



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Pharmaceutique

Par :

Mr Benhamidat yassine
Mr Cherrak ahmed zakaria

Sur le thème

**Nouvelle approche à la synthèse de
fluoropipéridines chirales hautement
fonctionnalisées**

Soutenu publiquement le 04 juin 2023 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr. Bensaid Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr. Benabdallah Med	MCA	Université de Tlemcen	Examineur
Mr. Ziani-Cherif Chewki	Professeur	Université de Tlemcen	Encadrant

Année Universitaire : 2022 ~ 2023

Remerciements

Louanges à **ALLAH** le tout puissant qui nous a aidé durant toute notre vie »

On souhaite exprimer notre profonde gratitude envers notre encadrant **M. Ziani-Cherif Chewki**, pour sa disponibilité, son orientation, sa confiance, sa patience et le temps qu'il nous a consacré.

Nous exprimons notre gratitude envers **M. Bensaid Okkacha** pour avoir accepté de présider le jury.

On remercie aussi le professeur **M. Benabdallah Mohammed**, pour avoir aimablement accepté d'examiner notre présent travail et de participer à ce jury.

Nous exprimons notre gratitude envers **Mme Keniche Assia** notre enseignante également responsable du Master Chimie Pharmaceutique.

Toutes nos expressions de remerciements à l'ensemble des enseignants et professeurs qui nous ont aidé de près ou de loin et particulièrement ceux du département de chimie pour leur dévouement à l'enseignement et leur soutien inconditionnel tout au long de notre parcours universitaire. Leur expertise et leur savoir-faire nous ont grandement aidés à approfondir nos connaissances dans le domaine de la chimie et nous ont permis d'avancer dans notre formation. Nous leurs sommes infiniment reconnaissants pour leur engagement envers notre réussite académique.

On tient à remercier chaleureusement tout le personnel et les doctorants du laboratoire de catalyse et de synthèse en chimie organique « **LCSCO** » de nous avoir accueillis et avoir fait en sorte que nous ne manquions de rien, pour leurs bienveillance, leurs amabilité, leurs soutien, leurs précieuse contribution à notre travail et surtout pour leurs aides, leurs conseils éclairés et leur grande gentillesse tout au long de nos travaux pratiques. Nos remerciements aussi pour l'équipe du laboratoire de chimie organique et de substances naturelles et analyse « **COSNA** ».

On tient à remercier l'ingénieur des laboratoires du département **M. Omar**, pour sa disponibilité et ses efforts pendant notre Master, et de nous avoir tout fourni durant ces deux années.

Dédicaces Yassine

A mes très chers parents, Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour votre soutien indéfectible, votre amour et vos encouragements tout au long de mon parcours scolaire. Je ne vous remercierai jamais assez. Maman, ta force, ta sagesse et tes conseils ont été une source constante d'inspiration pour moi. Ta foi inébranlable en moi m'a donné le courage de poursuivre mes rêves et de ne jamais abandonner. Papa, ton travail acharné, ton dévouement et ton sacrifice m'ont appris la valeur de la persévérance et de la détermination. Je suis reconnaissant de vous avoir tous les deux comme parents, et je sais que je ne serai pas ici sans vous. Je vous dédie cette réalisation, avec tout mon amour et mon appréciation.

A ma sœur et mes frères, votre amour et votre présence ont été une source de réconfort et de motivation qui m'ont permis de persévérer dans les moments difficiles. Je suis chanceux de vous avoir dans ma vie.

A toi Abdelghani, ainsi que toute ma deuxième famille, merci d'avoir été à mes côtés dans les moments de joie comme dans les moments de difficulté. Ton amitié est un véritable trésor pour moi, et je suis reconnaissant de t'avoir dans ma vie.

Et pour toute personne que je n'ai pu mentionné qui m'a aidé de près ou de loin.

Dédicaces Zakaria

Mes très chers parents :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS :	7
LISTE DES FIGURES :	8
LISTE DES SCHEMAS :	8
LISTE DES TABLEAUX :	8
INTRODUCTION :	1
Problématique :	2
But et objectif:	2
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	3
I. Synthèse des Fluoropipéridines	4
1- Réduction de la 3-Fluoropyridine :	4
2- Hydrogénation asymétrique d'un alcool allylique :	4
3- Fluoration allylique de piperidinyl :	5
II. Réaction de Suárez	7
1- Scission oxydative du O-Radical et ajout de N et P nucléophiles :	7
2- Transformations oxydatives :	8
Méthodologie de travail:	8
RESULTATS ET DISCUSSIONS	10
1) Introduction :	11
2) Protection de la glucosamine :	12
2.1. Méthyl 2-amino-2-désoxyhexopyranoside :	12
2.2. 2-[(2-Carboxybenzoyl)amino]-2-désoxyhexopyranose :	13
2.3. Purification de l'anhydride phtalique :	14
2.4. 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)hexopyranose	15
2.5. Phényl 3, 4,6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-phtalimido-1-thio-β-D-glucopyrannoside :	18
2.6. Déprotection des Acétyles :	18
2.7. Protection position 4,6 par le 4-chlorobenzaldehyde :	19
PARTIE EXPERIMENTALE	21
Matériels et méthodes :	22
1) Purification de l'anhydride phtalique :	23
2) Méthanolate de sodium :	23
3) Méthoxylation de la Glucosamine : (Méthyl 2-amino-2-désoxyhexopyranoside)	24
4) 2-[(2-Carboxybenzoyl) amino]-2-deoxyhexopyranose : (22.1)	24

5) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) hexopyranose : (22.2).....	26
6) Phényl 3, 4, 6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyrannoside : (22.3).....	27
7) Phenyl 2-deoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-thio-β-D-glucopyranoside : (22.4).....	28
8) 2-chloro-8-hydroxy-6-(phenylthio)hexahydro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)isoindoline-1,3- dione : (22.5)	29
Conclusion et perspectives :	30
REFERENCES :	31

LISTE DES ABREVIATIONS :

Pd(OH)₂ : *Hydroxyde de palladium sur carbone.*

H₂ : *Dihydrogène.*

HCL : *Chlorure d'hydrogène.*

MeOH : *Méthanol.*

Rh/C : *Rhodium sur carbone.*

Rh/Al₂O₃ : *Rhodium sur oxyde d'aluminium.*

Pt/C : *Platine sur carbone.*

Ru/Al₂O₃ : *Ruthenium sur oxyde d'aluminium.*

Pd/C : *Palladium sur carbone.*

DMF : *N,N-Diméthylformamide.*

LDA : *Diisopropyleamidure de lithium.*

THF : *Tetrahydrofurane.*

NaBH₄ : *tetrahydruroborate de sodium.*

BnBr : *Bromure de benzyle.*

[(COD)RhCl]₂ : *Dimère de chlorure de cyclooctadiène rhodium.*

CH₃CN : *Acétonitrile.*

Ms : *Acide méthylsulfonique.*

Bs : *benzènesulfonamide.*

PhIO : *Iodobenzène.*

I₂ : *Diiodure.*

DCM : *Dichlorométhane.*

hν : *Photochimie Ultra-violet.*

Boc : *tert-butyloxycarbone.*

PH(O) (OPh)₂ : *Diphényl phosphite*

I : *Iode*

I(OAc)₂Ph=DIB : *Diacétate d'iodobenzène*

OAc : *Acétate.*

KOH : *Hydroxyde de potassium.*

ta : *Température ambiante.*

PCC : *Chlorochromate de pyridinium.*

MgSO₄ : *Sulfate de magnésium.*

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation de la THALIDOMIDE	1
Figure 2 : Représentation des routes de synthèse des API.....	1
Figure 3 : Analyse RMN de la méthylation.....	13
Figure 4 : Analyse RMN ¹ H de l'anhydride phtalique impur.....	14
Figure 5 : Superposition des différentes analyses RMN de l'anhydride phtalique.....	15
Figure 6 : Analyse RMN de l'acétylation par l'imidazole.....	16
Figure 7 : Analyse RMN de l'acétylation par la DMAP.....	17
Figure 8 : Analyse RMN de la glucosamine acétylée phtalimidée.....	17
Figure 9 : Analyse RMN du thiophenol sur la glucosamine.....	18
Figure 10 : Analyse RMN de la protection des positions 4 et 6.....	20

LISTE DES SCHEMAS :

Schéma 1 : Réduction de la 3-Fluoropyridine.....	4
Schéma 2 : Synthèse du fluorure de vinyle.....	5
Schéma 3 : Optimisation de la réaction finale.....	5
Schéma 4 : Fluorination allylique.....	6
Schéma 5 : Addition intramoléculaire de scission de dérivés d'amines.....	8
Schéma 6 : Transformation oxydative.....	8
Schéma 7 : Approche synthétique envisagée.....	9
Schéma 8 : Chemin synthétique à réaliser.....	11
Schéma 9 : Réaction d'acétylation.....	16
Schéma 10 : Réaction de substitution de l'acétyle par le thiophénol.....	18
Schéma 11 : Réaction de déprotection des acétyles.....	19
Schéma 12 : Protection par le 4-Chlorobenzaldéhyde.....	19

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Conditions de réaction de méthylation.....	12
Tableau 2 : Conditions de la protection de l'amine.....	13

INTRODUCTION :

Le vivant a une caractéristique importante qui est la chiralité, elle confère aux objets ainsi qu'aux molécules une certaine asymétrie, d'où en découlent deux énantiomères. Le rôle de ces énantiomères en thérapeutique n'a été mis en évidence qu'en 1950. La tragédie sanitaire autour du médicament THALIDOMIDE (Figure 1), supposé être un anti-nauséux et sédatif chez la femme enceinte, a été originellement commercialisé sous forme d'un mélange racémique des deux énantiomères, ce qui a conduit à des tragédies dans les années 60', étant la cause de beaucoup de cas de malformations chez les nouveau-nés (1).

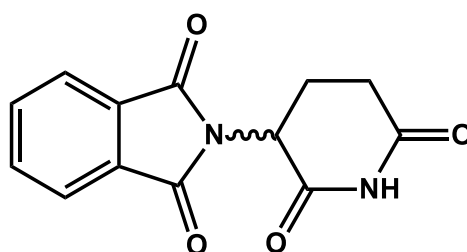


Figure 1 : Représentation de la THALIDOMIDE

À partir de ce jour, on a décidé de mettre en évidence la différence entre les deux énantiomères formant les médicaments, et de séparer chacun des deux, afin de commercialiser des médicaments sains à consommation. Dorénavant, toute synthèse qui tend à former des mélanges énantiomériques devra être considérée avec un esprit de pureté énantiomérique, et cela, en appliquant la synthèse énantiosélective, voire énantiospécifique, et la séparation chirale. (1)

Pour suivre cette approche, l'industrie pharmaceutique est en constante évolution et ne cesse de se réinventer. Ce qui a ouvert la voie à la synthèse des APIs (Advanced Pharmaceutical Intermediate) (2). Leurs synthèse se fait en grande quantité si possible, puis de les utiliser en différents modes opératoires, pour obtenir différentes molécules (Figure 2)

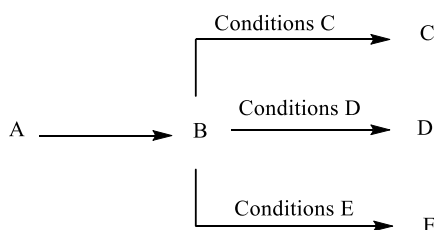


Figure 2 : Représentation des routes de synthèse des API

Ainsi, en chimie médicinale, on utilise les APIs pour produire des têtes de série ou pour améliorer leurs stabilités, leurs solubilités, ou réduire la toxicité. (3) Les intermédiaires sont innombrables et disponibles comme : le Thiocyanate de guanidine, le Carbohydrazide, et la Fluoropiperidine.

Problématique :

Un chimiste organicien de synthèse a toujours été inspiré principalement par la nature. Puisqu'elle ne présentait que peu d'exemples de molécules fluorés, la chimie fluoro-organique demeurait relativement en sommeil. C'est certainement une découverte décisive de Josef Fried qui allait impulser les développements considérables qu'a connu et que connaît aujourd'hui cette discipline. Chercheur de l'industrie pharmaceutique, Fried a synthétisé en 1954 l'acétate de 9 α -fluorodihydrocortisone, et des études ont montré que ce glucocorticoïde présentait une activité anti-inflammatoire 11 fois supérieure à celle de son analogue non fluoré tout en réduisant ses effets secondaires (rétention de sodium) (4). L'influence bénéfique de l'introduction d'un atome de fluor sur l'activité biologique d'une substance était mise en évidence. Elle sera confirmée concomitamment par la découverte de l'activité anti-cancéreuse puissante du 5-fluorouracile et de celle des anesthésiques chirurgicaux volatils tel l'halothane. (5)

Et de ce fait, les composés azahétérocycliques fluorés attirent une large attention en tant que composants importants de productions pharmaceutique et agrochimique. Ils se sont considérablement intensifiés au cours de la dernière décennie et ont donné lieu à de nombreuses nouvelles approches de synthèse et de nouvelles applications commerciales, en particulier les pyrrolidines et les pipéridines fluorées substituées par des groupes amino ou aminométhyles. (6)

But et objectif:

Les synthèses des fluoropipéridines ne sont pas très connues, et sont aussi difficiles à réaliser, ce qui pousse les recherches à vouloir toujours trouver une nouvelle voie captivante et avec un bon rendement final.

Notre travail consiste à développer une nouvelle approche pour la synthèse de la 2-fluoropipéridine chirale et hautement fonctionnalisée à partir de la glucosamine, en optant pour une réaction de Suárez comme réaction clé afin d'y aboutir.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

Partie Bibliographique

I. Synthèse des Fluoropipéridines.

L'introduction d'atomes de fluor dans les molécules et des matériaux dans de nombreux domaines de la recherche universitaire et industrielle est désormais populaire, en raison de leurs propriétés et effets uniques. Par conséquent, l'incorporation de fluor dans les candidats-médicaments a été reconnue comme une stratégie puissante pour améliorer leurs propriétés pharmacocinétiques et physicochimiques. (7) Le squelette pipéridine est retrouvé dans de nombreux médicaments (8). Les pipéridines substituées avec un atome de fluor sont très peu connues dans la littérature par contre. Encore moins connus sont les médicaments comportant un squelette fluoropipéridinique. La raison derrière cela nous est inconnue. Si les 3- et 4-fluoropipéridines sont faiblement documentées, les 2-fluoropipéridines sont complètement inconnues. Cela justifie notre thème, car nous pensons avoir une approche synthétique originale et qui devrait marcher. Dans ce qui suit, nous présenterons le peu de littérature retrouvé concernant la synthèse de fluoropipéridines.

Il est à noter que la synthèse des 2-fluoropipéridines hautement fonctionnalisées n'est pas mentionnée dans la littérature. Et par conséquent, la recherche effectuée ci-dessous englobe la synthèse des 3- et 4-fluoropipéridines uniquement.

1- Réduction de la 3-Fluoropyridine :

Tobias Wagener, Arne Heusler *et al.* (9) ont étudié la réduction de la 3-fluoropyridine dans des solvants organiques à l'aide de divers catalyseurs hétérogènes. Les premières expériences ont indiqué que de nombreux catalyseurs ne sont pas suffisamment actifs dans ces conditions. Ainsi, ils ont essayé de résoudre le problème en protonant à la fois le substrat et le produit avec un acide de Brønsted. Ils ont ainsi découvert que la combinaison de Pd(OH)₂ sur charbon (20 % en poids) avec du HCl aqueux dans MeOH est un système approprié et simple pour l'hydrogénation de pyridines fluorées

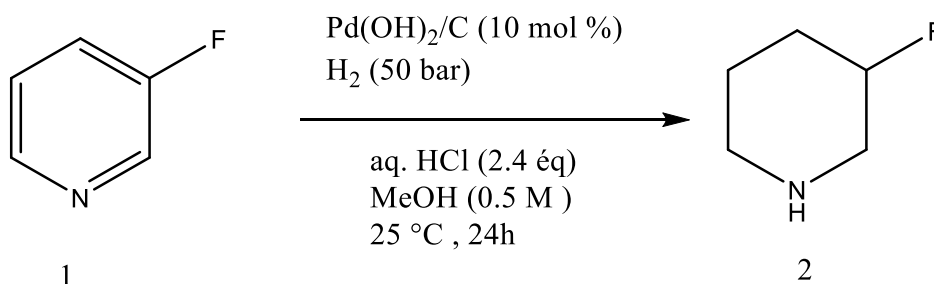


Schéma 1 Réduction de la 3-Fluoropyridine.

2- Hydrogénation asymétrique d'un alcool allylique :

La métallation dirigée de **1** et la réaction avec la DMF ont produites la 3-fluoro,4-formylpyridine, qui a été réduite *in situ* avec du borohydrure de sodium en hydroxyméthylpyridine correspondante **4**, isolée sous forme de solide cristallin blanc avec un

Partie Bibliographique

rendement de 79 %. L'alkylation de **4** avec du bromure de benzyle a conduit au bromure de pyridinium cristallin **5**, qui a été isolé avec un rendement de 93%. La réduction de ce dernier avec du borohydrure de sodium a donné de la tétrahydropyridine **6**, qui a été purifiée par chromatographie sur colonne et utilisée sous forme d'amine libre pour des études de criblage de catalyseur. (10)

Le composé **6** pourrait également être cristallisé avec un rendement de 70 % sous forme de chlorhydrate. (10)

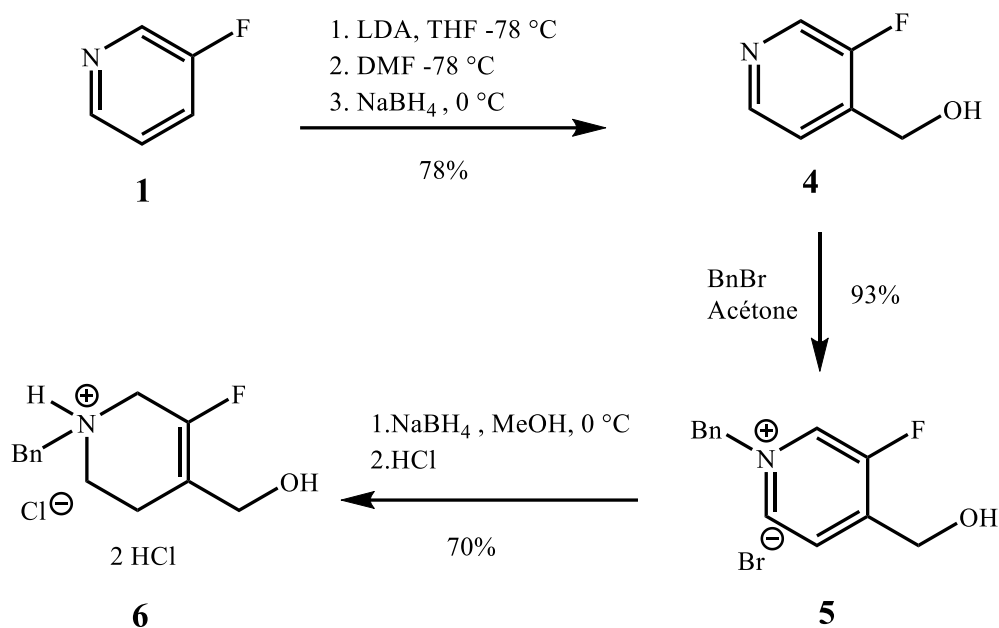


Schéma 2 Synthèse du fluorure de vinyle.

L'optimisation de la réaction finale impliquait de faire varier la concentration du substrat, la pression d'hydrogène, la température et la charge du catalyseur. Comme c'est souvent le cas, les améliorations apportées au processus de cristallisation pour isoler le 2.HCl ont éliminé des traces de poisons de catalyseur non identifiés et ont conduit à une réduction spectaculaire de la quantité de catalyseur nécessaire pour que la réaction atteigne une conversion complète (10).

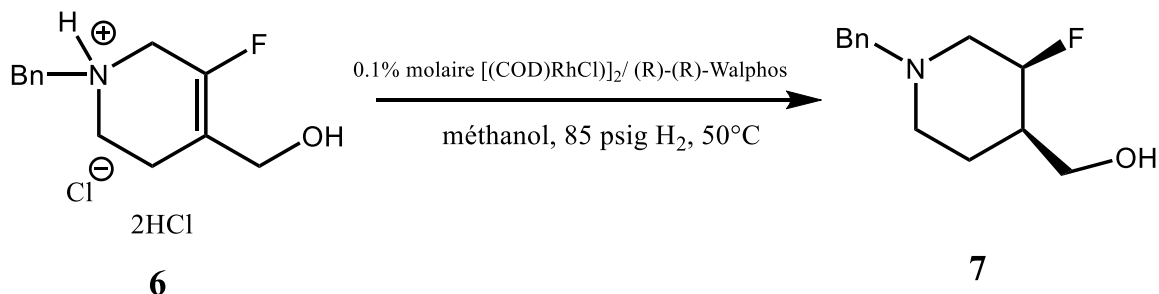


Schéma 3 : Optimisation de la réaction finale.

3- Fluoration allylique de piperidinyll :

Partie Bibliographique

Le Selectfluor peut être utilisé pour fluorer des pipéridines allyliques à substitution aryle dans lesquelles l'azote est dérivé en tant que sulfonamide ou benzamide correspondant. Les substrats **8** et **9** n'étaient pas réactifs vis-à-vis des agents de fluoration tels que le Deoxo-Fluor ou DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure), mais avec l'utilisation du Selectfluor, les fluorures allyliques hétérocycliques **10** et **11** ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 65 % (schéma 4). Le groupe phényle dans les substrats pouvait être remplacé par des groupes aryles substitués tels que le méthoxyphényle, fluorophényle et trifluorophényle. Les conditions de réaction impliquaient l'utilisation de 1,1 équivalent de Selectfluor dans un mélange d'acétonitrile/eau (1:1) à 40-50°C. (11)

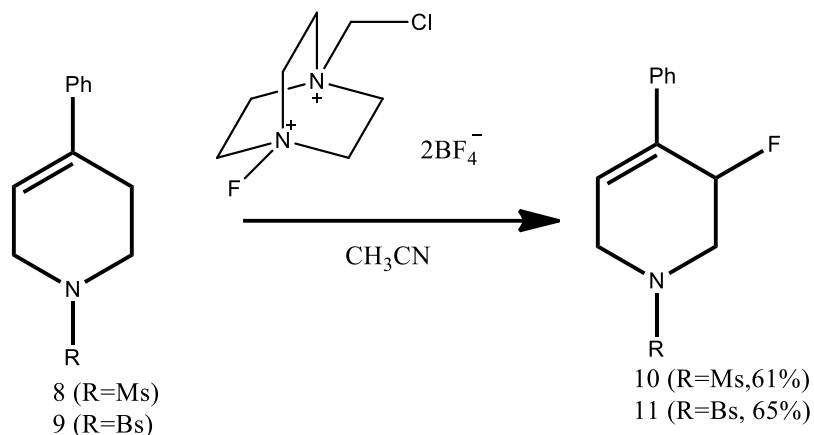


Schéma 4 : Fluorination allylique.

Ce qui vient d'être décrit est un rassemblement de quelques études antérieures des différentes méthodes préalablement utilisées dans la synthèse des différentes fluoropipéridines. Cependant, nous envisageons de réaliser une nouvelle méthode pour arriver à notre produit, la 2-fluoropipéridine chirale hautement fonctionnalisée, en faisant intervenir la réaction de Suarez comme réaction clé dans notre travail.

II. Réaction de Suárez.

L'utilisation de procédures sans métal est particulièrement importante pour la synthèse de produits bioactifs, afin d'éviter une contamination indésirable du produit, en particulier lorsqu'une synthèse à grande échelle est nécessaire pour des essais de bio-activité ou une production industrielle. Parmi ces méthodologies sans métal, la combinaison de réactifs d'iode hypervalent et d'iode (réaction de Suárez) est assez intéressante pour sa simplicité opérationnelle, sa faible toxicité des réactifs, la dégradation des réactifs lors du traitement aqueux et la purification facile du produit. Cette méthode a été utilisée pour générer des radicaux O et N qui peuvent subir différentes réactions en fonction du substrat et des conditions de réaction, principalement l'abstraction d'hydrogène et la scission de la liaison C α , C β (fragmentation β) (12).

1- Scission oxydative du O-Radical et ajout de N et P nucléophiles :

L'addition suite à scission, de nucléophiles azotés fournit d'autres familles de produits potentiellement bio-actifs, tels que les iminosucres et les analogues de nucléosides (Schéma 5). De nombreux iminosucres ont montré une activité puissante en tant qu'inhibiteurs de la glycosidase, tandis que de nombreux analogues de nucléosides ont été utilisés comme agents antimicrobiens ou antitumoraux. Compte tenu du potentiel dans ce domaine, l'objectif principal de ces recherches s'est concentré sur la synthèse de nouvelles classes de dérivés d'imino-sucres à partir de glucides. Comme le montre la conversion **12/13** \rightarrow **18/19** (Schéma 5), le clivage de la liaison glucides C1-C2 forme un radical C14 qui réagit avec l'iode ou le réactif iode hypervalent pour donner un intermédiaire halogéné **15**. En effet, certains dérivés iodés (X = I) sont suffisamment stables pour être isolés et caractérisés. Mais dans de nombreux cas, l'intermédiaire est rapidement converti au composé acétoxy **16**. Ce dernier est en équilibre avec son ion oxycarbénium **17**, qui peut subir l'addition intramoléculaire de nucléophiles azotés, pour donner des hétérocycles azotés tels que **18** et **19** (12).

Partie Bibliographique

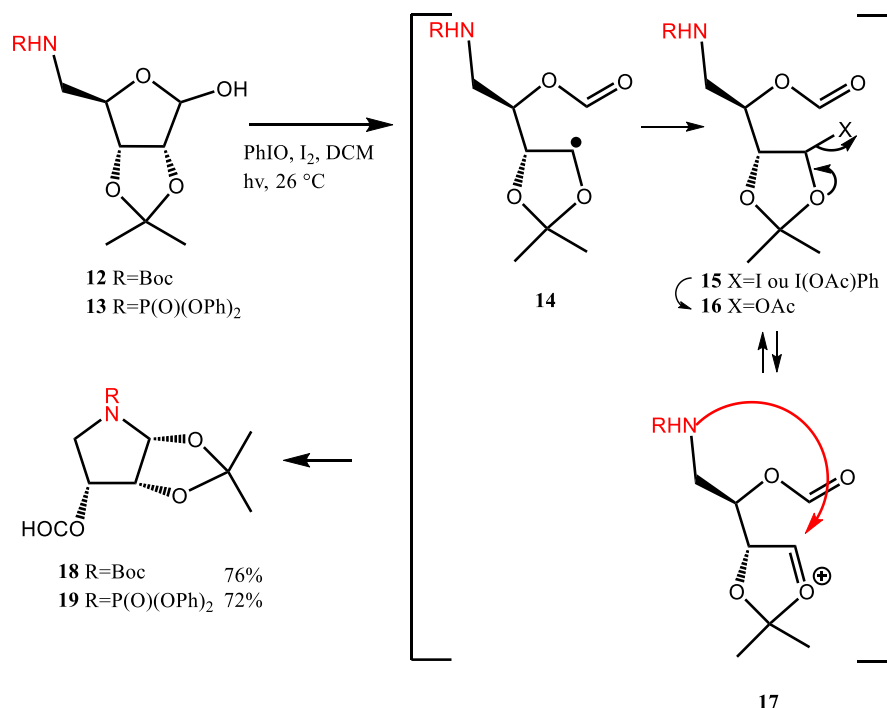


Schéma 5 Addition intramoléculaire de scission de dérivés d'amines.

2- Transformations oxydatives :

On a rapporté plusieurs transformations oxydatives favorisées par le DIB de substrats stéroïdiens. En particulier, le traitement du (25R)-3 α -acétoxy-5 β -spirostan-23-one **20** conduit à l'ester **21** avec un rendement de 68%. (13)

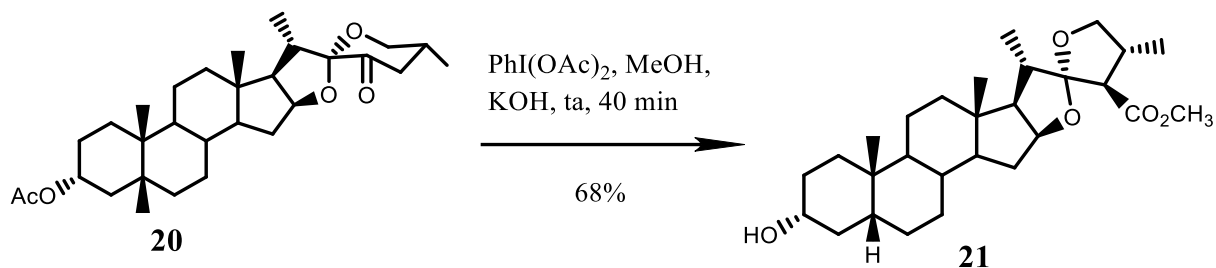


Schéma 6 Transformation oxydative.

Comme l'on a pu voir, la réaction de Suarez représente une solution intéressante à investiguer afin d'obtenir des fluoropipéridines.

Méthodologie de travail:

Dans ce travail, nous tenterons une approche originale et simple de synthèse d'une α -fluoropipéridine chirale hautement fonctionnalisée, à partir de la (D)-glucosamine **22**. Et nous tenterons de réaliser la synthèse schématisée ci-dessous :

Partie Bibliographique

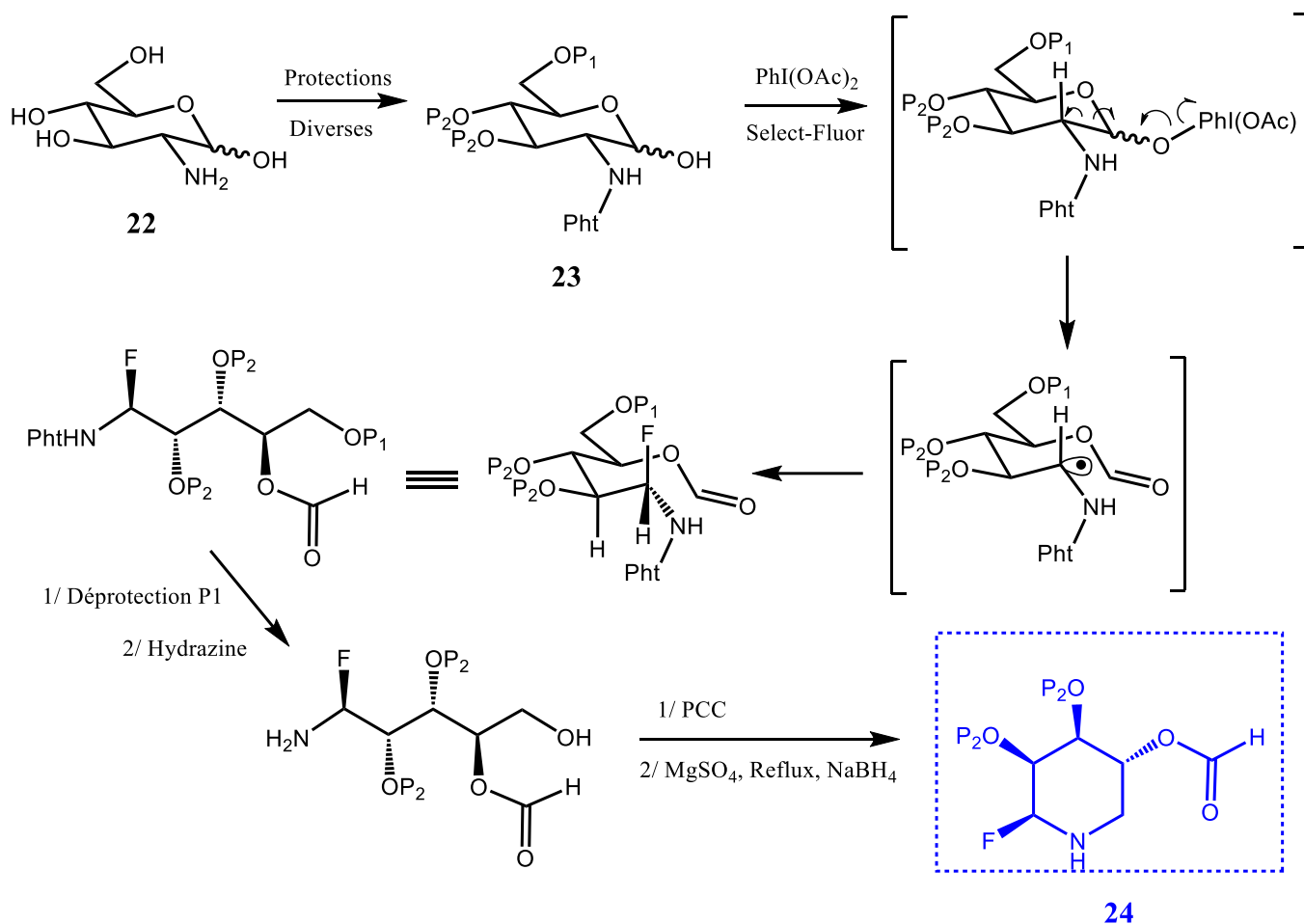


Schéma 7 Approche synthétique envisagée.

Nous entamerons notre synthèse par une multi-protection appropriée de la glucosamine. Suite à cela, nous tenterons la réaction de Suarez en présence de Select-Fluor, un réactif donneur de Fluor⁺, à la place de l'iode (réactif utilisé dans la réaction de Suarez classique). Il est à noter que cette réaction est la réaction clé de toute notre stratégie. Après un certain nombre de déprotections et réductions, nous devrions obtenir la 2-fluoropipéridine chirale et hautement fonctionnalisée.

RESULTATS
ET
DISCUSSIONS

1) **Introduction :**

La chimie des sucres en synthèse organique comprend des stratégies de protection et de déprotection des groupes fonctionnels présents dans les sucres. Ces groupes de protection permettent de contrôler les réactions chimiques sélectives tout en préservant l'intégrité de la structure du sucre.

Notre travail consistait à synthétiser la 2-Fluoropipéridine chirale **24** (Schéma 7). La clé de réussite de cette approche repose sur l'obtention dans un premier temps de l'intermédiaire **23** à partir de la D-glucosamine, en suivant le schéma 8 suivant qui représente une description des étapes de protection à effectuer à cet effet :

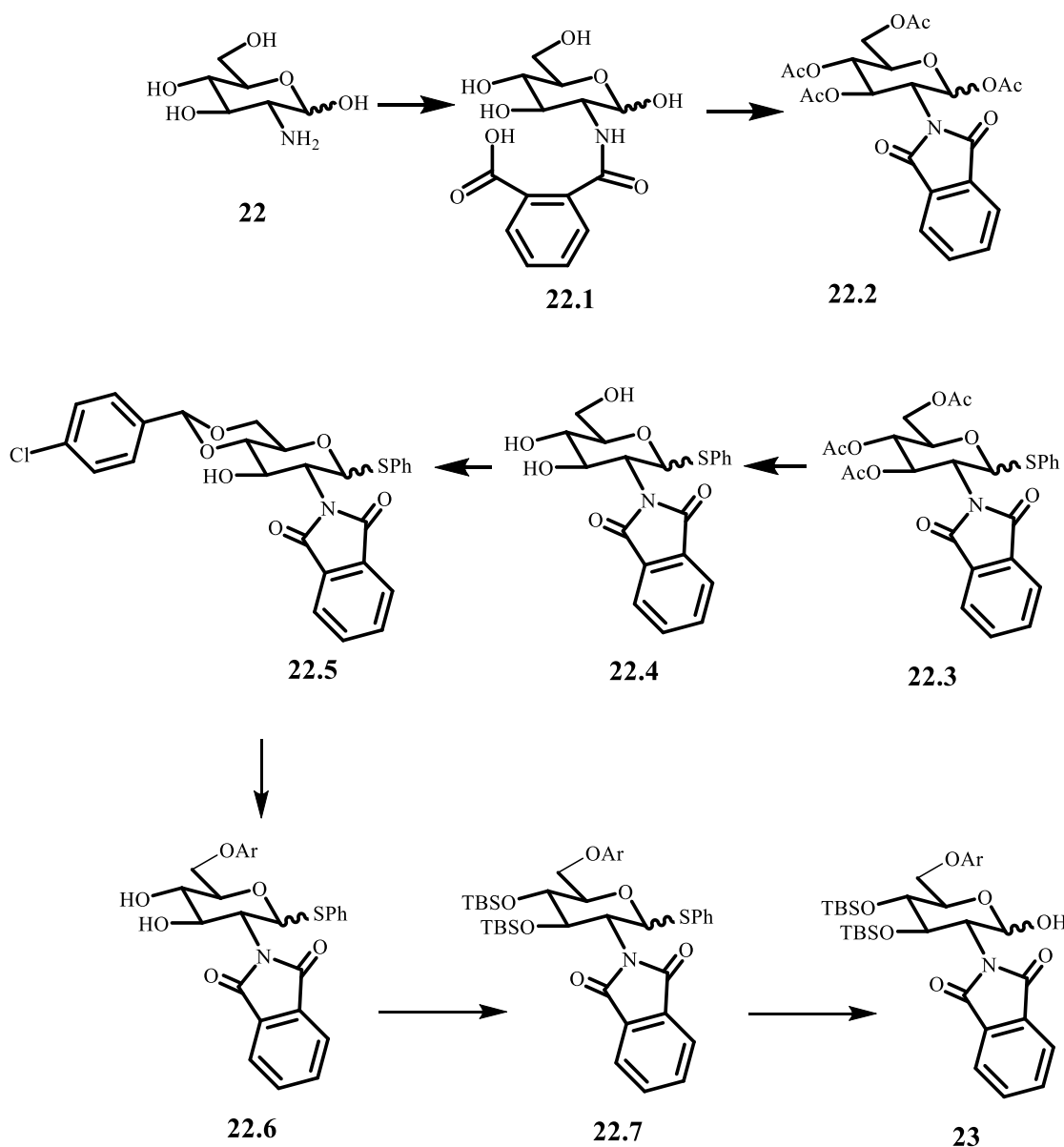


Schéma 8 Chemin synthétique à réaliser.

2) Protection de la glucosamine :

2.1. Méthyl 2-amino-2-désoxyhexopyranoside :

La glucosamine est commercialisée sous la forme d'un sel de chlorhydrate. Vu la réactivité des groupes hydroxyles, et surtout l'alcool anomérique, on a jugé opportun de protéger cette position par une réaction de méthylation, qui consiste à substituer le OH anomérique par un groupe méthoxy (CH₃O-). (14)

La méthylation de la position anomérique permettrait de bloquer la réactivité de l'alcool anomérique, et de réaliser des réactions ultérieures sur d'autres groupes fonctionnels de la molécule sans risquer d'affecter ou de dégrader la fonction anomérique. (14)

Tableau 1 : Conditions de réaction de méthylation.

Condition	Réaction
Condition 1	
Condition 2	

A cette fin, nous avons changé dans un premier temps utilisé les conditions 1 (Tableau 1), ce qui a montré que la réaction n'a pas marché. Nous avons alors modifié quelques conditions de protocole, en mettant la réaction à reflux pendant 6 h dans le méthanol et laisser encore pendant une nuit, mais encore une fois les résultats sont négatifs. (14)

De nouveau, l'analyse par RMN a montré l'échec de la réaction (Figure 3). En effet, si la méthylation a été réalisée correctement, un pic correspondant au groupe méthyle ajouté (provenant de la réaction de méthylation) aurait dû apparaître en tant que singulet dans la région des 3,6 à 3,8 ppm. L'absence de tout pic indicatif du méthyle nous a donc confirmé l'échec de la réaction.

Résultats et discussions

Après avoir exploré plusieurs approches et effectué divers changements, nous avons finalement réussi le processus en utilisant une nouvelle stratégie. Au lieu d'utiliser du bicarbonate de potassium pour neutraliser le sel d'ammonium, nous avons préparé du méthanolate de sodium et l'avons utilisé avec le chlorhydrate de glucosamine. (15)

Néanmoins, cette réussite n'a pas été immédiate car même avec le MeONa, la réaction n'a pas marché du premier coup, ce qui nous a laissé soupçonner la pureté des réactifs utilisés, et le premier en question était l'anhydride phtalique, donc il fallait procéder à une purification.

2.3. Purification de l'anhydride phtalique :

L'analyse RMN a révélé que l'anhydride phtalique utilisé était impur et de mauvaise qualité, cela pourrait expliquer pourquoi la première réaction n'a pas réussi à réagir efficacement avec l'amine.

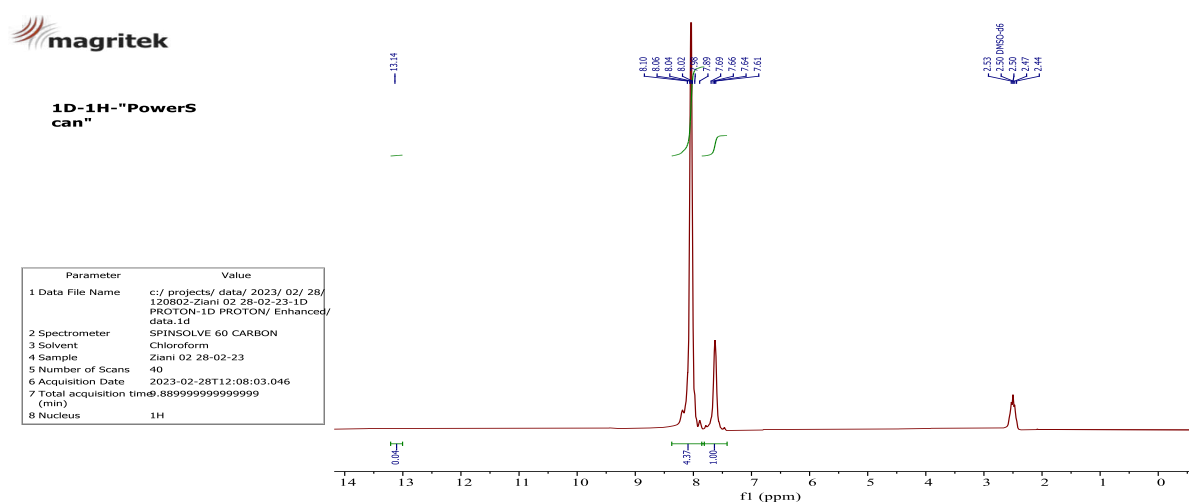


Figure 4 : Analyse RMN¹H de l'anhydride phtalique impur.

Nous avons tenté trois purifications. Le premier processus de purification était avec de l'éthanol, mais ce n'était pas bon. La deuxième méthode que nous avons utilisée implique la formation d'un anhydride mixte avec l'anhydride acétique. Cette approche semble avoir été efficace pour améliorer la pureté de l'anhydride phtalique. En formant un anhydride mixte, nous pouvons obtenir un composé plus pur et éliminer les impuretés indésirables.

Dans la première analyse, la purification dans l'éthanol a été réalisée, ce qui a permis d'obtenir un produit partiellement purifié. Cependant, des impuretés sont encore présentes, comme en témoigne des pics à environ [1,25-1,75] ppm. Ces impuretés pourraient avoir un impact sur la réaction ultérieure (Figure 5a).

La purification a ensuite été réalisée dans l'anhydride acétique pur. Bien que la purification ait été effectuée correctement, mais l'anhydride acétique n'a pas été supprimé en totalité, comme en témoigne le pic à environ 1,3 ppm (Figure 5b).

Suite à cela, l'anhydride phtalique contenant de l'anhydride acétique fut lavé avec l'éther diéthylique, ce qui a permis d'obtenir un produit pur. Les impuretés ont été éliminées, et les

Résultats et discussions

pics caractéristiques apparaissent clairement. Cela démontre l'importance cruciale de la purification pour obtenir un produit de qualité et éviter les contaminants indésirables.

Il est également intéressant de noter que les analyses RMN ont été effectuées avec différents solvants, le chloroforme et le benzène deutéré. Les spectres obtenus dans le benzène deutérié ont montré des pics plus nets et plus distincts, mettant en évidence le système AB, ce qui facilite l'interprétation des protons. Cela montre l'importance de choisir des solvants appropriés et de diversifier les techniques d'analyse pour obtenir des résultats plus fiables et précis.

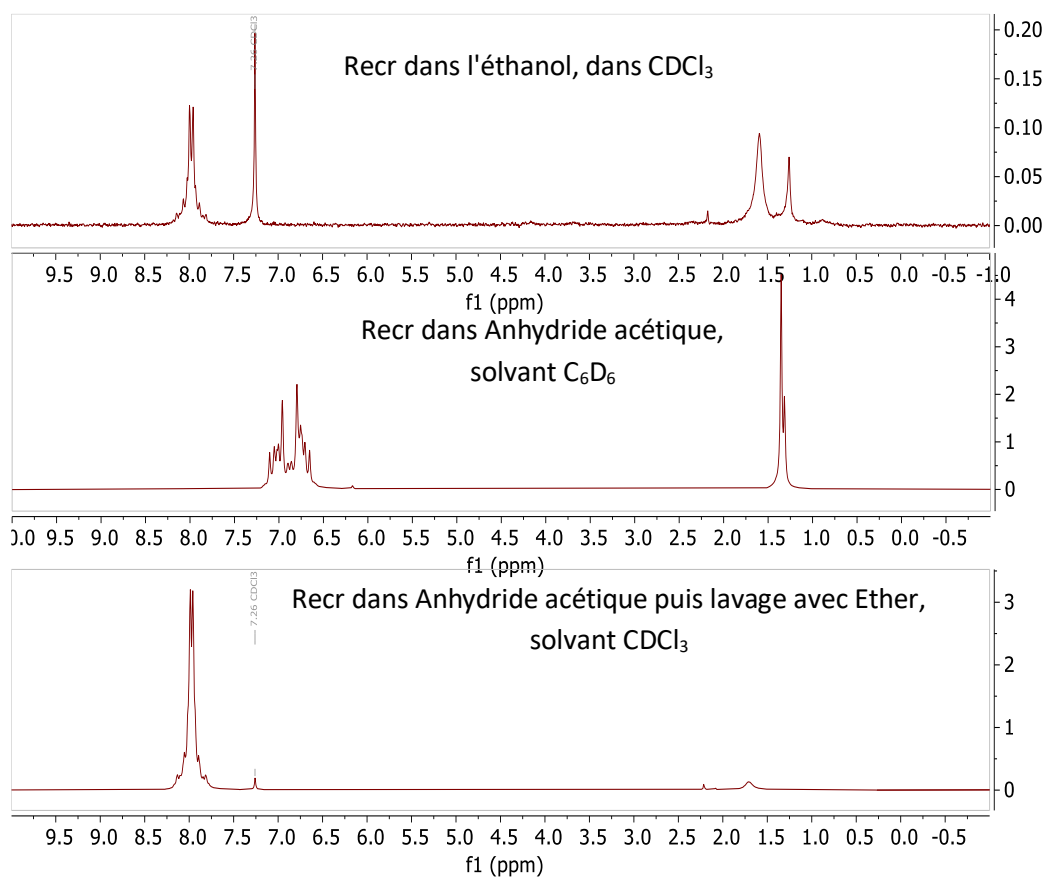


Figure 5 : Superposition des différentes analyses RMN de l'anhydride phtalique.

2.4. 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)hexopyranose

Résultats et discussions

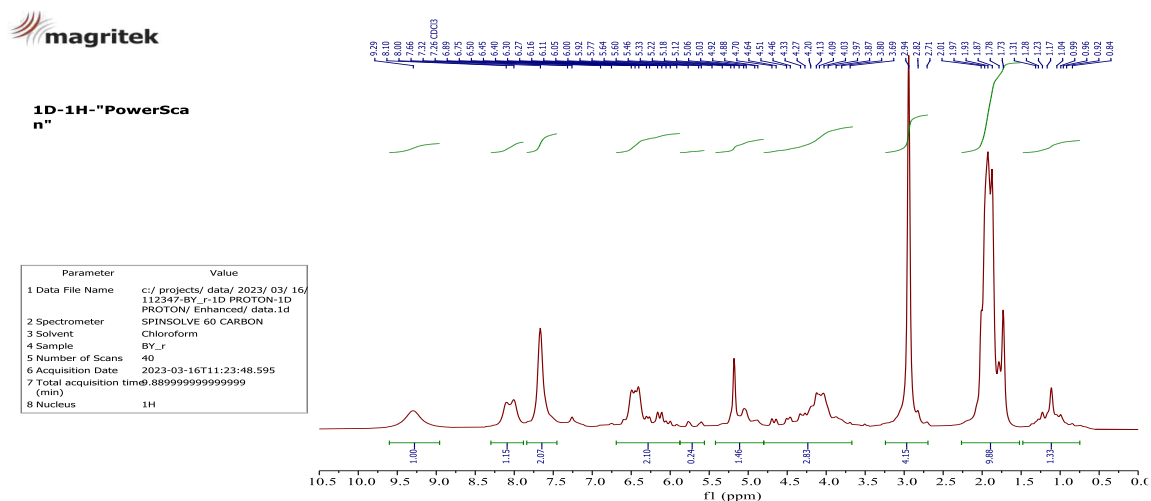


Figure 7 : Analyse RMN de l'acétylation par la DMAP.

On a donc pris la décision de modifier les quantités en utilisant (18éq) de DMAP et (18éq) de TEA (au lieu de 36 eq de DMAP dans le test précédent). Cependant, même avec ces ajustements, la réaction n'a pas abouti aux résultats attendus. (16)

En changeant de stratégie, nous avons opté pour l'utilisation du méthanolate comme déjà mentionné. La première étape de la réaction a très bien marché, le méthanolate de sodium avec la glucosamine, mais pour la suite, nous avons utilisé la diéthylamine au lieu de la pyridine, indisponible au le laboratoire, la réaction n'a pas eu lieu, car une réaction inattendue est apparue qui est que l'anhydride acétique a réagi avec la diéthylamine. (15)

Suite à cette série d'échecs, nous nous sommes débrouiller pour obtenir la pyridine d'ailleurs, ce qui a permis d'obtenir le bon produit, comme vérifié par RMN H¹ (Figure 8).

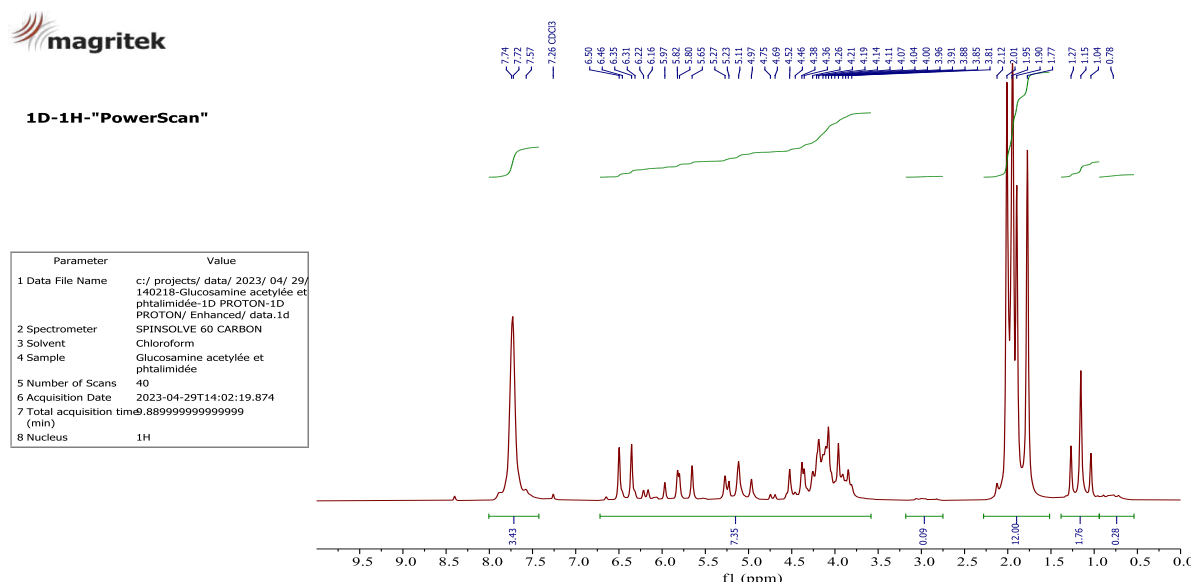


Figure 8 : Analyse RMN de la glucosamine acétylée phthalimidée.

L'analyse RMN confirme les résultats réussis de cette nouvelle approche. Les protons des groupes acétyles (4×COCH₃) se manifestent clairement dans la région des 1,7 à 2,1 ppm. Les

Résultats et discussions

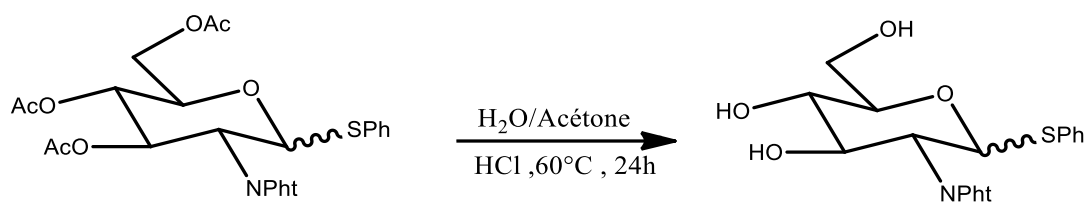


Schéma 11 Réaction de déprotection des acétyles.

Cette étape n'était qu'une étape transitoire pour éliminer le groupement des acétyles pour passer à l'étape suivante, qui est la protection de la position 4,6. (16). Elle a donc été réalisée en confirmant la déprotection totale des acétyles par CCM seulement.

2.7. Protection position 4,6 par le 4-chlorobenzaldéhyde :

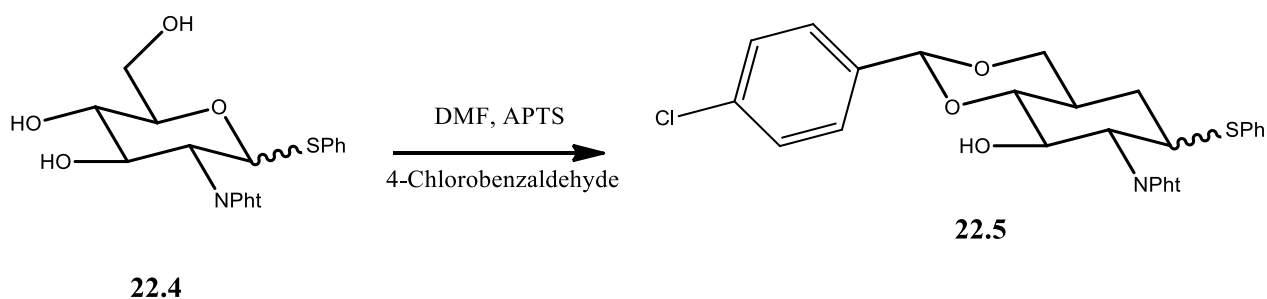


Schéma 12 Protection par le 4-Chlorobenzaldéhyde.

Résultats et discussions

Malheureusement, le processus de protection des positions 4 et 6 de la glucosamine en utilisant le 4-chlorobenzaldéhyde n'a pas été couronné de succès, ce qui a conduit à l'absence de formation du bon produit **22.5**. Cette différence par rapport au protocole original, qui utilisait le α , α -diméthoxytoluène comme agent de protection, peut avoir contribué à l'échec de la réaction. (16). Une autre raison pourrait-être le fait qu'on ait utilisé un large excès du chloro-benzaldéhyde, contrairement à ce qu'on aurait du faire.

L'analyse par RMN H^1 confirme cette observation, montrant un pic d'absorption d'environ 10,5 ppm correspondant à l'aldéhyde et des pics d'environ 8 ppm correspondant aux protons en position ortho et les protons en position méta par rapport à l'aldéhyde environ 7.5 ppm. (16)

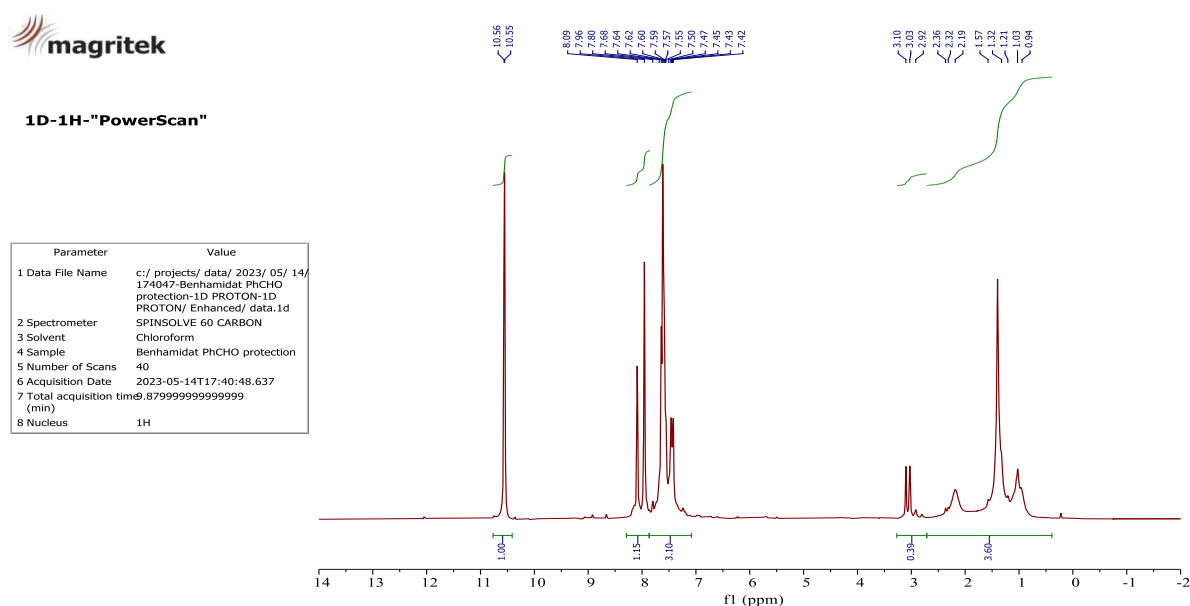


Figure 10 : Analyse RMN de la protection des positions 4 et 6.

PARTIE
EXPERIMENTALE

Matériels et méthodes :

1- Température de fusion :

Les températures de fusion (Tf) ont été mesurées sur un appareil Banc Kofler HEIZBANK type WME avec un intervalle de température allant de 50 à 260 °C.

2- Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63 m). Les révélateurs utilisés sont : UV (254 nm), l'iode, l'acide phosphomolybdique (solution à 5 % dans l'éthanol).

3- Résonance magnétique nucléaire :

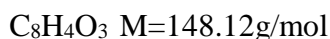
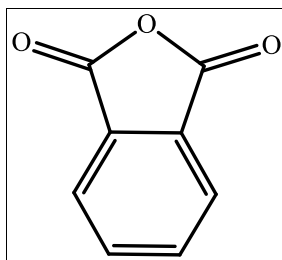
Cette étude sera réalisée en utilisant la RMN compacte Magritek SpinSolve 60 qui est doté d'un certain nombre d'applications, et fonctionnant avec une référence interne, à savoir 10% H₂O dans D₂O à 4.74ppm.

4- Produits :

Les réactifs suivants ont été achetés de chez Sigma-Aldrich et ont été utilisés tels que : Glucosamine, Triéthylamine, Bicarbonate de potassium, Sulfate de potassium, Hydrogénocarbonate de sodium, à moins que ce ne soit spécifié autrement.

Partie expérimentale

1) Purification de l'anhydride phtalique :



On a procédé par une recristallisation à chaud, ce qui veut dire qu'il fallait trouver un solvant qui solubilise l'anhydride phtalique à chaud, mais le laisse insoluble à froid, et il y en avait 2 : éthanol, et anhydride acétique.

Les protocoles étaient les mêmes, la seule différence étant le solvant dans lequel se faisait la recristallisation. Pour l'anhydride acétique, on a pris pour 20 g d'anhydride phtalique et les ont mis dans 30 mL d'anhydride acétique dans un montage à reflux pendant quelques minutes. Ensuite, nous avons filtré à chaud, et laisser la solution refroidir à température ambiante. Puis la solution est mise dans un bain de glace afin de recristalliser la totalité de la masse engagée.

RMN de 1ere recristallisation dans l'éthanol :

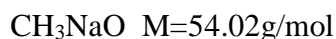
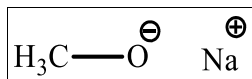
RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : δ 8.00 (m, 1H), 1.59 (s, 1H).

RMN de seconde recristallisation dans l'anhydride acétique :

RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) : δ 7.98 (dd, 1H).

RMN ^{13}C (60MHz, CDCl_3) : δ 162.43 (C=O), 131.33 ($\text{C}_{\text{quadruple}}$), 125.51-135.87 (CH-).

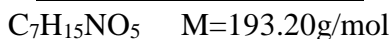
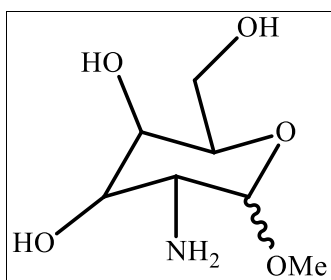
2) Méthanolate de sodium :



Pour préparer la solution de méthanolate (1M), il nous a fallu prendre un bécher de 100 mL, et y mettre 50 mL d'heptane et le poser sur la balance en tarant. Ensuite, on pèse 0.23 g de sodium qu'il fallait d'abord nettoyer de la formation du NaOH qui s'était formée avec le contact de l'air. Ensuite, nous avons pris le Sodium par petits morceaux et les ont mis dans 10 mL de méthanol sous agitation et dans un milieu fermé.

Partie expérimentale

3) Méthoxylation de la Glucosamine : (Méthyl 2-amino-2-désoxyhexopyranoside)



Protocole 1 :

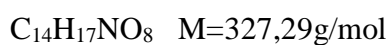
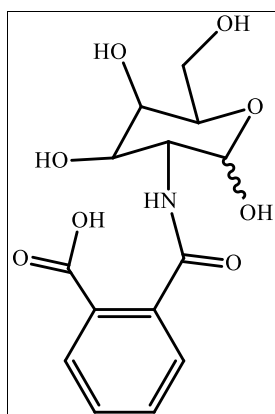
Dans un ballon à fond rond de 100 mL, on a mis, 0.5 g de glucosamine avec 3 mL de méthanol et 5 mL de DCM, du $MgSO_4$ et 3 gouttes de H_2SO_4 . Sous agitation en milieu fermé. Le tout dans un bain de sable à 30 °C pendant 19 h. Le liquide blanc formé est ensuite filtré et concentré. Le solide blanc obtenu est lavé au DCM puis avec de l'éthanol et une solution saturée de bicarbonate de potassium. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$ puis filtrée et évaporée. Le produit souhaité n'a pas été obtenu.

Protocole 2 :

Dans un erlen de 50 mL, et dans un montage à reflux, 2 g de glucosamine sont mis dans 32 mL de méthanol (solvant et réactif). Quelques gouttes de H_2SO_4 et du tamis moléculaire sont ajoutés à 40 °C. La réaction est laissée sous ces conditions pendant 6 h. Puis, on a enlevé le reflux et laissé la réaction toute la nuit. Le liquide visqueux formé est ensuite évaporé pour donner un solide blanc. (La deuxième étape était la même que pour les conditions 1, et n'a rien donné).

RMN H^1 (60 MHz, DMSO): δ 8.02 (bosse, 1H, OH), 3.37 (s, 10H).

4) 2-[(2-Carboxybenzoyl) amino]-2-deoxyhexopyranose : (22.1)



Partie expérimentale

Protocole 1 :

Au produit **22** sont ajoutés 2.5 mL d'eau, 0.44 g de bicarbonate de potassium et 0.35 g d'anhydride phtalique. Le mélange est porté à 40 °C dans un bain de sable pendant 1 h. Le mélange est ensuite laissé au repos pendant 30 min. une fois le temps écoulé, on a acidifié la solution avec une solution de HCl (0.23 mL, 1.8 M) jusqu'à obtention d'un pH de 5-6. Rajouter par la suite 10 mL de toluène et 10 mL d'éthanol pour éliminer l'eau azéotropiquement. Évaporer la solution pour éliminer l'éthanol, et faire une distillation pour éliminer le reste du toluène et le produit **22.1** (3.12 g) est obtenu sous forme de poudre blanche.

Rf= 0.35 Butanol / acide acétique / eau (6/1/1).

Protocole 2 :

Pour 0.63 g de produit formé de la première étape, on a mis 0.47 g d'anhydride phtalique, 0.44 g de bicarbonate de potassium dans 3.51 mL d'eau, puis nous avons rajouté une petite quantité d'eau puis l'anhydride phtalique ne se dissolvait pas en entier, et mis la solution en agitation à 40° C, jusqu'à ce que tous les produits auront été dissouts. Ensuite, nous avons encore une fois rajouté 0.47 g de bicarbonate de potassium. Après l'addition le mélange a été laissé au repos pendant 30 min. puis on a acidifié la solution obtenue avec une solution de HCl à 1.8 M jusqu'à neutralisation, pH entre 5-6, la solution est évaporée puis de l'éthanol et du toluène sont ajoutés afin d'éliminer l'eau puis évaporer le tout encore une fois.

Rf= 0.80 Acétate d'éthyle / Heptane (1/1).

Protocole 3 :

À 10 mL de solution de méthanolate de sodium (1.0 M), nous avons rajouté 2 g de glucosamine hydrochloride. Laisser agiter pendant 10 min. La solution est ensuite filtrée du NaCl formé et lavé avec 7.5 mL de méthanol. Au filtrat, on a rajouté 0.74 g d'anhydride phtalique à température ambiante et sous agitation pour 10 min. Ensuite 1.2 mL de DEA sont ajoutés, puis une seconde addition d'anhydride phtalique 0.82 g et on a laissé l'agitation pendant 10 min, un précipité blanc s'est formé après repos. Le mélange est chauffé à 50 °C est sous agitation pendant 20 min, puis on l'a laissé à 0 °C toute la nuit. Le solide blanc est filtré, et le filtrat est concentré. Le résidu a été mis en suspension dans l'éther diéthylique puis solubiliser dans le méthanol, puis filtré et évaporer 0.61 g.

Protocole 4 :

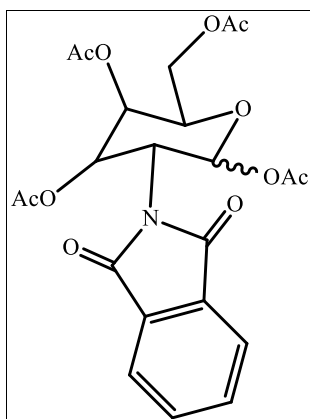
Pour 15 mL de solution de méthanolate de sodium (1.0 M), on a mis 3 g de glucosamine et laisser agiter pendant 10 min. le solide blanc formé est filtré et lavé au méthanol. Le filtrat est engagé avec 1.11 g d'anhydride phtalique et après 10 min d'agitation, nous avons rajouté 2.06 mL de TEA, puis 1.23 g d'anhydride phtalique et laisser agiter pendant 10 min, un précipité blanc s'est formé. Le mélange est alors chauffé à 50 °C pendant 40 min. et on l'a laissé dans le frigo toute la nuit. Le produit : solide blanc est alors filtré (4 g) et le filtrat est évaporé, le

Partie expérimentale

résidu est mis dans de l'éther en suspension puis dans du méthanol puis filtré et évaporé pour donner des cristaux blancs.

Tf= 188 °C

5) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)hexopyranose : (22.2)



$C_{22}H_{23}NO_{11}$ M=477.42g/mol

Protocole 1 :

Le ballon contenait 3.12 g du produit **22.1**, et on a rajouté 1.10 mL d'éthanol et le mélange est mis sous agitation dans un bain de glace afin d'atteindre 0 °C. On a ensuite mis 14 g d'imidazole 5.4mL d'anhydride acétique en petite quantité puisque la réaction est exothermique, le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant quelques instants avant d'évaporer l'éthanol et l'acétate d'éthyle formés. Une fois évaporés, on a remis la solution dans le bain de glace et rajouté une seconde addition d'imidazole (8.7 g) et d'anhydride acétique (3.4 mL). Se forme ensuite une pâte blanche, et la réaction est laissée pendant une nuit. Le produit est alors concentré, une solution jaune s'est formée. Le résidu est dilué dans 10 mL de DCM, et la phase organique est lavée par une solution de HCl 1M, puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. [Le produit obtenu a été dilué dans l'acétate d'éthyle 50 mL et effectué un lavage avec une solution de HCl à 10 % puis nous avons procédé à une filtration puis une évaporation de la phase organique pour obtenir une quantité minime], qui n'était finalement pas le produit souhaité.

Rf= 0.45 Héxane / Acétate d'éthyle (1/1).

RMN 1H (60 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.25 (bosse, 1H, OH), 6.65 (d, 1H), 5.53 (s, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.24 (s, 2H).

Protocole 2 :

Étant donné que le toluène ne s'est pas complètement évaporé, on a lancé la prochaine étape avec du toluène dans la solution. Dans un bain de glace, nous avons mis la solution puis rajouté 5 mL d'anhydride acétique comme solvant et 9.67 g de DMAP, la réaction est laissée sous agitation quelques minutes puis on a évaporé le méthanol et l'acétate d'éthyle formé puis une deuxième addition d'anhydride acétique 3.12 mL et 5.99 de DMAP, le mélange est laissé

Partie expérimentale

sous agitation et a température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel (rose bonbon) est alors concentré et le résidu est dilué dans du DCM. La phase organique est alors lavée par une solution de HCl 1M, puis par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de potassium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Mais la RMN montre clairement que ce n'était pas le produit qu'on cherchait à synthétiser.

Rf= 0.40 Butanol / Acide Acétique / eau (6/1/1).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : δ 9.26 (bosse, 1H, OH), 8.1 (d, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.2 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 2.94 (s, 4H), 1.87 (dd, 9H), 1.07 (m, 1H).

Protocole 3 :

On a lancé la prochaine étape avec du toluène dans la solution. Dans un bain de glace, nous avons mis la solution puis rajouté 8.12mL d'anhydride acétique comme solvant et 16g de DMAP et 38.12 mL de TEA, la réaction est laissée sous agitation quelques minutes puis on a évaporé le méthanol et l'acétate d'éthyle formé, le mélange est laissé sous agitation et à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel (rose bonbon) est alors concentré et le résidu est dilué dans du DCM. La phase organique est alors lavée par une solution de HCl 1M, puis par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de potassium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Mais la RMN a clairement montré que ce n'était pas le produit qu'on cherchait à synthétiser.

Rf=0.35 Heptane / Acétate d'éthyle (1/1).

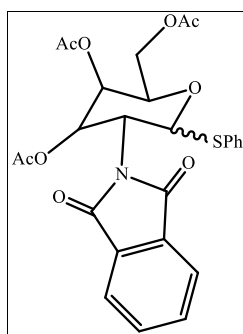
Protocole 4 :

Pour 3.5g de produit **22.1**, 14mL d'anhydride acétique et 23mL de pyridine sont ajoutés dans un bain de glace, puis laisser la réaction se faire pendant toute la nuit à température ambiante. Le produit pâteux jaune a ensuite été lavé par de l'eau froide, une solution d'acide chlorhydrique à 5%, et une solution saturée de bicarbonate de potassium successivement. Rajouté 40mL de DCM et ensuite le produit est évaporé, mais l'odeur de la pyridine persistait et donc le lavage avec la solution d'acide chlorhydrique a été refait trois fois afin d'éliminer complètement la pyridine, pour donner des cristaux jaunes après évaporation. (0.37 g).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : δ 7.73 (s, 3H, H-arom), 5.15 (m, nH (n=7)), 1.94 (m, nH (n=12)), 1.15 (t, 1H).

Rf= 0.65 Acétate d'éthyle / Heptane (1/1).

6) Phényl 3, 4, 6-tri-O-acétyl-2-désoxy-2-phthalimido-1-thio-β-D-glucopyrannoside : (22.3)



C₂₆H₂₅NO₉S M= 527.54

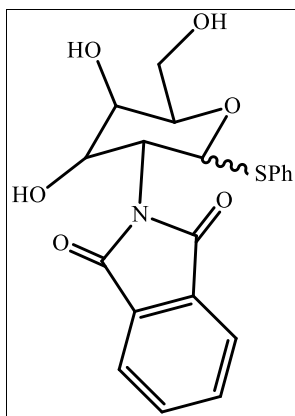
Partie expérimentale

Dans 3 mL de DCM anhydre, on a mis les 0.37 g du produit **22.2** formé, on y a rajouté 0.3 mL de Thiophénol et 0.21 mL de trifluorure de bore étherate. Un mélange marron s'est formé et du gaz qui s'est dissipé au fil du temps, et la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant deux jours. Le résidu est alors neutralisé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de potassium, ensuite la phase organique est lavée à l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et puis évaporée.

Rf=0.57 Heptane / Acétate d'éthyle (1/1).

¹H RMN (60 MHz, CDCl₃) : δ7.85 (m, 4H, H-arom), 7.41 (m, 5H, H-arom), 5.75 (d, 1H), 5.34 (t, 1H) 4.28 (m, 4H), 2.16 (d, 6H), 1.93 (s, 3H).

7) Phenyl 2-deoxy-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-thio-β-D-glucopyranoside : (22.4)



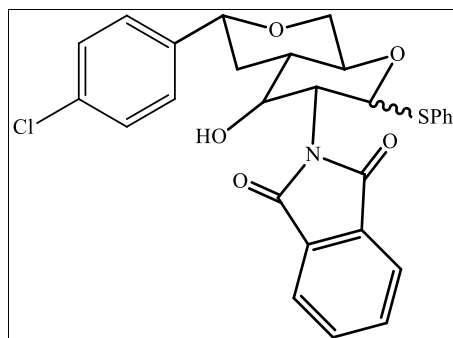
C₂₀H₁₉NO₆S M= 401.43g/mol

Dans un mélange de solvants eau/acétone (1.18 mL/ 2.36mL) on a mis le produit **22.3** en suspension. Puis, nous avons rajouté 0.68 mL d'une solution d'acide chlorhydrique et la réaction est maintenue sous agitation à 60 °C pendant une nuit. La solution a ensuite été évaporée et le liquide jaune est mis dans un mélange de solvant éthanol/toluène afin d'éliminer l'eau azéotropiquement et directement évaporée. Le résidu était de couleur marron et est ensuite directement engagé dans la prochaine étape.

Rf= 0.05 Heptane / Acétate d'éthyle (1/1).

Partie expérimentale

8) 2-chloro-8-hydroxy-6-(phenylthio)hexahydro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)isoindoline-1,3-dione : (22.5)



C₂₁H₁₈ClNO₆S M=447.89 g/mol

Le produit **22.4** a été dissout dans 1.2 mL de N, N-diméthylformamide, puis on a rajouté 0.387 g de 4-chlorobenzaldéhyde et 0.175 g d'APTS. Le mélange est directement mis dans l'évaporateur rotatif à 45 °C pour éliminer le méthanol formé au fur et à mesure que la réaction se fait. Après 1 h, nous avons augmenté la température du bain de l'évaporateur rotatif ainsi que nous avons mis une pression basse afin d'évaporer toute trace de solvant restant. Un solide blanc s'est formé. Le produit est alors mis dans un mélange de solvants DMF/DCM (2 mL/2 mL), et mis sous agitation toute la nuit. On a rajouté 20 mL de TEA en agitation, puis mis la solution en suspension dans l'eau, on a lavé le tout avec de l'éther diéthylique, et fais une extraction puis une décantation afin de séparer les deux phases formées. Par faute de manipulation, la phase organique s'est renversée sur la paillasse, et le produit est alors repris une fois les solvants évaporés a l'air libre. Il est alors dissout dans del'éther, puis rajouté à la phase organique restante de la première opération. Une fois les phases organiques rassemblées, elles ont encore une fois été lavées avec de l'éther puis de l'eau, puis concentrés. (1.08 g).

R_f = 0.78 Heptane / Acétate d'éthyle (50/50).

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃) : δ 10.55 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.83 (dd, 3H), 2.02 (m, 3H).

Conclusion et perspectives :

En conclusion, ce travail de recherche visait la synthèse d'une α -fluoropipéridine chirale hautement fonctionnalisée, à partir de la (D)-glucosamine et effectuer des transformations chimiques ultérieures pour obtenir un produit spécifique. Au cours de ce processus, plusieurs protocoles ont été testés, des modifications ont été apportées, et différentes stratégies ont été explorées pour surmonter les difficultés rencontrées.

Malgré les défis et les résultats négatifs initiaux, des enseignements précieux ont été tirés de chaque étape du travail. L'analyse RMN s'est avérée être un outil précieux pour évaluer la réussite des réactions et pour comprendre les mécanismes de transformation moléculaire.

Finalement, la stratégie du méthanolate de sodium avec le chlorhydrate de glucosamine, conduisant à une réaction réussie. Les analyses RMN ont confirmé la formation du produit souhaité, en montrant la disparition du pic COCH_3 de la position anomérique et l'apparition d'un pic aromatique correspondant au thiophénol.

Malgré les difficultés rencontrées, les résultats positifs obtenus pourront certainement servir de base pour la continuité de ce sujet important.

En résumé, la chimie des sucres en synthèse organique est un domaine multidisciplinaire qui vise à comprendre et à manipuler les structures des sucres pour créer de nouvelles molécules et matériaux. Cela ouvre de nombreuses possibilités pour le développement de nouvelles applications dans divers domaines scientifiques et industriels.

Étant donné que la dernière réaction était un échec, et ce, en manque de temps, cela se révélerait bien comme la première perspective à réaliser parmi tant d'autres dans ce même sujet, puisque le manque de temps, le manque de matériel mis à disposition, notre manque d'expérience en laboratoire ainsi que le degré d'attention que cette étude devait avoir étaient tous des paramètres qu'il ne faudrait pas négliger. Le jeu de protection/déprotection des sucres est, lui aussi, assez difficile à réaliser, et qu'il aurait suffi d'un petit détail pour tout annuler. Ceci nous a poussés à faire plus attention, et surtout à devenir minutieux.

REFERENCES :

1. **Sardou, Fanny.** Fabrication industrielle de principes actifs pharmaceutiques par séparation chirale et racémisation: compétitivité mondiale par rapport aux voies de synthèses énantiosélective. *hal.univ-lorraine*. [En ligne] 2014. [Citation: 25 Mai 2023.] <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732399>.
2. *Quinmuchem*. [En ligne] 23 SEPTEMBRE 2022. [Citation : 25 Mai 2023.] <https://www.qinmuchem.com/news/what-is-difference-between-apis-and-intermediates.html>.
3. **Gagnot, Glwadys.** *Culture science chimie*. [En ligne] 21 Decembre 2020. [Citation : 25 Mai 2023.] <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/synthese-et-retrosynthese/les-differentes-strategies-de-synthese-et-le>.
4. **J.P. Bégué, D Bonnet-Delpon.** *Chimie bioorganique et médicinale du Fluor*. Paris : CNRS Editions, EDP Sciences., 2005. 978-2-86883-757-8.
5. **JATOI, Wahid-Bux.** *Synthèse asymétrique de pipéridines trifluorométhylées*. 2008. Thèse de doctorat. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II.
6. **VERNIEST, Guido, PIRON, Karel, VAN HENDE, Eva, et al.** Synthesis of aminomethylated 4-fluoropiperidines and 3-fluoropyrrolidines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2010, vol. 8, no 11, p. 2509-2512. DOI: 10.1039/c003380d.
7. **NAIROUKH, Zackaria, STRIETH-KALTHOFF, Felix, BERGANDER, Klaus, et al.** Understanding the Conformational Behavior of Fluorinated Piperidines: The Origin of the Axial-F Preference. *Chemistry—A European Journal*, 2020, vol. 26, no 28, p. 6141-6146. doi.org/10.1002/chem.202001355.
8. **ABDEL SHAHEED, Mennatallah Mahmoud, FAWZY, Iten Mamdouh, EL-SUBBAGH, Hussein Ibrahim, et al.** Piperidine nucleus in the field of drug discovery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, vol. 7, p. 1-11. doi.org/10.1186/s43094-021-00335-y.
9. **WOLLENBURG, Marco, HEUSLER, Arne, BERGANDER, Klaus, et al.** trans-Selective and switchable arene hydrogenation of phenol derivatives. *ACS catalysis*, 2020, vol. 10, no 19, p. 11365-11370. doi.org/10.1021/acscatal.0c03423.
10. **KRSKA, Shane W., MITTEN, Jeffrey V., DORMER, Peter G., et al.** Enantioselective synthesis of a chiral fluoropiperidine via asymmetric hydrogenation of a vinyl fluoride. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, no 44, p. 8987-8994. doi.org/10.1016/j.tet.2009.06.105
11. **Eric F.V Scriven, Christopher A. Ramsden.** *Advances in Heterocyclic Chemistry* 38-39, 2020, Vol. 132. ISBN 9780128211724.
12. **Porras M, Hernández D, González CC, Boto A.** "Cut and Paste" Processes in the Search of Bioactive Products: One-Pot, Metal-free O-Radical Scission-Oxidation-Addition of C, N or P-Nucleophiles. *Front Chem*. 2022 May 18;10:884124. doi: 10.3389/fchem.2022.884124. PMID: 35665068; PMCID: PMC9158125.

13. **V.zhdankin, Viktor** *Hypervalent iodine(III) reagents in organic synthesis*. 25, 2009, Vol. 2009, pp.1-62. ISSN1551-7012.
14. **Benson RL.** Assay for 2-amino-2-deoxy-D-glucose in the presence of other primary amines. *Carbohydr Res.* 1975 Jun;42(1):192-6. doi: 10.1016/s0008-6215(00)84116-6.
15. **Jain RK, Matta KL.** *Synthesis of oligosaccharides containing the X-antigenic trisaccharide (alpha-L-Fucp-(1----3)-[beta-D-Galp-(1----4)]-beta-D-GlcpNAc) at their nonreducing ends.* *Carbohydr Res.* 1992 Mar 16;226(1):91-100. doi: 10.1016/0008-6215(92)84057-y. PMID: 1499025.
16. **Chafika, GOURMALA.** Thèse de Doctorat. *Synthèse de tri et asaccharides doués d'une activité biologique. Modélisation moléculaire.* Tlemcen: Université ABOUBEKRBELKAID., 2005.

الملخص

الهدف من هذا العمل هو تكوين 2-فلوروبيبيريدين مراوان وظيفي للغاية ، من ملح هيدروكلوريد من غليكوز الاميني التفاعل الرئيسي في هذا المشروع هو المعروف باسم تفاعل سواريز.

تحقيقاً لهذه الغاية حققنا عددا من الحماية لمجموعات وظيفية مختلفة من غليكوز الاميني واهمها الامين الاساسي والكحول ثم استبدال هذا الاخير بنجاح بالثيوفينول في وجود حمض لويس.

تم اتباع العديد من البروتوكولات ووصفها في هذا الموجز ، مما أدى بنا إلى تحديد عدد من المشكلات ، مما دفعنا إلى مراجعة استراتيجياتنا وتكييفها حتى تتشكل المنتجات.

Résumé

Le but de ce travail est la synthèse d'une 2-fluoropipéridine chirale hautement fonctionnalisée, à partir du sel de chlorhydrate de D-Glucosamine. La réaction-clé dans ce projet est celle connue sous le nom de clivage de Suarez.

A cette fin, nous avons réalisé un certain nombre de protections de divers groupes fonctionnels de la D-Glucosamine, les plus importants étant l'amine primaire et l'alcool anomérique. Ce dernier a ensuite été remplacé avec succès par le thiophénol, en présence d'acide Lewis.

Plusieurs protocoles ont été suivis et décrits dans ce mémoire, ce qui nous a amené à identifier un certain nombre de problèmes, ce qui nous a poussé à revoir nos stratégies et les adapter de sorte que les produits se forment.

Mots-clés : Fluoropipéridine, D-Glucosamine, Réaction de Suarez..

Abstract

The aim of this work is the synthesis of a highly functionalized chiral 2-fluoropiperidine, from the hydrochloride salt of D-Glucosamine. The key reaction in this project is the one known as the Suarez cleavage.

To this end, we have achieved a number of protections of various functional groups of D-Glucosamine, the most important being the primary amine and the anomeric alcohol. The latter was then successfully replaced by thiophenol, in the presence of Lewis acid.

Several protocols were followed and described in this brief, which led us to identify a number of problems, which prompted us to review our strategies and adapt them so that the products formed.

Keywords: Fluoropiperidine, D-Glucosamine, Suarez reaction.