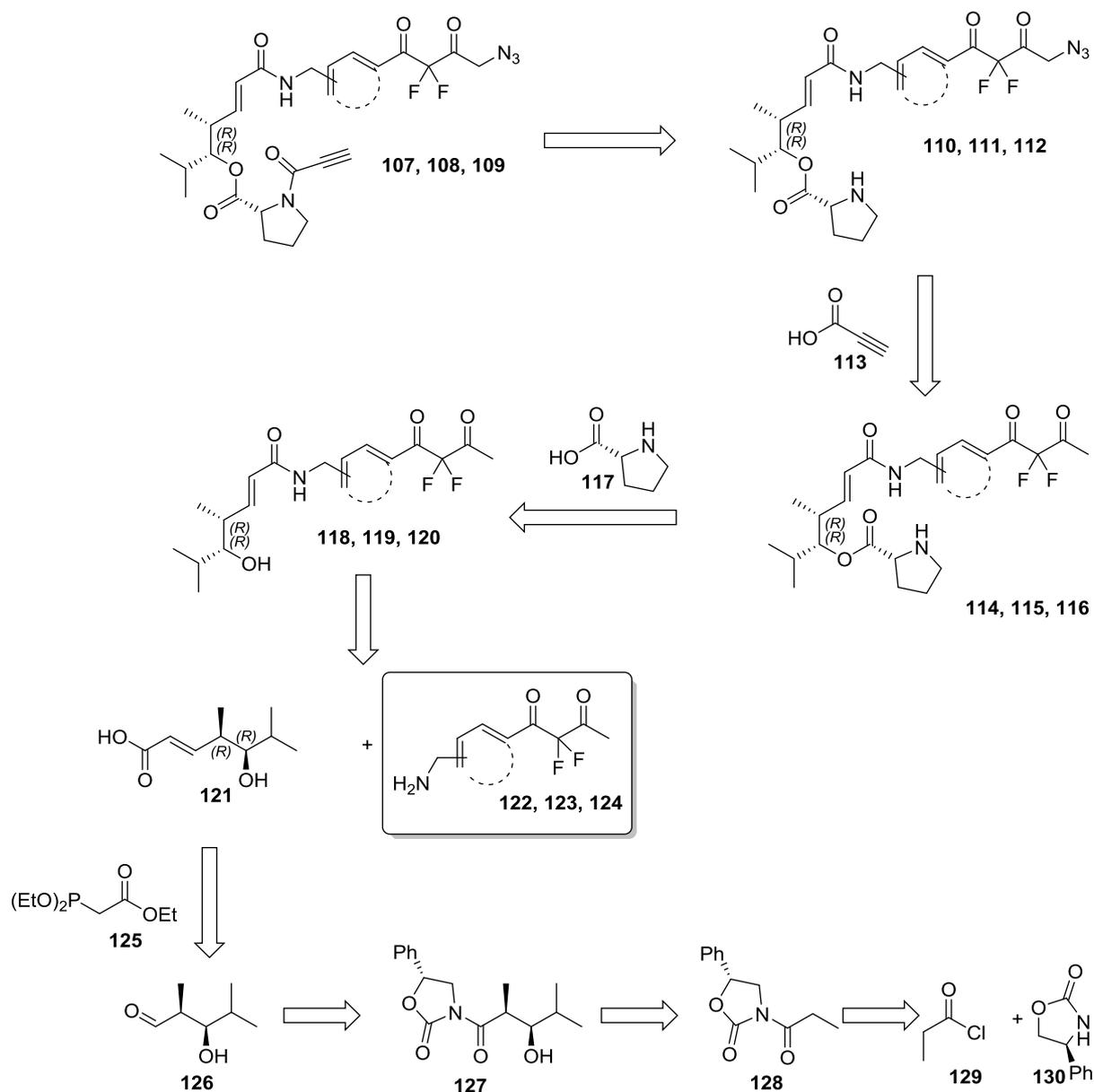
Pour réaliser la synthèse de ces différents analogues, nous avons pensé à une synthèse convergente des fragments communs pour les trois analogues en utilisant en dernier une étape clé qui consiste à créer le macrocycle et le cycle triazole en même temps par une procédure de « click chemistry » entre un alcyne et un azide (**Figure 15**).



**Figure 15** : Rétro synthèse des analogues **104**, **105** et **106**.

Le groupement azide serait introduit par une substitution d'un halogène en position  $\alpha$  d'une cétone lui-même introduit sélectivement ; quant à l'alcyne il serait introduit par un couplage entre l'acide propargylique et l'amine de la proline incorporée par une estérification de type Steglich. Un couplage peptidique serait effectué respectivement entre les fragments **122**, **123** et **124** et le fragment commun **121**, ce dernier devant être obtenu par une réaction de Wittig-Horner-Emmons entre l'aldéhyde chiral et le dérivé phosphoré commercial. L'aldéhyde *syn* serait obtenu grâce à une induction chirale assurée par une oxazolidinone de type Evans (**Figure 16**).

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

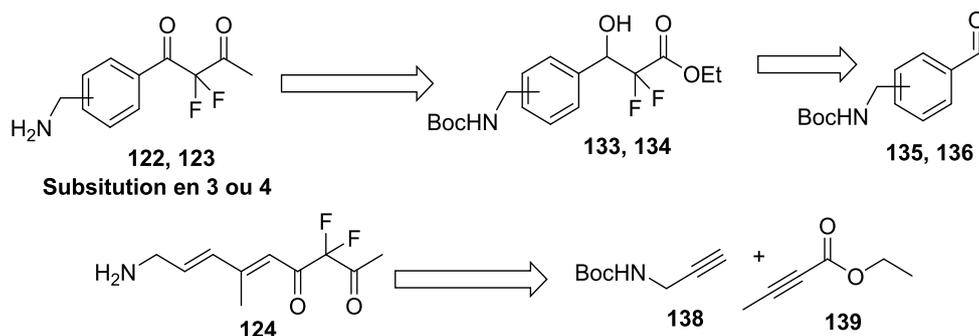


**Figure 16** : Rétro synthèse des analogues **104, 105** et **106**.

Les fragments **122, 123** et **124** ayant une fonction amine pour faire le couplage peptidique d'un côté et une fonction  $\alpha,\alpha$ -difluoro-dicétone qui serait synthétisée depuis l'aldéhyde correspondant, afin de faire une réaction de Reformatsky avec le bromodifluoroacétate d'éthyle ; ensuite le méthyle serait introduit par une réaction de Grignard via l'amide de Weinreb.

D'autre part, l'aldéhyde de l'analogue A **104** serait obtenu en premier par un couplage alcyne-alcyne entre N-Boc propargyl amine **138** et l'ester **139** ; le produit obtenu serait réduit puis oxydé pour conduire à l'aldéhyde **137** (**Figure 17**).

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



**Figure 17** : Rétro synthèse des fragments **122**, **123** et **124**.

Les différents analogues conçus, ou tout au moins l'un d'eux, avec ces modifications devraient potentiellement résoudre les problèmes de la pristinamycine II<sub>B</sub> et les analogues présents actuellement sur le marché et notamment :

- Le problème de solubilité.
- Le problème d'instabilité au pH.
- Le problème de perméabilité cellulaire.
- Partiellement le problème de la résistance bactérienne.
- Faciliter la formulation pharmaceutique.

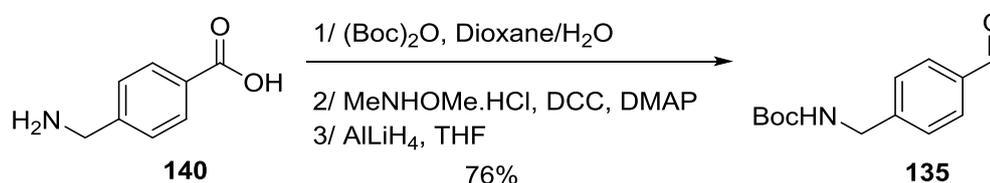
### III. Partie 2 :

Dans cette partie, nous allons discuter la synthèse des différents fragments réalisés au cours de cette thèse. La stratégie de synthèse étant convergente, il devient évident que notre travail va se diviser en deux parties, à savoir :

- La première partie concernera la synthèse des  $\alpha,\alpha$ -difluoro-dicétones **122**, **123** et **124**, ou les deux premiers seront synthétisés avec le même chemin synthétique alors que le troisième sera différent.
- La seconde sera dédiée à la synthèse de l'acide **121** (partie ouest).

#### 1. Synthèse des $\alpha,\alpha$ -difluoro-dicétones **122** et **123** :

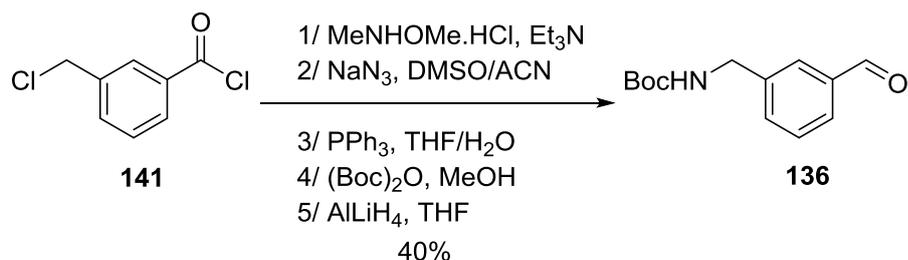
La synthèse a démarré à partir de l'acide aminé commercial **140** (**Schéma 26**). Ainsi, la fonction amine a été protégée en premier lieu par le groupement Boc stable en milieu basique, en utilisant un mélange de solvant dioxane-eau ; ensuite l'acide est transformé en amide de Weinreb à la suite un couplage en utilisant le DCC. L'amide obtenue est converti efficacement en aldéhyde **135** par réduction avec de l'hydruire de lithium et d'aluminium. Le *para* méthyl amino benzaldéhyde **135** est ainsi obtenu avec un rendement global de 76%.



**Schéma 26** : Synthèse de l'aldéhyde précurseur **135**.

Afin d'obtenir l'analogue **136** de l'aldéhyde **135** qui est cette fois-ci substitué en position *mé*ta, et en faisant face à la non disponibilité de l'acide aminé substitué en *mé*ta, le chlorure de benzoyle **195** a été utilisé comme composé de départ (**Schéma 27**). De ce fait, la fonction amide de Weinreb est d'abord installée par substitution du chlorure d'acyle en utilisant la méthoxyméthylamine. Il s'en suit la deuxième étape qui consiste à substituer le chlore restant par un azide qui est ensuite réduit en amine par une procédure Staudinger. L'amine obtenue est protégée par du Boc et enfin, l'amide est réduit en aldéhyde **135** avec un rendement global de 40%.

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

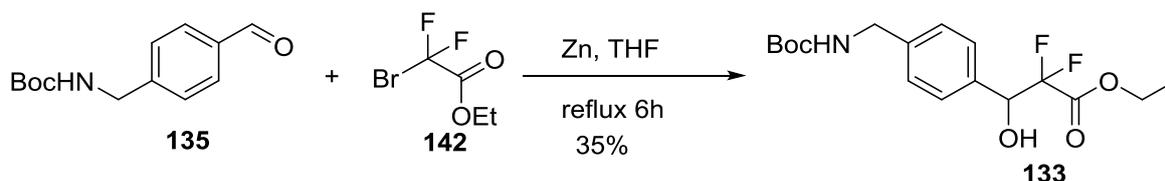


**Schéma 27** : Synthèse de l'aldéhyde précurseur **136**.

L'étape suivante est une réaction de Reformatsky entre l'aldéhyde **135** ou **136**, et le bromodifluoroacétate d'éthyle **142**. Cette réaction connue pour la création de liaison carbone-carbone, est aussi une méthode d'introduction d'un groupement CF<sub>2</sub>. Cette procédure utilisant le zinc présente jusqu'à présent plusieurs désavantages tels que l'activation du zinc et l'instabilité de l'intermédiaire organozincique.

Cette réaction, aujourd'hui très populaire, à l'instar de la préparation du 3,3-difluoro-L-homocystéine,[**45**] de l'acide (S)- β,β-difluoromalique,[**46**] de γ-butyrolactam,[**47**] γ - difluoro méthyl-α-méthylène-γ-butyrolactones [**48**] et bien d'autres comme synthons en chimie médicinale, nous a mené à la choisir comme une étape clé dans notre synthèse totale.

Cette réaction a été réalisée en activant le zinc par des méthodes décrites,[**49**] où le zinc a été lavé avec une solution d'acide chlorhydrique (2 M), rincé successivement avec l'eau, acétone et dichlorométhane. La poudre fine obtenue a ensuite été séchée pendant une nuit sous vide à 120 °C.



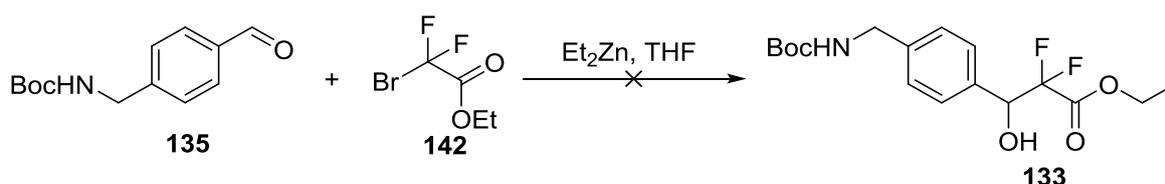
**Schéma 28** : Réaction de Réformatsky pour l'analogue **105**.

L'aldéhyde **135** a ensuite été soumis aux conditions de la réaction de Reformatsky ; l'alcool **133** a été obtenu sous forme de mélange racémique avec un rendement de 35%. À notre surprise, ce dernier est resté faible pour ce type de réaction, et nous avons essayé de modifier plusieurs paramètres de la réaction afin d'augmenter le rendement, tel que le chauffage à reflux et l'ordre de l'ajout des réactifs. Le meilleur résultat obtenu fut en ajoutant 1% de la quantité de l'ester à une suspension de zinc dans le THF, de les porter à

reflux, suivi ensuite du mélange de la quantité restante de l'ester et l'aldéhyde en solution qui ont de nouveau été ajoutés à température ambiante, avant de porter à reflux le mélange final jusqu'à la consommation totale de l'aldéhyde (**Schéma 28**). Ce faible rendement est attribué à l'obtention de plusieurs produits dont le produit de substitution du groupement protecteur par bromodifluoroacétate d'éthyle.

Dans l'optique d'augmenter le rendement nous avons essayé des variantes de cette réaction. Ralf *et al.* [50] ont démontré dans leurs travaux que le zinc pouvait être activé avec du TMSCl. En suivant leur procédure, 0.1 éq de TMSCl a été ajouté à des suspensions de zinc dans le THF en portant la solution à une température de 55 °C et en suivant le même protocole que la réaction classique, mais malheureusement on n'a pas pu obtenir un meilleur rendement.

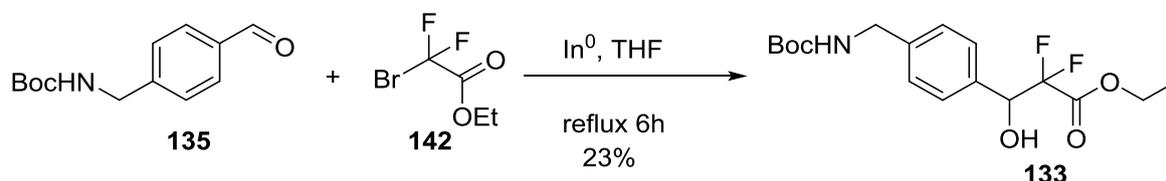
La deuxième tentative était l'utilisation du Diéthyle zinc au lieu du zinc et éviter l'activation du zinc mise en cause. En effet, Lemonnier *et al.* [51] ont démontré que le diéthyle zinc pouvait être très efficace comme alternative à la réaction classique. Des différents aldéhydes aromatiques ont été utilisés en revanche, au lieu de bromodifluoroacétate d'éthyle les auteurs ont utilisé le dibromofluoroacétate d'éthyle. En suivant la procédure décrite, nous avons malheureusement échoué à avoir le produit escompté, et une dégradation totale de notre produit de départ a été constatée (**Schéma 29**).



**Schéma 29** : Réaction de Réformatsky en utilisant le diéthyle zinc.

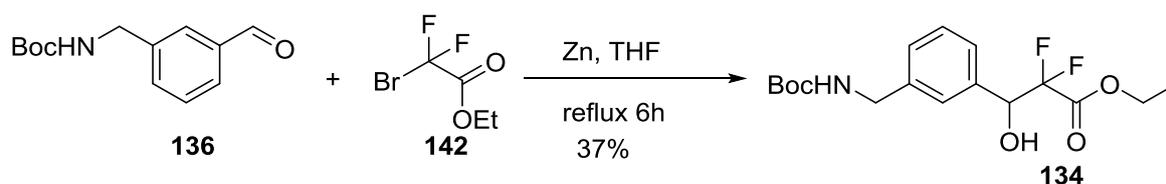
L'indium a aussi été référé comme alternative intéressante au zinc dans la réaction de Reformatsky [52]. Les organoindiums formés lors de la réaction présente une stabilité contre la réduction par les groupements hydroxyles (ils sont stables aussi dans des milieux aqueux) donc l'indium n'a pas besoin d'être activé comme le zinc et la réaction peu se faire dans des conditions douces.

Un travail récent réalisé par Poisson *et al.* [53] nous a inspiré et poussé à tester la réaction sur notre substrat. Ainsi, l'indium en poudre a été utilisé avec un léger excès afin d'obtenir l'alcool **133**. Malheureusement, le rendement est resté similaire aux essais précédents (**Schéma 30**).



**Schéma 30** : Réaction de Réformatsky en utilisant l'indium.

Finalement nous avons opté pour une activation du zinc classique et les conditions simples de la réaction de Reformatsky à l'exception du reflux. Le rendement était proche pour les deux aldéhydes **135** et **136** substitués, respectivement en *para* et en *méta* 35% et 37%.

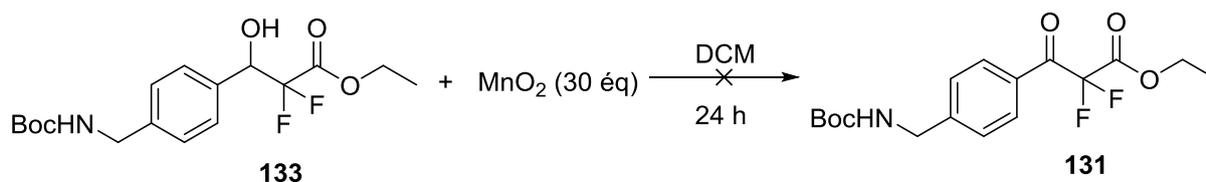


**Schéma 31** : Réaction de Réformatsky pour l'analogue **106**.

## 2. L'oxydation des composés **133** et **134** :

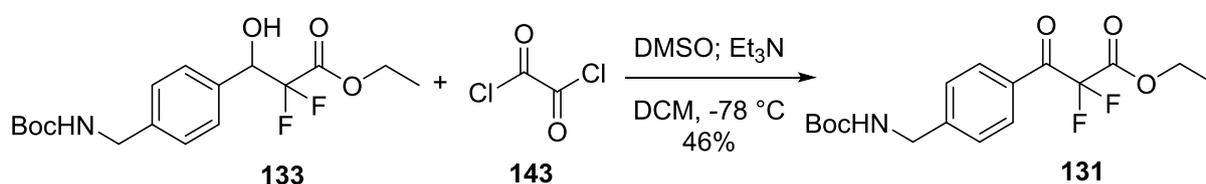
Afin de pouvoir oxyder la fonction alcool dans les composés **133** et **134**, nous avons opté pour l'utilisation du dioxyde de manganèse activé connu pour sa sélectivité pour les alcools benzyliques et allyliques. L'oxydation du composé **133** a été réalisée avec 20 éq de MnO<sub>2</sub> dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 7 heures d'agitation du mélange réactionnel, aucun nouveau produit n'était observé. Un ajout de 10 éq de plus de MnO<sub>2</sub> et agitation supplémentaire pendant une nuit n'a malheureusement pas changé le résultat (**Schéma 32**).

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



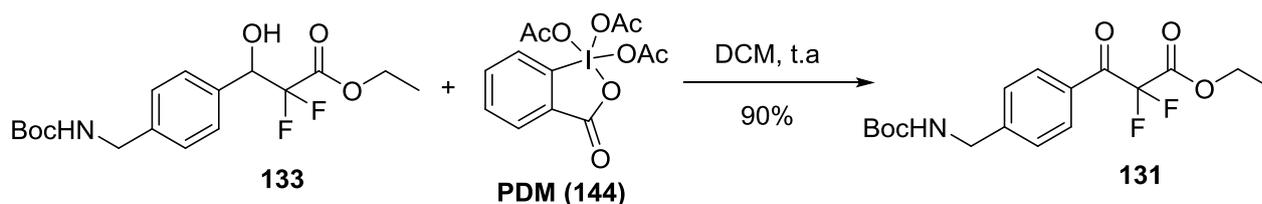
**Schéma 32** : Oxydation de l'alcool **133** en utilisant le dioxyde de manganèse.

Notre deuxième tentative a été réalisée avec les conditions de Swern pour l'oxydation. En suivant la procédure décrite par Stauffert et son équipe[54], nous avons obtenu la cétone **131** avec un rendement de 46% (**Schéma 33**).



**Schéma 33** : Oxydation de l'alcool **133** en utilisant les conditions de Swern.

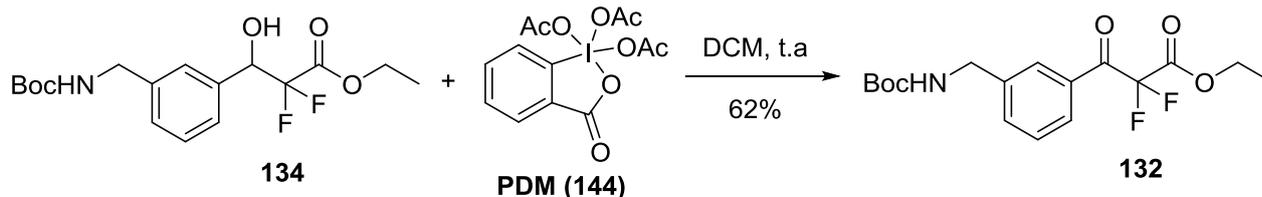
Cependant, ce rendement reste faible pour ce type de réaction. Pour faire face à cette situation, nous avons tenté une oxydation en utilisant le periodinane de Dess-Martin (PDM) **144** ce qui nous a permis d'avoir un rendement en cétone **131** de 90%, largement satisfaisant (**Schéma 34**).



**Schéma 34** : Oxydation de l'alcool **133** en utilisant le PDM (**144**).

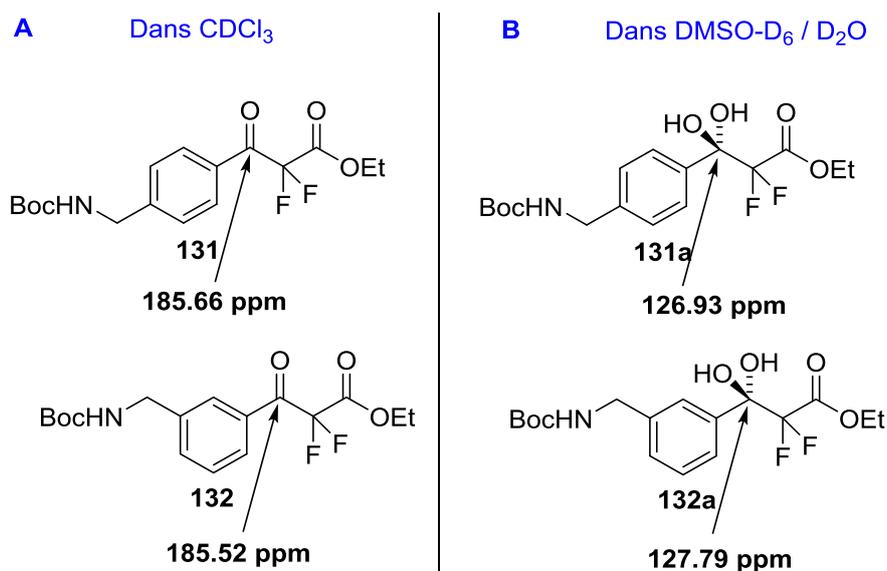
Suivant la même procédure d'oxydation du composé **133**, nous avons oxydé son homologue **134**, le rendement obtenu en cétone **132** est de 62%, ce rendement plus faible que celui obtenu avec le composé substitué en *para* est probablement dû à la gêne stérique apportée par le substituant en *mé*ta (**Schéma 35**).

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>



**Schéma 35** : Oxydation de l'alcool **134** en utilisant le PDM (**144**).

A ce stage de synthèse, ayant un difluoro entre deux fonctions carbonyles, nous avons entrepris des expériences de RMN  $C^{13}$  et  $F^{19}$  dans l'optique de confirmer la présence de la forme hydrate en position benzylique pour le composé **131**, ainsi confirmant notre hypothèse de départ. À cette fin, nous avons conduit deux types d'expériences en RMN. *L'expérience 1* fut réalisée dans le DMSO- $D_6$ , avec quelques gouttes de  $D_2O$ , ce qui devrait montrer la formation d'un hydrate de cétone. *L'expérience 2* fut conduite dans le  $CDCl_3$  tout simplement, où la forme cétone devrait être présente à 100%. Ainsi, *l'expérience 1* a montré une claire diminution d'intensité du pic à 185.66 ppm et l'apparition d'un nouveau pic à 126.93 ppm, ce qui démontre que la forme hydrate est bien présente en milieu aqueux. Dans *l'expérience 2*, menée dans le  $CDCl_3$  comme solvant (milieu non-aqueux), aucun pic à 126.93 ppm ne se forme. La même expérience a été réalisée sur l'analogue **132** avec la disparition du pic à 185.52 ppm et l'apparition du pic à 127.79 ppm quand on change de solvant de  $CDCl_3$  à DMSO/ $D_2O$  (**Figure 18**).



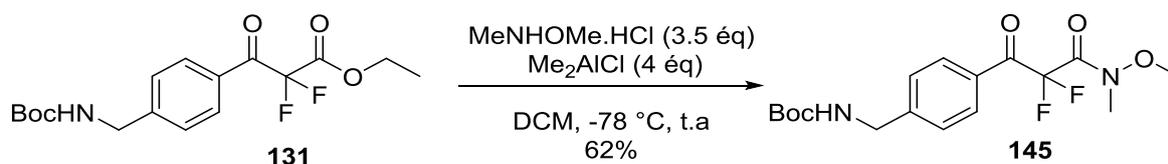
**Figure 18** : Démonstration de la forme hydrate par déplacement du carbonyle benzylique en RMN  $C^{13}$ . **A)** RMN  $C^{13}$  sans  $D_2O$ . **B)** RMN  $C^{13}$  avec  $D_2O$  (Voir annexe des spectres).

Ainsi, notre hypothèse très importante dans ce sujet est validée, et nous a encouragé à continuer notre programme.

### 3. L'introduction du méthyle sur les composés **131** et **132** :

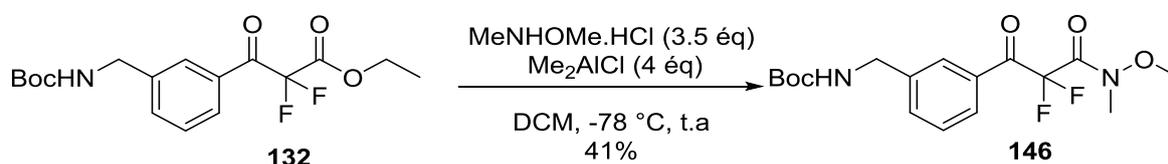
Notre dernière étape, dans le but d'obtenir l' $\alpha,\alpha$  difluoro-dicétone, est de réduire l'ester et d'introduire le méthyle. Dans cette optique, nous avons pensé à passer par l'amide de Weinreb connue pour faciliter l'addition d'un seul organomagnésien. Toutefois, le passage de l'ester à l'amide est nécessaire au préalable. Dans cette perspective, nous avons envisagé l'utilisation d'un excès de chlorure de diméthylaluminium, censé être meilleur que le triméthylaluminium, ce dernier étant classiquement plus utilisé pour produire l'amide de Weinreb. En effet, le  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  est plus doux et permet un temps de réaction plus courts, tout en offrant un meilleur rendement comme décrit dans le travail de Shimizu *et al.*[55].

La réaction a été réalisée en utilisant 4 éq de  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  à une température de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , produisant l'amide **145** avec un rendement de 62% (**Schéma 36**).



**Schéma 36** : Synthèse de l'amide **145**.

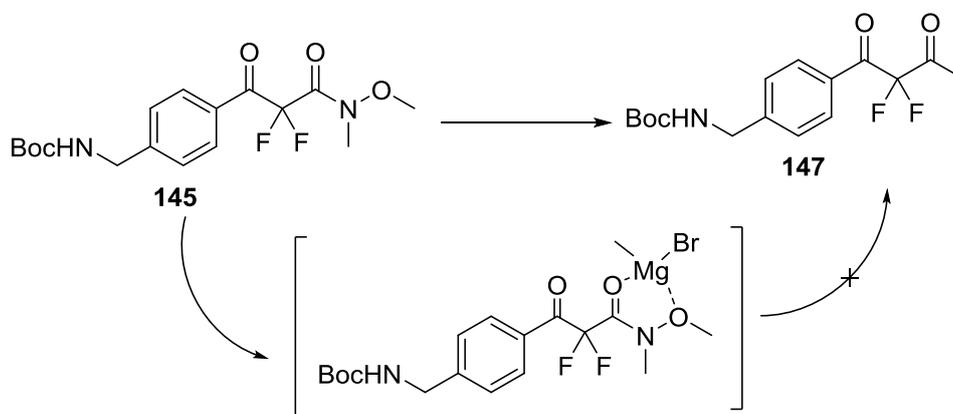
En suivant la même procédure, l'ester **132** a été transformé en amide **146** avec un rendement de 41% (**Schéma 37**).



**Schéma 37** : Synthèse de l'amide **146**.

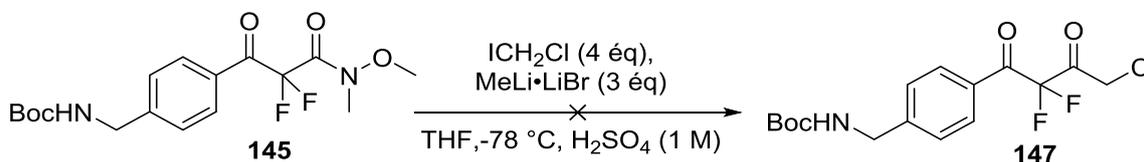
Ayant les deux amides en mains, nous avons procédé à la réaction de Gingard sur l'amide **145** en premier lieu. En utilisant le  $\text{MeMgBr}$ , la réaction a été réalisée dans l'éther d'éthyle dans un premier lieu à température ambiante puis en chauffant un peu jusqu'à reflux. Malheureusement après le traitement acide à la fin de la réaction, nous n'avons eu

que le produit de départ malgré l'apparition de la couleur blanche durant la réaction, probablement celle du complexe formé. Cela peut être expliqué par l'extrême grande stabilité du complexe formé lors de la réaction et la difficulté de l'addition du méthyle (*Schéma 38*).



**Schémas 38** : Réaction de Grignard sur l'amide **145**.

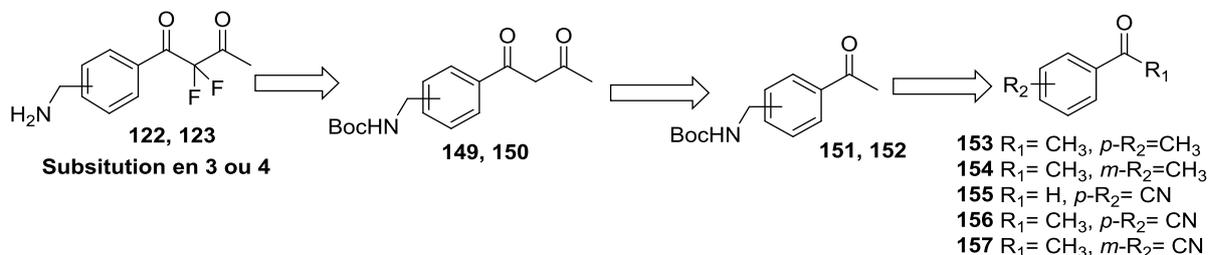
Après l'échec de l'organomagnésien, nous avons testé un organo-lithien connu pour être plus réactif que ses homologues magnésiens. Pour cela, nous nous sommes inspiré du travail de Pace et ses collaborateurs où ils ont introduit directement un chlorure de méthyle sur l'amide de Weinreb en utilisant l'iodochlorométhane et le complexe bromure de méthyle lithium[56]. Nous avons réalisé cette réaction sur l'amide **145**, 4 éq. d'iodochlorométhane et 3 éq. de complexe à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  étant nécessaire pour cette réaction. Malheureusement, nous n'avons pas obtenu la chloro dicéto-**148**, par contre nous avons eu une dégradation de notre produit en composés non identifiés. Ces conditions étaient trop brutales pour notre composé (*Schéma 39*).



**Schéma 39** : Réaction de l'organo-lithien sur l'amide **145**.

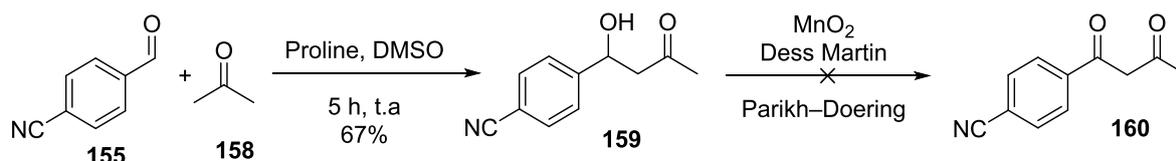
À la suite de ces nombreux échecs et ces rendements qui sont parfois à peine acceptable, nous avons changé complètement d'approche afin de préparer les  $\alpha,\alpha$ -difluoro-dicétones **122** et **123**.

Ainsi, on a décidé d'utiliser respectivement le 3 et le 4-méthylbenzophénone comme produits de départ qui seront halogénés sélectivement, puis l'halogène sera substitué par un nitrile qui sera réduit en amine puis protégé. Une condensation de Claisen sera réalisée entre la cétone et l'acétate d'éthyle, et enfin le bis-fluore sera introduit en utilisant le select fluor© (**Figure 19**).



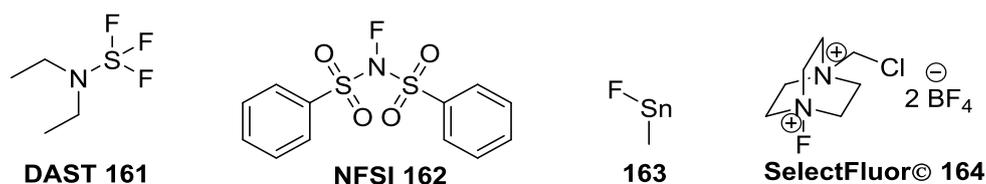
**Figure 19** : Rétro synthèse des α,α-difluoro-dicétone **122** et **123**. Figure à revoir.

La première tentative était la synthèse du β-hydroxy cétone par une réaction d'aldolisation entre l'acétone **158** en excès et le 4-formylbenzonnitrile **155** en utilisant la proline comme catalyseur de la réaction. L'alcool désiré a été obtenu avec un rendement de 67% (**Schéma 40**). Malheureusement, l'étape suivante qui consiste en l'oxydation de cet alcool n'a pas produit la dicétone **160** escomptée, que ce soit en utilisant le MnO<sub>2</sub> ou les conditions de Parikh-Doering. L'utilisation de l'oxydant de Dess-Martin (PDM) n'a pas produits de meilleurs résultats, et le produit de départ a été retrouvé totalement dégradé en produits non identifiés.



**Schéma 40** : La réaction d'aldolisation croisée entre **155** et **158**.

Face à ce problème, nous avons pensé à utiliser l'acide *o*-iodoxybenzoïque IBX, décrit pour donner de meilleurs résultats pour les β-hydroxycétones,[57] mais vu le coup du réactif et par manque de temps, nous avons abandonné cette possibilité, en nous concentrant sur une approche similaire basée sur la condensation de Claisen entre une cétone et un ester, suivie de l'introduction des bis-fluors par un agent de fluoration. Dans ce cadre, plusieurs agents sont décrits dans la littérature, tels que le DAST (**161**), le NFSI (**162**), le MeSnF (**163**), le SelectFluor (**164**) et bien d'autres moins connus (**Figure 20**).

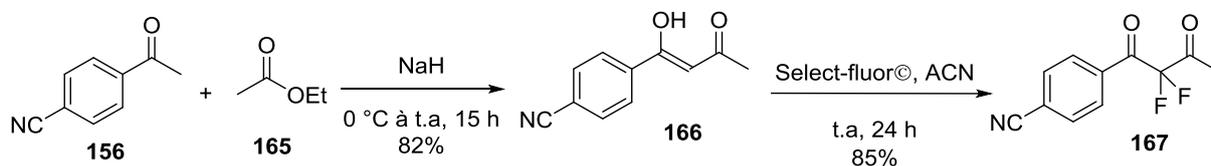


**Figure 20** : Agents de fluorations.

Notre choix s'est donc porté sur le SelectFluor©, réactif disponible sur le marché, à l'encontre de beaucoup d'autres, et aussi pour son prix.

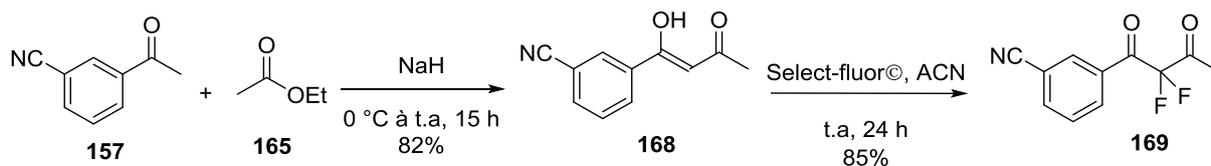
Partant sur ce principe, on a synthétisé la dicétone **167** par une condensation de Claisen en utilisant la 4-acétylbenzonnitrile **156**, l'acétate d'éthyle **165** et l'hydrure de sodium comme base (**Schéma 41**). Il est à noter que l'utilisation de l'éthanoate de sodium a été sans succès à cause la qualité médiocre de ce dernier. La dicétone **167** a ainsi été obtenue avec un rendement global de 70%. Il est intéressant de noter à ce stade que la dicétone est sous forme d'énol dans le chloroforme comme le montre l'analyse RMN du proton. (**Voir annexe**)

Suite à cela, les bis-fluores ont été introduits en utilisant le selectfluor© dans l'acétonitrile avec un rendement de 85%.



**Schéma 41** : Synthèse du bis-fluoro dicétone **167** par une condensation de Claisen et Select fluor©.

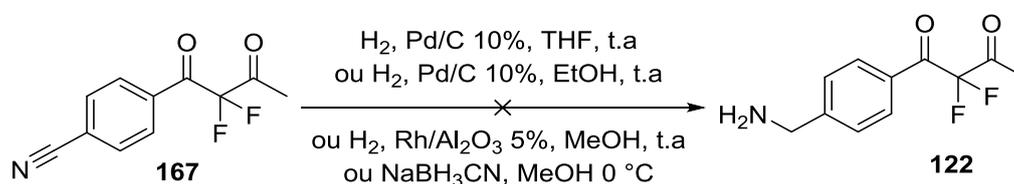
En suivant les mêmes procédures, la dicétone **169** a aussi été obtenue avec un rendement global de 78% en partant de l'acétophénone **157** passant par l'énol **168** (**Schéma 42**).



**Schéma 42** : Synthèse de la di-fluoro- dicétone **118** par une Claisen condensation et Select fluor©.

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

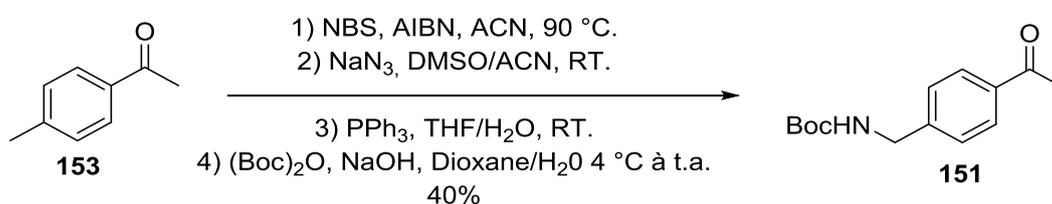
La bis-fluoro-dicétone en main, il s'agissait de réduire sélectivement le groupe nitrile afin d'obtenir une amine nécessaire pour la continuation de la synthèse. Malheureusement, toutes les tentatives se sont soldées par un échec. L'utilisation de l'hydrogène gazeux à pression atmosphérique (Ballon baudruche) avec une catalyse assurée par du palladium sur charbon à 10% dans le THF n'a pas donné lieu à une conversion, seul le produit de départ a été obtenu. Le remplacement du THF par de l'éthanol comme solvant a conduit à des produits non identifiés. Le même résultat a été obtenu avec le rhodium sur alumine à 5% dans le méthanol. Le Cyanoborohydrure de sodium a été lui aussi utilisé comme agent réducteur doux. Cependant, la réduction était trop puissante en constatant que même les carbonyles ont été touchés par la réduction après 15 min de réaction à 0 °C (**Schéma 43**).



**Schéma 43** : La réduction sélective du nitrile **167**.

Les produits obtenus lors de cette réaction peuvent être des bases de Schiff mixtes ou leurs homologues réduits, vu qu'on est en milieu réducteur, et qu'une amine libre en présence d'un carbonyle peut facilement donner lieu à ce type de produits.

Dans le but de contourner ce nouveau problème, on a envisagé d'utiliser une amine protégée dès le début par un carbamate (Boc) (**Schéma 44**).

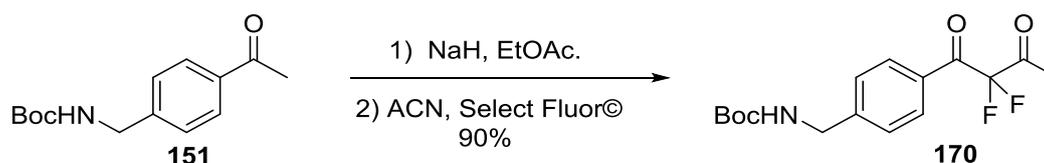


**Schéma 44** : Synthèse de l'acétophénone protégée **151**.

Ainsi, La 4-méthylbenzophénone **153** a été utilisée comme produit de départ. La position benzylique a été bromée sous des conditions radicalaires avec du NBS comme

source de brome et AIBN comme initiateur de radicaux ; le produit obtenu a été substitué par un azide puis réduit en amine pour être protégé avec du Boc. Seul le produit bromé a été isolé et purifié lors de la première réaction, les réactions suivantes produisant des mélanges difficiles à purifier. Néanmoins, le rendement global de ces quatre étapes fut de 40%.

Comme étape suivante, nous avons réalisé la condensation de Claisen, qui a donné lieu au produit désiré sous forme d'énol, et sur lequel on a introduit efficacement les bis-fluors avec un rendement global de 90% en utilisant le Select Fluor© (**Schéma 45**).

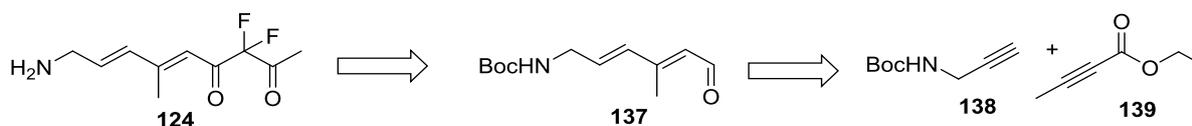


**Schéma 45** : Synthèse du difluorodicétone **170** par une Claisen condensation et Select fluor©.

Ayant la difluorodicétone **170** en mains, l'étape suivante est d'adapter les mêmes conditions pour son analogue substitué en *mé*ta pour faire ensuite le couplage amide avec l'acide **121**.

#### 4. Synthèse de l' $\alpha, \alpha$ difluoro-dicétone **124** :

Comme mentionné précédemment, la rétro-synthèse de la dicétone **124** a été conçue comme suite :

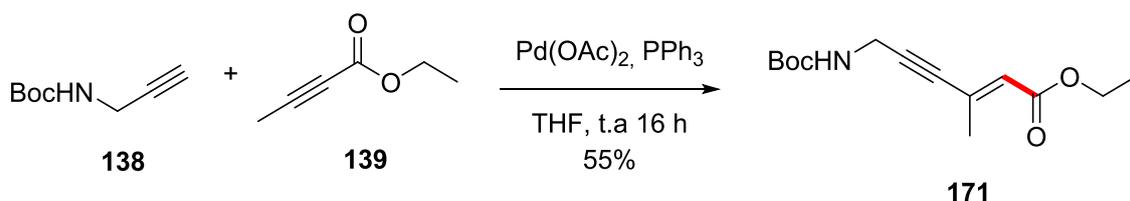


**Figure 21** : Rétro-synthèse de la dicétone **124**.

Dans le but de synthétiser l' $\alpha, \alpha$ -difluoro-dicétone **124** possédant une partie bis-vinylque, nous avons pensé à faire en premier lieu un couplage hétéro-alcyne entre les deux alcynes commerciaux **138** et **139**. La création des liaisons C-C requiert généralement une catalyse par des métaux de transition dans le cas des systèmes  $\pi$ . Souvent, les produits obtenus sont sous forme d'isomères. L'utilisation du palladium avec un ligand riche en électrons tel que les dérivés de la phosphine est une des méthodes les plus efficaces. Une

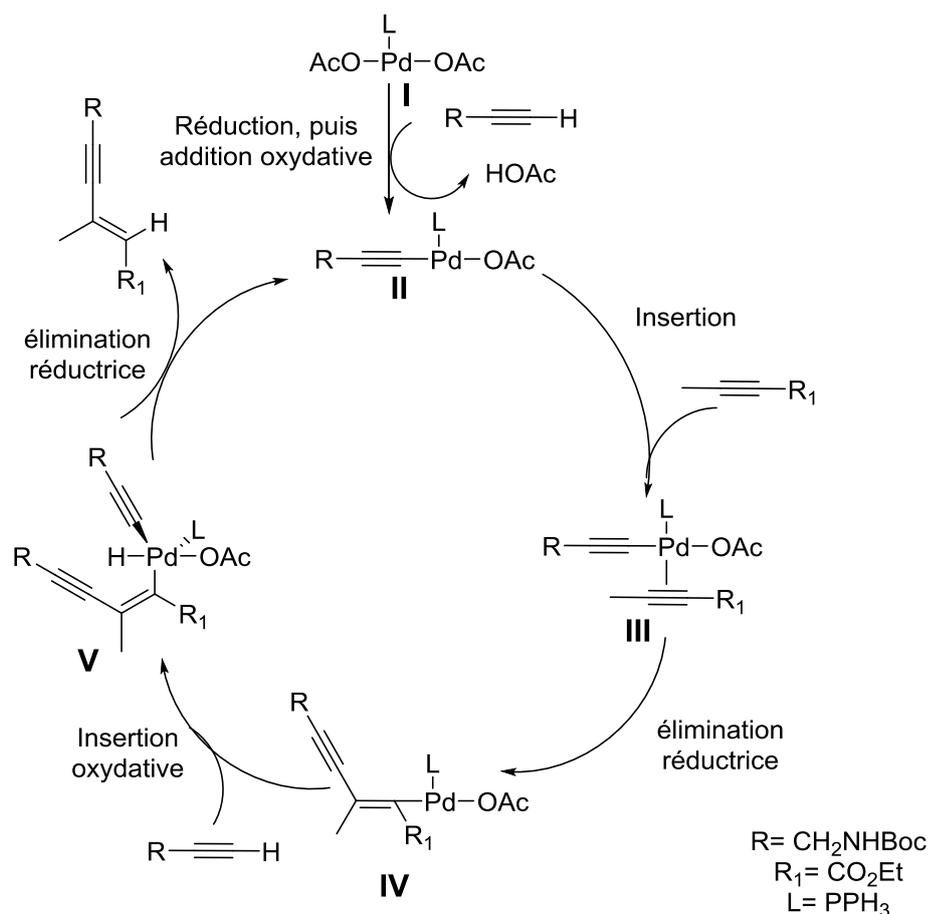
réaction développée dans ce contexte par Trost et son équipe offre une opportunité d'avoir un seul régio-isomère en utilisant un alcyne accepteur et un autre donneur, plus fréquemment des alcynes terminaux [58].

La synthèse de l'alcyne **171** a été ainsi entamé par l'addition du 2-butanoate d'éthyle **139** sur la N-Boc propargylamine **138**, l'acétate de palladium étant utilisé comme source de palladium zéro et la triphényle phosphine qui joue le rôle de ligand. Nous avons obtenu l'alcène *trans* avec 55% de rendement (**Schéma 46**).



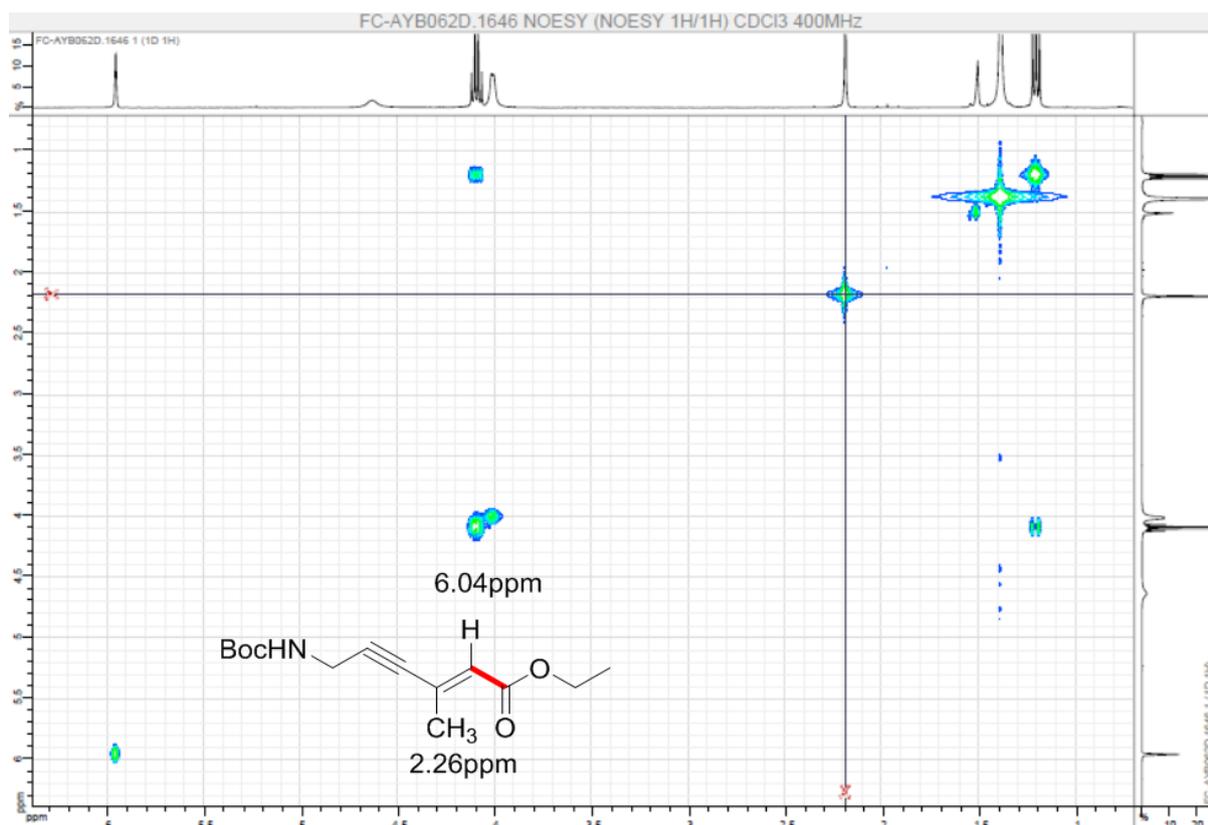
**Schéma 46** : Hétéro couplage alcyne-alcyne.

Cette réaction se fait par un mécanisme de type Mizoroki-Heck, avec des alcynes et non pas des alcènes. Trost et ses collaborateurs ont proposé un mécanisme où la présence de la triphénylphosphine comme ligand assure une réduction facile du Pd<sup>II</sup> en Pd<sup>0</sup> en utilisant le Pd(OAc)<sub>2</sub> comme source de Pd<sup>II</sup>. Une expérience a été menée par eux pour prouver l'implication de l'espèce Pd<sup>0</sup> durant la réaction (**Figure 22**). Le passage de l'espèce **II** à l'espèce **III** se fait par une insertion migratoire qui favorise l'hétéro-couplage. La régiosélectivité de la carba-métallation (espèce **IV**) est due aux deux phénomènes, stérique et électronique, où le palladium se place préférentiellement sur le carbone le moins substitué pour assurer le minimum de gêne stérique avec une liaison Pd-C plus stable. L'espèce **V** formée est instable et l'insertion de l'hydrogène se fait du côté le plus dégagé en réduisant le Pd<sup>+4</sup> au Pd<sup>+2</sup> ce qui libère le produit final.



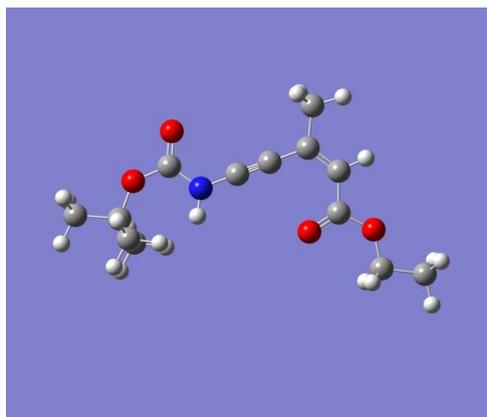
**Figure 22** : mécanisme d'hétéro couplage alcyne-alcyne.

Pour prouver la configuration du régio-isomère **171**, nous avons comparé nos résultats RMN avec ceux de Trost *et al.* [58] où le déplacement des protons vinyliques et ceux du méthyle sont respectivement  $6.04 \pm 0.10$  ppm et  $2.26 \pm 0.14$  ppm. Néanmoins, étant donné que les substituants utilisés ne sont pas exactement les mêmes que ceux de Trost, nous avons jugé utile de faire une petite investigation de notre côté, pour plus de confirmation.



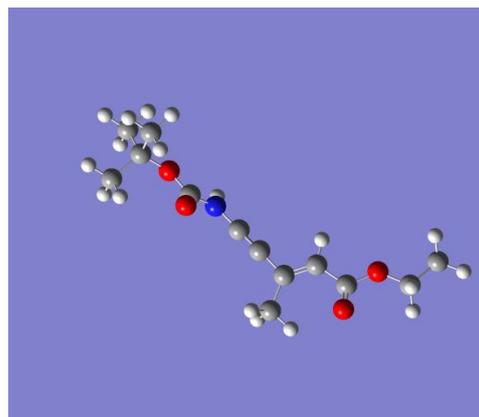
**Figure 23** : RMN NOESY du composé **171**.

Une expérience de RMN de proton en 2D appelée NOESY a été réalisée dans l'optique de voir des couplages dans l'espace entre différents protons. Cependant, un couplage peut être observé seulement si la distance entre les protons est  $\leq 2.5 \text{ \AA}$  [59, 60]. Dans notre cas, aucun couplage entre le proton vinylique et les protons de méthyle n'a été observé, ce qui prouve que la distance (**d**) entre eux est supérieure à  $2.5 \text{ \AA}$  (**Figure 23**). Pour avoir la distance théorique, nous avons fait appel à des calculs au niveau mécanique moléculaire par la méthode CHARMM qui a été réalisée par notre collaborateur du laboratoire Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M) université de Tlemcen. Ces calculs montrent que la distance (**d**) est supérieure à  $2.5 \text{ \AA}$  dans le cas du *trans*, alors que pour le *cis* au moins une valeur inférieure à  $2.5 \text{ \AA}$  (**Figure 24**).



*Cis* Distances : 2.30, 3.39, 3.41 Å

Énergie stérique = -23.2 kcal/mol



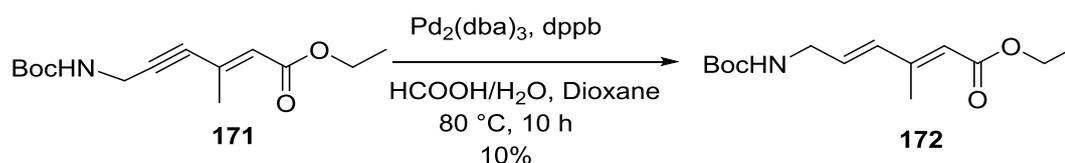
*Trans* Distances : 3.09, 4.09, 4.09 Å

Énergie stérique = -25.5 kcal/mol

**Figure 24** : représentation 3D du composé **171** avec calcul des distances CH<sub>3</sub>-H.

La stéréochimie ayant été confirmée, nous nous sommes tournés à l'étape suivante qui consiste à faire une réduction de la fonction alcyne sans réduire l'alcène formé lors de la première étape.

Pour cela une première tentative a été réalisée en utilisant l'acide formique comme source d'hydrogène avec une catalyse par le palladium (Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium) (dba) en présence du phosphine (1,4-Bis(diphénylphosphino)butane) (dppb), un ligand important pour ce type de réactions. Le rendement de cette réaction est très faible vu que cette réaction donne lieu à plusieurs produits de polarités similaires, donc difficiles à purifier (**Schéma 47**).

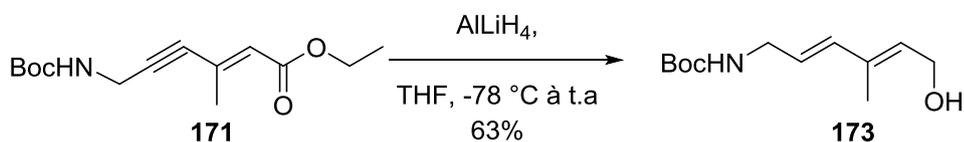


**Schémas 47** : Réduction de la fonction alcyne avec catalyse de palladium.

Dans l'optique d'améliorer le rendement de ce produit **172**, une autre méthode a été considérée, en utilisant le tétrahydrure d'aluminium et de lithium en solution dans le THF (1 M). Cependant, étant donné que l'agent réducteur est très fort, la réduction de l'ester en alcool, en même temps, est souhaitée.

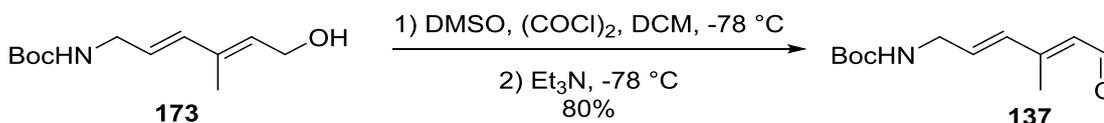
## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

De ce fait, l'addition du  $\text{LiAlH}_4$  est faite lentement à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , suivi d'un retour de température jusqu'à l'ambiante pendant 24 heures pour donner lieu à l'alcool **173** avec un rendement de 63% (**Schéma 48**).



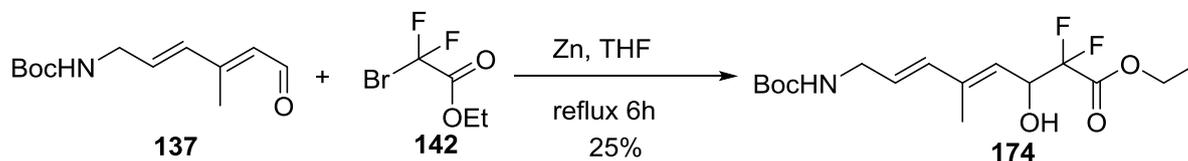
**Schémas 48** : Réduction de la fonction alcyne avec catalyse de palladium.

Dans le but d'oxyder l'alcool **173**, nous avons testé les conditions de Parikh qui ont permis d'isoler le bon produit avec un rendement de 53%, alors que l'oxydation de Swern a nettement amélioré le rendement (80%). Malheureusement, ce rendement a été revu à la baisse (62%) lors de la réalisation de cette réaction sur des grandes quantités (3 g et plus). Cette baisse a été attribuée à la qualité et pureté du chlorure d'oxalyle utilisé (**Schéma 49**).



**Schéma 49** : Oxydation de l'alcool avec les conditions de Swern.

Ayant obtenu l'aldéhyde **137**, la réaction de Réformatsky a été réalisée en suivant les mêmes procédures que pour les aldéhydes **135** et **136**. L'alcool **174** a été obtenu sous forme de mélange racémique avec un rendement de 25% (**Schéma 50**).

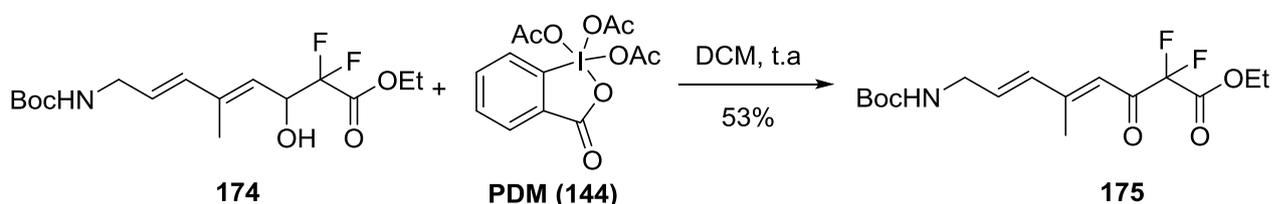


**Schéma 50** : Réaction de Réformatsky pour l'analogue A (**104**).

Dans ce cas, pour l'analogue A **104** nous n'avons pas essayé d'introduire les fluores différemment comme pour les autres analogues.

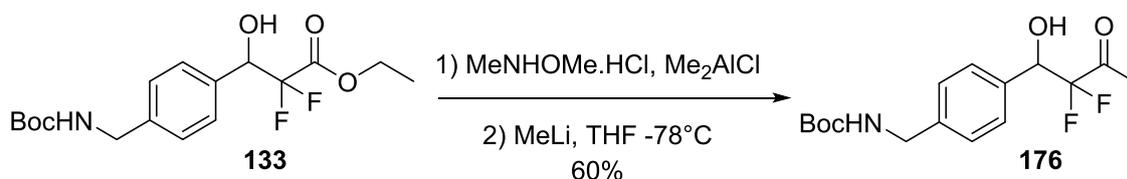
## 5. L'oxydation du composé 174 :

La même procédure pour l'oxydation de l'alcool **133** et **134** a été utilisée dans l'optique d'oxyder l'alcool **174**. De ce fait, l'utilisation du réactif PDM **144** a donné lieu au céto-ester **167** avec un rendement de 53% (**Schéma 51**).



**Schéma 51** : Oxydation de l'alcool **174** en utilisant le PDM (**144**).

Ayant conscience de la difficulté d'introduire le méthyle afin d'avoir la dicéto **124** après les essais sur les analogues **105** et **106**, nous avons entrepris des tests qui consistent à introduire le méthyle avant l'oxydation, une route qui laisse le carbonyle impliqué dans la liaison hydrogène avec l'alcool en position  $\beta$  et le désactive vis-à-vis de la complexation du métal dans la réaction de Grignard. Le test a été mené sur le composé **133** où nous avons introduit l'amide de Weinreb efficacement puis le méthyle a été introduit par un organolithien (MeLi) à basse température (**Schéma 52**).



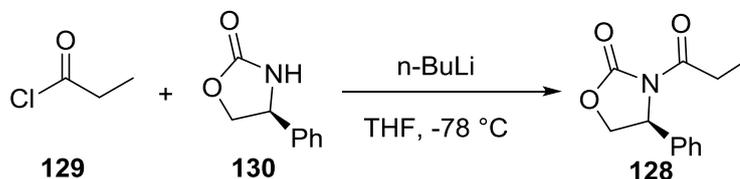
**Schéma 52** : Introduction du groupement méthyle sur le composé **133**.

Malheureusement, faute de temps nous n'avons pas essayé sur le fragment de l'analogue **104**.

## 6. Synthèse de la partie ouest :

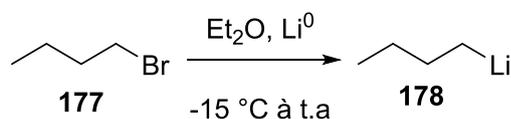
Afin de synthétiser ce fragment du côté ouest de la molécule, en premier lieu on a envisagé l'utilisation de l'oxazolidinone d'Evans afin de pouvoir créer deux centres asymétriques en *syn* entre eux et en *trans* avec le centre asymétrique de l'auxiliaire d'Evans en jouant sur les conditions opératoires [**61**, **62**].

L'oxazolidinone **130** a été utilisée comme auxiliaire chiral. Les conditions décrites par Evans *et al.*[63] dans leurs travaux utilisent le *n*-BuLi comme base et le chlorure de propionyle **129** (**Schéma 53**).



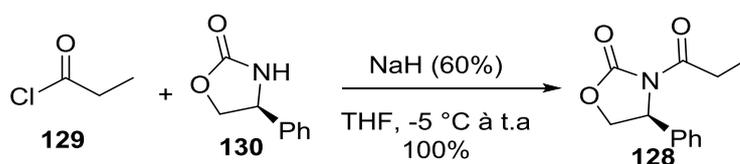
**Schémas 53** : Couplage amide avec *n*-BuLi et l'oxazolidinone **128**.

La non disponibilité du *n*-butyllithium dans notre laboratoire nous a poussé à le synthétiser à partir du lithium métallique et le bromure de butyle. Ainsi, le ruban de lithium a été coupé en morceaux fins (2 éq) et mis en suspension dans l'éther anhydre sur lesquels on a ajouté une quantité catalytique de sodium métallique (environ 5% par rapport au lithium) suivi du bromure **177** dans l'éther à -15 °C. Le mélange a été gardé tel qu'il est. Malheureusement nous n'avons pas pu doser la quantité du BuLi formé sachant que le produit de la réaction et bien présent en suspension dans la solution (**Schéma 54**).



**Schémas 54** : Synthèse de *n*-BuLi **178**.

Jiao et ses collaborateurs,[64] ont montré que le *n*-BuLi pouvait être remplacé par le NaH avec un rendement quantitatif. En utilisant cette même procédure, nous avons pu obtenir l'amide **128** avec un rendement quantitatif (**Schéma 55**).

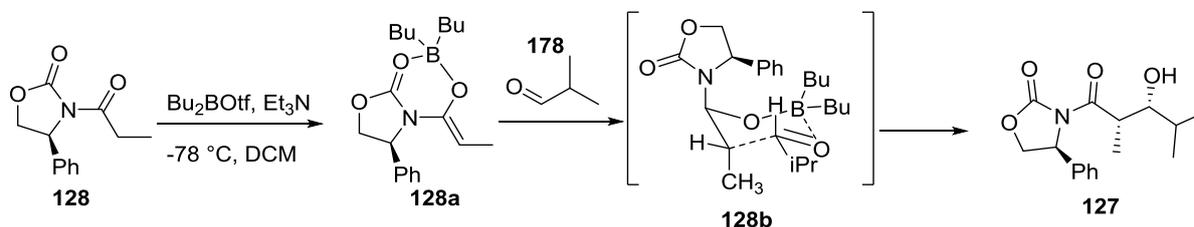


**Schéma 55** : Couplage amide avec NaH et l'oxazolidinone **128**.

L'étape suivante a consisté à introduire l'alcool stéréo sélectivement, en utilisant le sulfonate de dibutylboryltrifluorométhane, qui par chélation délivre les deux nouveaux

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

centres asymétriques en configuration *syn* en passant par le complexe **128b**. Dans ce dernier, l'effet électronique et plus essentiellement l'effet stérique orientent les groupements pour délivrer l'alcool *syn* **127** avec la stéréochimie requise (**Schéma 56**).



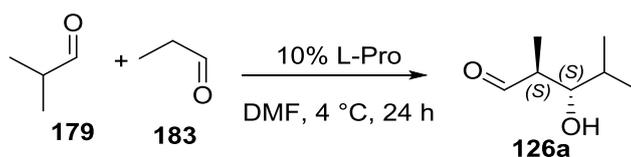
**Schéma 56** : Synthèse de l'alcool *syn* **127** par assistance du Bore.

Dans l'optique de réduire les étapes pour la synthèse de ce fragment, nous avons jugé qu'une aldolisation croisée assistée par une catalyse à base de proline pouvait nous faire gagner trois étapes en se basant sur un travail de Northrup *et al.*[65] où ils ont rapporté les conditions optimales pour réaliser l'aldolisation croisée (**Schéma 57**). Le seul point faible de cette réaction est l'obtention du produit *anti* qui pourrait éventuellement être converti en *syn*.



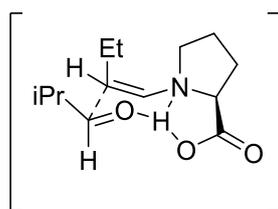
**Schéma 57** : Synthèse de l'alcool *anti* **182** par Northrup *et al.*

L'aldéhyde donneur dans notre cas est le propionaldéhyde **183** ; il est ajouté lentement à deux équivalents d'isobutyraldéhyde **179**, considéré comme aldéhyde accepteur, en présence de 10% de catalyseur afin d'éviter l'homo-couplage. L'aldéhyde **126a** obtenu n'a pas été isolé puisque les centres asymétriques en position  $\alpha$  d'une fonction aldéhyde sont très sensibles à l'isomérisation. De ce fait, le brut de la réaction a été directement engagé dans l'étape suivante (**Schéma 58**).



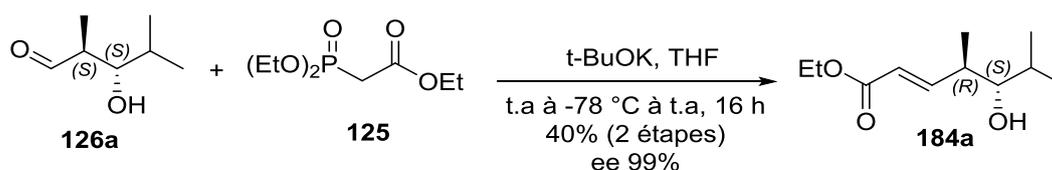
**Schéma 58** : Aldolisation croisée entre l'aldéhyde **179** et **183**.

La création des centres asymétriques est assurée par la formation de l'état de transition représenté en **figure 25**.



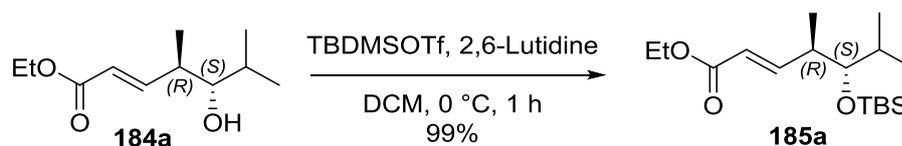
**Figure 25** : Enamine formée lors de l'aldolisation croisée.

L'aldéhyde **126a** obtenu est soumis à une réaction de *Horner–Wadsworth–Emmons* en présence de *tert*-butylate de potassium comme base pour assurer une déprotonation facile du phosphonate **125** qui délivre le produit avec une configuration *E* induite principalement par un effet stérique en mettant l'hydrogène de l'aldéhyde et l'ester sur le même plan. L'alcène **184a** est ainsi obtenu avec un rendement de 40% après deux étapes et avec un excès énantiomérique proche de 100% (**Schéma 59**).



**Schéma 59** : Synthèse de vinyle alcool *anti* **184a**.

L'alcène **184a** a été ensuite protégé quantitativement en éther silylé, le groupement triflate étant donné qu'il est très bon groupe partant, est capté facilement par la 2,6 lutidine formant un sel d'ammonium (**Schéma 60**).



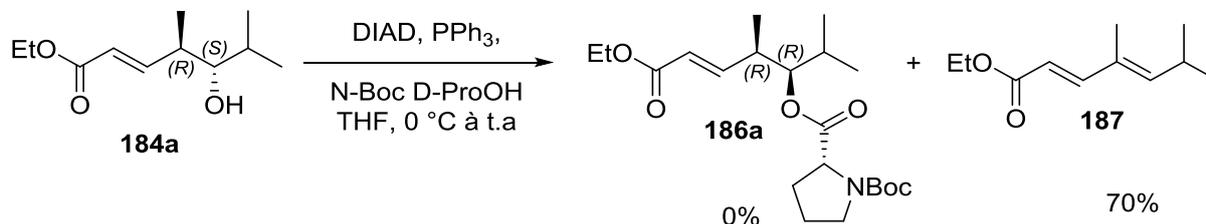
**Schémas 60** : La protection de l'alcool anti **185a**.

L'alcool protégé en mains, notre étape suivante est de faire l'hydrolyse de l'ester afin de faire le couplage entre l'acide **121** produit et les différentes amines **122**, **123** et **124**

**(Figure 13)**.

Avant tout cela, un test a été réalisé sur l'alcool non protégé afin de voir si l'estérification de ce dernier peut se faire avec une inversion de configuration. Dans cette optique, nous avons utilisé les conditions de Mitsunobu, et la D-proline avec une fonction acide libre et une fonction amine protégée en carbamate. Malheureusement seulement le produit de l'élimination (**187**) a été obtenu avec un rendement brut de 70%. La stabilité de ce dernier favorise l'élimination car c'est une molécule conjuguée qui a été obtenue

**(Schéma 61)**.



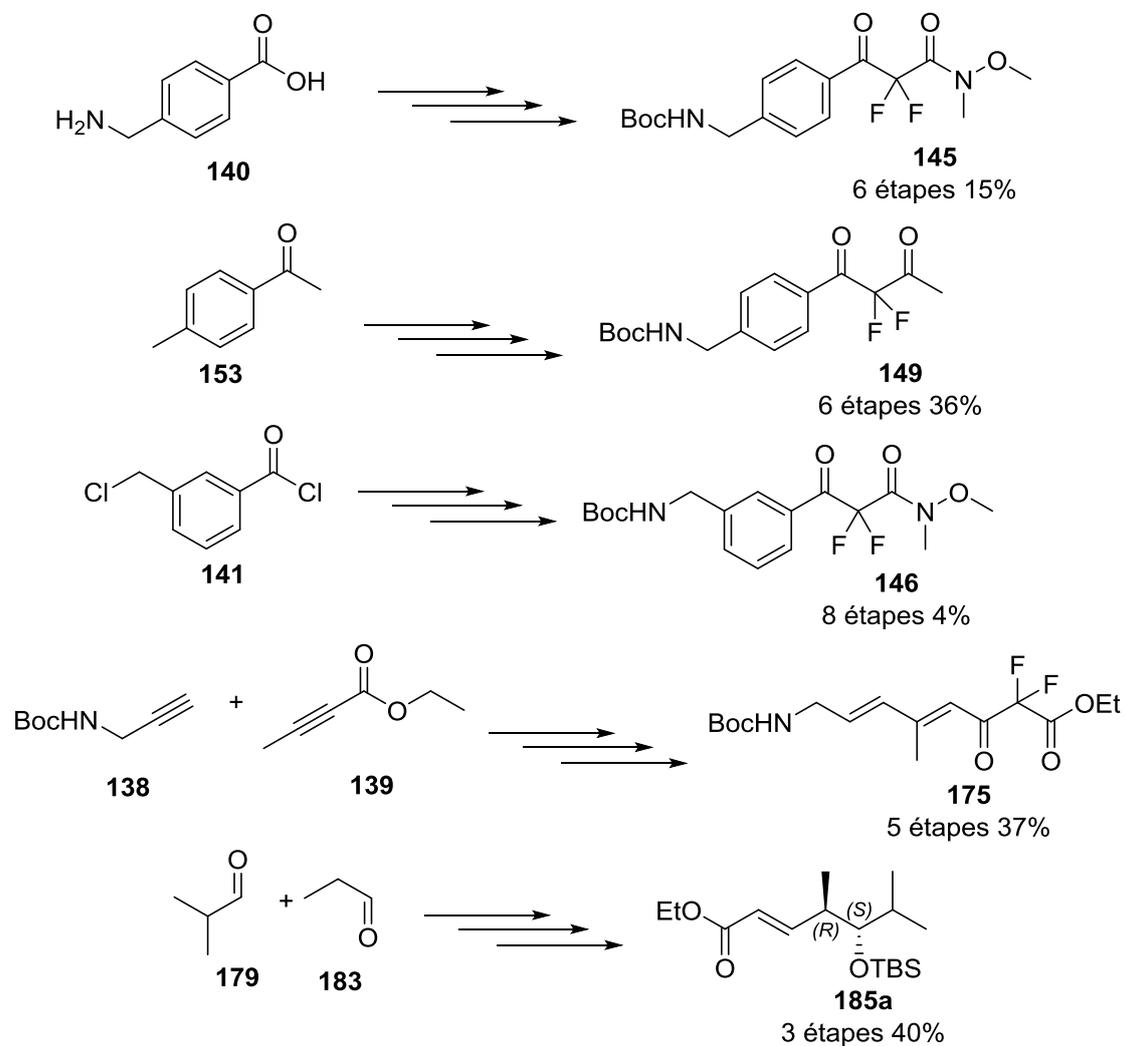
**Schéma 61** : L'estérification de l'alcool en utilisant les conditions de Mitsunobu.

#### IV. Conclusion :

Malgré la difficulté rencontrée lors de la synthèse des analogues de la pristinamycine, nous avons non seulement pu défricher le terrain pour la synthèse complète de ces analogues, mais avons aussi pu avancer dans la synthèse notamment le côté nord où les fragments  $\alpha$ ,  $\alpha$  difluoro-dicétone **122**, **123** et **124** respectivement des analogues **104**, **105** et **106**, qui est presque achevée avec des rendements acceptables et à partir de matière première disponible. Malheureusement, pour le côté ouest, nous n'avons pas pu convertir l'alcool *anti* **184a** en composé *syn* **186a**, donc il faudra revenir à notre idée de départ, celle de l'utilisation de l'auxiliaire oxazolidinone ou à partir du crotyl borane afin d'avoir le

## Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>

composé *anti*, d'autre part nous pouvons utiliser les fragments synthétisés dans des études d'activité biologique comme agent anti bactérien dans l'optique d'avoir une idée plus approfondie sur la relation structure-activité.



**Figure 26** : Récapitulative des molécules synthétisées.

### V. Références:

- [1] P.M. Wright, I.B. Seiple, A.G. Myers, The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery, *Angewandte Chemie International Edition*, 53 (2014) 8840-8869.
- [2] R. Bax, N. Mullan, J. Verhoef, The millennium bugs—the need for and development of new antibacterials, *International journal of antimicrobial agents*, 16 (2000) 51-59.
- [3] E. Setti, L. Quattrocchio, R. Micetich, Current approaches to overcome bacterial resistance, *Drugs of the Future*, 22 (1997) 271-284.
- [4] D.T. Chu, J.J. Plattner, L. Katz, New directions in antibacterial research, *Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (1996) 3853-3874.
- [5] S. Zorofchian Moghadamtousi, H. Abdul Kadir, P. Hassandarvish, H. Tajik, S. Abubakar, K. Zandi, A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin, *BioMed research international*, 2014 (2014).
- [6] C. Walsh, *Antibiotics: actions, origins, resistance*, American Society for Microbiology (ASM)2003.
- [7] M.A. Kohanski, D.J. Dwyer, J.J. Collins, How antibiotics kill bacteria: from targets to networks, *Nature Reviews Microbiology*, 8 (2010) 423.
- [8] M. Chamberlin, R. Losick, *RNA polymerase*, Cold Spring Harbor Laboratory1976.
- [9] P. Sensi, History of the development of rifampin, *Reviews of infectious diseases*, 5 (1983) S402-S406.
- [10] T. Bugg, C. Walsh, Intracellular steps of bacterial cell wall peptidoglycan biosynthesis: enzymology, antibiotics, and antibiotic resistance, *Natural product reports*, 9 (1992) 199-215.
- [11] A. Tomasz, The mechanism of the irreversible antimicrobial effects of penicillins: how the beta-lactam antibiotics kill and lyse bacteria, *Annual Reviews in Microbiology*, 33 (1979) 113-137.
- [12] R.A. Garrett, *The ribosome: Structure, function, antibiotics, and cellular interactions*, ASM Press2000.
- [13] I. Chopra, M. Roberts, Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiology and molecular biology reviews*, 65 (2001) 232-260.

- [14] S. Kodali, A. Galgoci, K. Young, R. Painter, L.L. Silver, K.B. Herath, S.B. Singh, D. Cully, J.F. Barrett, D. Schmatz, Determination of selectivity and efficacy of fatty acid synthesis inhibitors, *Journal of Biological Chemistry*, 280 (2005) 1669-1677.
- [15] D. Manallack, I. Crosby, Y. Khakham, B. Capuano, Platensimycin: a promising antimicrobial targeting fatty acid synthesis, *Current medicinal chemistry*, 15 (2008) 705-710.
- [16] T.A. Keating, T. Lister, J.C. Verheijen, New antibacterial agents: patent applications published in 2011, *Pharmaceutical patent analyst*, 3 (2014) 87-112.
- [17] D. Hughes, D.I. Andersson, Evolutionary consequences of drug resistance: shared principles across diverse targets and organisms, *Nature Reviews Genetics*, 16 (2015) 459.
- [18] G.W. Kaatz, Inhibition of bacterial efflux pumps: a new strategy to combat increasing antimicrobial agent resistance, *Expert opinion on emerging drugs*, 7 (2002) 223-233.
- [19] S. Sun, O.G. Berg, J.R. Roth, D.I. Andersson, Contribution of gene amplification to evolution of increased antibiotic resistance in *Salmonella typhimurium*, *Genetics*, 182 (2009) 1183-1195.
- [20] G.D. Wright, The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity, *Nature Reviews Microbiology*, 5 (2007) 175.
- [21] H.W. Boucher, P.G. Ambrose, H. Chambers, R.H. Ebright, A. Jezek, B.E. Murray, J.G. Newland, B. Ostrowsky, J.H. Rex, I.D.S.o. America, White paper: developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow-spectrum indications, and unmet needs, *The Journal of infectious diseases*, 216 (2017) 228-236.
- [22] W. Sneader, *History of Sulfonamides*, eLS, John Wiley & Sons, Ltd 2001.
- [23] A.A. Kaczor, A. Polski, K. Sobótka-Polska, A. Pachuta-Stec, M. Makarska-Bialokoz, M. Pitucha, Novel Antibacterial Compounds and their Drug Targets-Successes and Challenges, *Current medicinal chemistry*, 24 (2017) 1948-1982.
- [24] D. Vazquez, The streptogramin family of antibiotics, *Mechanism of Action*, Springer 1967, pp. 387-403.
- [25] V.L. Simpkin, M.J. Renwick, R. Kelly, E. Mossialos, Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps, *The Journal of antibiotics*, 70 (2017) 1087.
- [26] D. Vazquez, Studies on the mode of action of the streptogramin antibiotics, *Microbiology*, 42 (1966) 93-106.

- [27] C. Cocito, Antibiotics of the virginiamycin family, inhibitors which contain synergistic components, *Microbiological Reviews*, 43 (1979) 145.
- [28] N. Corti, A. Imhof, Miscellaneous antibacterial drugs, *Side Effects of Drugs Annual*, Elsevier 2008, pp. 297-315.
- [29] L. Li, Y. Zhao, L. Ruan, S. Yang, M. Ge, W. Jiang, Y. Lu, A stepwise increase in pristinamycin II biosynthesis by *Streptomyces pristinaespiralis* through combinatorial metabolic engineering, *Metabolic engineering*, 29 (2015) 12-25.
- [30] D. Thibaut, D. Bisch, N. Ratet, L. Maton, M. Couder, L. Debussche, F. Blanche, Purification of peptide synthetases involved in pristinamycin I biosynthesis, *Journal of bacteriology*, 179 (1997) 697-704.
- [31] D. Thibaut, N. Ratet, D. Bisch, D. Faucher, L. Debussche, F. Blanche, Purification of the two-enzyme system catalyzing the oxidation of the D-proline residue of pristinamycin IIB during the last step of pristinamycin IIA biosynthesis, *Journal of bacteriology*, 177 (1995) 5199-5205.
- [32] G. Delpierre, F. Eastwood, G. Gream, D. Kingston, P. Sarin, L. Todd, D. Williams, Antibiotics of the ostreogrycin complex. Part II. Structure of ostreogrycin A, *Journal of the Chemical Society C: Organic*, (1966) 1653-1669.
- [33] R. Schlessinger, Y.-J. Li, Total synthesis of (-)-virginiamycin M2 using second-generation vinylogous urethane chemistry, *Journal of the American Chemical Society*, 118 (1996) 3301-3302.
- [34] P. Breuilles, G. Oddon, D. Uguen, Toward a Total Synthesis of an Aglycone of Spiramycin; A Chiron Approach to the C-1/C-4 and the C-13/C-15 Fragments, *Tetrahedron Letters*, 38 (1997) 6607-6610.
- [35] N. Adjé, P. Breuilles, D. Uguen, Towards the synthesis of pristinamycin PIIA; preparation of the optically pure C-3/C-7 fragment, *Tetrahedron Letters*, 33 (1992) 2151-2154.
- [36] J. Wu, J.S. Panek, Total Synthesis of (-)-Virginiamycin M2, *Angewandte Chemie International Edition*, 49 (2010) 6165-6168.
- [37] A. Fürstner, M.D. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, Toward the total synthesis of spirastrellolide A. Part 1: Strategic considerations and preparation of the southern domain, *Angewandte Chemie*, 118 (2006) 5632-5636.

- [38] S.A. Hermitage, K.S. Cardwell, T. Chapman, J.W. Cooke, R. Newton, An efficient, practical approach to the synthesis of 2, 4-disubstituted thiazoles and oxazoles: application to the synthesis of GW475151, *Organic Process Research & Development*, 5 (2001) 37-44.
- [39] J. Wu, J.S. Panek, Total synthesis of (-)-virginiamycin M2: application of crotylsilanes accessed by enantioselective Rh (II) or Cu (I) promoted carbenoid Si-H insertion, *The Journal of organic chemistry*, 76 (2011) 9900-9918.
- [40] J. Barriere, D. Bouanchaud, J. Paris, O. Rolin, N. Harris, C. Smith, Antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* of semisynthetic injectable streptogramins: RP 59500 and related compounds, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 30 (1992) 1-8.
- [41] S.P. Denyer, N. Hodges, S.P. Gorman, Hugo and Russell's *Pharmaceutical Microbiology*, Wiley 2004.
- [42] B. Ronan, E. Bacqué, J.-C. Barrière, 17-Diazo pristinamycin IIB preparation and synthetic applications, *Tetrahedron*, 60 (2004) 3819-3824.
- [43] B. Ronan, E. Bacqué, J.-C. Barrière, S. Sablé, Preparation of 14, 36-didehydro pristinamycins IIs, *Tetrahedron*, 59 (2003) 2929-2937.
- [44] E. Bacqué, Influence of fluorination at position 16 of antibacterial pristinamycins II, *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 58 (2004) 128-132.
- [45] J.E. Baldwin, G.P. Lynch, C.J. Schofield, Isopenicillin N synthase: a new mode of reactivity, *Tetrahedron*, 48 (1992) 9085-9100.
- [46] T. Tsukamoto, T. Yoshiyama, T. Kitazume, Enantioselective synthesis of  $\beta$ ,  $\beta$ -difluoromalic acid via enzymic resolution of furyl substituted derivative, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2 (1991) 759-762.
- [47] K. Murata, S. Kaneko, T. Kitazume, Preparation and biological evaluation of  $\gamma$ -fluoromethyl- $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone and  $\gamma$ -butyrolactam, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 3 (1993) 2685-2688.
- [48] H. Fukuda, T. Kitazume, Preparation of  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones with difluoromethylene functionalities, *Heterocycles*, (1997) 275-285.
- [49] C.R. Smith, Activated zinc dust, *Synlett*, 2009 (2009) 1522-1523.
- [50] R.J. Kloetzing, T. Thaler, P. Knochel, An Improved Asymmetric Reformatsky Reaction Mediated by (-)-N, N-Dimethylaminoisoborneol, *Organic letters*, 8 (2006) 1125-1128.
- [51] G. Lemonnier, L. Zoute, G. Dupas, J.-C. Quirion, P. Jubault, Diethylzinc-Mediated One-Step Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Fluoroacrylates from Aldehydes and Ketones. Two

Different Pathways Depending on the Carbonyl Partner, *The Journal of organic chemistry*, 74 (2009) 4124-4131.

[52] H. Miyabe, T. Naito, The utility of indium in aqueous medium radical reactions, *Organic & biomolecular chemistry*, 2 (2004) 1267-1270.

[53] T. Poisson, M.-C. Belhomme, X. Pannecoucke, Indium-Promoted Reformatsky Reaction: A Straightforward Access to  $\beta$ -Amino and  $\beta$ -Hydroxy  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Difluoro Carbonyl Compounds, *The Journal of organic chemistry*, 77 (2012) 9277-9285.

[54] F. Stauffert, M.L. Lepage, M.M. Pichon, D. Hazelard, A. Bodlenner, P. Compain, A Convenient, Gram-Scale Synthesis of 1-Deoxymannojirimycin, *Synthesis*, 48 (2016) 1177-1180.

[55] T. Shimizu, K. Osako, T.-i. Nakata, Efficient method for preparation of N-methoxy-N-methyl amides by reaction of lactones or esters with Me<sub>2</sub>AlCl · MeONHMe·HCl, *Tetrahedron Letters*, 38 (1997) 2685-2688.

[56] V. Pace, L. Castoldi, W. Holzer, Synthesis of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated  $\alpha'$ -Haloketones through the Chemoselective Addition of Halomethylolithiums to Weinreb Amides, *The Journal of organic chemistry*, 78 (2013) 7764-7770.

[57] S.L. Bartlett, C.M. Beaudry, High-yielding oxidation of  $\beta$ -hydroxyketones to  $\beta$ -diketones using o-iodoxybenzoic acid, *The Journal of organic chemistry*, 76 (2011) 9852-9855.

[58] B.M. Trost, M.T. Sorum, C. Chan, G. Rührter, Palladium-catalyzed additions of terminal alkynes to acceptor alkynes, *Journal of the American Chemical Society*, 119 (1997) 698-708.

[59] R. Rowan III, J. McCammon, B. Sykes, Distances obtained from nuclear magnetic resonance nuclear Overhauser effect and relaxation time. Measurements in organic structure determination. Distances involving internally rotating methyl groups. Application to cis-and trans-crotonaldehyde, *Journal of the American Chemical Society*, 96 (1974) 4773-4780.

[60] J.D. Baleja, J. Moulton, B.D. Sykes, Distance measurement and structure refinement with NOE data, *Journal of magnetic resonance*, 87 (1990) 375-384.

[61] D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shih, Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates, *Journal of the American Chemical Society*, 103 (1981) 2127-2129.

[62] D.A. Evans, E. Vogel, J.V. Nelson, Stereoselective aldol condensations via boron enolates, *Journal of the American Chemical Society*, 101 (1979) 6120-6123.

**[63]** D. Evans, J. Gage, Diastereoselective Aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary:(2*S*\*, 3*S*\*)-3-hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic acid, *Org. Synth*, 68 (1990) 83.

**[64]** Z.G. Jiao, X.W. Chang, W. Ding, G.J. Liu, K.S. Song, N.Y. Zhu, D.W. Zhang, D. Yang,  $\beta$  N $\rightarrow$  O Turns and Helices Induced by  $\beta$ 2-Aminoxy Peptides: Synthesis and Conformational Studies, *Chemistry—An Asian Journal*, 6 (2011) 1791-1799.

**[65]** A.B. Northrup, D.W. MacMillan, The first direct and enantioselective cross-aldol reaction of aldehydes, *Journal of the American Chemical Society*, 124 (2002) 6798-6799.

**Chapitre III :**  
**Hydrogénation verte**  
**du Pinène.**

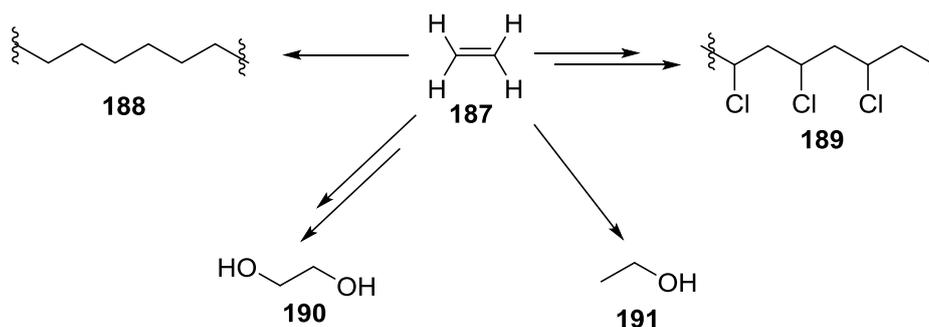
### I. Introduction :

La valorisation des produits à faibles coûts et des déchets dans certains secteurs industriels continue d'attirer l'attention des chimistes afin d'apporter une aide dans le domaine économique, tout en restant écologique. Depuis l'instauration des douze principes de la chimie verte en 1998, le processus de développement de procédés chimiques a commencé à donner une importance spéciale à la considération et le respect de l'environnement. Dans cette logique, plusieurs réactions chimiques classiques ont été révolutionnées avec opportunité d'innovation, et spécialement en chimie organique.

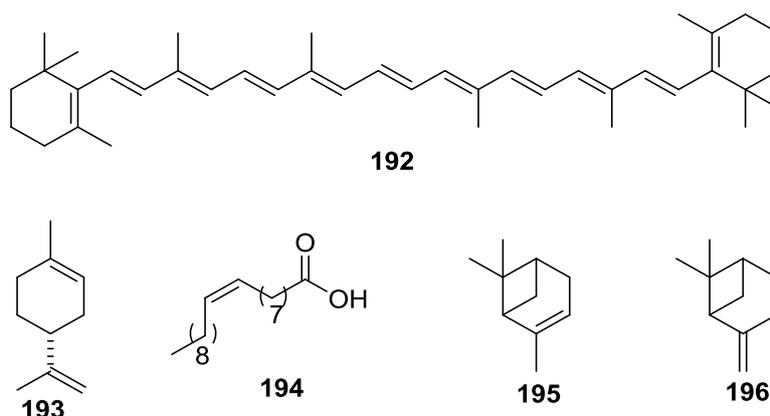
### II. L'hydrogénation des oléfines :

La réduction des alcènes est l'une des réactions les plus communes et les plus anciennes en synthèse organique. Généralement, on fait appel à cette réaction lors de la synthèse de composés saturés. La double liaison entre deux carbones peut être hydrogénée en présence d'un catalyseur pour produire quantitativement ou presque des alcanes. Les catalyseurs utilisés lors de cette réaction sont divisés en deux groupes : les catalyseurs insolubles tels que le Nickel de Raney, le Palladium sur charbon, le mélange  $\text{NaBH}_4$ -Nickel réduit, le Platine, Le Ruthénium, le Rhodium, l'oxyde de Zinc, etc.... Le second groupe est celui des catalyseurs solubles tels que le chlorotris(triphénylphosphine) hydrido ruthénium (II) et chlorotris(triphénylphosphine) de rhodium, appelé catalyseur de Wilkinson qui est l'exemple le plus prépondérant en synthèse organique en général les catalyseurs solubles sont utilisés dans des réactions homogènes alors que les catalyseurs insolubles sont utilisés dans des réactions hétérogènes. Tous ces catalyseurs reposent sur l'utilisation des métaux de transition qui catalysent l'hydrogénation [1]. Les oléfines représentent une classe importante dans le domaine de synthèse organique où elles donnent accès à plusieurs composés utiles dans tous les domaines chimiques. Par exemple l'éthylène, un produit dérivé de l'industrie pétrochimique, est l'alcène le plus utilisé dans plusieurs domaines de chimie telles que la synthèse de polymères (le polyéthylène PET **188**, le chlorure de polyvinyle PVC **189**), ou encore la préparation de précurseurs en synthèse organique à l'instar de l'éthanol **190** et l'éthylène glycol **191 (Figure 15)**. D'autres oléfines naturelles représentent une classe variable de matière première à l'exemple du  $\beta$ -carotène **192**, le limonène **193**, l'acide oléique **194**, ou encore l' $\alpha$  et  $\beta$ -pinène **195** et **196 (Figure 16)**.

## Hydrogénation verte du pinène

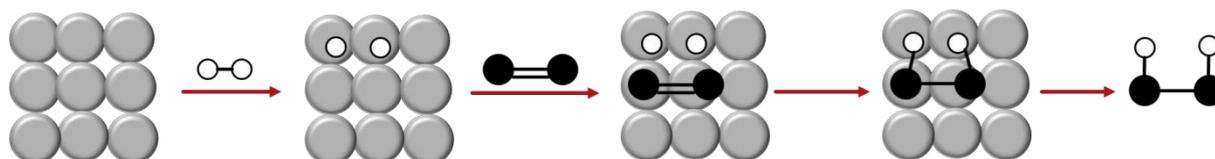


**Figure 15 :** Dérivés synthétiques de l'éthylène.



**Figure 16 :** Oléfines naturelles.

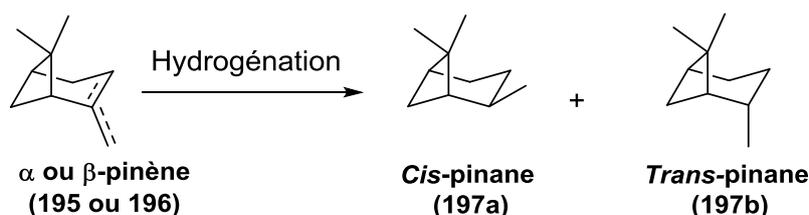
L'hydrogénation de la double liaison de molécules polyfonctionnelles est chimio sélective en général. Il est facile de cibler une oléfine à l'encontre d'autres fonctions tels que des aldéhydes, des cétones, des esters, des nitriles et des amides. Le mécanisme de l'hydrogénation est souvent ambigu dans le cas des catalyseurs homogènes alors que dans le cas contraire c'est à dire hétérogène, le monde des chimistes est bien d'accord sur le mécanisme représenté en **Figure 17**, où l'hydrogène s'adsorbe en se dissociant sur la surface du métal, l'oléfine s'adsorbant aussi par complexation de la liaison  $\pi$  à la surface. Il s'en suit un transfert d'hydrogène qui se fait en libérant l'alcane formé de la surface du catalyseur. Dans la plupart des cas, l'addition de l'hydrogène se fait de manière *syn*.



**Figure 17 :** Mécanisme d'hydrogénation hétérogène.

### III. Pinène :

Les composés hydrogénés de molécules naturelles représentent une classe importante dans le domaine industriel et spécialement dans les secteurs bioénergétiques, pharmaceutiques et chimie fine [2, 3]. Le pinène est une molécule naturelle terpénique présente sous deux régio-isomères nommés  $\alpha$ -pinène **195** où la double liaison est *endo*-cyclique, et  $\beta$ -pinène **196** qui possède une double liaison *exo*-cyclique. Ces oléfines sont les constituants majeurs de l'huile de térébenthine, extraite de la majorité des déchets du bois. Elle représente une matière première à faible coût avec une très grande abondance 330,000 tonnes/an [4]. L'hydrogénation du pinène conduit aux deux régio-isomères saturés, à savoir le *cis*-pinane **197a** et le *trans*-pinane **197b**. Cette hydrogénation a fait l'objet d'étude par plusieurs chimistes à travers le monde sous conditions distinctes impliquant différents catalyseurs (**Schéma 69**), conditions homogènes différentes [5-7] et conditions hétérogènes différentes [4, 8-12]. Différents solvants organiques et aqueux [7] ont aussi été testés, différents catalyseurs, comme ceux à base de Nickel [4, 12], de Rhodium [5], de Ruthénium [7, 13], de Palladium [8] ou encore de platine [11] supporté sur différents matériaux tels que la silice [10] l'alumine [5, 9] ou le charbon actif [8, 11]. Relativement le faible coût du Palladium sur charbon et la bonne dispersion du métal fourni par le support, ainsi que sa disponibilité sur le marché le mettent comme le catalyseur le plus utilisé pour cette réaction [14] et plusieurs autres types d'hydrogénation [15].



**Schéma 69** : Hydrogénation du pinène.

#### 1. L'hydrogénation du pinène :

La réduction du pinène remonte à la moitié du dernier siècle, vu l'importance des dérivés du pinane, tels que le  $\beta$ -carotène, *p*-crésol, dihydromyrcène, dihydromyrcénol, et le citronellol. Plusieurs travaux rapportent l'hydrogénation du pinène sans s'approfondir dans l'étude de cette réaction à l'instar des travaux de Fisher *et al.* [16] en 1955. Quelques années plus tard,

Cocker *et al.* [17] ont démontré que l'hydrogénation catalytique de l' $\alpha$ -pinène **195** produisait deux régio-isomères et qu'en utilisant le Pt/C à 5% à haute pression, la sélectivité était la meilleure, avec une formation de 98% de *cis*-pinane **197a**. Cependant, l'utilisation de 5% de Pd/C a montré une faible sélectivité. Malheureusement, l'adaptation de ce modèle à l'industrie sera très coûteuse.

Plus récemment, une hydrogénation du  $\beta$ -pinène **196** a été mise au point en utilisant soit le catalyseur de Wilkinson direct en phase homogène, ou en phase hétérogène car greffé sur Alumine. La comparaison entre ces deux catalyseurs montre une production des deux alcanes avec le même rapport *cis/trans* de 7:1 ; l'observation la plus intéressante cependant est que la conversion n'est pas totale dans le cas de la catalyse homogène et que cette hydrogénation survient en trois étapes pour lesquelles les deux premières étapes montrent une sélectivité en *cis* assez faible par rapport à la troisième étape. Ceci est dû à l'isomérisation rapide du  $\beta$ -pinène **196** en  $\alpha$ -pinène **195** qui est plus difficile à hydrogéner en raison de la double liaison *endo* encombrée par les deux méthyles [5].

Encore plus récemment, en 2015, l'hydrogénation de l' $\alpha$ -pinène **195** a été étudiée en utilisant les nanoparticules de Ruthénium converti par le tris-bloc copolymère polyoxyéthylène–polyoxypropylène–polyoxyéthylène (P123). Après plusieurs investigations sur le poids moléculaire du polymère, le métal précurseur, le solvant, la concentration, la température et la pression de l'hydrogène, les auteurs ont obtenu une conversion totale du pinène avec une sélectivité de 98.5% en *cis*-pinane **197a** en utilisant 0.5% de RuCl<sub>3</sub> à une température de 40 °C et une pression de 0.7 MPa dans l'eau après 2 heures de réaction. Ensuite, la recyclabilité du catalyseur a été démontrée en obtenant une activité similaire après 7 cycles catalytiques [7].

En 2018, la même équipe a publié un travail similaire, en utilisant l'alcool polyvinylique (PVA) pour stabiliser les nanoparticules de ruthénium à 50°C sous une pression de 0.5 MPa d'hydrogène. Une sélectivité de 99% en vers le *cis*-pinane **197a** a été obtenue en partant de l' $\alpha$ -pinène [18].

L'hydrogénation du pinène à ce jour-là n'a pas été étudiée en absence de solvant. Dans la plupart des cas, l'éthanol a été le solvant de choix car il solubilise bien l'hydrogène et facilite l'adsorption et la désorption des différentes molécules sur le métal. Seul le *n*-octane a été

utilisé comme alternative à l'éthanol dans l'étude de l'isomérisation du pinène dans le travail de Deliy *et al.*[19] et Simakova *et al* [8].

#### IV. Présentation du sujet :

Le présent travail qui est décrit plus bas a été réalisé au sein du Laboratoire du Prof. Mohammed Touaibia, laboratoire de chimie médicinale, Université de Moncton à qui nous tenons à présenter nos plus profonds remerciements.

Dans le but de développer une nouvelle voie d'hydrogénation qui prend en considération le respect de l'environnement, nous avons choisi l'hydrogénation catalytique du pinène comme modèle, où nous avons réalisé nos réactions sans solvant et à température ambiante pour réduire le coût de la production du pinane dans le but de sa valorisation.

Nous nous sommes inspirés des résultats intéressants lors de l'hydrogénation sans solvant obtenu par Augustine *et al.*[20] où 54% de 1-butène a été converti en butane. Encore plus encourageant est le 2-butyne-1,4-diol qui a été réduit sélectivement en buten-diol avec une conversion de plus de 90% dans le travail de Kiwi-Minsker *et al.*[15].

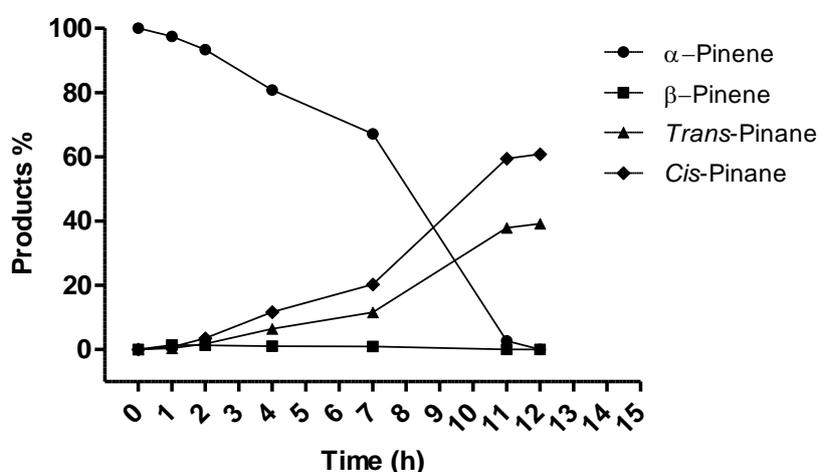
L'influence de la pression ainsi que le recyclage du catalyseur ont fait aussi l'objet de notre étude. Nous avons aussi tenu compte de la quantité de métal qui passe en solution par analyse du produit final en ICP/MS. Le mélange pinane est utilisé ensuite par nos collaborateurs comme solvant alternatif dans l'extraction de molécules naturelles. L'étude théorique par la méthode COSMO-RS de l'utilisation du pinane comme solvant a montré qu'il peut facilement remplacer le *n*-hexane, un produit dérivé de l'énergie fossile pour la solubilisation des composés apolaires tel que les caroténoïdes et d'autres composés naturels.

#### V. Résultats et discussion :

L'hydrogénation des pinènes a été investiguée sous les conditions vertes, où aucun solvant n'a été utilisé. Les catalyseurs utilisés sont commerciaux. Le suivi de la réaction a été mené par RMN  $H^1$  où la disparition du pic vinylique à 5.2 ppm pour l' $\alpha$ -pinène **195** et à 4.6 ppm pour le  $\beta$ -pinène **196** montre la consommation des oléfines. La concentration des différents constituants du mélange a été déterminée à l'aide d'une GC/SM en comparant l'analyse GC/MS du mélange réactionnel à celle des produits commerciaux séparément analysés.

### 1. Hydrogénation de l' $\alpha$ -pinène à faible pression :

Dans l'optique d'étudier l'effet de la pression de l'hydrogène, nous avons essayé la réduction de l' $\alpha$ -pinène à faible pression (1 atm) avec Pd/C à 10%. Une isomérisation de l' $\alpha$ -pinène **195** en  $\beta$ -pinène **196** a été observée dès le début de la réaction ; le rapport de 98.5:1.5 des deux oléfines est atteint après 1 heure, et reste stable tout au long de la réaction. On note une réduction totale de toutes les oléfines après 12 heures en utilisant un ballon baudruche qui a été maintenu rempli tout au long de la réaction. Une sélectivité de 61% a été obtenue en faveur du *cis*-pinane **197a**, et donc 39% de *trans*-pinane **197b** (**Figure 18**).



**Figure 18** : Hydrogénation du  $\alpha$ -pinène à faible pression.

### 2. Hydrogénation de l' $\alpha$ -pinène à haute pression :

Le palladium sur charbon Pd/C à 10% a été utilisé pour l'hydrogénation de l' $\alpha$ -pinène **195** à une pression d'hydrogène de 400 Psi et à température ambiante. Le suivi de la réaction par GC/MS nous a permis de voir comment cette hydrogénation évolue. Une isomérisation rapide a été observée dès la première minute de réaction. Après la dixième minute, le rapport de 98.5:1.5 des deux isomères est obtenu et est resté constant tout au long de la suite de la réaction. Après 4 heures, la conversion des pinènes était totale avec une sélectivité de 68% envers le *cis*-pinane **197a** et 32% en *trans*-pinane **197b** (**Figure 19**).

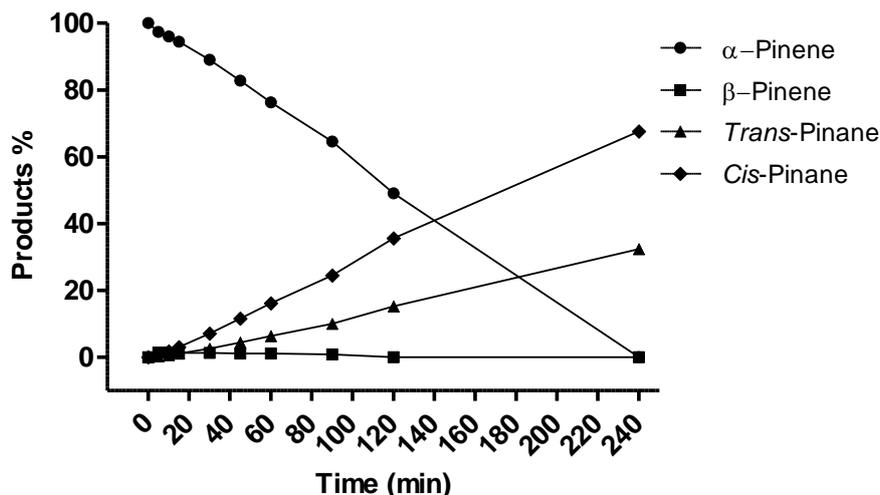


Figure 19 : Hydrogénation du  $\alpha$ -pinène à haute pression.

### 3. Hydrogénation du $\beta$ -pinène à faible pression :

En suivant le même raisonnement, nous avons réalisé l'hydrogénation en partant de l'autre isomère, à savoir le  $\beta$ -pinène **196**, et en utilisant les mêmes conditions. La réaction à faible pression se comporte de la même manière qu'avec l' $\alpha$ -pinène vis-à-vis de l'isomérisation, mais la consommation totale du produit de départ est plus lente ; 19 heures sont nécessaires pour produire 64% de *cis*-pinane **197a** et 36% de *trans*-pinane **197b** (Figure 18).

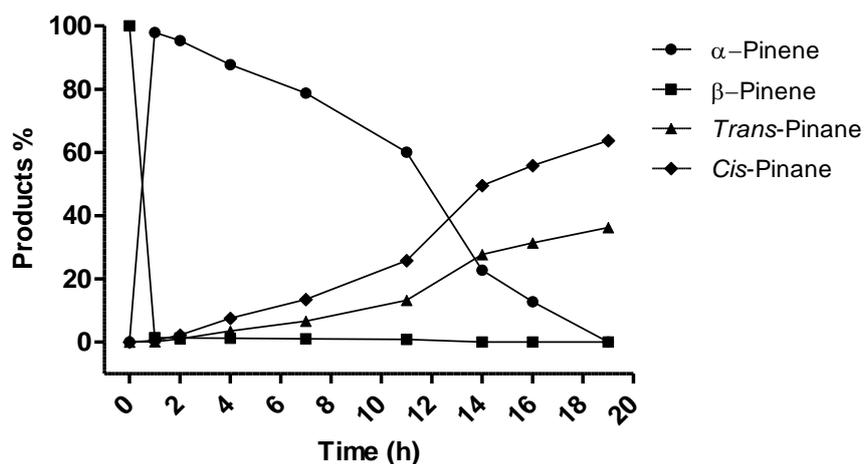
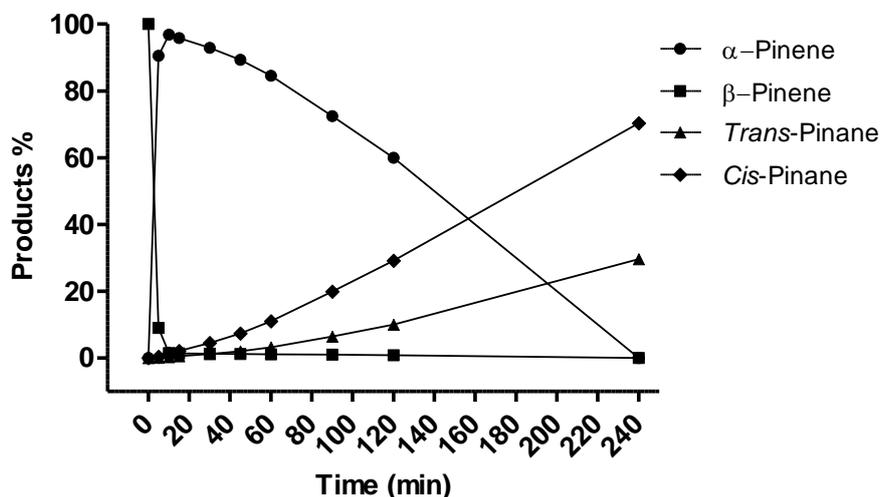


Figure 18 : Hydrogénation du  $\beta$ -pinène à faible pression.

### 4. Hydrogénation du $\beta$ -pinène à haute pression :

Tout comme l'expérience en partant de l' $\alpha$ -pinène, la conversion du  $\beta$ -pinène sous haute pression d'hydrogène est totale avec une sélectivité de 71% en faveur du *cis*-pinane **197a** et 29% de *trans*-pinane **197b** après 4 heures de réaction à température ambiante (**Figure 19**).



**Figure 19** : Hydrogénation du  $\beta$ -pinène à haute pression.

### 5. Hydrogénation du mélange $\alpha$ -pinène et $\beta$ -pinène :

L'existence des deux pinènes sous forme de mélange dans la nature et le processus de leurs séparations qui ajoute une étape est un coût à leurs purifications, ce qui nous a inspiré à tester une hydrogénation du mélange 1:1 de l' $\alpha$ -pinène et du  $\beta$ -pinène dans l'optique de réduire le coût du produit hydrogéné. En utilisant les mêmes conditions à haute pression et à température ambiante, que nous avons considérées comme conditions optimales, nous avons pu produire après 4 heures 68% de *cis*-pinane **197a** et 32% de *trans*-pinane **197b**.

### 6. Étude de la lixiviation du palladium :

Dans l'optique de déterminer la quantité du palladium qui passe en solution, nous avons réalisé une hydrogénation sous les conditions optimales. Après 2 heures de réaction, le catalyseur a été filtré et la solution a été mise sous hydrogène de nouveau mais sans succès. Cette expérience a clairement montré l'hétérogénéité de la réaction. De plus, l'analyse du palladium en solution après chaque réaction par ICP/MS, en sachant qu'on a élaboré 13 cycles, a montré une concentration qui varie entre 0.003 et 0.673  $\mu\text{g}$  de Pd/g. Ces valeurs

sont inférieures à celles des quantités minimales autorisées par les organismes de réglementation à travers le monde[21]. On peut donc conclure à une non-lixiviation du palladium.

### 7. Étude cinétique :

Suite aux tests réalisés précédemment, on peut conclure que la vitesse de la réaction ne dépend que de la pression de l'hydrogène et que la réaction est d'ordre pseudo 1, mais le fait d'avoir une différence de sélectivité montre qu'il y a un autre paramètre à prendre en considération. Des études menées par Sun *et al.* [22] ont montré que dans le cas de l'hydrogénation catalytique, le transfert de l'hydrogène et sa sorption depuis le site catalytique est un paramètre influant sur la cinétique de l'hydrogénation. Cette étude explique la relation entre la sélectivité et le taux de conversion des pinènes. À haute pression, la conversion du pinène est élevée et la production du *cis*-pinane **197a** est au maximum au début de la réaction. Avec l'avancement dans le temps, le taux de production du *cis*-pinane **197a** baisse. C'est aussi le cas quand on utilise une faible pression. On peut donc conclure que le taux de conversion du pinène influe sur la vitesse et la sélectivité de la réaction. Des études complémentaires sont nécessaires pour apporter plus de soutien à cette hypothèse, mais n'ont pas été considérées dans ce travail, faute de temps.

### 8. Effet du support :

L'efficacité des catalyseurs supportés ne dépend pas seulement du métal de transition qui est le premier responsable de l'hydrogénation, mais aussi de la nature du support. En effet, ce dernier est clé dans l'optimisation du métal en lui procurant plus de surface par effet de dispersion et d'exposition. Nous avons essayé deux catalyseurs commercialement disponibles à base de palladium différents de celui qu'on a utilisé précédemment. Le premier est du Pd supporté sur alumine, le second est du palladium supporté sur une matrice de silice. L'hydrogénation du  $\beta$ -pinène à haute pression d'hydrogène en utilisant les trois différents supports conduit à une sélectivité *cis/trans* respective de 72/28, 78/22 et 88/12 pour le Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et Pd/SiO<sub>2</sub>, avec conversion totale de la matière première (**Tableau 1**). Cette petite différence en sélectivité peut être expliquée par l'accélération de l'étape de la sorption et désorption du pinène et du pinane vu que ces supports utilisés

apportent une certaine polarité par rapport au support du charbon actif qui est considéré comme neutre, alors que l'alumine est basique et la silice est acide.

Support	<i>cis</i> -pinane 197a %	<i>trans</i> -pinane 197b %
Charbon actif (10% Pd)	72	28
Alumine (10% Pd)	78	22
Silice (5% Pd)	88	12

**Tableau 1** : Sélectivité *cis/trans* utilisant différents supports.

### 9. Effet de la température :

Dans le but d'étudier l'effet de la température sur notre réaction, nous avons varié la température de la réaction à 0 °C et 100 °C en plus de la température ambiante (25°C) où nous avons fait tous les autres tests. En utilisant les trois différents catalyseurs, nous avons observé une sélectivité meilleure envers le *cis*-pinane **197a** à basse température. En augmentant la température, la sélectivité diminue (**Tableau 2**).

Catalyseur	<i>cis/trans</i>		
	0°C	25°C	100°C
Pd/C 10%	81/19	72/28	65/35
Pd/Alumine 10%	94/6	78/22	78/22
Pd/Silice 5%	94/6	88/12	80/20

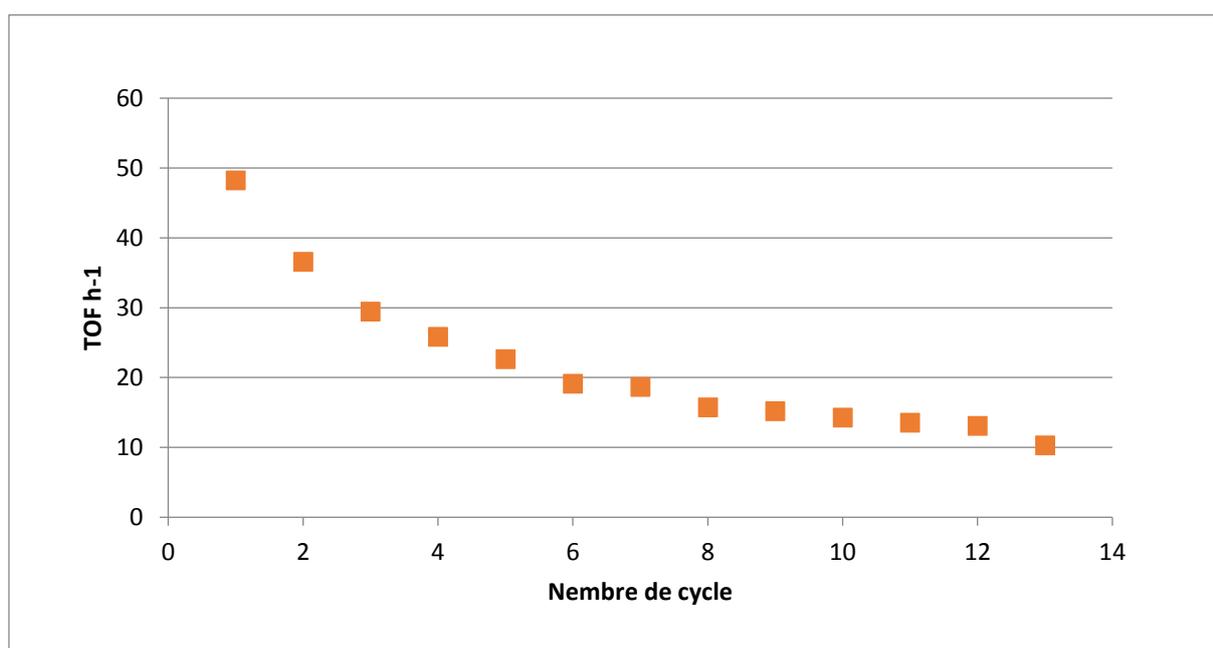
**Tableau 2** : Sélectivité *cis/trans* utilisant différents supports à différentes températures.

### 10. Recyclage du catalyseur :

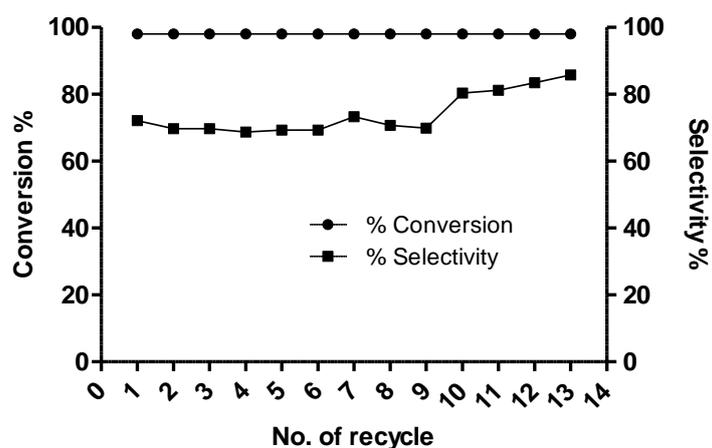
La valorisation du catalyseur ne se mesure pas seulement à son utilisation dans un seul cycle, mais à la possibilité de le réutiliser dans plusieurs cycles sans aucun traitement physico-chimique supplémentaire. Dans notre cas, nous avons fait le recyclage des trois catalyseurs. En fin de la première réaction, le catalyseur solide a été filtré puis engagé dans le second cycle et ainsi de suite. Nous avons ainsi observé une désactivation totale pour le catalyseur Pd/C après 13 cycles catalytiques, et après 14 cycles pour le Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, alors que le Pd/SiO<sub>2</sub>

## Hydrogénation verte du pinène

était inactif dès le deuxième cycle. Cependant, le TOF (TurnOver Frequency) a été vu en baisse après chaque cycle en utilisant le Pd/C à 10% (**Figure 20**). Durant tous ces cycles, la conversion était stable ; cependant, une augmentation de la sélectivité envers le *cis*-pinane **197a** a été observée (**Figure 21**), ce qui peut être expliqué par la vitesse de la réaction qui baisse à chaque cycle, suite à la désactivation des sites catalytiques, induisant ainsi une hydrogénation du côté encombré par les groupements méthyles comme mentionné dans étude cinétique.



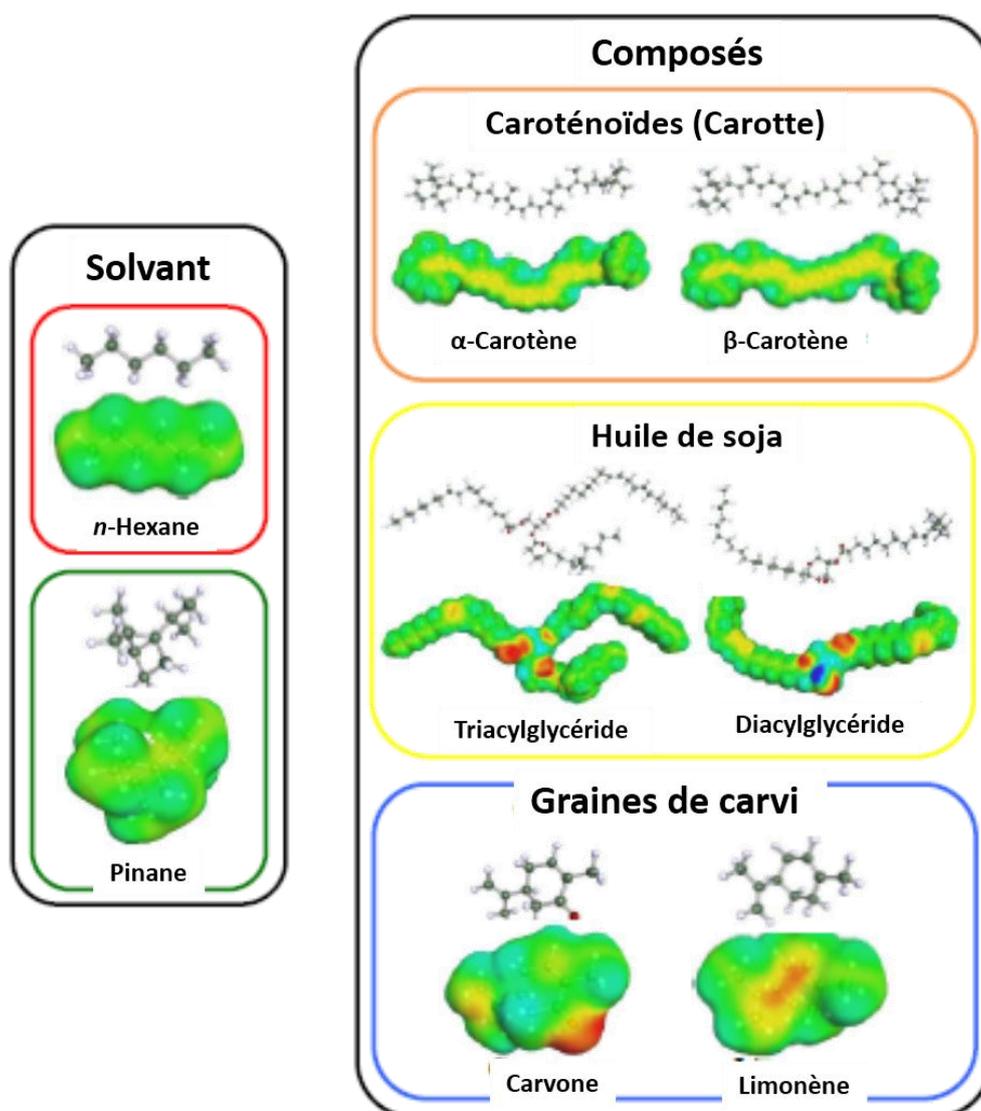
**Figure 20** : Variation du TOF par cycle catalytique (Pd/C 10%).



**Figure 21** : Variation de la sélectivité et de la conversion par cycle catalytique.

### 11. Utilisation du pinane :

Le mélange des pinanes obtenus lors de ces réactions a été utilisé par nos collaborateurs, qui ont fait des études théoriques par la méthode COSMO-RS concernant l'utilisation du pinane comme solvant pour l'extraction des huiles naturelles cibles représentées en **Figure 22**. Le mélange riche (7/3) en *cis*-pinane **197a** a montré expérimentalement sa qualité comme bonne alternative au *n*-hexane dans l'extraction des caroténoïdes depuis les carottes, l'huile de Colza, et des terpènes depuis les graines de Carvi, en utilisant 10 mL de pinane ou de *n*-hexane pour 1 g de produit végétal. Le bio-solvant a montré un potentiel énorme dans l'extraction des caroténoïdes en le comparant au solvant dérivé du pétrole et un résultat similaire pour les deux autres extractions [23].



**Figure 22** : Étude COSMO-RS des solvants et des molécules cibles pour l'extraction.

### VI. Conclusion et perspectives :

Une première hydrogénation des pinènes a été achevée en utilisant le palladium comme métal de transition sur différents supports. Une étude de la cinétique, de l'effet de la température et de la pression a été réalisée. La sélectivité de cette réaction varie entre 61% et 94% en *cis*-pinane **197a** [24]. Le mélange racémique riche en *cis*-pinane **197a** a été utilisé pour l'extraction de matière première naturelle et il a montré son efficacité par comparaison avec le *n*-hexane, un solvant dérivé du pétrole. Contrairement aux travaux décrits dans la littérature, notre travail représente un procédé 100% écologique et économique. Comme continuation à ce travail, un projet est en cours au laboratoire de chimie médicinale à l'université de Moncton sur l'utilisation de différents métaux pour réaliser l'hydrogénation dans l'optique d'obtenir stéréo-sélectivement chacun des deux isomères du pinane, et de les valoriser séparément.

### VII. Références :

- [1] M.B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*, John Wiley & Sons 2007.
- [2] H. Mimoun, *Catalytic Opportunities in the Flavor and Fragrance Industry*, CHIMIA International Journal for Chemistry, 50 (1996) 620-625.
- [3] Y. Li, A.-S. Fabiano-Tixier, F. Chemat, *Essential Oils as Reagents in Green Chemistry*, Springer 2014.
- [4] L. Wang, H. Guo, X. Chen, Y. Huang, P. Zhang, Hydrogenation of pinene on spent fluid cracking catalyst supported nickel: Langmuir–Hinshelwood kinetic modelling, *React. Kinet., Mech. Catal.*, 114 (2015) 639-660.
- [5] S. Tanielyan, N. Biunno, R. Bhagat, R. Augustine, Anchored Wilkinson Catalyst: Hydrogenation of  $\beta$  Pinene, *Top Catal*, 57 (2014) 1564-1569.
- [6] P.K. Sharma, S. Kumar, P. Kumar, P. Nielsen, Selective reduction of mono- and disubstituted olefins by NaBH<sub>4</sub> and catalytic RuCl<sub>3</sub>, *Tetrahedron Lett.*, 48 (2007) 8704-8708.
- [7] S. Hou, C. Xie, H. Zhong, S. Yu, Mild water-promoted ruthenium nanoparticles as an efficient catalyst for the preparation of cis-rich pinane, *RSC Adv.*, 5 (2015) 89552-89558.
- [8] I.L. Simakova, Y. Solkina, I. Deliy, J. Wärnå, D.Y. Murzin, Modeling of kinetics and stereoselectivity in liquid-phase  $\alpha$ -pinene hydrogenation over Pd/C, *Appl. Catal., A*, 356 (2009) 216-224.
- [9] S.-H. Ko, T.-C. Chou, T.-J. Yang, Selective Hydrogenation of (-)- $\alpha$ -Pinene over Nickel Catalysts Prepared by Electroless Deposition, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 34 (1995) 457-467.
- [10] Y.P. Bazhenov, L.Z. Kas'yanova, A.I. Bokin, B.I. Kutepov, A.N. Khazipova, E.A. Travkin, N.A. Shchadneva, R.I. Khusnutdinov, U.M. Dzhemilev, Hydrogenation and Skeleton Rearrangements of  $\alpha$ -Pinene on Heterogeneous Catalysts, *Russ. J. Appl. Chem.*, 76 (2003) 234-237.
- [11] A. Milewska, A.M.B. Osuna, I.M. Fonseca, M.N. da Ponte, Biphasic hydrogenation of [small  $\alpha$ ]-pinene in high-pressure carbon dioxide, *Green Chem.*, 7 (2005) 726-732.
- [12] Y. Yang, X. Liu, D. Yin, Z. Zhang, D. Lei, J. Yang, A recyclable Pd colloidal catalyst for liquid phase hydrogenation of  $\alpha$ -pinene, *J. Ind. Eng. Chem. (Amsterdam, Neth.)*, 26 (2015) 333-334.
- [13] Y. Liu, L. Li, S. Liu, C. Xie, S. Yu, Magnetically recyclable Ru immobilized on amine-functionalized magnetite nanoparticles and its high selectivity to prepare cis-pinane, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 424 (2016) 269-275.

- [14] X. Xu, H. Li, Y. Wang, Selective Hydrogenation of Phenol to Cyclohexanone in Water over Pd@N-Doped Carbon Derived from Ionic-Liquid Precursors, *ChemCatChem*, 6 (2014) 3328-3332.
- [15] L. Kiwi-Minsker, E. Joannet, A. Renken, Solvent-Free Selective Hydrogenation of 2-Butyne-1,4-diol over Structured Palladium Catalyst†, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 44 (2005) 6148-6153.
- [16] G. Fisher, J. Stinson, R. Moore, L. Goldblatt, Peroxides from Turpentine-Production of Technical Grade Hydroperoxide, *Industrial & Engineering Chemistry*, 47 (1955) 1368-1373.
- [17] W. Cocker, P.V.R. Shannon, P.A. Staniland, The chemistry of terpenes. Part I. Hydrogenation of the pinenes and the carenes, *J. Chem. Soc. C*, (1966) 41-47.
- [18] X. Wang, F. Yu, C. Xie, S. Yu, Highly selective hydrogenation of  $\alpha$ -pinene in aqueous medium using PVA-stabilized Ru nanoparticles, *Molecular Catalysis*, 444 (2018) 62-69.
- [19] I. Deliy, I. Simakova, Kinetics and thermodynamics of liquid phase isomerization of  $\alpha$ - and  $\beta$ -pinene over Pd/C catalyst, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 95 (2008) 161-174.
- [20] R.L. Augustine, R.W. Warner, M.J. Melnick, Heterogeneous catalysis in organic chemistry. 3. Competitive adsorption of solvents during alkene hydrogenations, *J. Org. Chem.*, 49 (1984) 4853-4856.
- [21] C. Hu, Y. Liu, *Quality control in pharmaceuticals: residual solvents testing and analysis*, INTECH Open Access Publisher 2011.
- [22] Y. Sun, J. Wang, C. LeBlond, R.A. Reamer, J. Laquidara, J.R. Sowa, D.G. Blackmond, Kinetic influences on enantioselectivity in asymmetric catalytic hydrogenation, *Journal of Organometallic Chemistry*, 548 (1997) 65-72.
- [23] E. Yara-Varon, A. Selka, A.-S. Fabiano-Tixier, R. Canela-Garayoa, M. Balcells, a. Bily, M. Touaibia, F. Chemat, Solvent from forestry biomass. Pinane a stable terpene derived from pine trees by product to substitute n-hexane for the extraction of bioactive compounds, *Green Chem.*, (2016).
- [24] A. Selka, N.A. Levesque, D. Foucher, O. Clarisse, F. Chemat, M. Touaibia, A Comparative Study of Solvent-Free and Highly Efficient Pinene Hydrogenation over Pd on Carbon, Alumina, and Silica Supports, *Organic Process Research & Development*, 21 (2017) 60-64.

**Conclusion générale :**

## Conclusion générale

---

Le développement de la recherche dans le domaine de la chimie médicinale est primordial dans le développement de nouvelles molécules biologiquement actives. Les travaux de notre laboratoire et des laboratoires de nos collaborateurs se sont inscrits dans cette dynamique de développement de nouvelles molécules à visée thérapeutique avec un impact socio-économique important comme par exemple des nouveaux glycopeptides et de nouveaux analogues de la pristinamycine. D'autre part, les critères de développement d'une chimie moderne qui prend en considération les enjeux écologiques sont toujours une question capitale pour l'inspiration de nouvelles méthodologies.

Dans ce contexte, nous avons essayé de développer de nouveaux N-glycopeptides dans l'optique de les utiliser comme antiviraux avec une nouvelle conception de mécanisme d'action liée à l'interaction entre la molécule et l'enveloppe virale. Malheureusement, nous avons échoué à l'isolation de ces molécules qui se sont avérées très instables par leur liaison C-N qui est très sensible. Nous avons proposé comme solution à ce problème majeure de substituer de la liaison C-N par une liaison C-C nettement plus solide, mais faute de temps nous n'avons pas entrepris la synthèse.

L'autre molécule qui nous a intéressée est la pristinamycine II<sub>B</sub>. Cette molécule bien connue comme antibiotique présente quelques problèmes liés à sa stabilité et donc à son efficacité et son activité *in vivo*. Nous avons pensé à la synthèse de nouveaux analogues qui peuvent contourner ces problèmes. Lors de ce travail et en continuation avec le travail initié par Ferouani Ghania, nous avons réussi la synthèse des fragments avancés nécessaires pour les trois analogues cibles. Certes il nous manque quelques étapes pour avoir les molécules cibles dont l'étape clé qui est la « click Chemistry », mais on pourra utiliser ces fragments pour les tests biologiques afin d'avoir un profil détaillé sur la relation entre l'activité et la structure des différents analogues.

Dans un contexte de développement de nouvelles réactions chimiques qui prennent en considération les principes de la chimie verte, nous avons conçu une nouvelle méthode d'hydrogénation du pinène en pinane basée sur une hydrogénation catalytique sans solvant. Les résultats obtenus ont été très encourageants et ce projet est toujours d'actualité dans le but de généraliser cette méthode sur d'autres composés insaturés et aussi sur la valorisation des sources naturelles hors énergie fossile.

### Production scientifique :

#### ✧ Publications :

2. "Solvent from forestry biomass. Pinane a stable terpene derived from pine tree byproducts to substitute n-hexane for the extraction of bioactive compounds" E. Yara-Varón, **A. Selka**, A. S. Fabiano-Tixier, M. Balcells, R. Canela-Garayoa, Antoine Bily, M. Touaibia and F. Chemat. *Green Chemistry*, **2016**, **18**, 6596-6608. (<http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2016/gc/c6gc02191c>).
1. "A Comparative Study of Solvent-Free and Highly Efficient Pinene Hydrogenation over Pd on Carbon, Alumina, and Silica Supports" **A. Selka**, N. A. Levesque, D. Foucher, O. Clarisse, F. Chemat, and M. Touaibia. *Organic Process Research & Development*, **2017**, **21**, 60–64. (<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.oprd.6b00344>).

#### ✧ Communications:

6. «A Comparative Study of Solvent-Free and Highly Efficient Pinene Hydrogenation over Pd on Carbon, Alumina, and Silica Supports» M. Touaibia, **A. Selka**, N. A. Levesque, D. Foucher, O. Clarisse, F. Chemat, 100th Canadian Chemistry Conference and Exhibition, Toronto, Canada, May 28-June 1, **2017**.
5. « Synthèse de dimères Peptidiques à base de résorcinol pour application à la thérapie de la maladie d'Alzheimer » **A. Selka**, G. Ferouani, C. Ziani-Cherif, premier congrès international de biotoxicologie et bioactivités, université d'Oran **1**, Oran, Algérie, les 26-27 novembre, **2014**.
4. « A new strategy for the synthesis of Verginamycin M2 derivatives » **A. Selka**, G. Ferouani, C. Ziani-Cherif, B. Mostefa-Kara, S. Benzerdjeb, IV<sup>ème</sup> colloque international de chimie, université Hadj-Lakhdar, Batna, Algérie, 25-27 novembre **2014**.
3. "Efficient multi-step synthesis of a new class of glycopeptides with therapeutic interest". A. Abidli, **A. Selka**, G. Ferouani and C. Ziani-Cherif, *4th Francophone Symposium on Total Synthesis*. Montpellier, France, 5-6 Juin **2014**.
2. "Divergent Synthesis of a novel glycopeptides family with a potential therapeutical interest". **A. Selka**, G. Ferouani, C. Ziani-Cherif and A. Abidli, *XII<sup>th</sup> International Symposium on Environment, Catalysis and Process Engineering*, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Espagne, 27-29 Mai 27-29, **2014**.
1. « Synthesis of new glycopeptides for therapeutic aim » **A. Selka**, G. Ferouani, C. Ziani-Cherif, présentation par affiche au II<sup>ème</sup> congrès international de biotechnologie et valorisation des bioressources (Tabarka-Tunisie 18-20 mars **2014**).

**Partie expérimentale :**

### Généralités

#### **Solvants :**

- \* Les solvants, quand la réaction se fait en conditions inertes, sont distillés avant usage :
- \* Le THF est distillé sur sodium/benzophénone.
- \* Le DCM est séché sur tamis moléculaire 4 Å.
- \* L'acétonitrile est distillé puis séché sur tamis moléculaire 4 Å.
- \* Les mélanges des différents solvants ou les éluants sont sous-entendus en rapport volume/volume.

#### **Chromatographies :**

- \* Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice de type Kieselgel 60 F254 Merck.
- \* Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice Chromatogel 60 SDS (granulométrie 35-70 ou 20-45  $\mu\text{m}$ ) sous faible pression d'air (200 à 300 mbar).

#### **Analyses :**

- \* Les spectres de résonance magnétique (RMN) de proton  $^1\text{H}$  (400 MHz), carbone  $^{13}\text{C}$  (101 MHz), et de fluor  $^{19}\text{F}$  (367 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker™ Avance 400. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés par rapport au pic résiduel du solvant pris comme référence (7,26 ppm pour  $\text{CDCl}_3$  et 2,50 ppm pour le DMSO en RMN de proton ; 77,16 ppm pour  $\text{CDCl}_3$ , 39,5 ppm pour le DMSO en RMN de carbone).

Les constantes de couplage  $J$  sont exprimées en Hertz. Les notations suivantes sont utilisées pour exprimer la multiplicité des signaux : s pour singulet, sl pour singulet large, d pour doublet, dd pour doublet de doublet, t pour triplet, tt pour triplet de triplet, q pour quadruplet, qd pour quadruplet de doublet, qt pour quadruplet de triplet, m pour multiplet.

## Partie expérimentale

---

L'attribution complète pour certains composés a été réalisée grâce à l'analyse des spectres bidimensionnels (COSY, HMQC, HMBC).

Les spectres sont traités avec les logiciels NMRnotebook™ et mestrenova™ 6.0.3.

\*L'analyse GC/MS a été enregistré sur un appareil Agilent 6890 Series GC Système couplé à un spectromètre de masse Agilent 5973 connecté avec un détecteur sélectif de masse ; la colonne utilisée est une Zebron ZB-5MS, de dimension 30 m × 0.25 mm × 0.25 µm.

\*L'analyse des traces de Palladium (Pd) dans la solution du pinane a été déterminé par le Thermo Scientific iCAP-Q inductivement couplé avec un spectromètre plasma de masse (ICP/MS; Bremen, Allemagne).

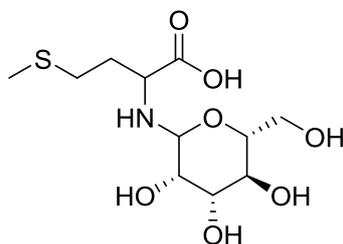
\* Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre CAREY FTIR série 640 équipé d'un accessoire ATR. Seuls les nombres d'onde ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) les plus caractéristiques ont été relevés.

\* Les points de fusion (F) ont été déterminés au moyen d'un Banc Kofler HEIZBANK™ type WME 50-260°C, et ne sont pas corrigés.

## **Synthèse des glycopeptides**

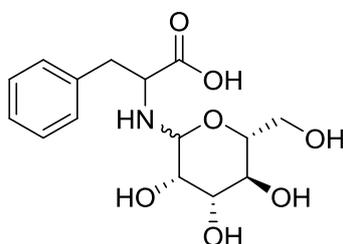
## Partie expérimentale

**Acide 4-(méthylthio)-2-((2R,3S,4S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)-tétrahydro-2H-pyran-2-ylamino)butanoïque (33a):**



A une solution de *D*-glucose (5.00 g, 27.76 mmol) dans la DMF (15 mL), sont ajoutés la *DL*-méthionine (8.27 g, 55.52 mmol) et l'imidazole (7.55 g, 111.04 mmol). Après agitation à 50°C pendant 8 h, le mélange réactionnel est lavé trois fois avec Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) et concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l'éthanol (20 mL). L'excès de *DL*-méthionine est précipité puis filtré ; le filtrat est recristallisé dans l'éther diéthylique (20 mL) et concentré sous pression réduite.

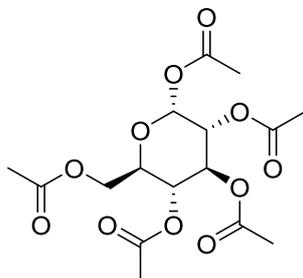
**Acide 3-phenyl-2-((2R,3S,4S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)-tétrahydro-2H-pyran-2-ylamino)propanoïque (33b):**



Cet essai a été réalisé en suivant exactement le même protocole précédent, et en utilisant les quantités suivantes : 2.00 g de *D*-glucose (11.11 mmol) dans la DMF (10 mL), 3.67 g de *D*-Phénylalanine (22.22 mmol) et 3.02 g d'imidazole (44.44 mmol).

## Partie expérimentale

**(2R,3R,4S,5R,6R)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetrayl tetraacetate (36a) :**



A une solution préalablement chauffée (90 °C) de chlorure de zinc dans l'anhydride acétique (0.31 M, 25 mL, 7.75 mmol), est ajouté par petite portion ( $\approx$ 300 mg) le *D*-glucose (5.00 g, 27.7 mmol). La solution finale est agitée pendant 1 heure à la même température puis est refroidie à température ambiante et versée sur de la glace. Le mélange est agité à l'aide d'une baguette en verre pendant un certain moment afin d'obtenir des cristaux fins. Après une filtration sous vide, le produit obtenu est soumis à une recristallisation dans le méthanol (20 mL). Le produit est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 98%.

**Pf**= 108 °C (théorique : 109-111 °C)

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol)** : 390.34.

**R<sub>f</sub>**= 0.78 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

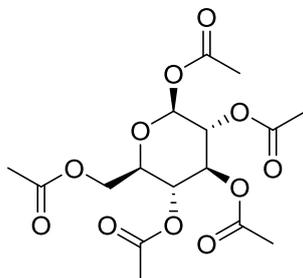
**I.R. v<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>)** : 1738, 1222, 1029.90.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 5.47 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H-1 β), 5.14 (m, 1H, H-3), 5.09 (m, 2H, H-4, H-2), 4.26 (dd, 1H, J= 12.8, 3.8 Hz, H-6), 4.12 (ddd, 1H, J = 2.3 Hz, H-6'), 4.08 (dd, 1H, H-5), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.0 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 170.5; 170.1; 169.5; 169.3; 168.6; 88.9; 69.8; 69.2; 67.98; 61.5; 20.8; 20.6; 20.5; 20.42.

## Partie expérimentale

**(2S,3R,4S,5R,6R)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetrayl tetraacetate**  
**(36b):**



A un mélange de *D*-glucose (5.00 g, 27.7 mmol) et d'acétate de sodium (4.00 g, 48.8 mmol) est ajoutée l'anhydride acétique (25 mL, 264 mmol). Le mélange est chauffé à 90 °C et est agité pendant 2 heures, avant d'être refroidi à température ambiante puis versé sur de la glace. Les cristaux obtenus par filtration sous vide sont soumis à une recristallisation dans le méthanol (20 mL). Le produit est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 93%.

**Pf**= 134 °C (théorique : 130-132 °C).

**Formule brute:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol):** 390.34.

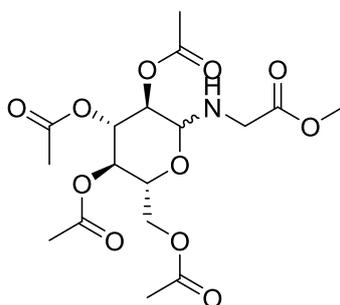
**R<sub>f</sub>**= 0.68 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**I.R. v<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):** 1739, 1220, 1038.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm):** 5.72 (d, 1H, J= 8.3 Hz, H-1 α); 5.47 (m, 1H, H-3); 5.15 (m, 1H, H-4); 5.07 (d, 1H, J= 8 Hz, H-2); 4.29 (dd, J= 12.5, 4.5 Hz, 1H, H-6); 4.11 (m, 1H, H-6'); 3.86 (m, 1H, H-5); 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

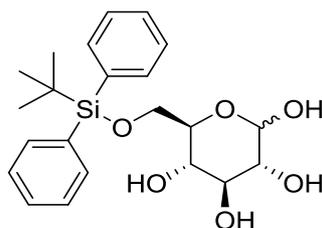
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm):** 170.6; 170.1; 169.4; 169.2; 168.9; 91.7; 89.1; 74.0; 72.2; 69.8; 67.8; 67.5; 61.5; 21.0; 20.9; 20.7.

### (2R,3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (38):



À un mélange de  $\alpha$ -D-Glucose pentaacétate (0.50 g, 1.28 mmol), de chlorure d'ester méthylique de Glycine (0.19 g, 1.53 mmol), et  $ZnI_2$  (0.53 g, 1.66 mmol) dans l'acétonitrile (15 mL) est ajouté la DIPEA (0.53 mL, 3.06 mmol) à température ambiante. Le mélange est laissé sous agitation pendant 16 heures. Une solution à 1 M de HCl (20 mL) est ensuite ajoutée, puis la solution est diluée avec EtOAc (20 mL). La matière organique est extraite trois fois avec EtOAc (20 mL X 3), puis lavée successivement avec une solution à 1 M de HCl (20 mL X 3), eau distillée (20 mL X 3), une solution saturée en NaCl (20 mL), séchée sur  $Na_2SO_4$  puis concentrée.

### (3R,4S,5S,6R)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (39):



À une solution d'imidazole (1.49 g, 21.9 mmol) dans la DMF (15 mL), est ajouté successivement le *D*-glucose (1.80 g, 10 mmol) et tert-butylchlorodiphenylsilane (3.02 g, 11 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h, puis lavé avec une solution de 5% de chlorure d'ammonium (2 x 15 mL) puis une solution saturée en NaCl et séché sur  $Na_2SO_4$ . Après une purification sur colonne chromatographique (80/20 acétate d'éthyle/ n-hexane) un solide Jaune a été obtenu avec un rendement de 87%.

**Formule brute :**  $C_{22}H_{30}O_6Si$ .

## Partie expérimentale

**Masse Moléculaire (g/mol):** 418.56.

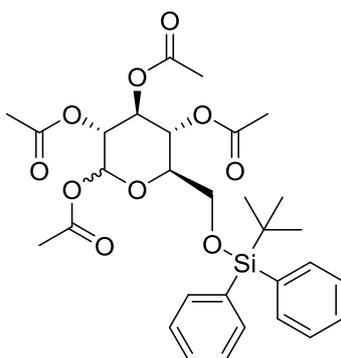
**R<sub>f</sub>**= 0.33 (90/10) EtOAc/Cyclohexane.

**I.R. v<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) :** 3239, 2935, 1153, 1007.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 7.63 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>); 7.31 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>); 5.12 (d, 0.6H, J= 3.1 Hz, H-1); 4.50 (d, 0.6H, J= 7.7 Hz, H-1); 3.81 (m, 6H, H-3, H-2, H-4, OH\*3); 3.56 (m, 2H, H-6, OH); 3.46 (dd, 1H, J= 9.6, 2.9 Hz, H-6'); 3.35 (m, 1H, H-5); 1.00 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 136.9; 136.8; 135.0; 134.8; 130.8; 128.7; 98.2; 94.1; 78.4; 78.3; 76.3; 75.1; 74.0; 73.3; 71.6; 65.0; 64.7; 27.4; 20.2.

**(3R,4S,5R,6R)-6-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl tetraacetate (40):**



À une solution de **39** (0.41 g, 1 mmol) dans la pyridine (2 mL, 25 mmol), est ajouté à 0 °C goutte à goutte l'anhydride acétique (0.95 mL, 10 mmol). Le mélange est agité pendant 16 heures à température ambiante. Une solution à 1 M de HCl (20 mL) est ajoutée au mélange, puis dilué avec EtOAc (20 mL). La matière organique est extraite plusieurs fois avec EtOAc (20 mL X 3), lavée successivement avec une solution à 1 M de HCl (20 mL X 3), eau distillée (20 mL X 3), une solution saturée en NaCl (20 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée. Après une colonne chromatographique (60/40 acétate d'éthyle/ n-hexane) un solide blanc a été obtenu avec un rendement de 96%.

**Formule brute :** C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>Si.

**Masse Moléculaire (g/mol):** 586.70.

**R<sub>f</sub>**= 0.85 (10/90) EtOAc/Cyclohexane.

## Partie expérimentale

---

**I.R.  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2856, 1757, 1207, 1076.

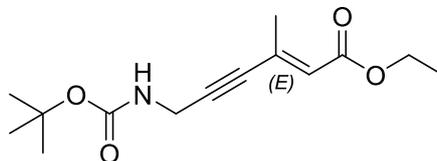
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.64 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.38 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 6.37 (d, 0.4H,  $J = 3.7$  Hz, H-1); 5.72 (d, 0.6H,  $J = 8.2$  Hz, H-1); 5.44 (t, 0.4H,  $J = 10.0$  Hz, H-2); 5.28 (t, 0.6H,  $J = 9.6$  Hz, H-2); 5.22 (m, 1H, H-3); 5.10 (m, 1H, H-2); 3.71 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'); 2.14 (d, 3H,  $J = 3.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2.20 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1.91 (d, 3H,  $J = 10.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1.04 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ :** 170.63; 169.88; 169.34; 135.86; 135.82; 127.83; 127.76; 91.89; 89.36; 75.32; 73.41; 70.59; 70.50; 69.56; 68.24; 62.37; 62.07; 26.85; 26.82; 20.69.

## **Synthèse des analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>**

## 1. Préparation de l'aldéhyde linéaire:

**(E)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylhex-2-en-4-ynoate d'éthyle (171) :**



A une solution de N-Boc propargylamine (0.41 g, 2.64 mmol) dans le THF (20 mL), sont ajoutés l'acétate de palladium (17 mg, 0.077 mmol) et la triphénylphosphine (20 mg, 0.077 mmol). La réaction est agitée pendant 10 min à température ambiante ensuite le 2-butynoate d'éthyle (0.31 mL, 2.64 mmol) est ajouté. La réaction a été agitée pendant 24 h à cette température. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne de chromatographie sur silice (5–30 % EtOAc/Cyclohexane) pour donner lieu à un solide jaune avec un rendement de 55 %.

Pf= 66 °C.

**Formule brute :** C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>.

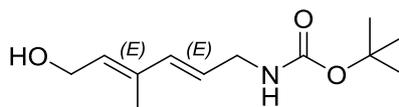
**Masse Moléculaire (g/mol) :** 267.32.

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (10/90) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 6.01 (s, 1H, =CH), 4.73 (ls, 1H, NH), 4.15 (q, 2H, J= 14.3, 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.07 (d, 2H, J= 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, 3H, J= 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 165.94, 155.19, 137.18, 124.58, 89.89, 84.91, 80.17, 60.05, 31.10, 28.33, 19.70, 14.23.

**Tert-butyl ((2E,4E)-6-hydroxy-4-methylhexa-2,4-dien-1-yl)carbamate (173):**



A une solution de **171** (0.20 g, 0.75 mmol) dans le THF (8 mL), est ajouté lentement à -78°C une solution d'hydruce de lithium et d'aluminium dans THF (1 M). La réaction est ensuite

## Partie expérimentale

maintenue à 4 °C pendant 2 heures ensuite à température ambiante pendant 14 h. Le mélange réactionnel est ensuite désactivé avec une solution aqueuse (10%) de bisulfate de potassium (15 mL), puis dilué avec l'acétate d'éthyle (20 mL), filtré sur celite puis la phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl (2 x 20 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée pour produire une huile visqueuse avec un rendement de 60 %.

**Formule brute** : C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.

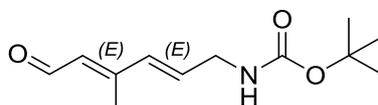
**Masse Moléculaire (g/mol)** : 227.30.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm)** : 6.36 (d, 1H, J= 15.4 Hz, =CH), 5.55 (td, 1H, J= 6.8, 3.3 Hz, =CH), 5.38 (t, 1H, J= 6.8 Hz, =CH), 4.08 (d, 1H, J= 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.65 (t, 2H, J= 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 1.67 (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 155.87, 135.30, 133.33, 128.81, 127.50, 79.10, 57.65, 42.50, 28.17, 20.19.

**Tert-butyl ((2E,4E)-4-methyl-6-oxohexa-2,4-dien-1-yl)carbamate: (137)**



A une solution de (COCl)<sub>2</sub> (0.14 mL, 1.65 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (5 mL) à -78 °C est ajouté DMSO (0.24 mL, 3.33 mmol). La solution est agitée à -78 °C pendant 45 min, ensuite une solution de l'alcool **(173)** (0.15 g, 0.66 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (5 mL) est ajoutée. Après 3,5 h à -78 °C, la triéthylamine (0.9 mL, 6.66 mmol) est ajoutée et le mélange est laissé sous agitation à cette température pendant 2 heures. La température est laissée remonter jusqu'à l'ambiante puis lavée successivement avec l'eau (2 x 50 mL), une solution saturée en NaCl (20 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (0-40 EtOAc/Cyclohexane) pour donner une huile de couleur jaune avec un rendement de 80 %.

**Formule brute** : C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol)** : 225.28.

$R_f = 0.31$  (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

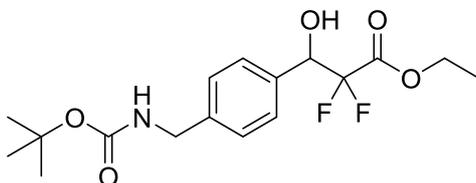
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 10.13 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, CHO), 7.16 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz, =CH), 6.13 (td, 1H,  $J = 15.5, 5.5$  Hz, =CH), 5.85 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, =CH), 4.82 (ls, 1H, NH), 3.91 (t, 2H,  $J = 5.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** 190.16, 155.83, 153.82, 135.87, 128.67, 125.77, 80.01, 42.59, 28.50, 21.47.

## 2. Procédure générale pour la réaction de Reformatsky:

A une suspension de zinc fraîchement activé par un traitement acide et un séchage à 120 °C pendant une nuit (0.3 g, 4.58 mmol) dans le THF (5 mL), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0.05 mL, 0.39 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à reflux, ensuite refroidi et une solution de l'aldéhyde (1.6 mmol) et le bromodifluoroacétate d'éthyle (0.49 mL, 3.82 mmol) dans le THF (3 mL) est ajoutée à température ambiante goutte à goutte sans brusquer le reflux. Après addition totale, le mélange est laissé sous agitation à reflux pendant 3 à 6 heures (un suivi par mini-traitement indiquera la consommation totale de l'aldéhyde). Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante. Une solution aqueuse (10%) de bisulfate de potassium (5 mL) est ajoutée au mélange et agitée pendant 15 minutes puis diluée avec l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée en sel (2 x 20 mL), séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentrée sous pression réduite.

### 3-(4-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxypropanoate d'éthyle (133) :



Une huile visqueuse est obtenue après purification sur colonne chromatographique (5-50% EtOAc/Cyclohexane avec un rendement de 35%.

**Formule brute :**  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_5$ .

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 359.36.

## Partie expérimentale

---

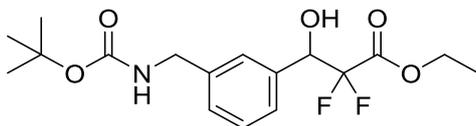
$R_f = 0.56$  (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 7.37 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.11 (dd, 1H,  $J = 16.4, 7.6$  Hz, CH-OH), 4.99 (ls, 1H, OH), 4.27 (q, 2H,  $J = 14.2, 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.41 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** 163.74 (t,  $J = 32.0$  Hz), 156.17, 139.86, 128.12, 127.34, 116.54, 114.00 (d,  $J = 6.1$  Hz), 111.44, 79.83, 73.35 (dd,  $J = 24.5, 3.7$  Hz), 49.14, 44.28, 28.44, 13.93.

**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** -112.72, -113.41, -120.85, -121.54.

**3-(3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2,2-difluoro-3-hydroxypropanoate d'éthyle (134) :**



Une huile visqueuse est obtenue après une purification sur colonne chromatographique (5-50% EtOAc/Cyclohexane avec un rendement de 37%.

**Formule brute :**  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_5$ .

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 359.36.

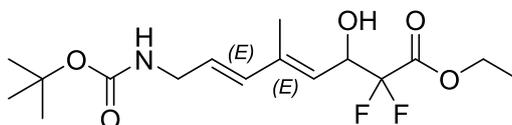
$R_f = 0.45$  (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 7.34 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.15 (dd, 1H,  $J = 7.6$  Hz, CH-OH), 4.88 (ls, 1H, OH), 4.33 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** 163.66 (t,  $J = 31.7$  Hz), 156.09, 139.32, 135.23, 128.80, 128.37, 116.41, 113.88, 113.83, 111.31, 79.86, 73.74 (dd,  $J = 24.6, 3.3$  Hz), 63.26, 44.59, 28.51, 14.02.

**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** 112.88, -113.57, -120.58, -121.27.

**(4E,6E)-8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,2-difluoro-3-hydroxy-5-methylocta-4,6-dienoate d'éthyle (174) :**



Un solide jaune est obtenu après purification sur colonne chromatographique (5-50% EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 17%.

**Formule brute :** C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 349.37.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm):** 6.53 (d, 1H, J= 15.4 Hz, =CH), 5.86 (td, 1H, J= 15.4, 5.6 Hz, =CH), 5.42 (d, 1H, J= 8.6 Hz, =CH), 4.98 (td, 1H, J= 13.7, 8.5 Hz, CHOH), 4.81 (t, 1H, J= 4.6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 4.34 (q, 2H, J=14.2, 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.90 (t, 1H, J= 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

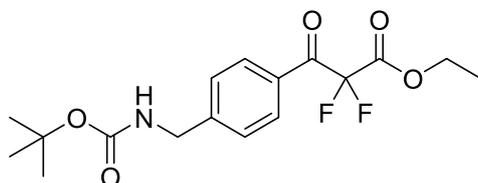
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm):** 163.56 (t, J= 31.1 Hz), 156.72, 140.01, 130.35, 127.42, 121.43, 116.81, 114.28, 67.68 (dd, J= 28.3, 3.2 Hz), 63.26, 28.47, 20.93, 14.74, 14.06.

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** -115.11, -115.08, -120.73, -121.43.

### 3. Procédure générale d'oxydation :

Au mélange racémique du difluoro carbinol (1 eq, 0.28 mmol) est ajoutée une solution du réactif Dess-Martin Periodinane (3.7 eq, 0.98 mmol) dans DCM (10 mL). La réaction est agitée pendant 3 h à température ambiante et suivie par CCM. Le mélange est ensuite dilué avec l'éther (20 mL), ensuite la réaction est désactivée avec du thiosulfate de sodium dans une solution saturée de bicarbonate de sodium (un excès de 10 fois de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> par rapport au réactif de Dess Martin). La phase organique est extraite avec l'éther (3 × 20 mL), lavée avec une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> (2 × 20 mL), puis une solution saturée en NaCl (20 mL), et finalement séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à basse pression.

**3-(4-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle (131) :**



Une huile visqueuse est obtenue sans purification avec un rendement de 98 %.

**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 357.35.

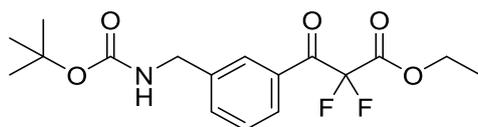
**R<sub>f</sub>** = 0.68 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm):** 8.04 (d, 2H, J= 8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.42 (d, 2H, J= 8.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 4.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, 3H, J= 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm):** 185.10 (t, J= 27 Hz); 161.95 (t, J= 28.5 Hz); 156.01; 147.11; 130.47; 127.60; 109.90 (t, J= 264.4 Hz); 80.17; 66.00; 63.92; 44.39; 28.50; 13.97.

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** -107.66.

**3-(3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle (132) :**



Une huile visqueuse est obtenue après purification sur colonne chromatographique (5-50% EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 62%.

**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 357.35.

**R<sub>f</sub>** = 0.53(40/60) EtOAc/Cyclohexane.

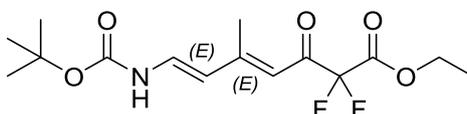
## Partie expérimentale

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 7.96 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (t, 1H,  $J=8.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.96 (ls, 1H, NH), 4.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** 185.53 (t,  $J=27.8$  Hz), 161.89 (t,  $J=30.2$  Hz), 156.01, 140.57, 134.18, 131.45, 129.38, 129.03, 128.55, 109.90 (t,  $J=264.6$  Hz), 80.08, 63.92, 44.99, 28.50, 13.97.

**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** -107.52.

**(4E,6E)-7-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,2-difluoro-5-methyl-3-oxohepta-4,6-dienoate d'éthyle (175):**



Une huile visqueuse est obtenue après purification sur colonne chromatographique (5-50%) EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement 23%.

**Formule brute :**  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_5$ .

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 333.33.

**$R_f$  = 0.56** (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 6.41 (m, 3H, =CH), 4.35 (q, 2H,  $J=14.4, 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 (t, 2H,  $J=5.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 500 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 185.77 (t,  $J=26.0$  Hz), 162.05 (t, 31.2 Hz), 159.14, 155.81, 138.02, 133.84, 118.03, 108.87 (t,  $J=264.7$  Hz), 80.05, 63.66, 42.45, 28.49, 15.45, 14.01.

**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** -113.74.

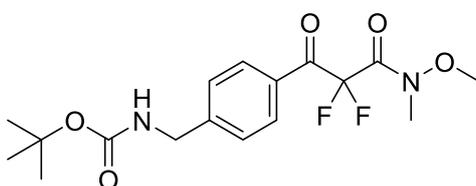
### 4. Préparation de l'amide de Weinreb:

À une solution de chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (0.19 g, 1.96 mmol) dans le DCM (5 mL) à  $-78$  °C, on ajoute une solution de chlorure de diméthylaluminium dans l'heptane (1 M, 2.24 mL). Le mélange est agité pendant une heure à  $-78$ °C. Ensuite, une

## Partie expérimentale

solution de la cétone (0.2 g, 0.56 mmol) dans le DCM (5 mL) est ajoutée et le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à -78 °C puis 24 h à température ambiante. La réaction est ensuite désactivée par ajout d'une solution aqueuse de HCl (1 M, 10 mL) ensuite diluée avec l'acétate d'éthyle (20 mL), et filtrée sur celite. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), une solution saturée en NaCl (2 X 20 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite.

**Tert-butyl (4-(2,2-difluoro-3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropanoyl)benzyl)carbamate (145):**



Une huile visqueuse est obtenue après purification sur colonne chromatographique (5-30% EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement 60 %.

**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 372.36.

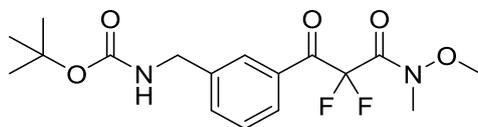
**R<sub>f</sub>** = 0.65 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 7.94 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.38 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 5.11 (t, 1H, J= 5.6 Hz, NH), 4.36 (d, 2H, J= 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 183.99 (t, J= 26.8); 162.39 (t, J= 28.3 Hz); 156.05; 130.57; 129.87; 127.57; 109.94 (t, J= 259.8 Hz); 80.00; 61.84; 44.27; 32.91; 28.44.

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** -106.57.

**Tert-butyl (3-(2,2-difluoro-3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropanoyl)benzyl)carbamate (146) :**



Une huile visqueuse est obtenue après purification sur colonne chromatographique (5-30 % EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement 40%.

**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 372.36.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

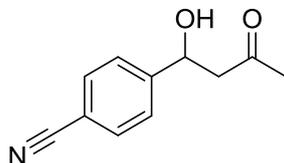
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 7.91 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.88 (d, 1H, J= 7.9 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.58 (d, 1H, J= 7.9 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.46 (t, 1H, J= 7.9 Hz, H<sub>Ar</sub>), 4.97 (ls, 1H, NH), 4.38 (d, 2H, J= 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 184.51 (t, J= 35.1 Hz); 162.45 (t, J= 29.5 Hz); 156.03; 140.49; 133.64; 131.98; 129.37; 128.49; 128.05; 110.04 (t, J= 265.4); 80.04; 61.92; 44.26; 33.01; 29.83; 28.51.

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** -106.46.

## 5. Réaction d'aldolisation :

**4-(1-hydroxy-3-oxobutyl)benzonitrile (159) :**



À une solution de 4-formylbenzonitrile (0.5 g, 3.81 mmol) dans un mélange de DMSO (16 mL) et d'acétone (4 mL), est ajoutée la L-proline (0.109 g, 0.95 mmol). Le mélange est agité pendant 5 heures à température ambiante avant d'être quenché avec une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). La matière organique est extraite avec EtOAc (50 mL X 3) puis lavée avec une solution saturée en NaCl (20 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée pour donner un

## Partie expérimentale

---

solide de couleur jaune après une étape de purification sur colonne (50/50 EtOAc/Cyclohexane), avec un rendement de 68 %.

**Pf**= 86-88 °C.

**Formule brute:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol)** : 189.21.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

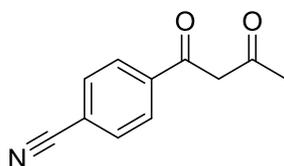
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm)** : 7.65 (d, 2H, J= 8.4 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.47 (d, 2H, J= 8.1 Hz, H<sub>Ar</sub>); 5.21 (m, 1H, CHOH); 3.25 (d, 1H, J= 3.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.84 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.83 (d, 3H, J= 3.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.22 (s, 1H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 208.71; 148.06; 132.53; 126.46; 118.86; 111.58; 69.23; 51.64; 30.86.

### 6. La condensation de Claisen :

À une solution de NaH (60% dans l'huile, 0.22 g, 5.48 mmol) dans l'EtOAc (3 mL) est ajouté doucement à 0 °C une solution du dérivé d'acétophénone (1.37 mmol) dans l'EtOAc (3 mL). Le mélange est laissé sous agitation pendant que la température monte jusqu'à température ambiante. Après 5 heures, une solution à 1M de HCl (20 mL) est ajoutée, puis le mélange est dilué avec EtOAc (20 mL) ; la matière organique est extraite avec EtOAc (20 mL X 3), lavée avec une solution saturée en NaCl (20 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée.

**4-(3-oxobutanoyl)benzonitrile (166) :**



Un solide de couleur jaune est obtenu après une étape de purification sur colonne (30/70 EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 85 %.

**Pf**= 87-89 °C.

**Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

## Partie expérimentale

---

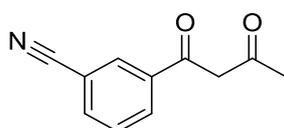
**Masse Moléculaire (g/mol) :** 187.19.

**R<sub>f</sub>** = 0.64 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 15.92 (ls, 1H, OH enol); 7.96 (d, 2H, J= 8.6 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.75 (d, 2H, J= 8.6 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6.19 (s, 1H, =CH); 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 195.91; 179.89; 138.86; 132.52; 127.52; 118.22; 115.50; 97.80; 26.49.

**3-(3-oxobutanoyl)benzonitrile (168) :**



Un solide de couleur jaune est obtenu après une étape de purification sur colonne (30/70 EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 95 %.

**Pf**= 83-84 °C.

**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

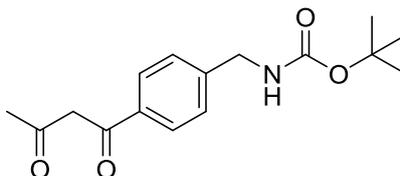
**Masse Moléculaire (g/mol) :** 187.19.

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 15.95 (ls, 1H, OH enol); 8.14 (t, 1H, J= 1.3 Hz, H<sub>Ar</sub>); 8.09 (td, 1H, J= 8.0 Hz, 1.3 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.79 (td, 1H, J= 7.7 Hz, 1.3 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.58 (t, 1H, J= 8.0 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6.17 (s, 1H, =CH); 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 194.79; 180.73; 136.35; 135.22; 131.10, 130.78, 129.74; 118.17; 113.30; 97.17; 26.10.

### Tert-butyl (4-(3-oxobutanoyl)benzyl)carbamate (149) :



Un solide de couleur blanche est obtenu après une étape de purification sur colonne (10/90 EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 82 %.

Pf= 76-78 °C.

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>.

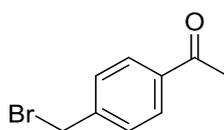
**Masse Moléculaire (g/mol)** : 291.34.

R<sub>f</sub> = 0.73 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm)** : 16.14 (ls, 1H, OH enol); 7.84 (d, 2H, J= 8.3 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.36 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6.15 (s, 1H, =CH enol); 4.91 (ls, 1H, NH); 4.37 (d, 2H, J= 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 193.76; 183.19; 156.03; 143.79; 134.09; 129.22; 127.60; 127.49; 96.76; 44.50; 28.54; 25.96.

### 1-(4-(bromomethyl)phenyl)ethan-1-one :



À une solution de 1-(p-tolyl)ethan-1-one ( 10 mL, 74.90 mmol) dans l'acétonitrile (80 mL) est ajouté doucement et avec précaution l'AIBN (1.22 g, 7.49 mmol) puis la NBS (16 g, 89.88 mmol). Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Le solvant a été ensuite évaporé à pression réduite pour donner lieu à un résidu qui est purifié par chromatographie sur colonne (20/80 EtOAc/Cyclohexane) pour produire un solide jaune avec un rendement de 82%.

Pf= 37-40 °C.

## Partie expérimentale

---

**Formule brute** : C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO.

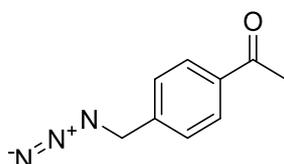
**Masse Moléculaire (g/mol)** : 213.07.

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm)** : 7.93 (d, 2H, J= 8.3 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.48 (d, 2H, J= 8.4 Hz, H<sub>Ar</sub>); 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 197.50; 142.92; 137.02; 129.36; 128.95; 32.25; 26.80.

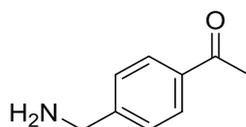
**1-(4-(azidométhyl)phényl)éthan-1-one** :



À une solution de 1-(4-(bromométhyl)phényl)éthan-1-one (5.4 g, 25.34 mmol) dans un mélange de DMSO (85 mL) et d'acétonitrile (85 mL), est ajouté l'azoture de sodium (2.50 g, 38.01 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures ensuite la majorité de l'acétonitrile est évaporée à pression réduite, avant de diluer avec l'EtOAc (80 mL). La phase organique est lavée successivement avec l'eau distillée (2 X 70 mL), une solution saturée de NaCl (50 mL) puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée. Le produit brut obtenu est engagé directement dans l'étape suivante.

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**1-(4-(aminométhyl)phényl)éthan-1-one** :



À une solution du brut précédent de 1-(4-(azidométhyl)phényl)éthan-1-one (25.34 mmol) dans un mélange de THF (90 mL) et H<sub>2</sub>O (10 mL), est ajouté la triphénylphosphine (13.3 g, 50.68 mmol). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite ensuite dilué avec l'EtOAc (80 mL). La phase organique est lavée successivement avec l'eau distillée (2 X 70 mL), une solution saturée de NaCl (50 mL) puis

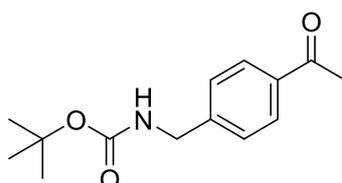
## Partie expérimentale

---

séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée. Le produit brut obtenu est de nouveau engagé directement et sans purification dans l'étape suivante.

R<sub>f</sub> = 0.28 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**Tert-butyl (4-acetylbenzyl)carbamate (151) :**



À une solution du brut de 1-(4-(aminométhyl)phényl)éthan-1-one (25.34 mmol) dans un mélange de 1,4-Dioxane (80 mL) et H<sub>2</sub>O (40 mL), est ajouté le Dicarbonate de di-tert-butyle (6.08 g, 27.87 mmol) à 4 °C. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 16 heures, puis concentré sous pression réduite avant d'être dilué avec l'EtOAc (80 mL) et lavé avec une solution saturée de NaCl (50 mL,) puis séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentré. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (20/80 EtOAc/Cyclohexane) donne lieu à un solide blanc avec rendement de 45% (sur 3 étapes).

Pf = 59-61 °C.

**Formule brute:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 249.31.

R<sub>f</sub> = 0.45 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H<sub>Ar</sub>); 4.94 (ls, 1H, NH); 4.37 (d, 2H, J = 4.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 197.85; 156.01; 144.64; 136.36; 128.85; 127.46; 79.97; 44.46; 28.52; 26.78.

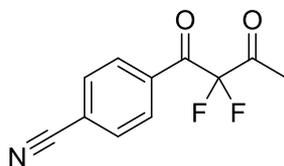
### 7. Insertion du bis-fluore par le Select-fluor® :

À une solution de 1,3-dicétone (0.53 mmol) dans l'acétonitrile (2 mL), est ajouté le Select fluor® (0.473 g, 1.33 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 24

## Partie expérimentale

heures puis diluée avec l'EtOAc (15 mL), lavée successivement avec l'eau distillée (2 X 10 mL), une solution saturée de NaCl (10 mL) puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée.

### 4-(2,2-difluoro-3-oxobutanoyl)benzonitrile (167) :



Une huile de couleur jaune est obtenue après une étape de purification sur colonne (10/90 EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 88 %.

**Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol)** : 223.17.

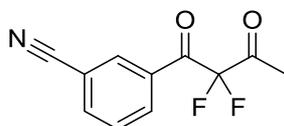
**R<sub>f</sub>** = 0.36 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm)** : 8.14 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7.82 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H<sub>Ar</sub>); 2.54 (t, 3H, 1.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 195.83 (t, J = 27.8 Hz); 186.97 (t, J = 28.0 Hz); 134.54; 132.74; 130.58; 118.33; 117.50; 110.97 (t, J = 267.0 Hz); 25.18.

**RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : -109.03.

### 3-(2,2-difluoro-3-oxobutanoyl)benzonitrile (169) :



Une huile de couleur jaune est obtenue après une étape de purification sur colonne (10/90 EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 84 %.

**Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol)** : 223.17.

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

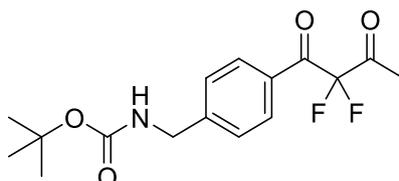
## Partie expérimentale

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 8.12 (d, 2H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.84 (td, 1H,  $J = 7.8, 1.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.58 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 2.33 (t, 3H,  $J = 1.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** 195.54 (t,  $J = 27.9$  Hz); 185.83 (t,  $J = 28.3$  Hz); 137.55; 133.59; 133.14; 131.86; 129.89; 117.05; 113.18; 110.57 (t,  $J = 265.5$  Hz); 24.53.

**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** -109.07.

**Tert-butyl (4-(2,2-difluoro-3-oxobutanoyl)benzyl)carbamate (170):**



Une huile de couleur jaune est obtenue après une étape de purification sur colonne (10/90 EtOAc/Cyclohexane) avec un rendement de 78 %.

**Formule brute :**  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$ .

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 327.32.

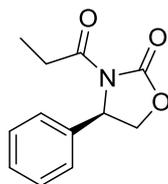
$R_f = 0.53$  (40/60) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$  (ppm) :** 8.02 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.42 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 5.00 (ls, 1H, NH); 4.39 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2.41 (t, 3H,  $J = 1.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1.46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** 196.12 (t,  $J = 28.3$  Hz); 187.22 (t,  $J = 27.2$  Hz); 156.01; 147.23; 130.67; 130.51; 127.66; 111.46 (t,  $J = 267.0$  Hz); 80.15; 44.39; 28.50; 25.23.

**RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz,  $\delta$ (ppm) :** -109.05.

**(R)-4-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-one (128):**



A une solution d'oxazolidinone (0.5 g, 3.06 mmol) dans le THF (10 mL) est ajouté l'hydrure de sodium dans l'huile à 60% (0.190 g, 3.95 mmol) à  $-10$  °C. Le mélange est agité pendant 30

## Partie expérimentale

---

min avant d'introduire le chlorure de propionyle (0.3 mL, 3.36 mmol) goutte à goutte à la même température. La solution est ensuite agitée à température ambiante pendant 24 h avant d'être quenchée avec une solution saturée en chlorure d'ammonium (15 mL). Le EtOAc (30 mL) est ensuite ajouté et la phase organique séparée, lavée avec une solution saturée de sel (2 x 15 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrée pour donner un solide blanc après une colonne chromatographique (5–30 % EtOAc/Cyclohexane).

**Rendement** : 96 %.

**Pf**= 78 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (40/60) EtOAc/Cyclohexane

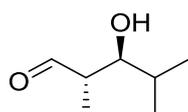
**Formule brute** : C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol)** : 219.24.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 7.35 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>); 5.42 (dd, 1H, J= 3.6 Hz, CH-Ph); 4.69 (t, 1H, J= 8.8 Hz, CH<sub>2</sub>-O); 4.28 (dd, 2H, J= 3.6 Hz, CH<sub>2</sub>-O); 2.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.11 (t, 3H, J= 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)**: 173.63; 153.93; 139.32; 129.32; 128.84; 126.07; 70.16; 57.72; 29.37; 8.28.

**(2S,3S)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanal (126a):**



Une solution de propionaldéhyde fraîchement distillée (1.8 mL, 25 mmol) dans le DMF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte pendant 20 heures à l'aide d'une pompe à seringue sur une solution d'isobutyraldéhyde (4.5 mL, 50 mmol) et de *D*-Proline (288 mg, 2.5 mmol) dans la DMF (10 mL) à 4 °C. Après addition totale, le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 6 heures à cette température avant d'être dilué avec de l'éther 20 mL. Il s'en suit un lavage avec l'eau distillée (2 X 20 mL), puis avec une solution saturée de NaCl (20 mL) et finalement séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les composés volatiles sont évaporés sous pression réduite. Après une colonne chromatographique préalablement traitée avec la triméthylamine (10/90 acétate d'éthyle/ Cyclohexane), une huile transparente est obtenue.

## Partie expérimentale

---

**Formule brute** : C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>.

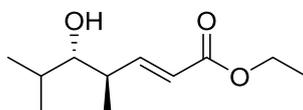
**Masse Moléculaire (g/mol)** : 130.18.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (50/50) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm)** : 9.75 (d, 1H, J= 2.0 Hz, CHO); 3.54 (dd, 1H, J= 7.3, 2.8 Hz, CH-OH); 2.53 (ddq, 1H, J= 9.1, 7.3, 2.0 Hz, CH-CH<sub>3</sub>); 1.81 (m, 1H, CH-); 1.08 (d, 3H, J= 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.97 (d, 3H, J= 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.89 (d, 3H, J= 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm)** : 205.95; 49.45; 30.18; 19.61; 15.53; 10.89.

**(4R,5S,E)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-2-enoate d'éthyle (184a):**



À une solution de 2-(diéthoxyphosphoryl)acétate d'éthyle (0.36 mL, 1.84 mmol) dans le THF (8 mL) est ajouté le tert-butylate de potassium fraîchement sublimé (0.188 mg, 1.68 mmol) à température ambiante. Le mélange est laissé sous agitation pendant 5 min à cette température puis refroidi à -78 °C où une solution de **126a** dans le THF (7 mL) a été doucement ajoutée. Le mélange est laissé sous agitation pendant que la température monte jusqu'à température ambiante. Après 16 heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (20 mL) et une solution saturée de NaCl (20 mL) est ajoutée. La phase organique est extraite puis lavée successivement avec l'eau distillée (2 X 20 mL), une solution saturée de NaCl (20 mL) puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les composés volatiles sont évaporés pour produire un résidu huileux qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice préalablement traitée avec la triméthylamine (20/80 acétate d'éthyle/ Cyclohexane). On obtient ainsi une huile transparente avec un rendement de 40% après deux étapes.

**Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.

**Masse Moléculaire (g/mol)** : 200.27.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (20/90) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm)** : 6.99 (dd, 1H, J= 15.8, 8.4 Hz, =CH); 5.87 (dd, 1H, J= 15.8, 0.9 Hz, =CH); 4.19 (q, 2H, J= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.19 (t, 1H, J= 6.0 Hz, CH-OH); 2.53 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>);

## Partie expérimentale

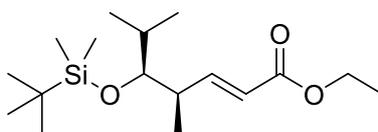
1.73 (m, 1H, CH); 1.51 (ls, 1H, OH); 1.29 (t, 3H, J= 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>); 1.1 (d, 3H, J= 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.94 (d, 6H, J= 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 166.49; 150.37; 122.10; 79.84; 60.27; 39.82; 30.97; 19.55; 17.00; 16.80; 14.25.

**[α]<sub>D</sub>**= +20.10 (C=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**ee**= 99%

**(4R,5S,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethylhept-2-enoate d'éthyle (185a) :**



À une solution de (4R,5S,E)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-2-enoate d'éthyle (**184a**) (50 mg, 0.25 mmol) dans le DCM (2 mL), est ajoutée la 2,6- Lutidine (0.09 mL, 0.75 mmol) à 0 °C. Le mélange réactionnel est porté à température ambiante, agité pendant 5 min puis refroidi à 0 °C pour ajouter le TBDMSTf (0.09 mL, 0.375 mmol) goutte à goutte. Le mélange est ensuite laissé sous agitation pendant 30 min à 0 °C. Une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) est ajoutée, la matière organique est extraite avec le DCM (15 mL X 3) puis lavée avec une solution saturée en NaCl (20 mL), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée pour donner un résidu huileux qui est purifié par colonne de chromatographie (5/95 EtOAc/Cyclohexane) afin d'obtenir une huile incolore avec un rendement de 98%.

**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si.

**Masse Moléculaire (g/mol) :** 314.54.

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (10/90) EtOAc/Cyclohexane.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ (ppm) :** 7.04 (dd, 1H, J= 15.8, 7.6 Hz, =CH); 5.77 (dd, 1H, J= 15.8, 1.1 Hz, =CH); 4.18 (q, 2H, J= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>); 3.35 (t, 1H, J= 4.7 Hz, CH-OH); 2.52 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 1.74 (m, 1H, CH); 1.27 (t, 3H, J= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>-C); 1.04 (d, 3H, J= 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-C); 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); 0.86 (dd, 6H, J= 6.9, 2.3 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.03 (d, 6H, J= 1.9 Hz, Si-CH<sub>3</sub>) .

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 400 MHz, δ(ppm) :** 166.75; 152.50; 120.45; 80.46; 60.05; 40.73; 32.27; 26.07; 19.79; 18.35; 17.89; 17.34; 14.26; -3.77; -3.87.

## **Hydrogénation verte du Pinène**

## Partie expérimentale

---

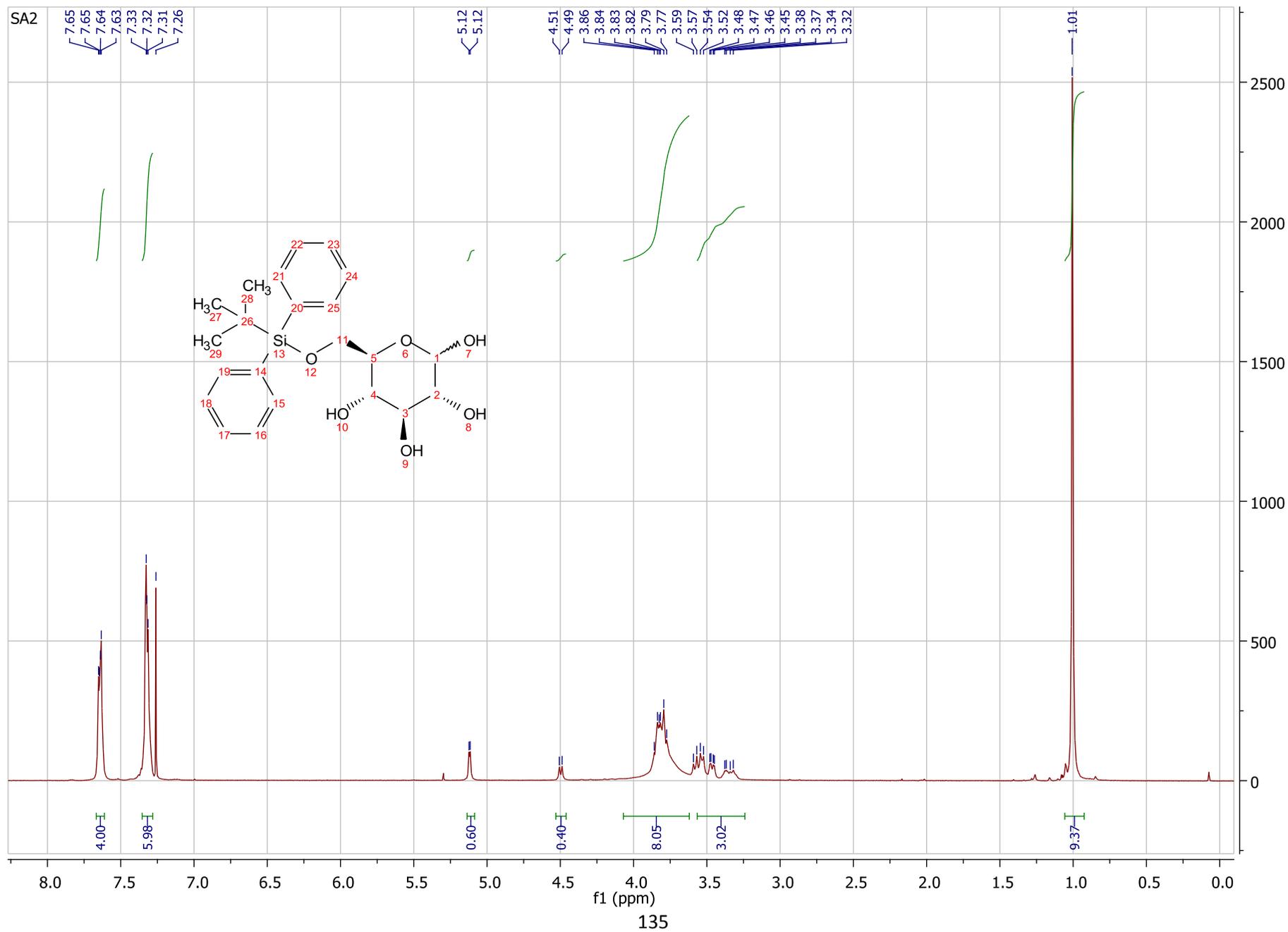
Le  $\beta$ - et l' $\alpha$ -Pinène ont été achetés chez Sigma-Aldrich et Alfa Aesar avec une pureté  $\geq$  99%. Le Palladium sur charbon à 10% et le Palladium sur alumine à 10% ont été achetés chez Sigma-Aldrich. Le palladium sur matrice de silice [SilicaCat Pd(0)] a été acheté chez Silicycle Inc. L'hydrogène ( $\geq$ 99.9% de pureté) a été acheté chez Praxair Canada Inc.

Dans un autoclave de 45 mL équipé d'un tube en verre adéquat et un barreau magnétique (à 0 °C, température ambiante et à 100 °C), 5 grammes de pinène (36.7 mmol) ont été ajoutés à 0.5 g de Pd/C (10%, 0.469 mmol, 0.012 éq. de Pd) ou Pd/alumine (10%, 0.469 mmol, 0.012 éq. de Pd) ou Pd/silica (5%, 0.235 mmol, 0.0063 éq. de Pd). L'autoclave est purgé quatre fois avec l'hydrogène (200 Psi), ensuite mis sous une pression de 400 Psi avec une agitation de 900 tr/min. Après la fin de la réaction, l'hydrogène est évacué et le catalyseur filtré sur celite pour obtenir le pinane.

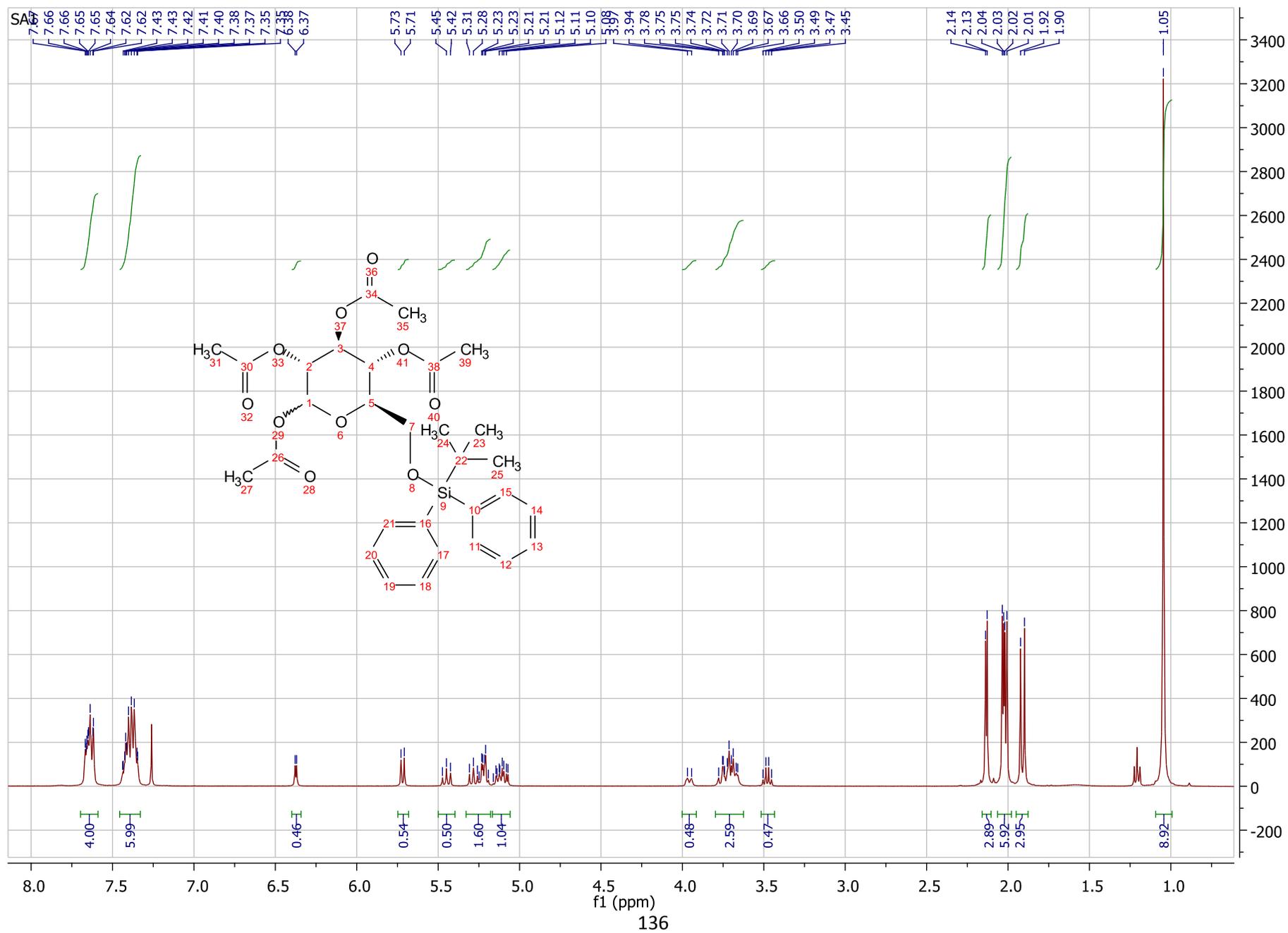
À basse pression, l'hydrogénation est réalisée en utilisant 5 grammes de pinène (36.7 mmol) et 0.5 g de Pd/C (10%, 0.469 mmol, 0.012 éq. de Pd) dans une cartouche vide de chromatographie équipée d'un barreau magnétique ; à l'entrée de la cartouche, il a été placé un ballon baudruche rempli d'hydrogène. Le mélange est mis sous agitation à 900 tr/min.

**Annexes :**

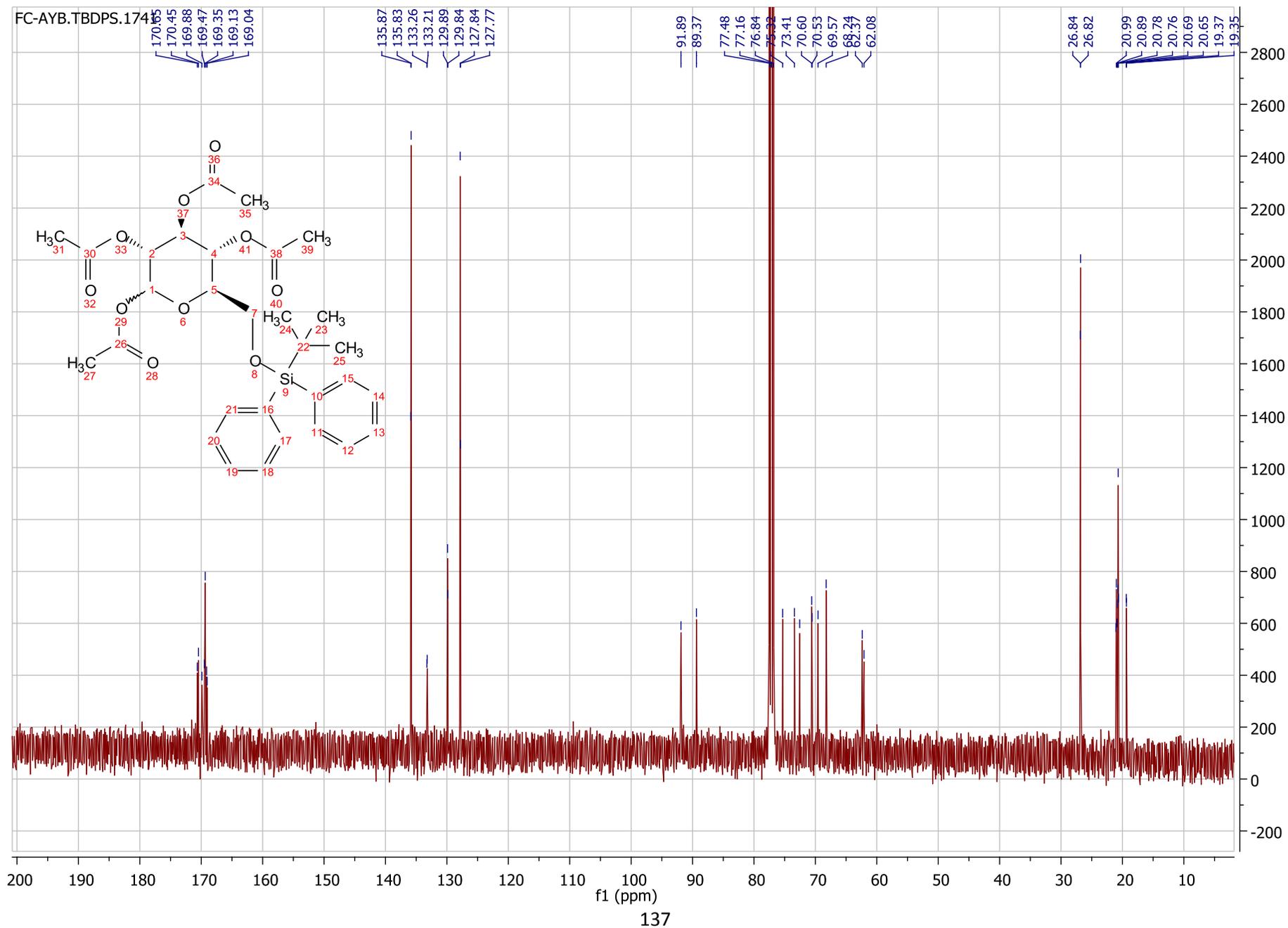
# Annexe



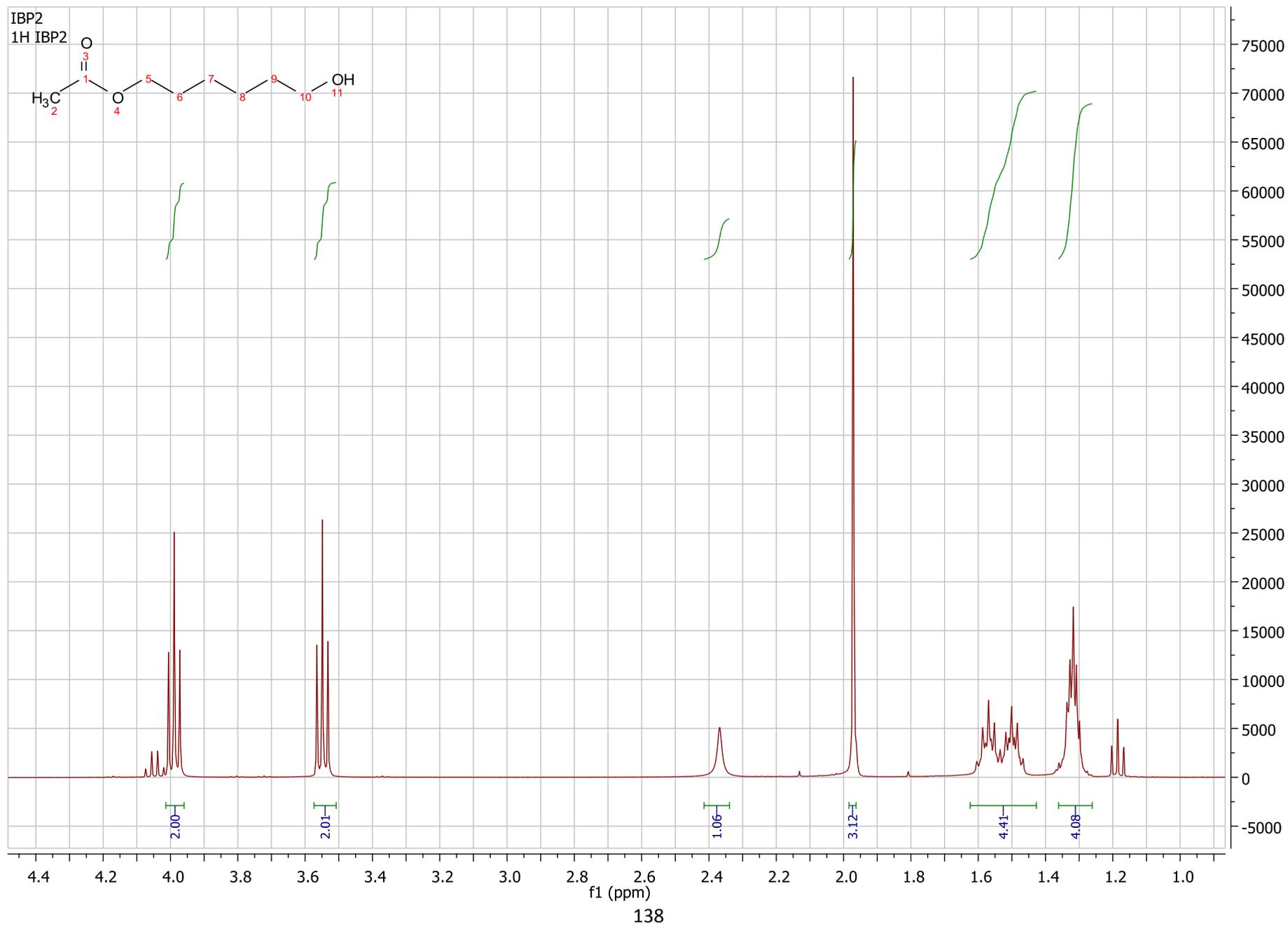
# Annexe



# Annexe

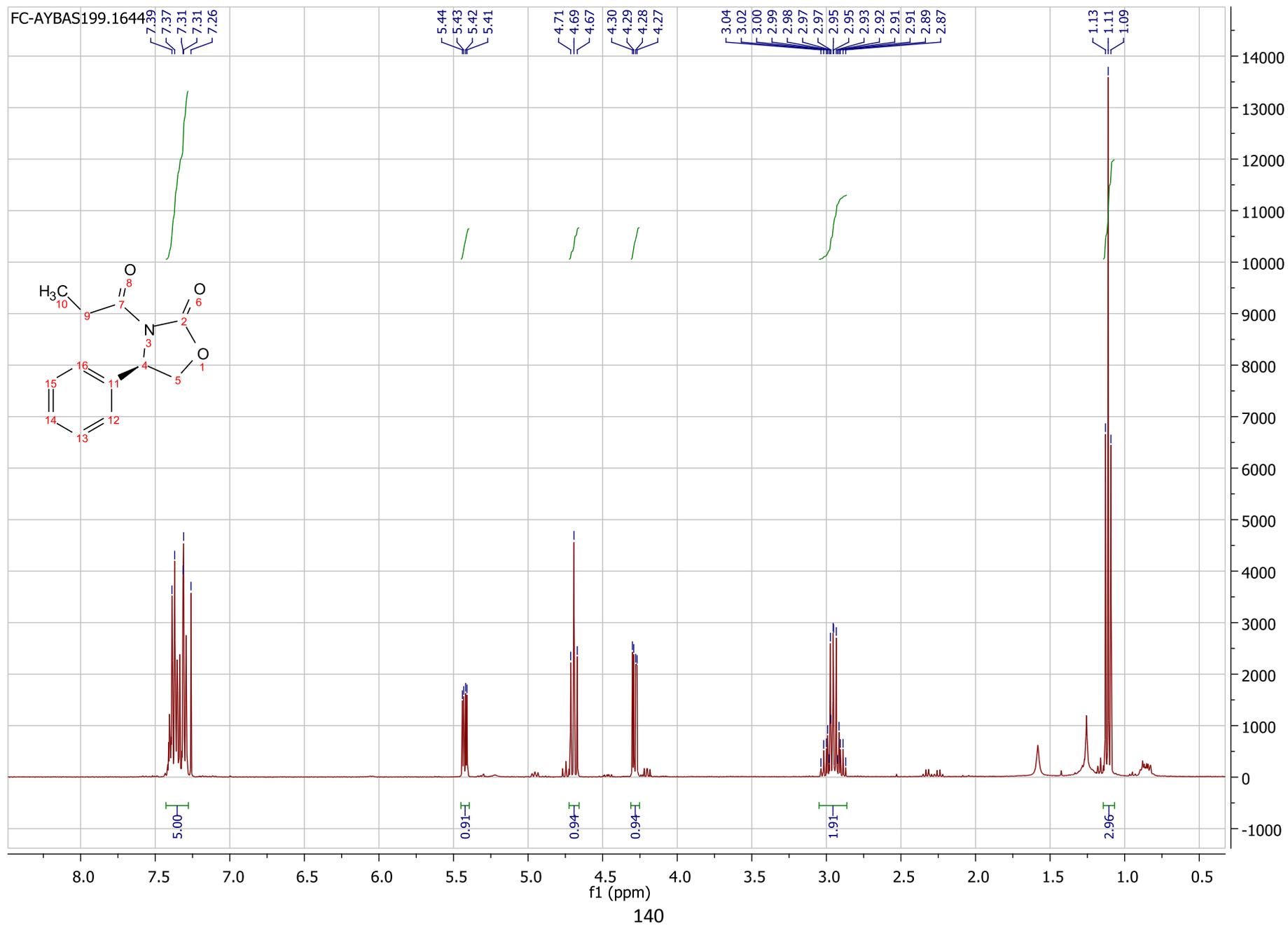


# Annexe

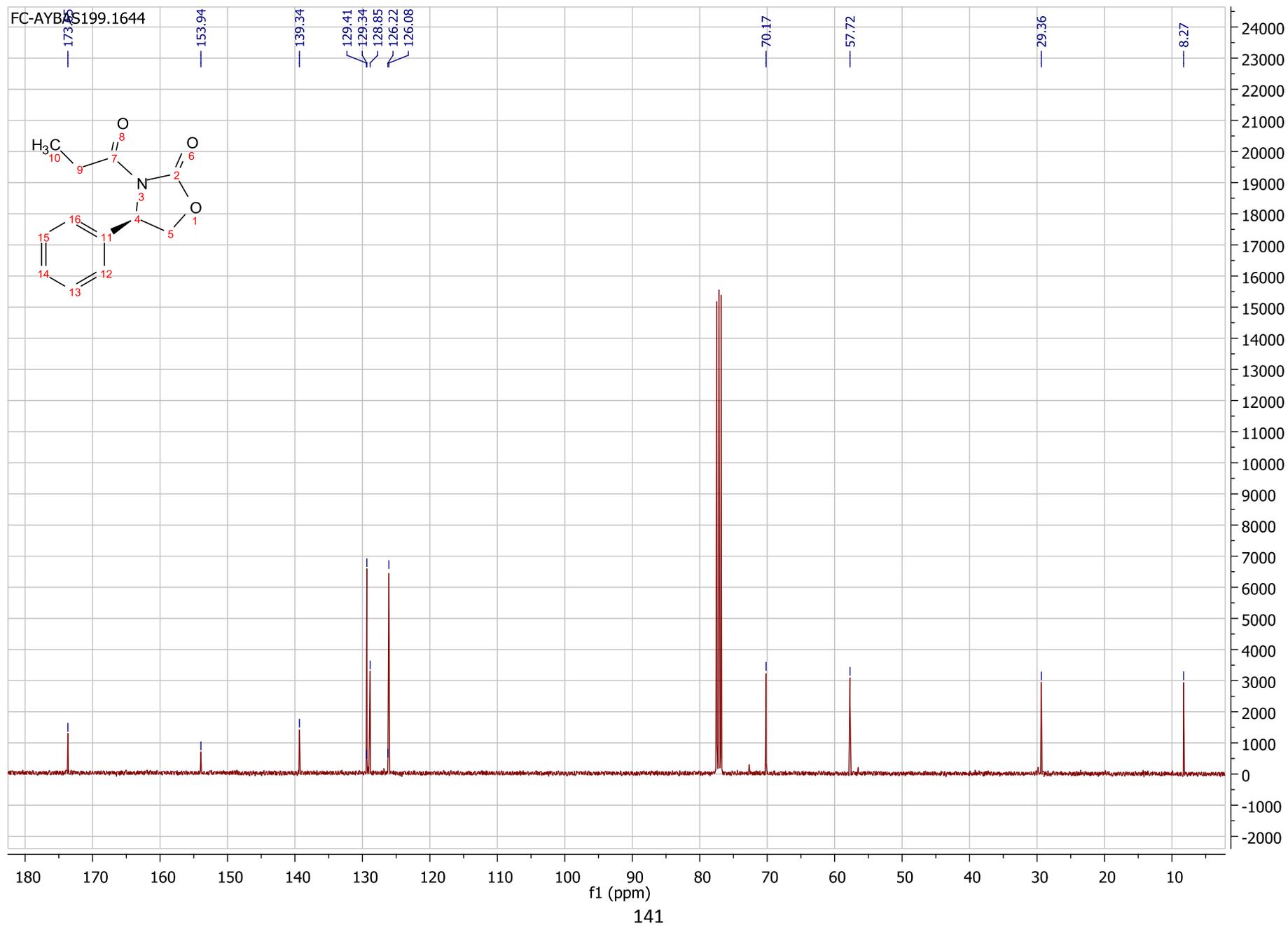


**Pristinamycine II<sub>B</sub>**

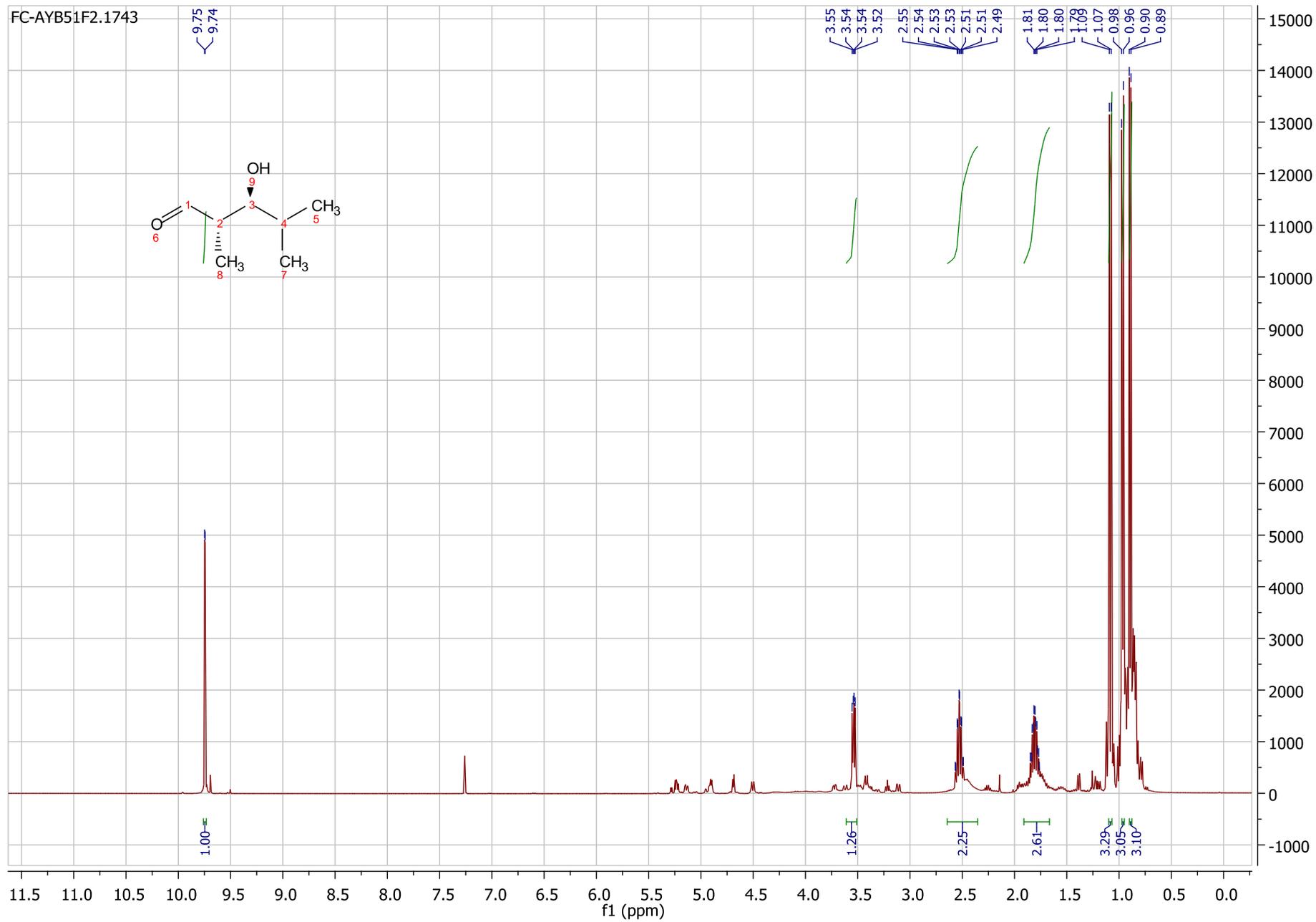
# Annexe



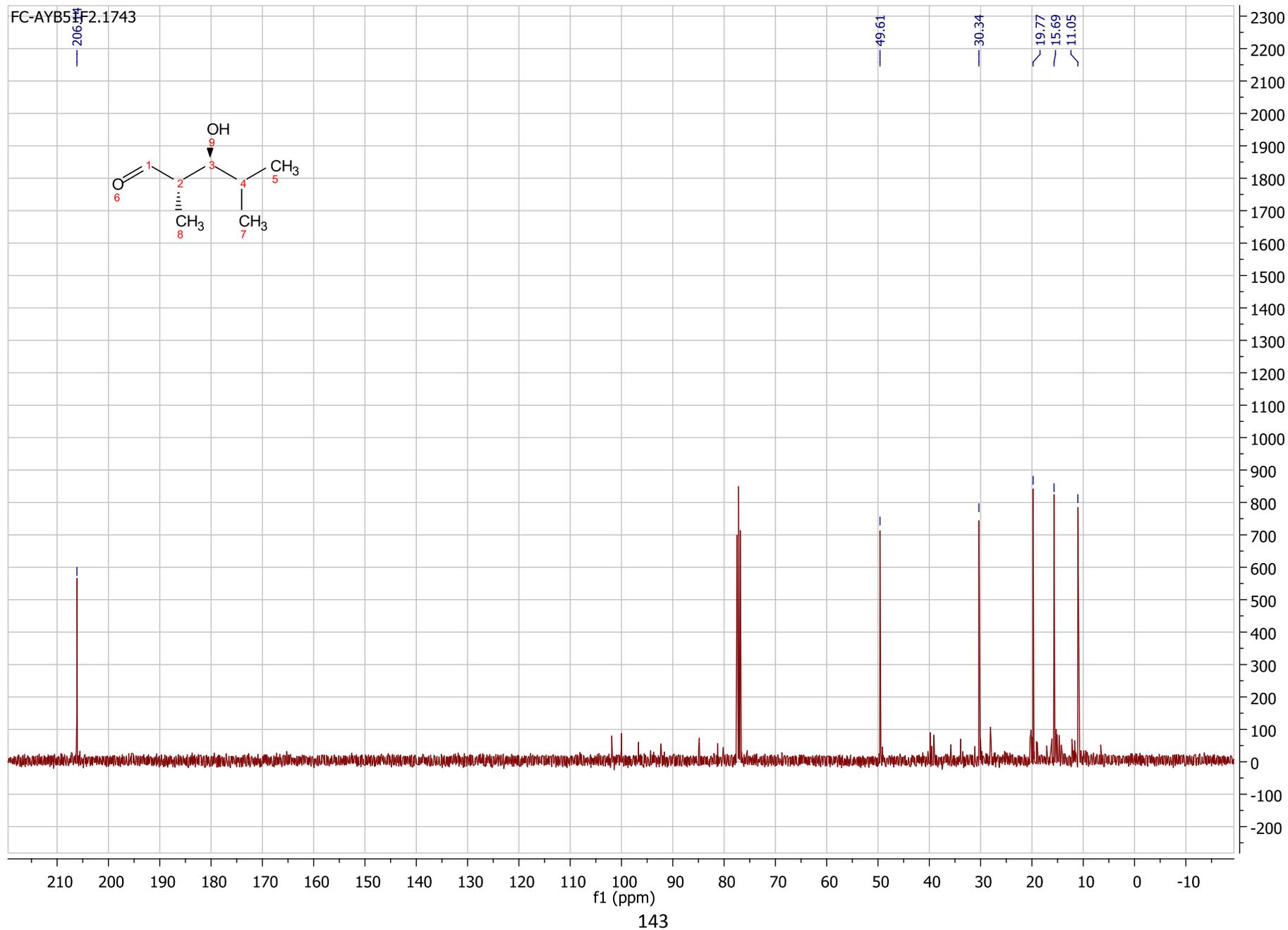
# Annexe



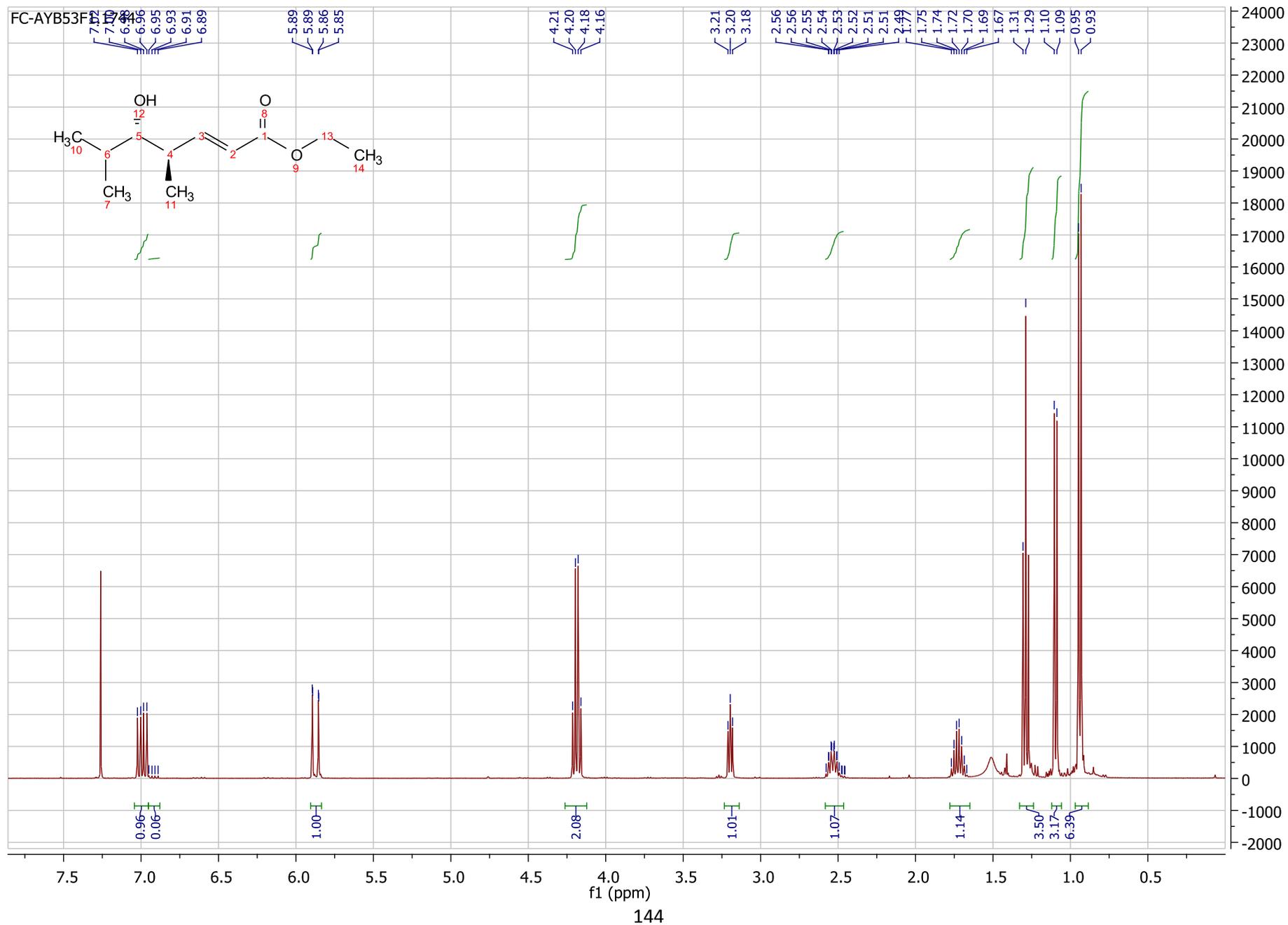
# Annexe



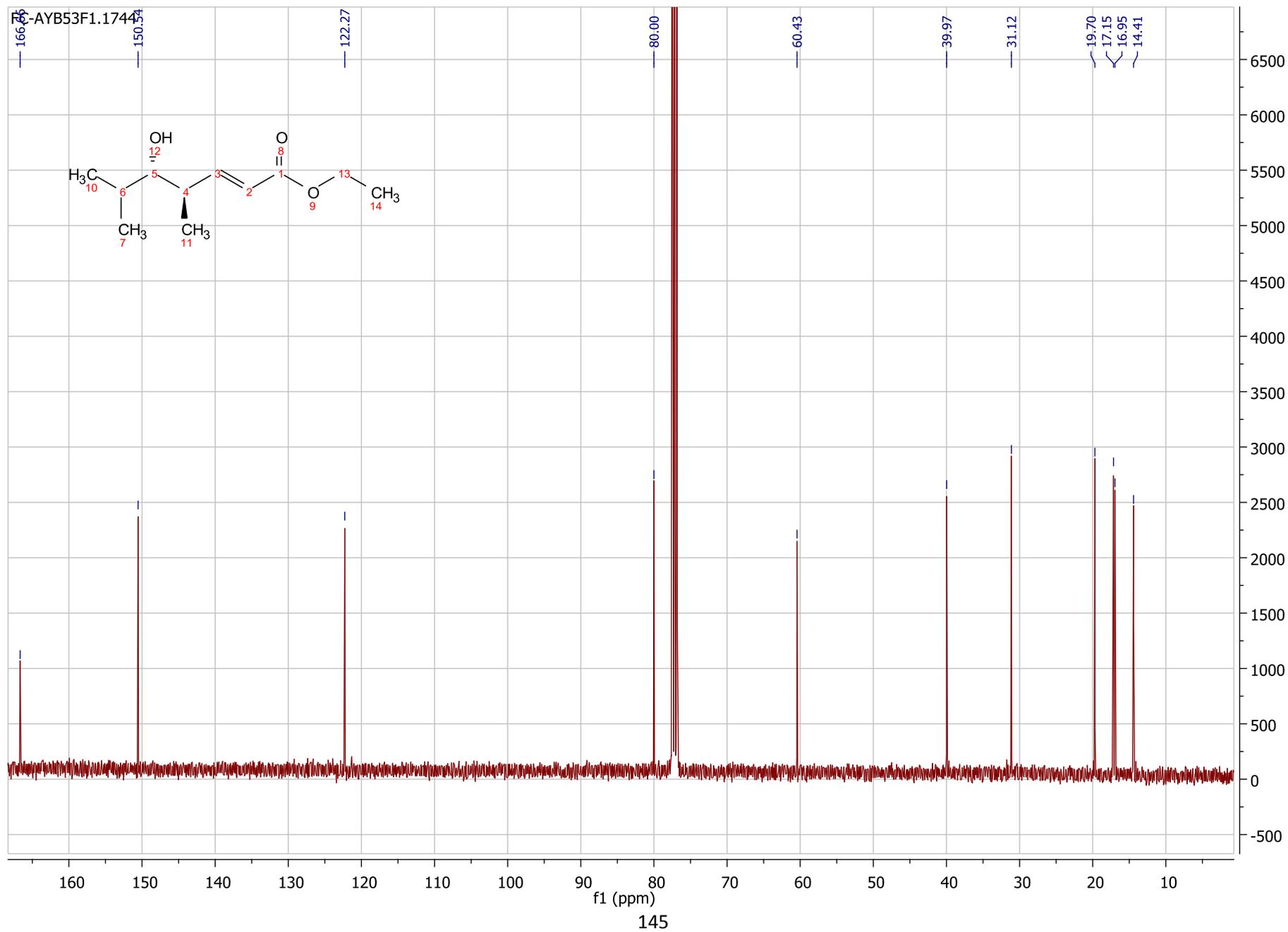
# Annexe



# Annexe

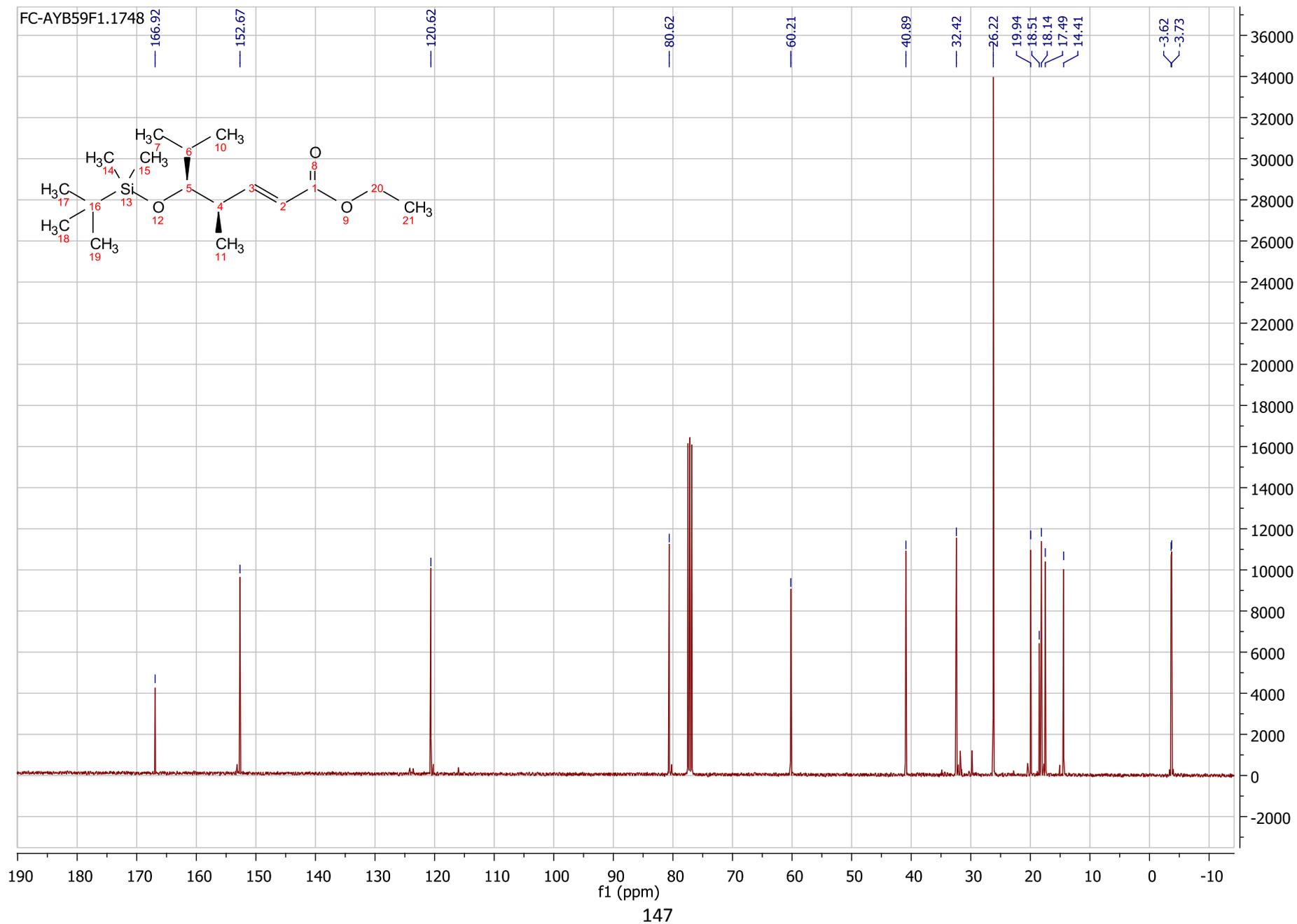


# Annexe

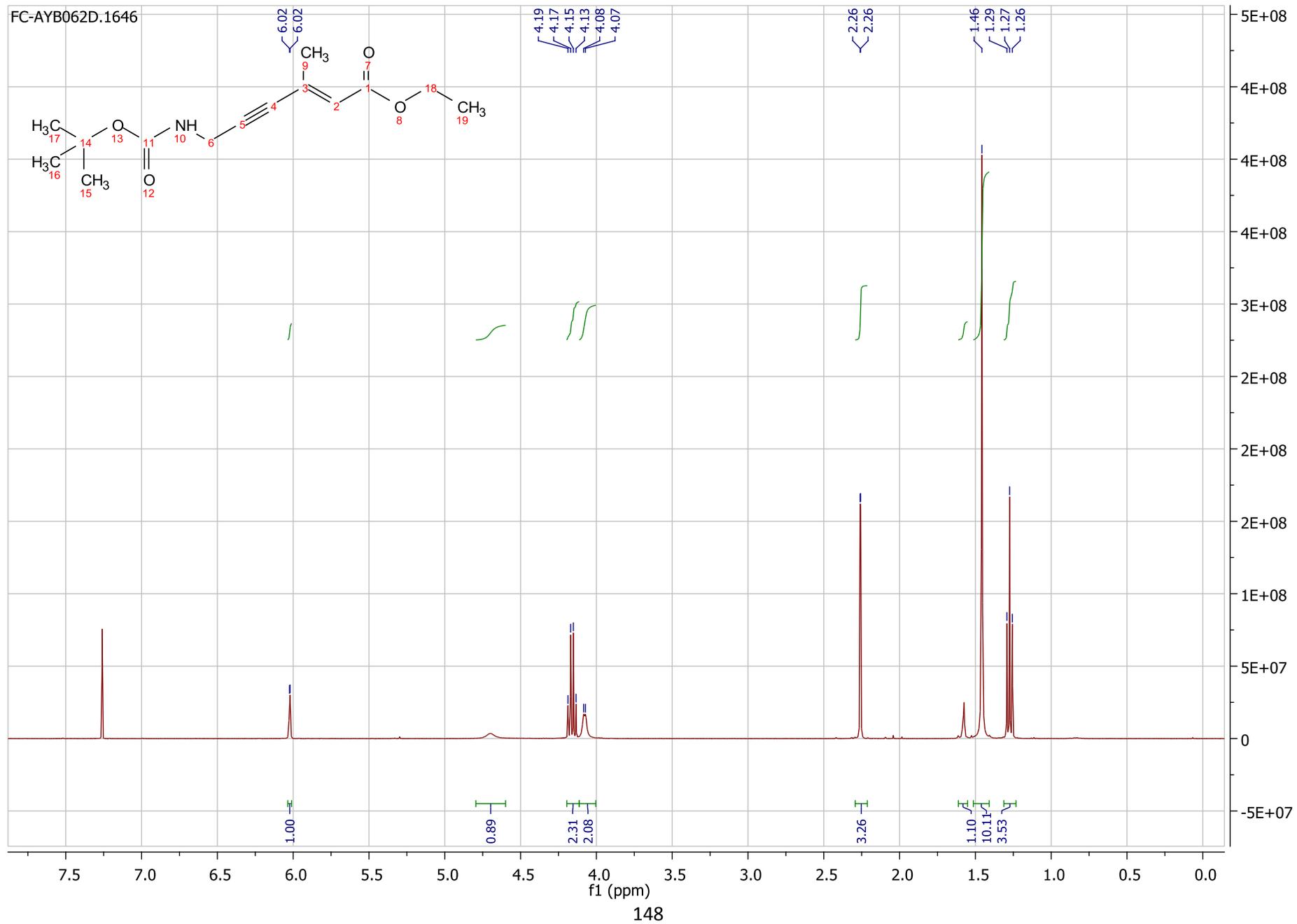




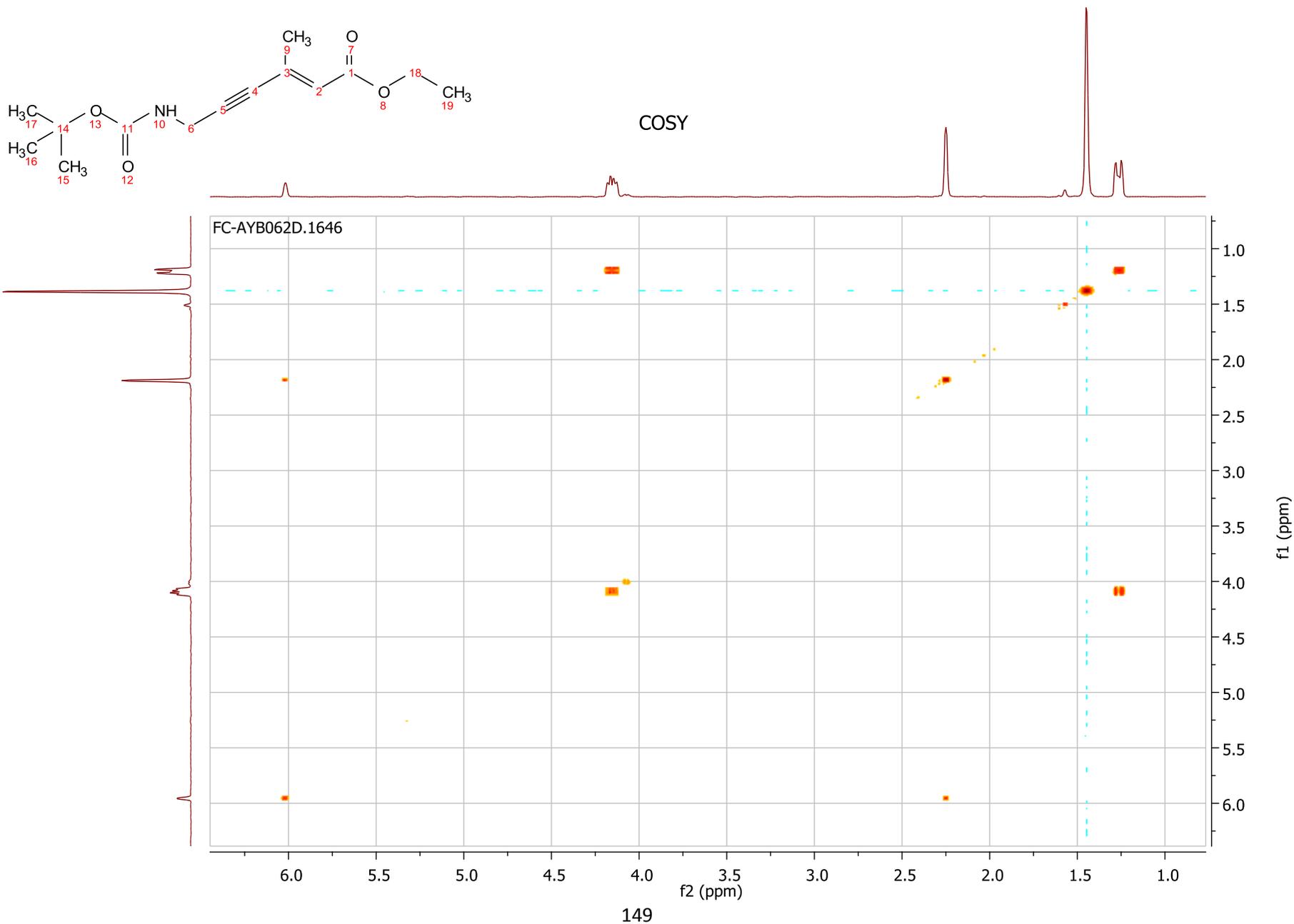
# Annexe



# Annexe

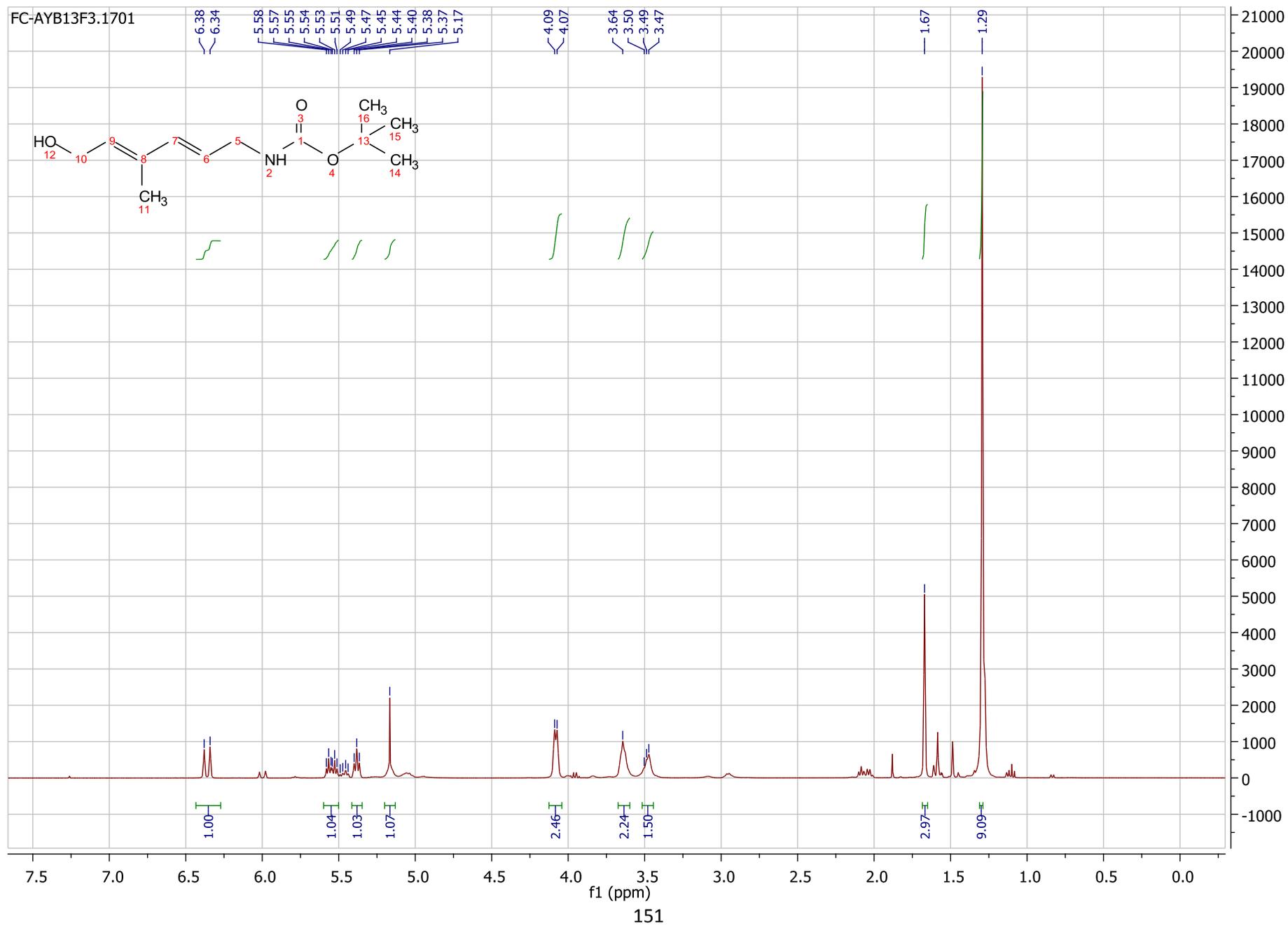


# Annexe

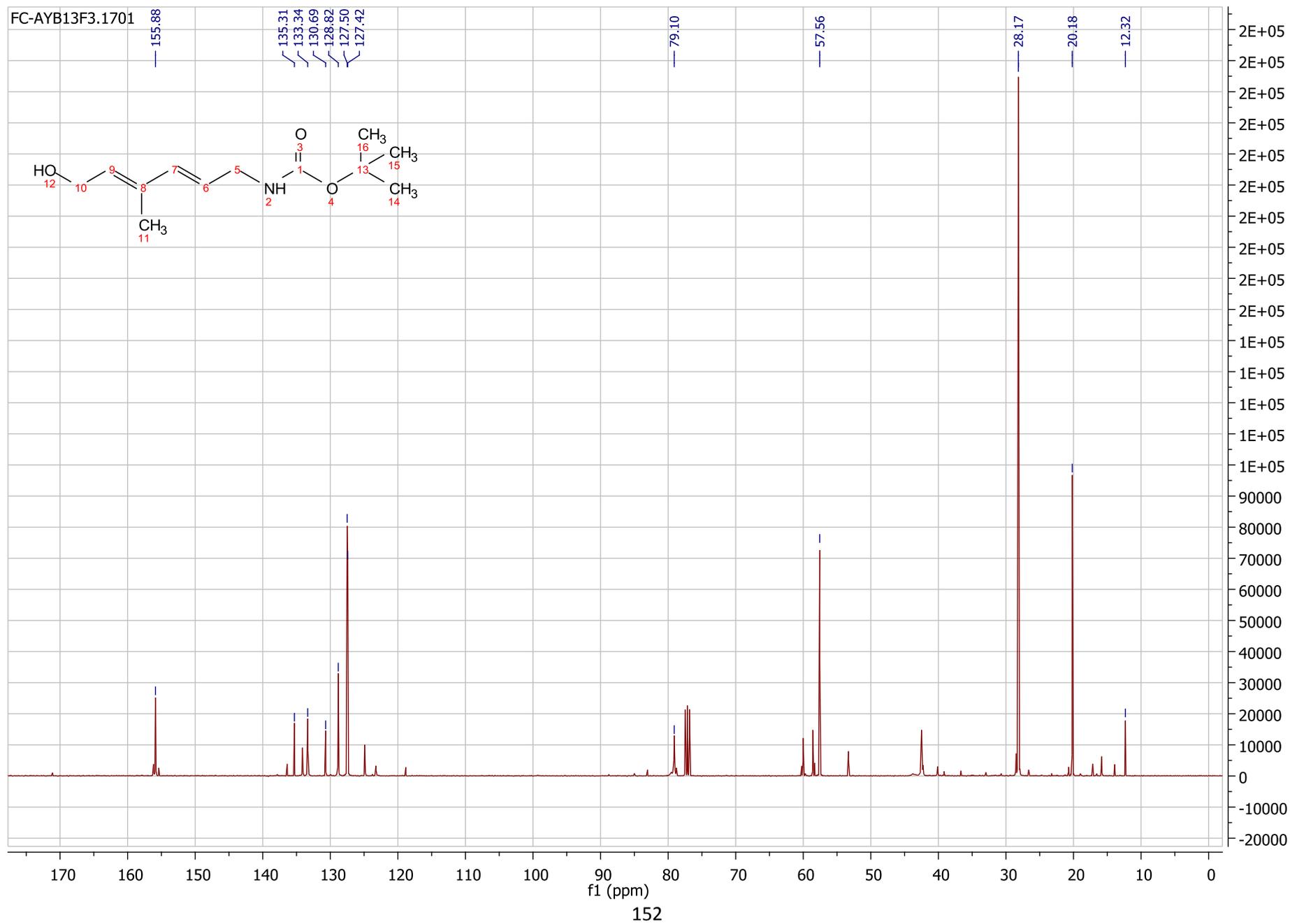




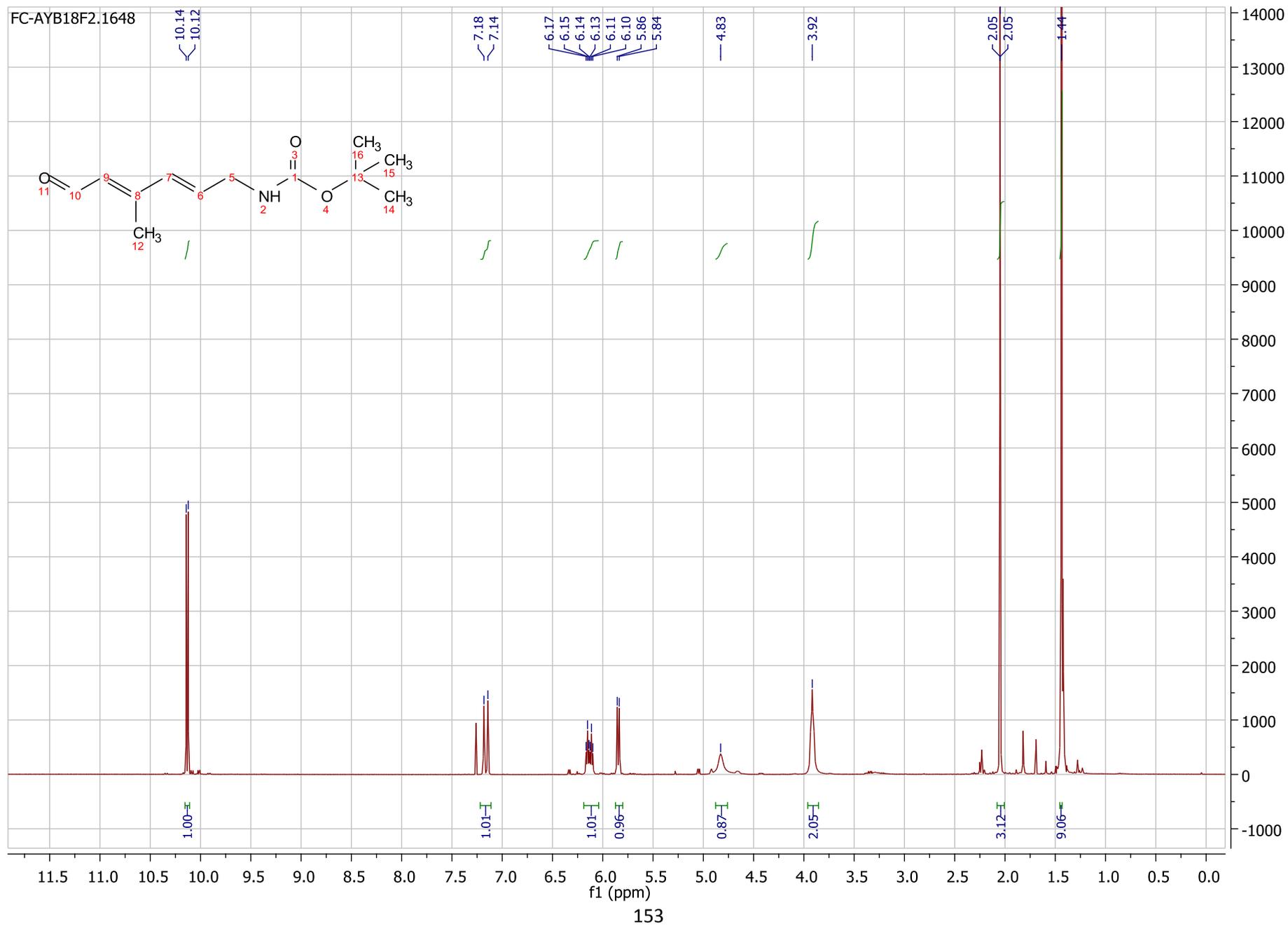
# Annexe



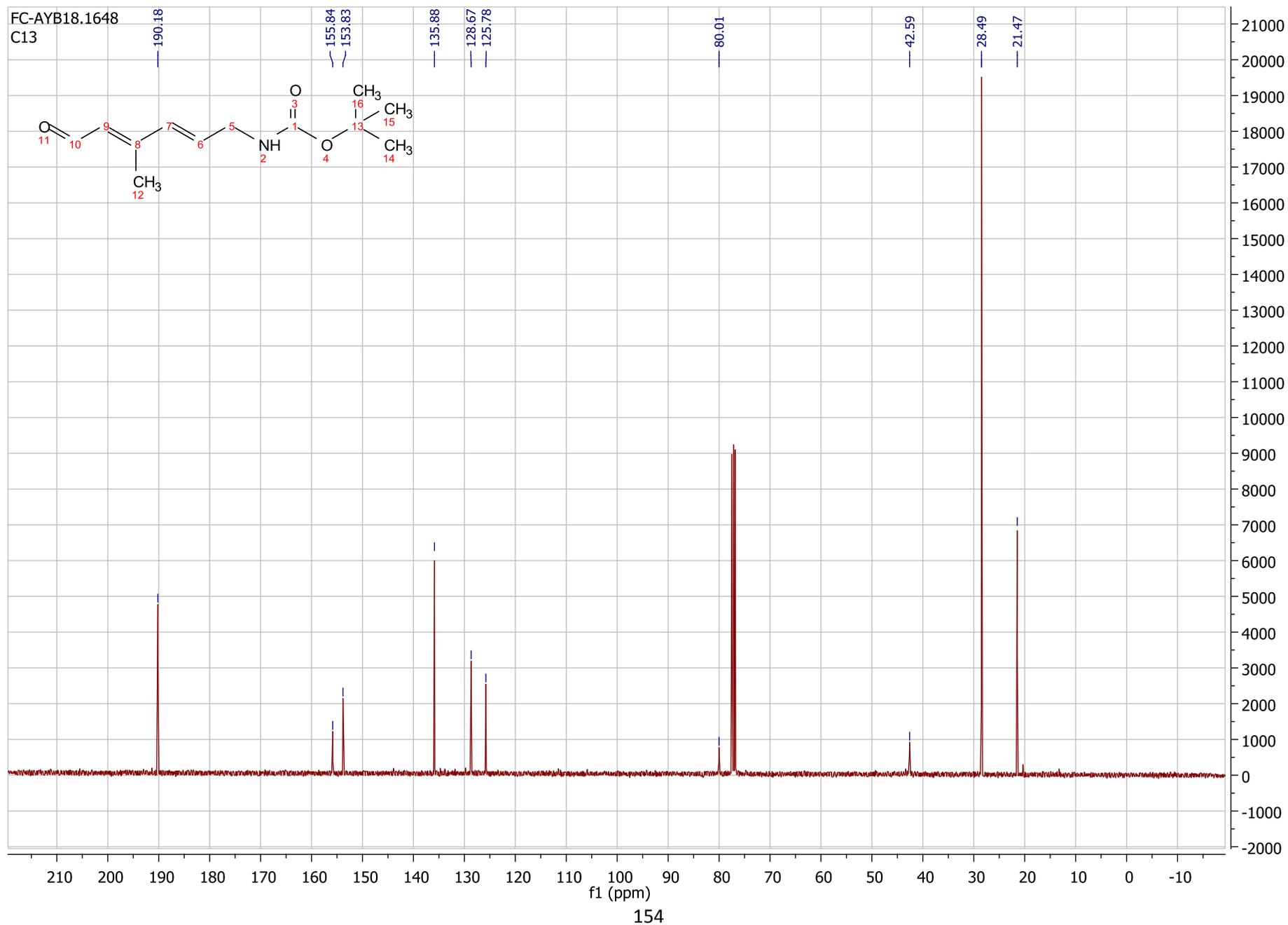
# Annexe



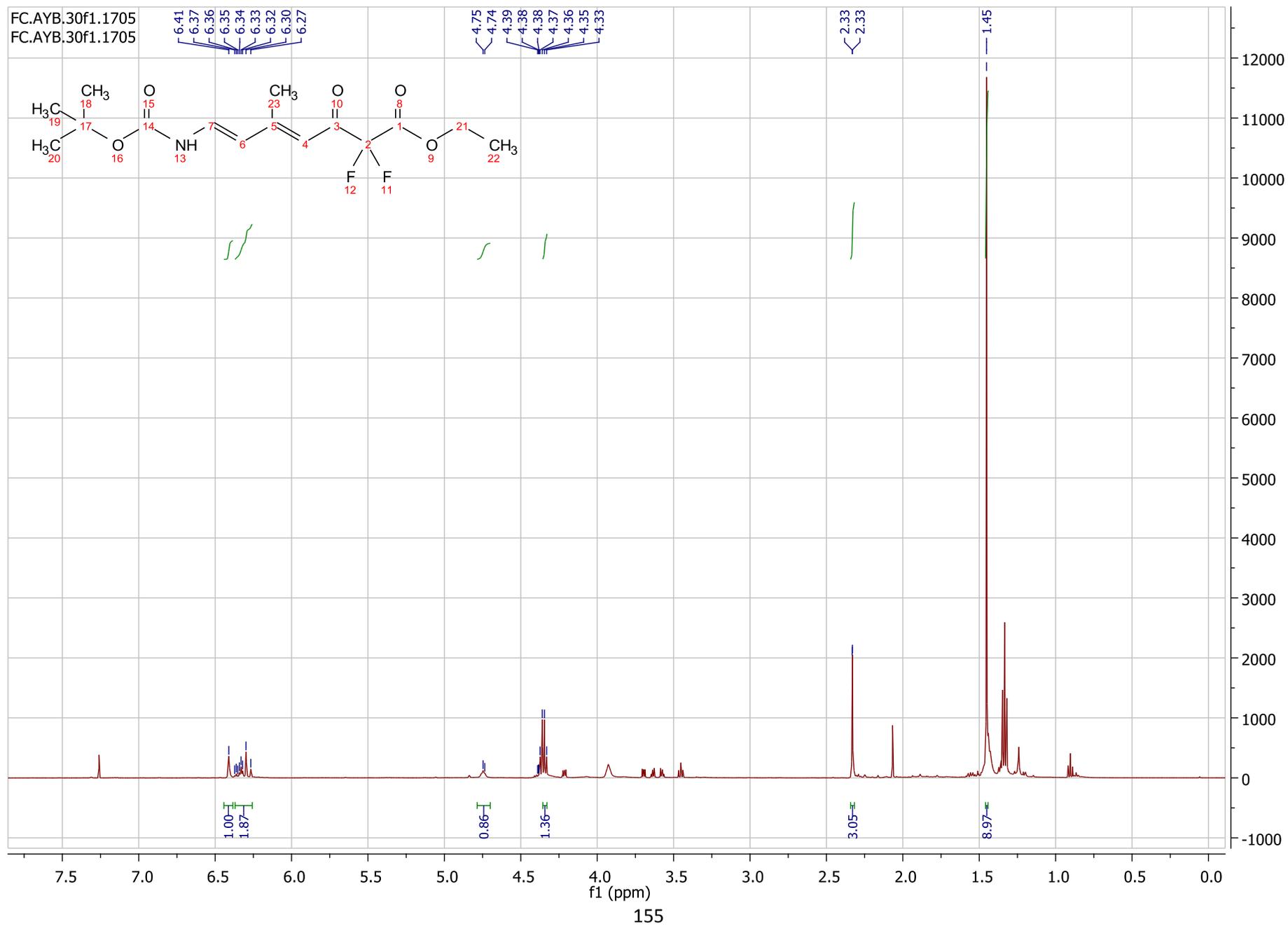
# Annexe



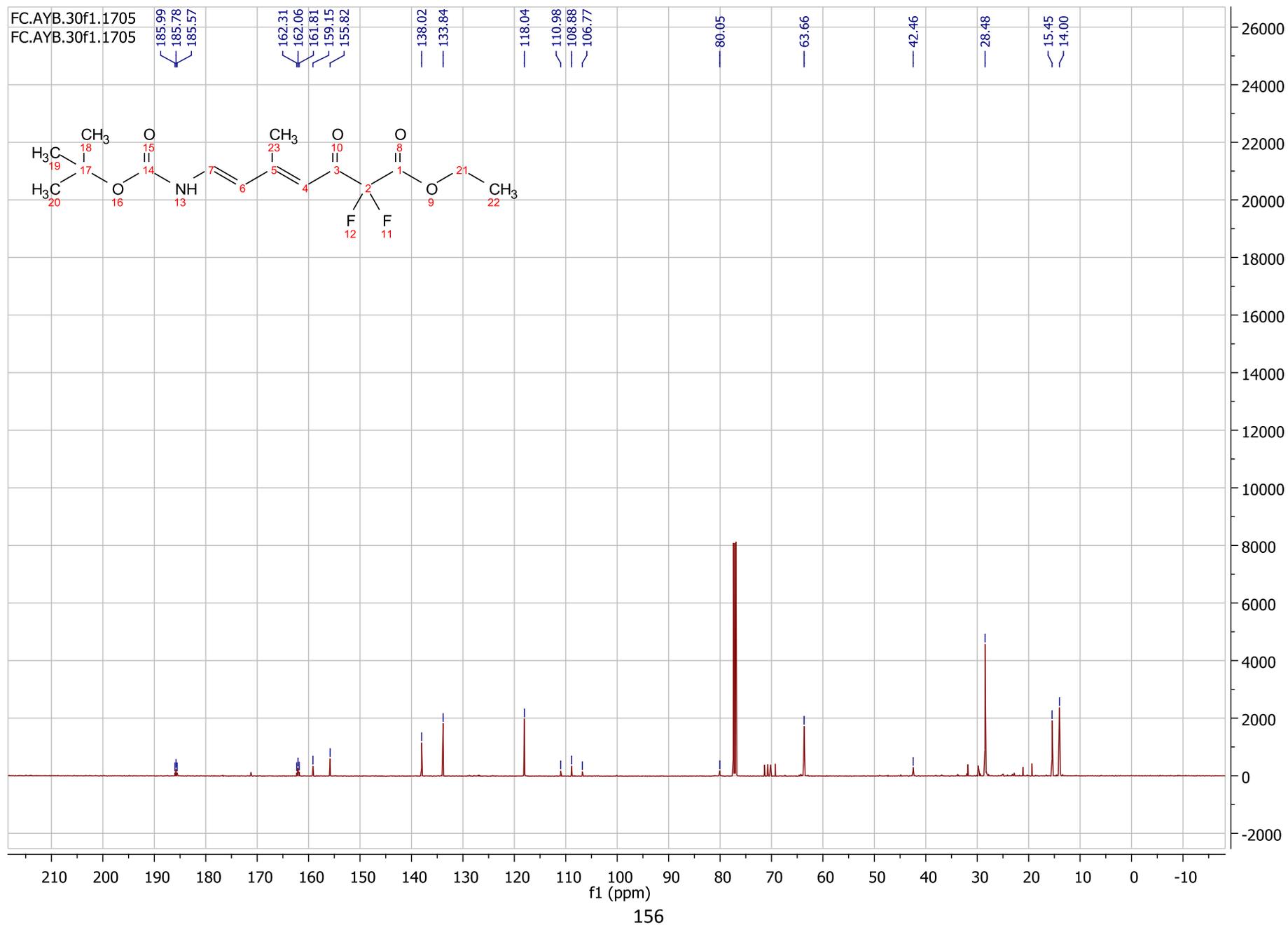
# Annexe



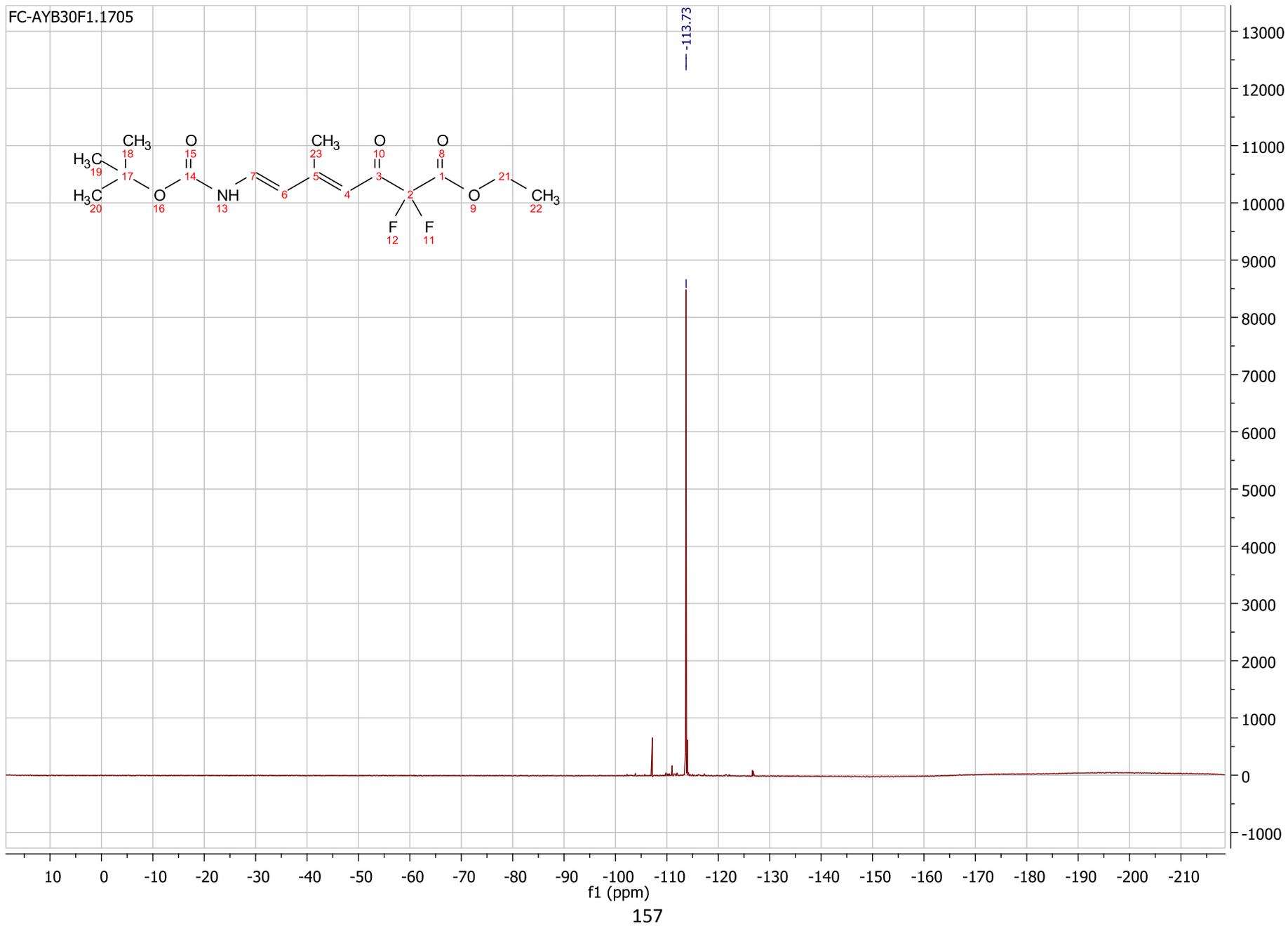
# Annexe



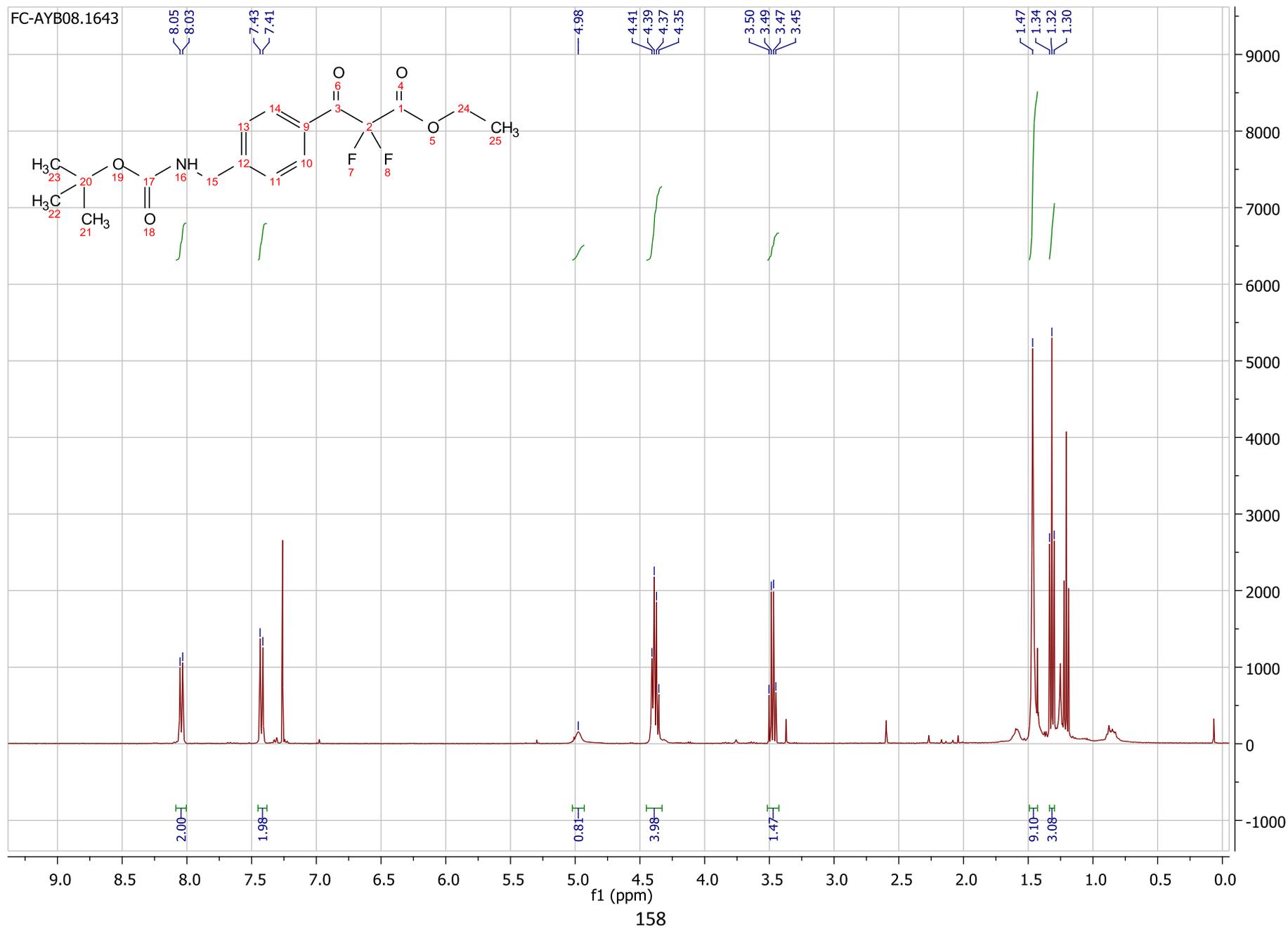
# Annexe



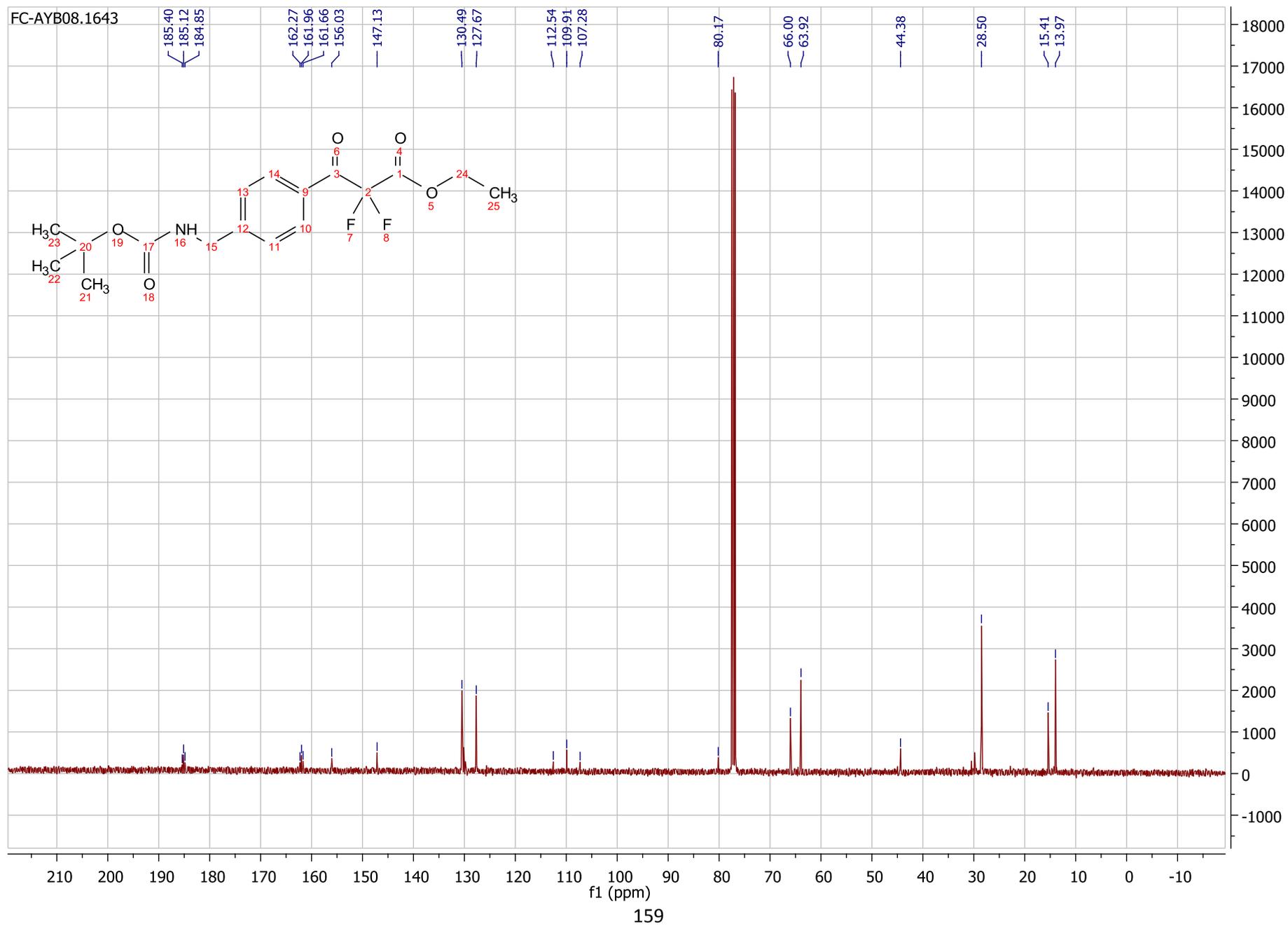
# Annexe



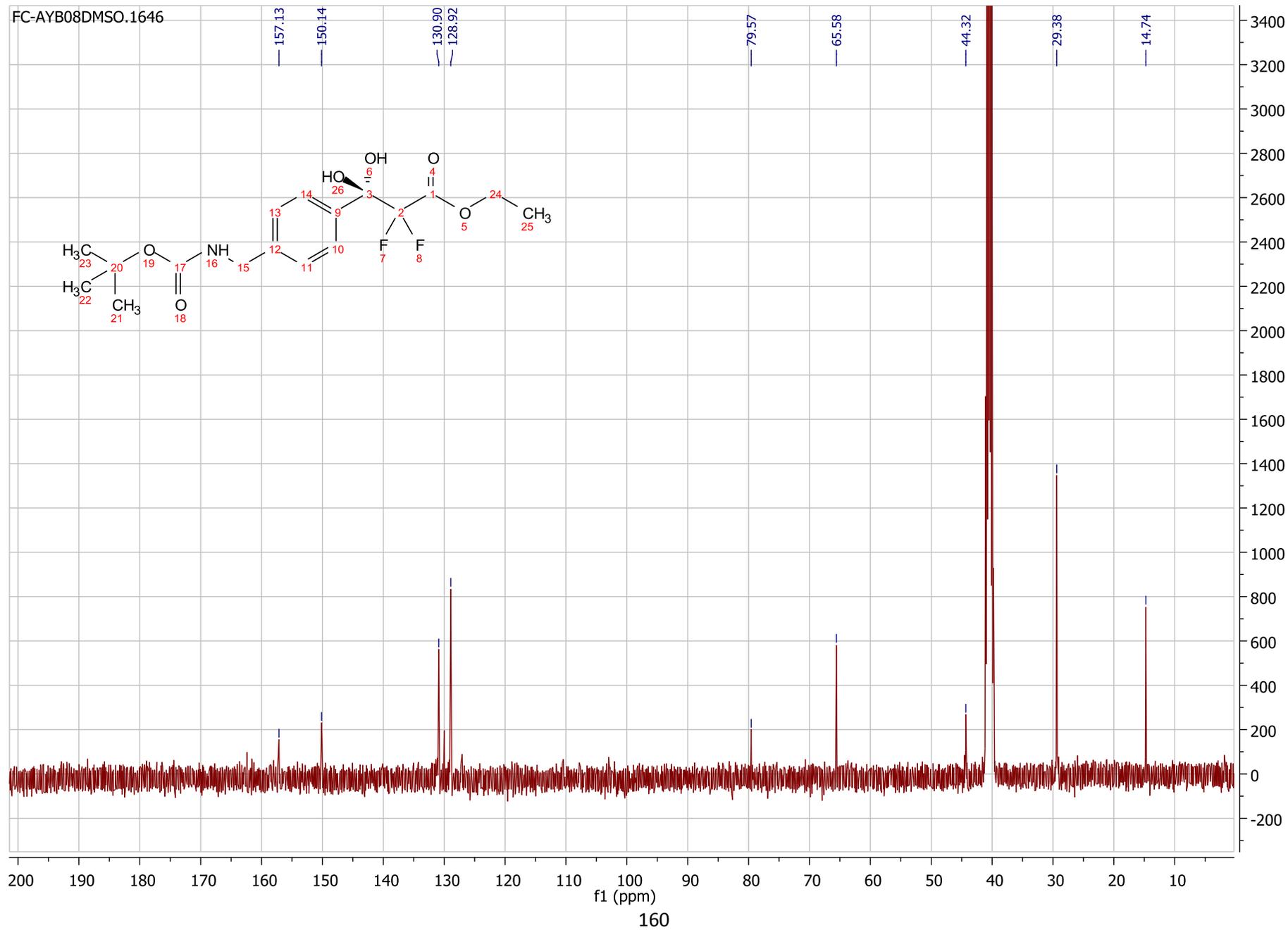
# Annexe



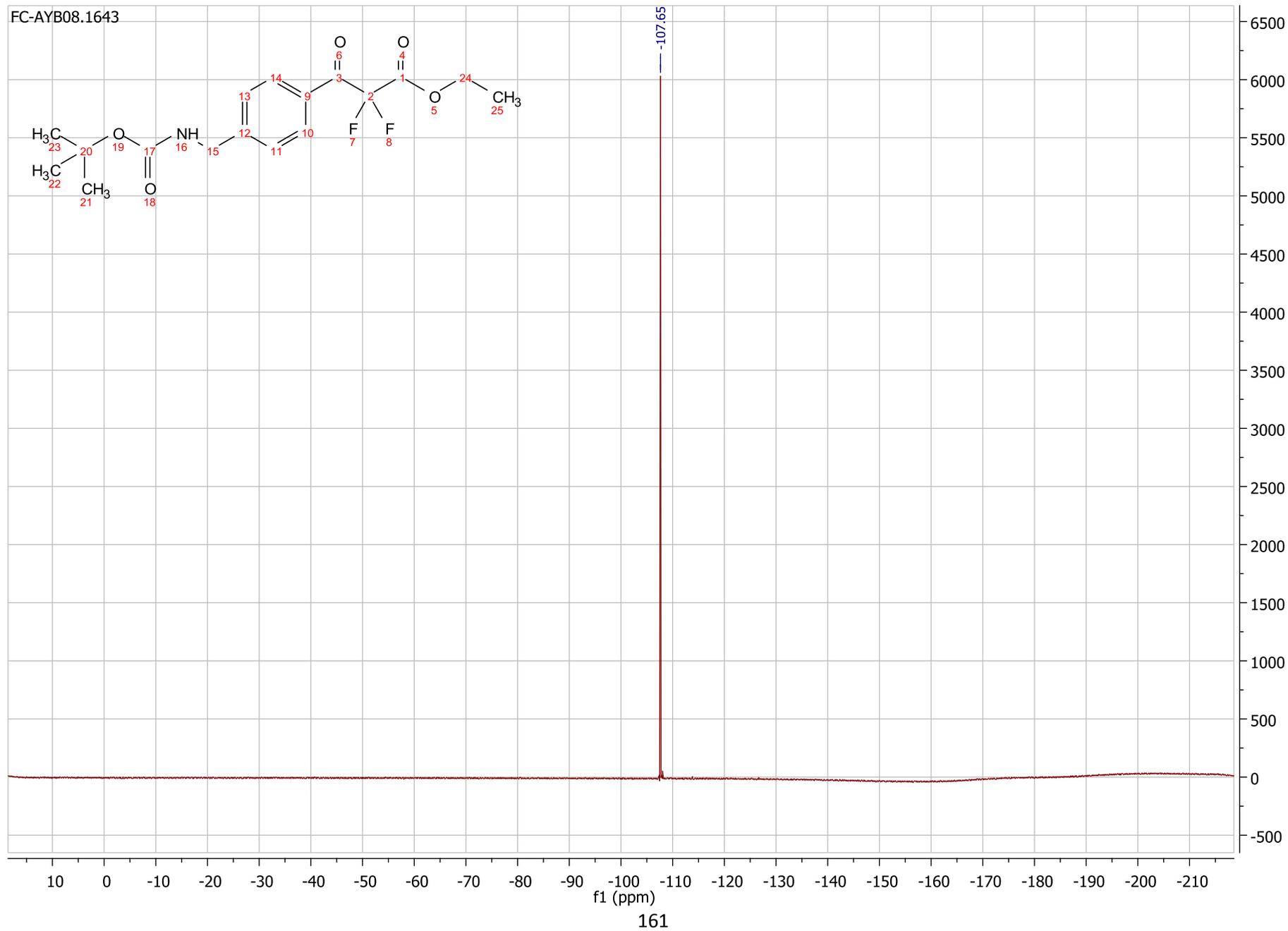
# Annexe



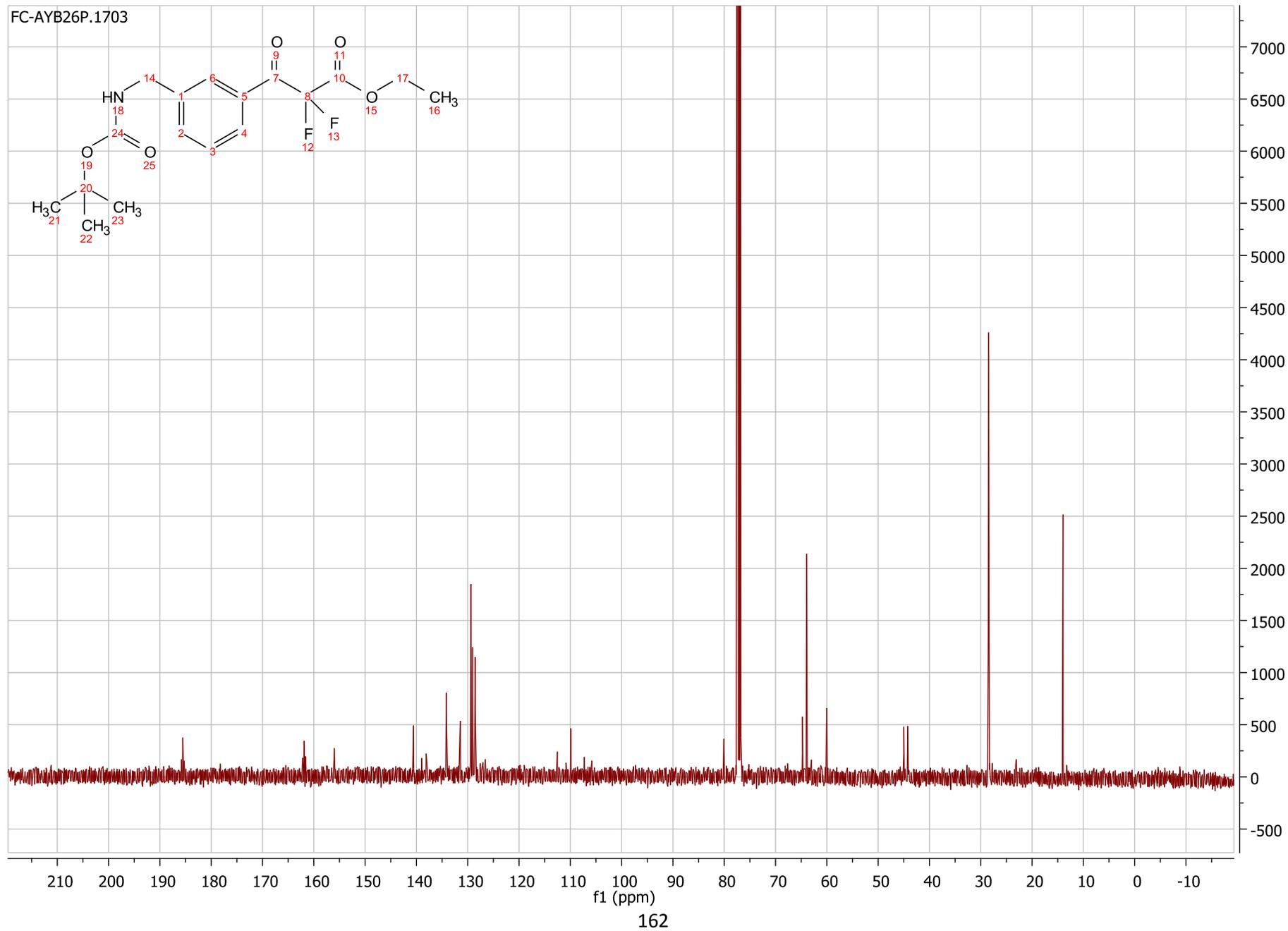
# Annexe



# Annexe

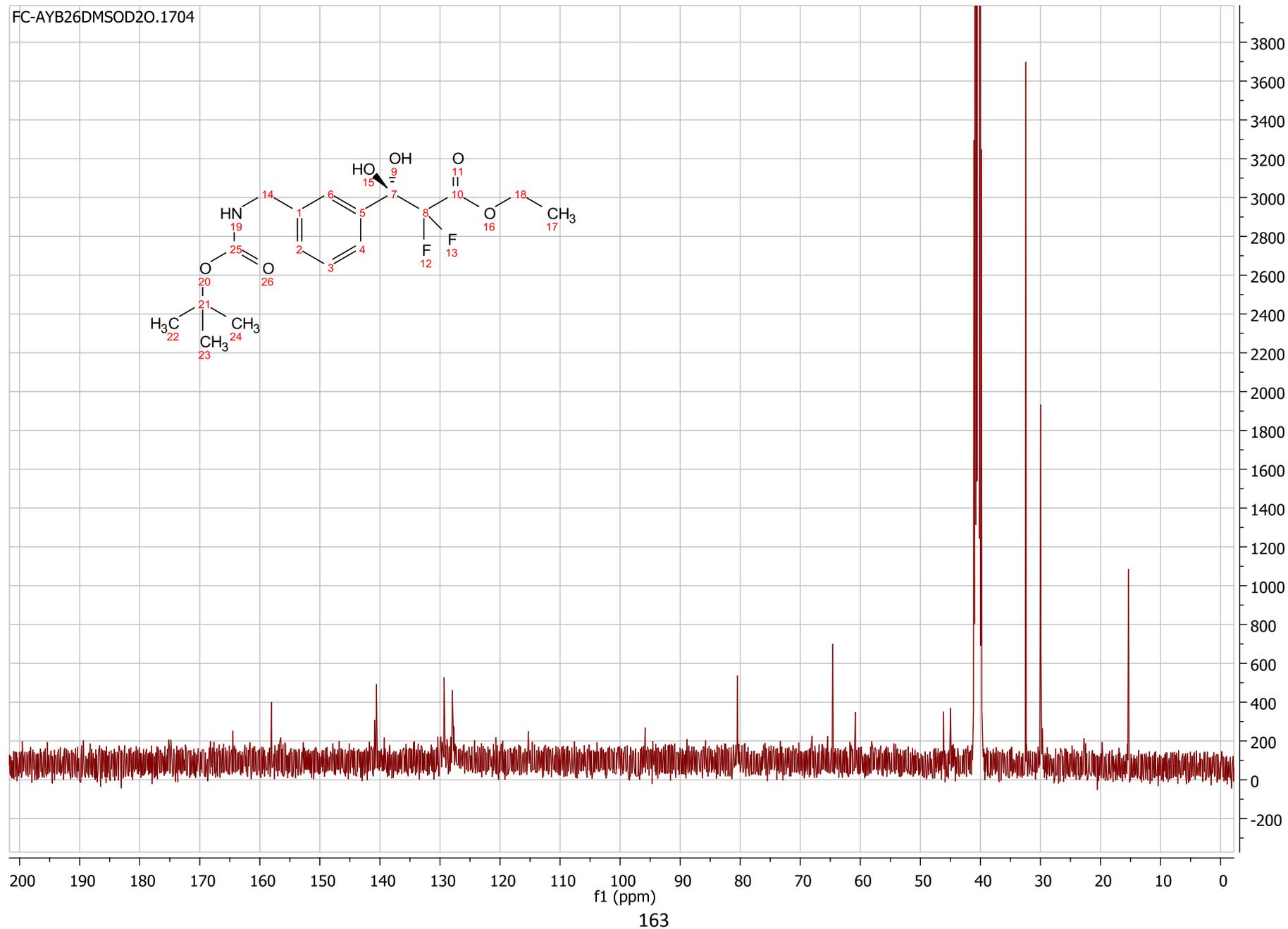


# Annexe

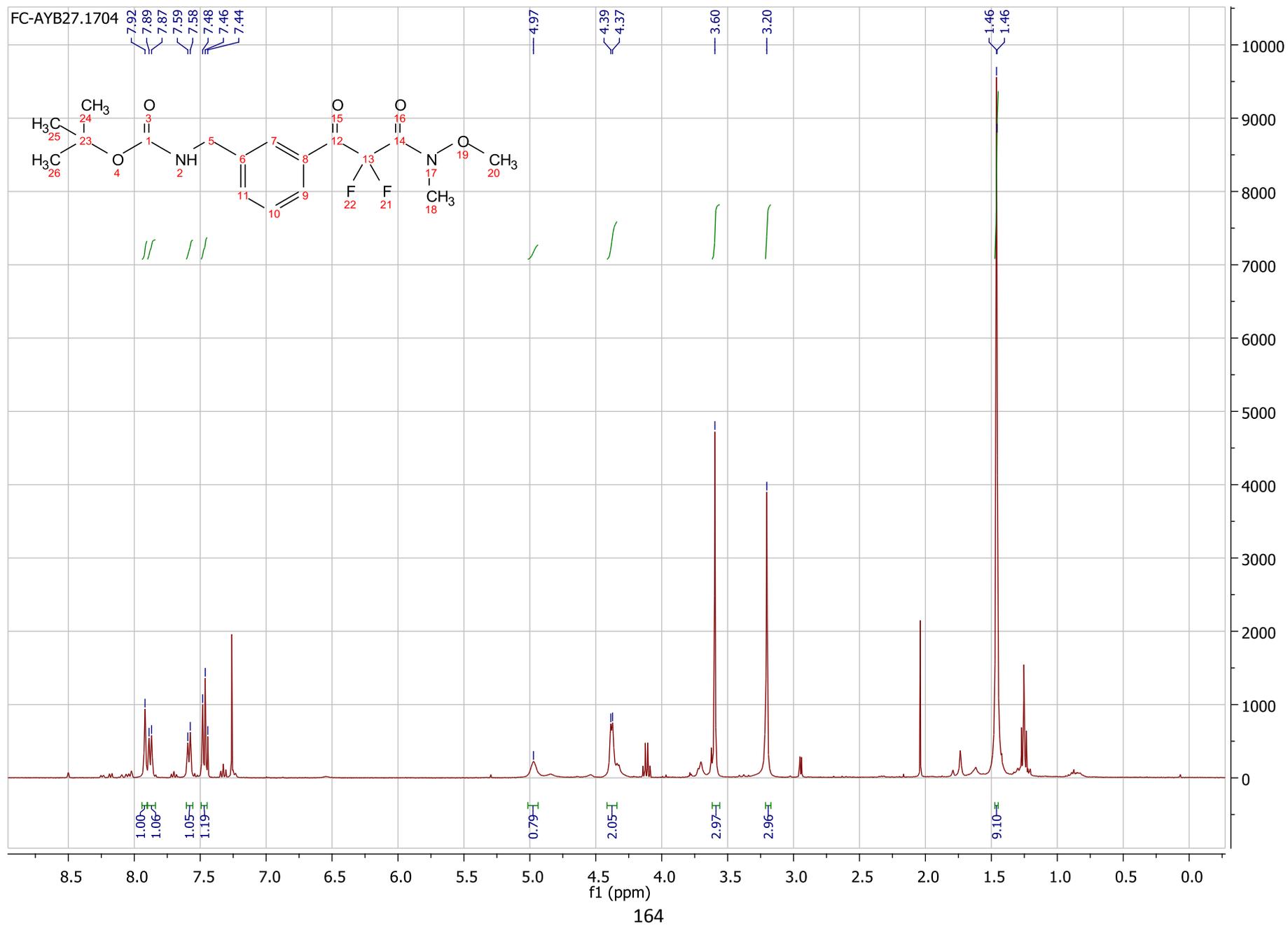


# Annexe

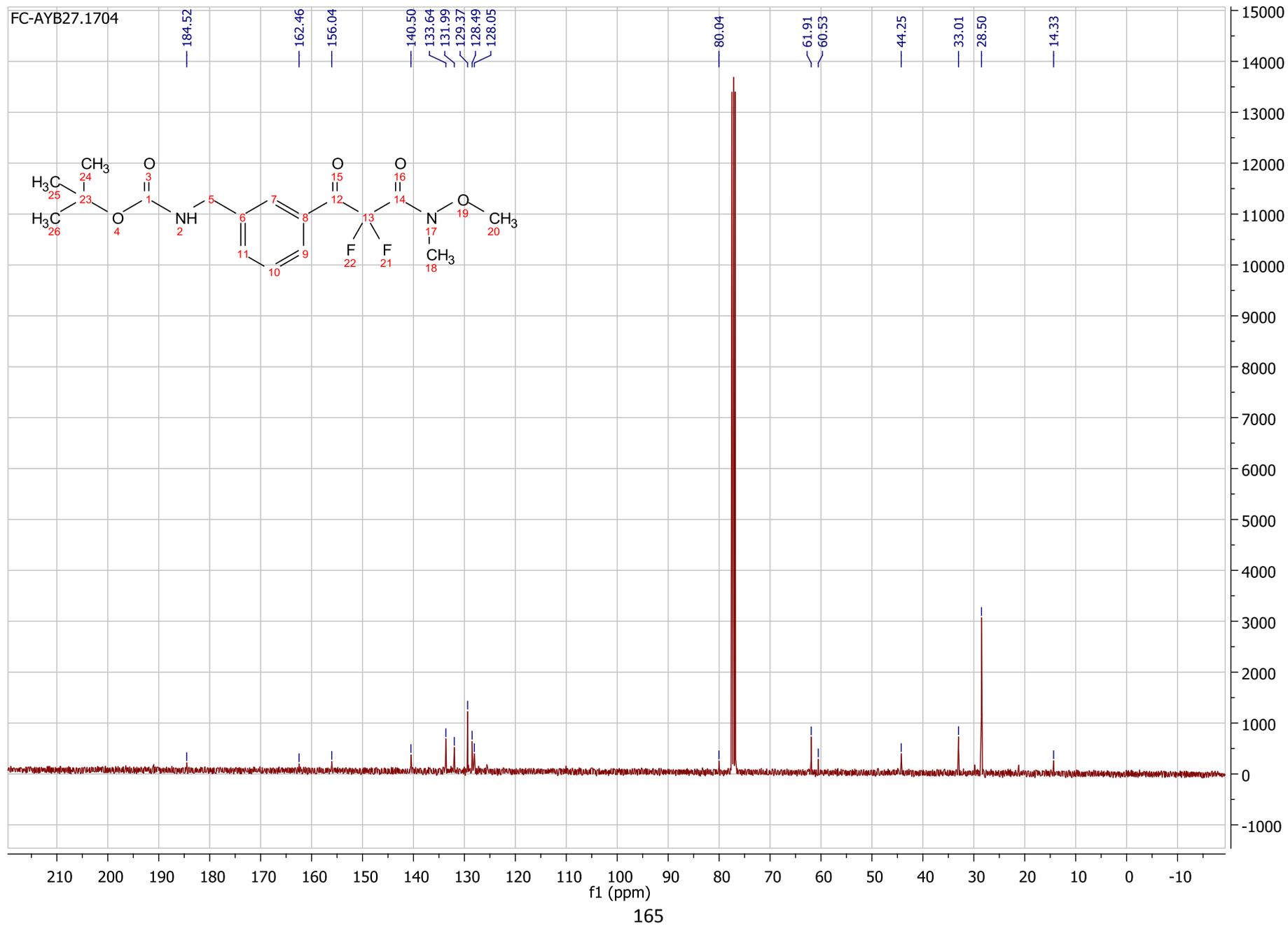
FC-AYB26DMSOD2O.1704



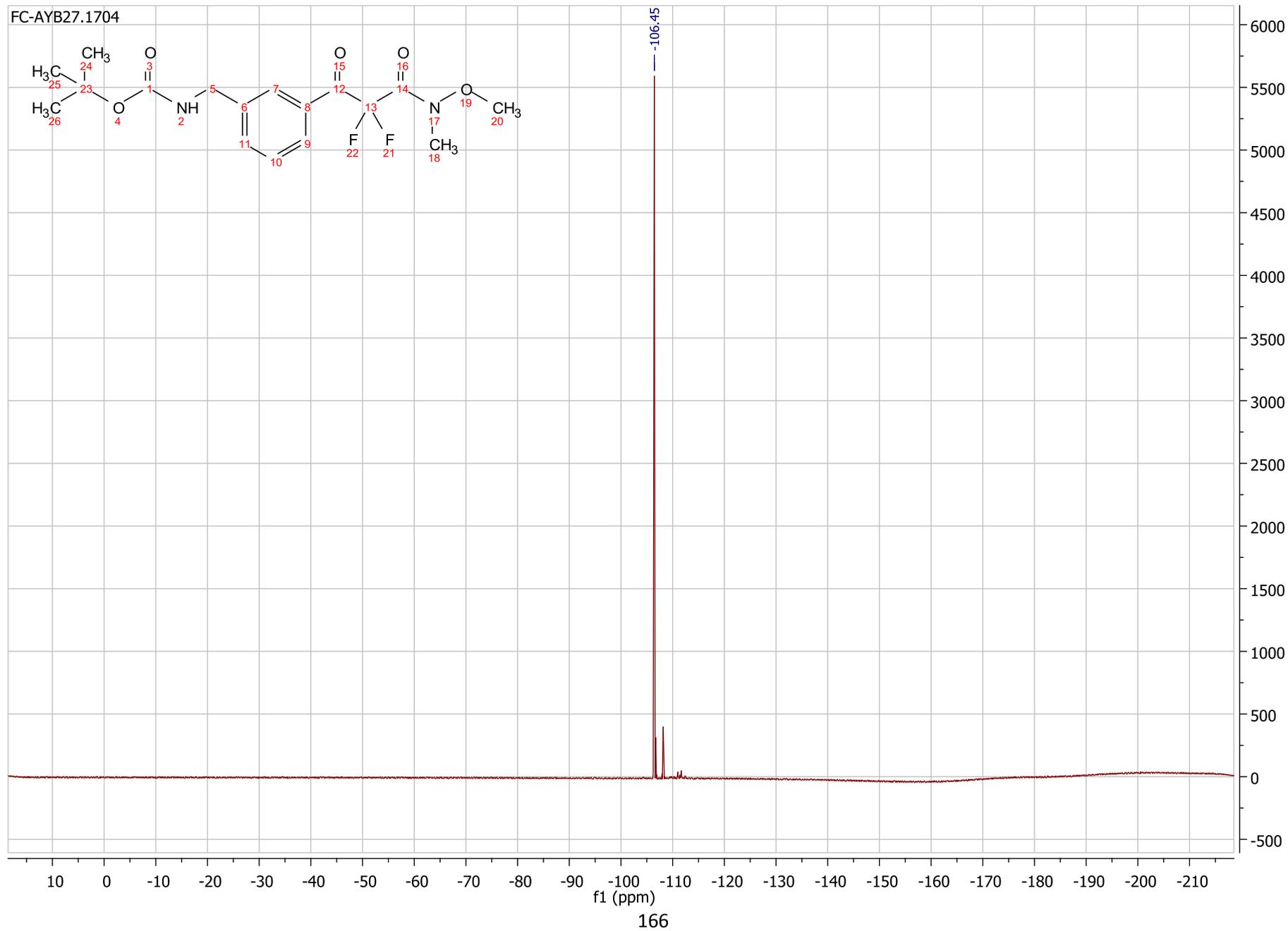
# Annexe



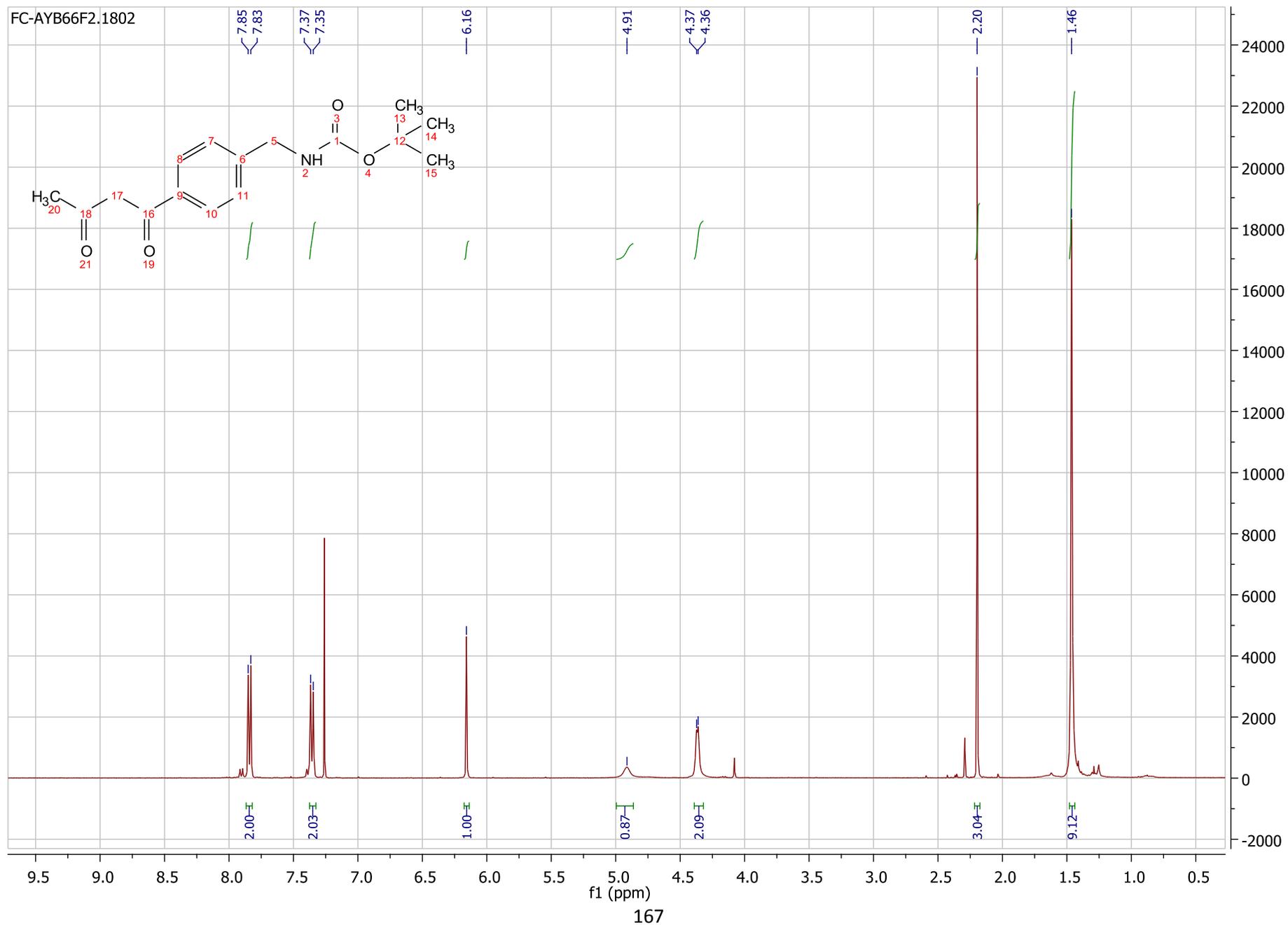
# Annexe



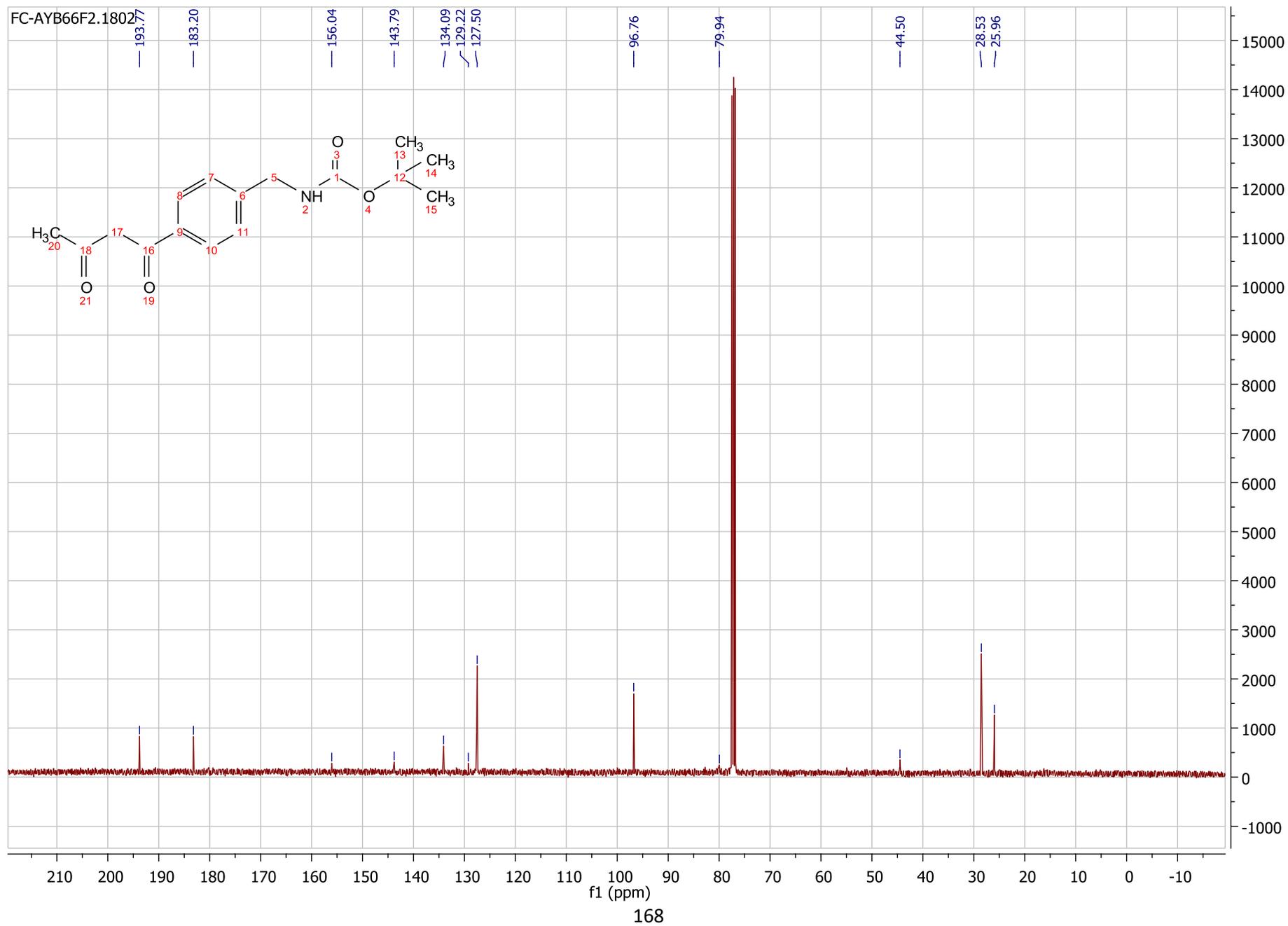
# Annexe



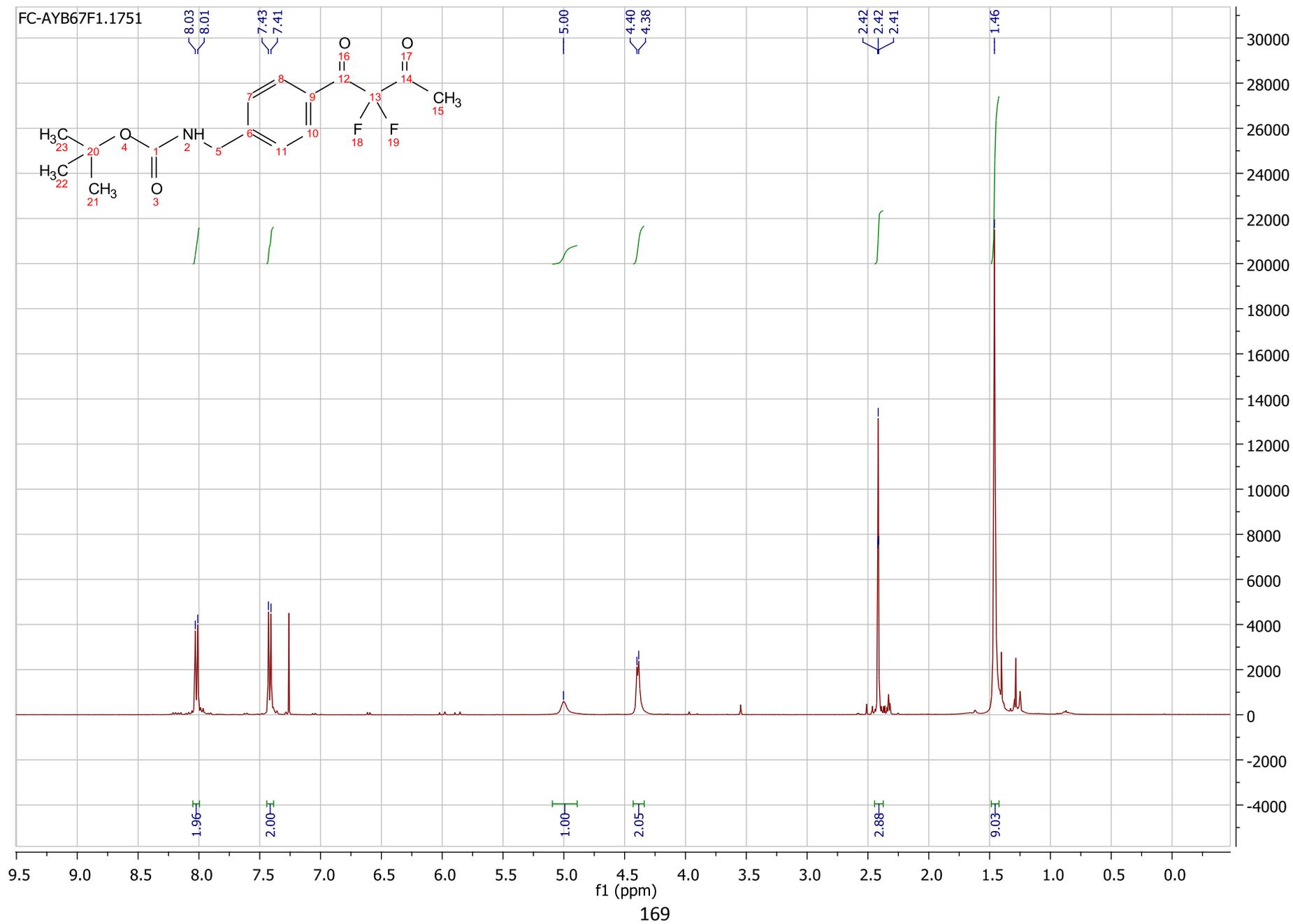
# Annexe



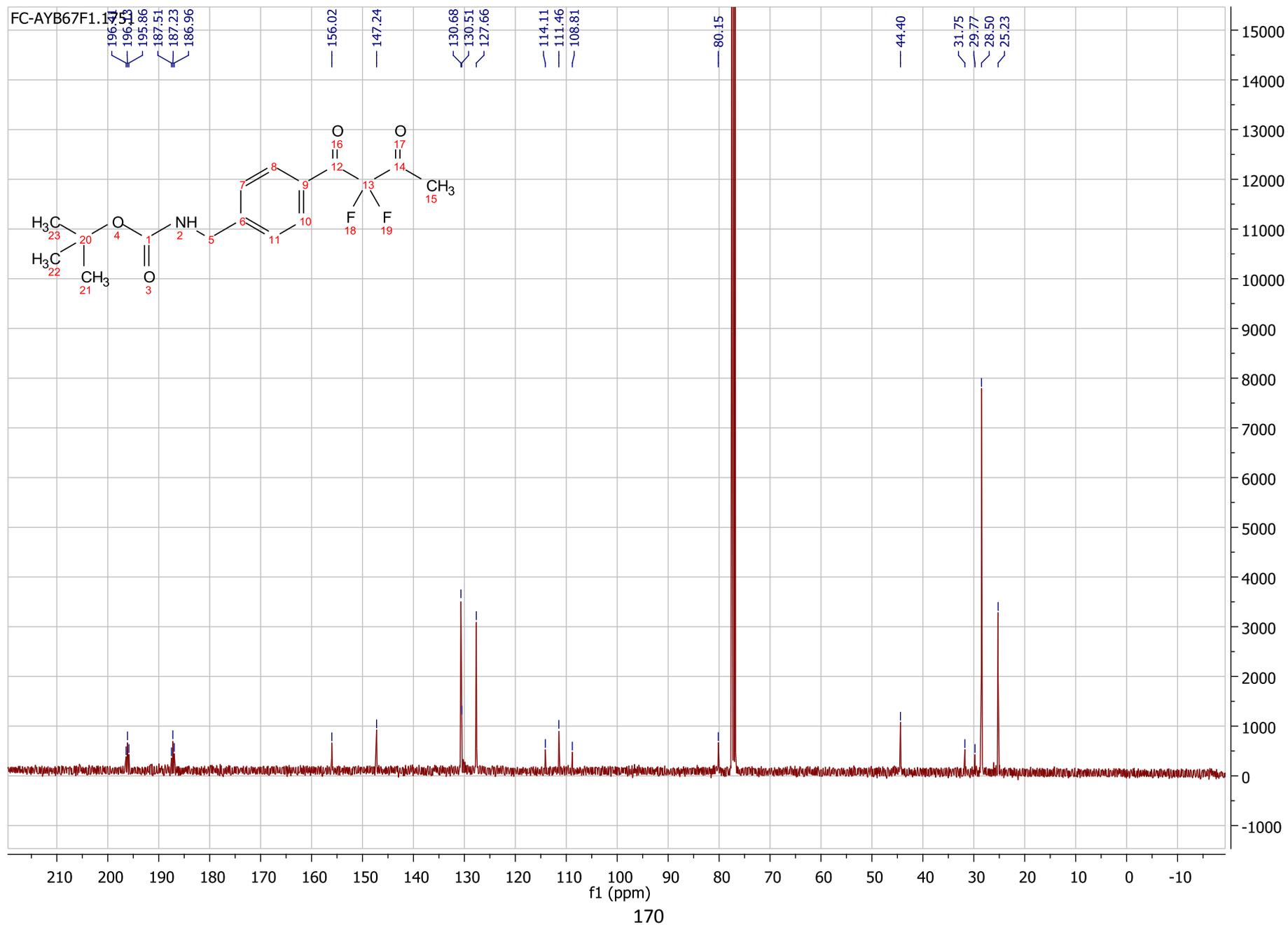
# Annexe



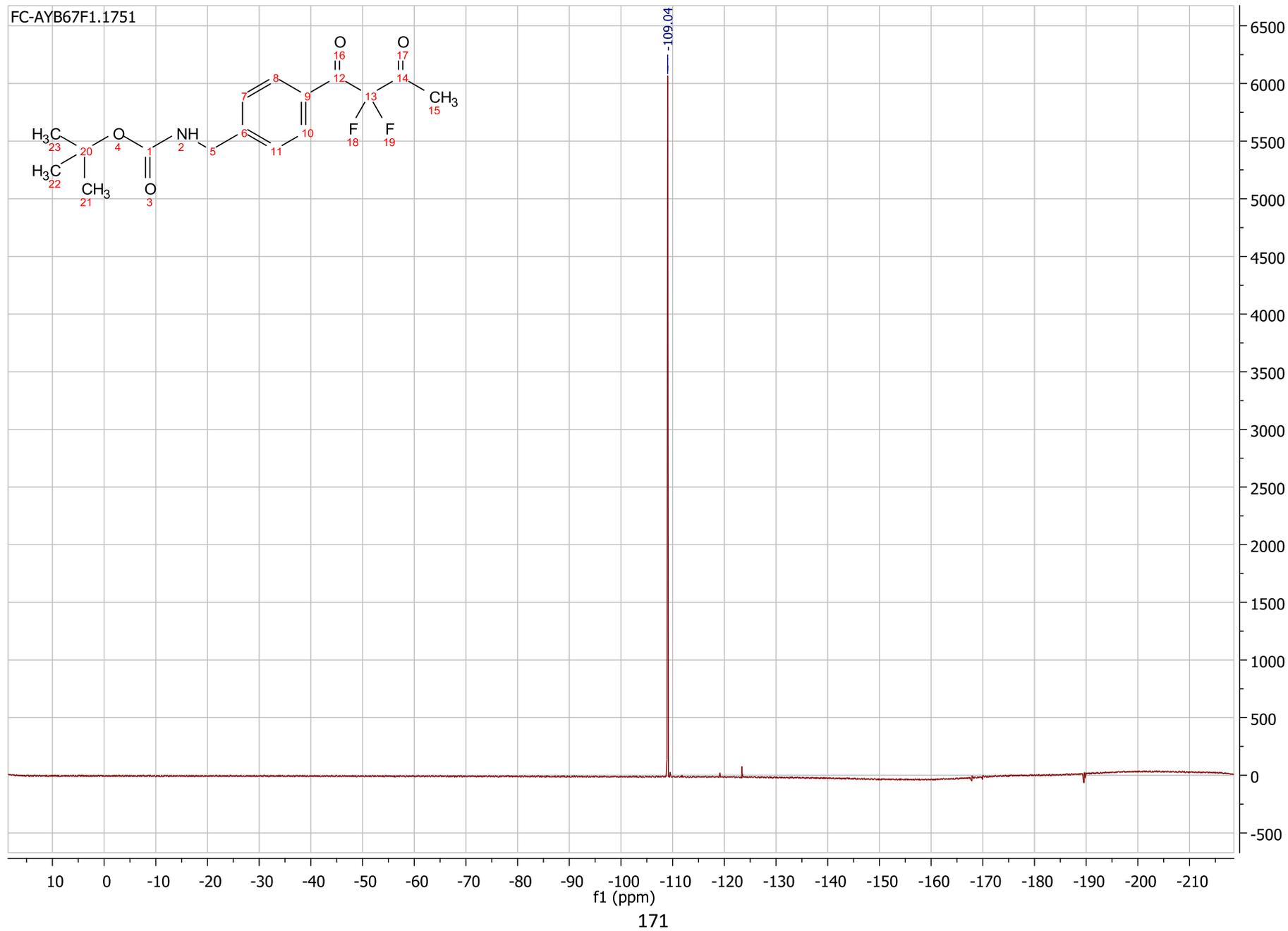
# Annexe



# Annexe



# Annexe



## HPLC chiral:

18/01/2018 11:29:37 Page 1 / 1

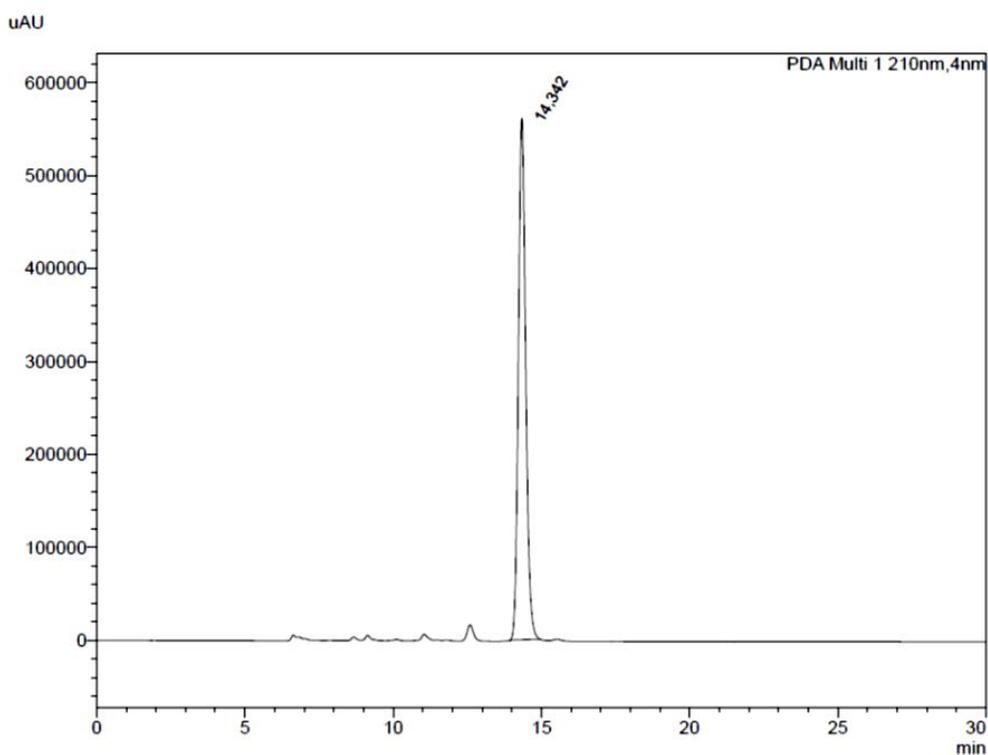
**LCM UMR7509**  
**COHA**  
**Chiral analysis report**

## &lt;Sample Information&gt;

Sample Name : AYB53F2-rac\_01  
 Data Filename : AYB53F2-rac\_01\_02.lcd  
 Method Filename : Hex\_IPA\_80/20\_0-5ml.lcm  
 Batch Filename : 2017-11-06.lcb  
 Vial # : 1-1  
 Injection Volume : 1 uL  
 Date Acquired : 06/11/2017 17:54:21  
 IC hex/iproh 80/20 0.5 ml/min

Acquired by : User-Adv

## &lt;PDA Chromatogram&gt;



## &lt;PDA Chromatogram&gt;

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(k')	Resolution(USP)	Lambda max
1	14.342	9623522	560594	100.000	--	--	210/655/324/581/421
Total		9623522	560594	100.000			

C:\LabSolutions\Data\2017\2017-11-06\AYB53F2-rac\_01\_02.lcd



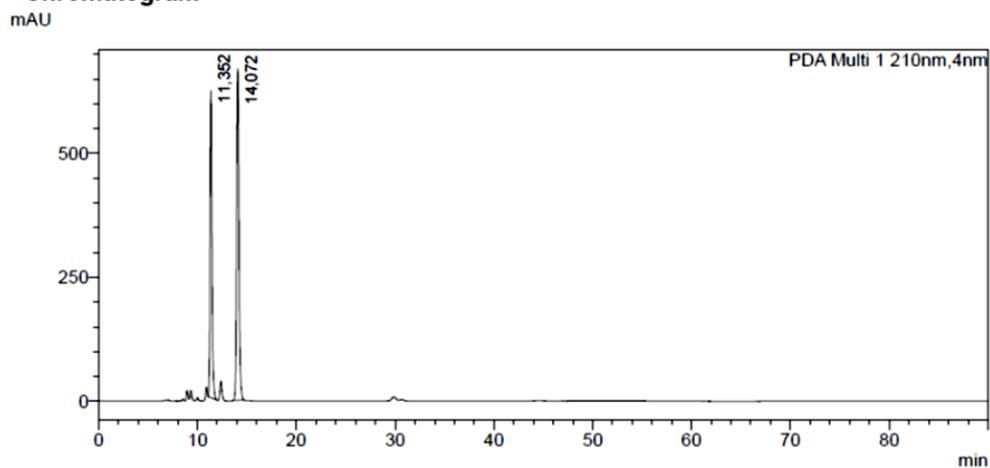
# Analysis Report

## <Sample Information>

Sample Name : AYB71+53\_rac01  
 Sample ID : AYB71+53\_rac01  
 Data Filename : AYB71+53\_rac01\_02.lcd  
 Method Filename : Hex\_IPA\_8020\_0-5ml.lcm  
 Batch Filename : 2018-01-17.lcb  
 Vial # : 1-2  
 Injection Volume : 1 uL  
 Date Acquired : 17/01/2018 17:16:54  
 Date Processed : 17/01/2018 18:46:56

Sample Type : Unknown  
 Acquired by : User-Adv  
 Processed by : User-Adv

## <Chromatogram>

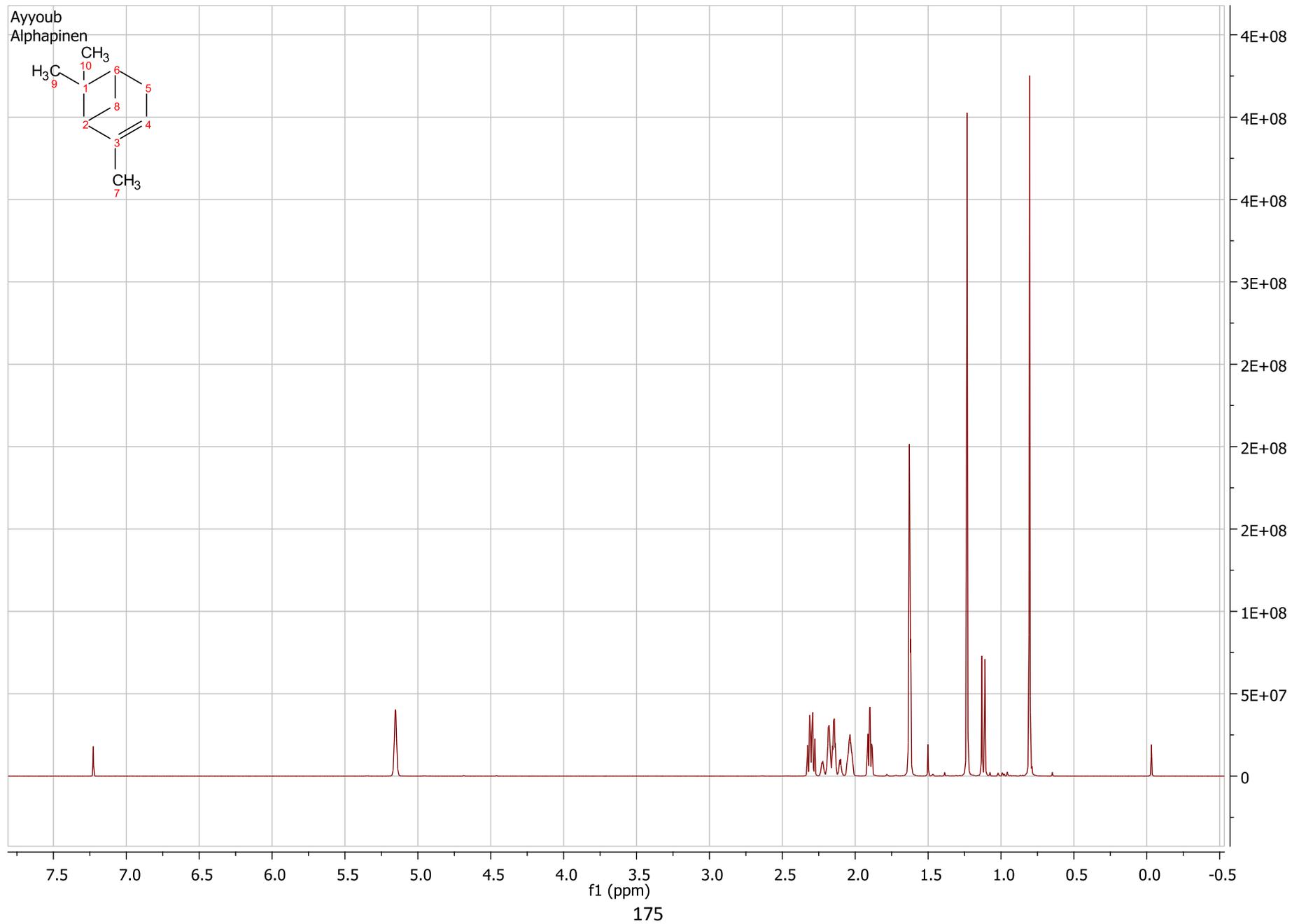


## <Peak Table>

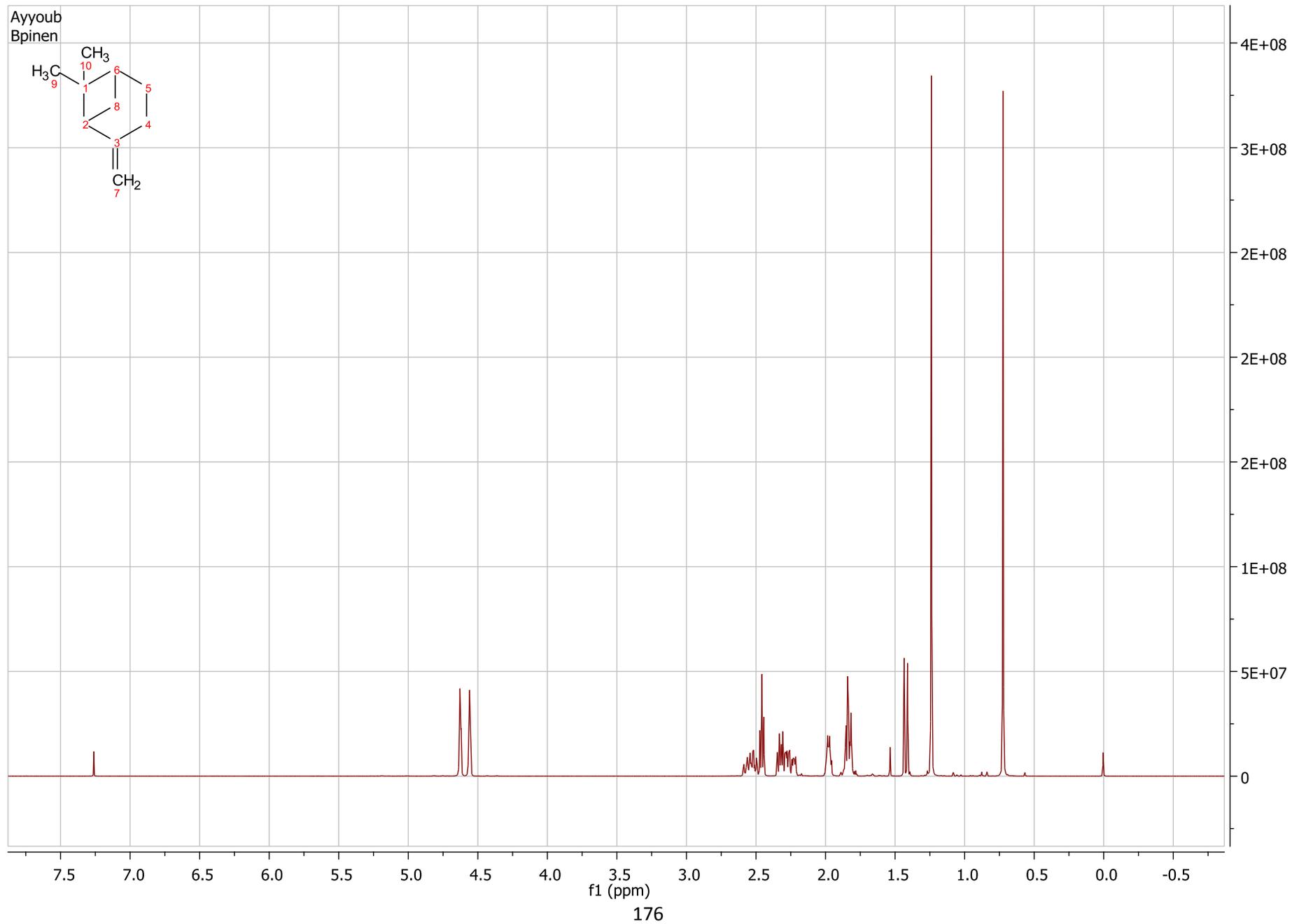
PDA Ch1 210nm							
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	11.352	8482532	620304	42.878		M	
2	14.072	11300434	669281	57.122		M	
Total		19782966	1289585				

**Pinène:**

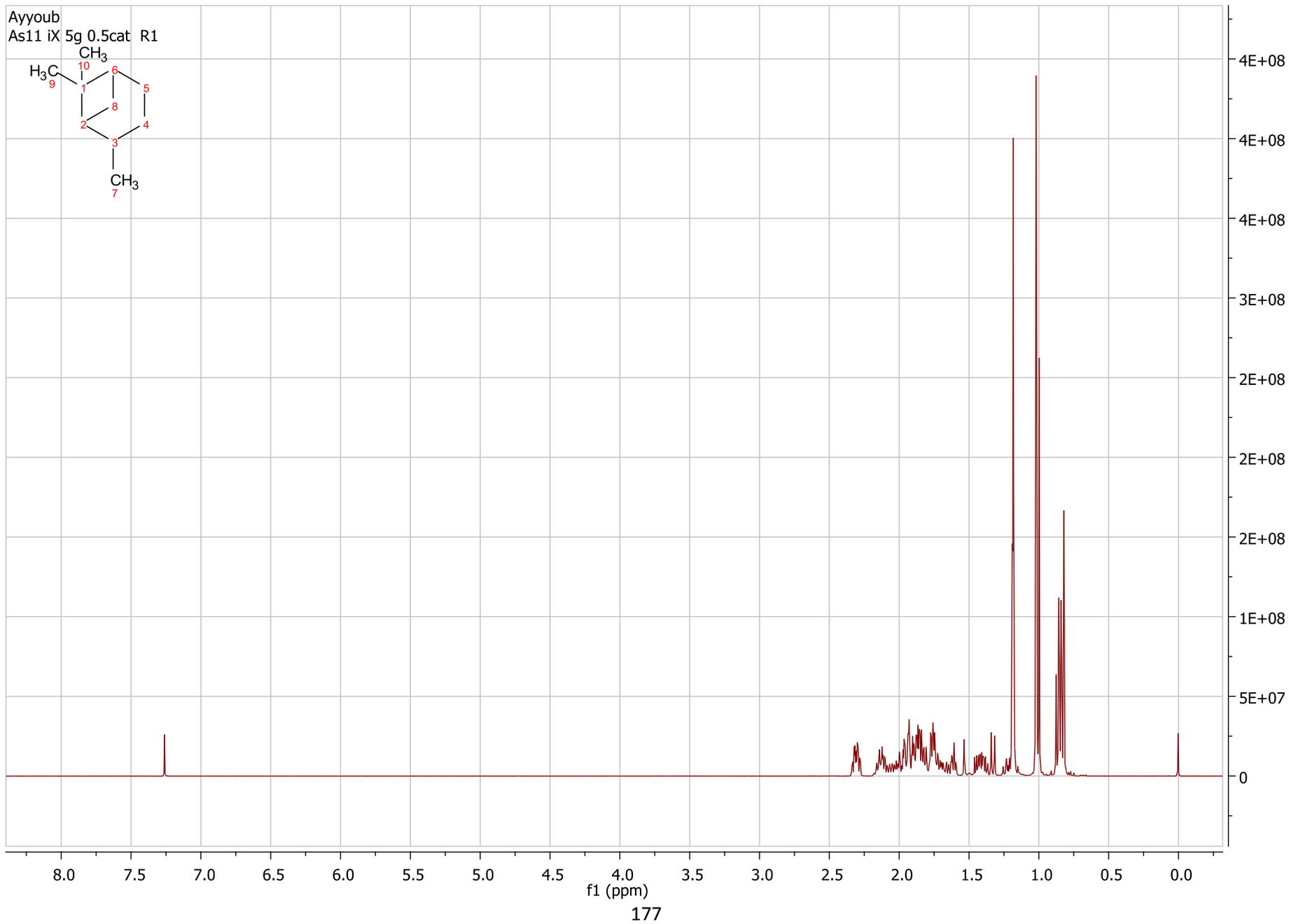
# Annexe



# Annexe



# Annexe





**ملخص:** ادى تحضير المركبات ذات القدرة المضادة للفيروسات والمضادات الحيوية إلى العديد من الأعمال من أجل جعل الجزيئات الجديدة أكثر نشاطاً وأقل تكلفة مع مراعاة القضايا البيئية التي أصبحت أكثر صرامة. تنقسم هذه الأطروحة إلى ثلاثة أجزاء رئيسية:

في الجزء الأول قمنا بتحضير جليكوببتيد جديد والذي بالتعاقب بين السكر والحمض الأميني قصد أن يكون لها نشاط مضاد للفيروسات من خلال آلية التفاعل بين الغلاف الفيروسي والمركب الذي سيمنع دخول الفيروس للخلية. تم تخصيص الجزء الثاني لتحضير أجزاء متطورة من نظائر بريستيناميسين ب II المعرفة بقدرتها كمفعول مضاد حيوي مع بعض القيود التي أردنا التغلب عليها مع نظائرها المستهدفة الجديدة. يتناول الجزء الثالث الهدرجة التحفيزية لـ  $\alpha$  و  $\beta$  بينين تحت ظروف لينة وخالية من المذيبات، واستخدمنا عدة أنواع من هذا التفاعل من أجل إنتاج البينان في ظروف بيئية ملائمة، وسيتم استخدام المنتج كمذيب بيو بديلاً للمذيبات المشتقة من الطاقة البترولية.

**الكلمات المفتاحية:** جليكوببتيد، مضاد للفيروسات، سكر، حمض أميني، بريستيناميسين ب II، مضاد حيوي، الهدرجة، بينان، بينين.

---

**Résumé :** La synthèse des composés avec un potentiel antiviral et antibiotique a suscité de nombreux travaux dans le but d'introduire de nouvelles molécules plus actives et à moindre coût, tout en tenant compte des enjeux écologiques qui deviennent plus strictes.

Ce mémoire est divisé en trois chapitres :

Dans le premier chapitre nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux glycopeptides qui alternent sucre et acide aminé dans l'optique d'avoir une activité antivirale par un mécanisme d'interaction entre l'enveloppe virale est la molécule qui va empêcher l'intrusion du virus dans la cellule.

Le deuxième chapitre a été dédié à la synthèse de fragments avancés d'analogues de la pristinamycine II<sub>B</sub>, déjà connue pour son potentiel antibiotique mais qui présente quelques contraintes que nous voulions résoudre avec les nouveaux analogues ciblés.

Le troisième chapitre traite de l'hydrogénation catalytique de l' $\alpha$  et  $\beta$ -pinène dans des conditions douces et sans solvant. Plusieurs variantes de cette réaction ont été utilisées dans le but de produire le pinane en restant écologique ; ce dernier va être utilisé comme bio-solvant en substitution aux solvants dérivés de l'énergie fossile.

**Mots-clés :** Glycopeptide, antivirus, sucre, acide aminé, pristinamycine II<sub>B</sub>, antibiotique, hydrogénation, pinène, pinane.

---

**Abstract:** The search for new compounds with antiviral and antibiotic activity has led to various reports in order to introduce new molecules that are more active and cheaper, while taking into account environmental issues that are becoming more rigorous.

This thesis is divided into three chapters:

In the first chapter, we got interested in the synthesis of new glycopeptides that alternates sugar and amino acid moieties, with the aim of obtaining an antiviral activity through a mechanism of interaction between the virus capsid and our molecule, in order to prevent the intrusion of the virus within the cell.

The second chapter was dedicated to the synthesis of an advanced intermediates of new analogues of Pristinamycin II<sub>B</sub>, which is already known for its antibiotic potential, that however exhibits some major problems that we tackled.

The third chapter concerns the catalytic hydrogenation of  $\alpha$  and  $\beta$ -pinene under mild and solvent-free conditions. Several variants of this reaction were used to produce pinane while remaining true to ecology. The product will be used as bio-solvent and good alternative to classical solvents derived from petroleum oil.

**Keywords:** Glycopeptide, antivirus, sugar, amino-acid, Pristinamycin II<sub>B</sub>, antibiotic, hydrogenation, pinene, pinane.