



UNIVERSITÉ ABOUBAKER BELKAID TLEMCEM

Faculté des Sciences

Département de Chimie

Thèse présentée

pour l'obtention du grade de

DOCTORAT LMD

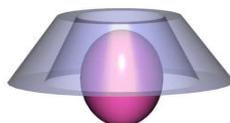
Spécialité

CHIMIE BIO-ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

Présentée par

M^{me} SLIMANI née KENICHE Assia

**SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES AZIRIDINES-
CYCLODEXTRINE**



SYNTHESE ET APPLICATIONS D'AZIRIDINES A POTENTIEL BIOLOGIQUE

Commission d'examen :

Pr. B.Tabti	Président	Université Aboubakr Belkaid Tlemcen
Pr. F.Djedaïni Pilard	Examinatrice	Université de Picardie Jules Verne France
Pr. S.Hacini	Examineur	Université d'Oran Es-Sénia
Pr. B.Mostefa Kara	Examineur	Université Aboubakr Belkaid Tlemcen
Pr. J.Kajima Mulengi	Directeur de thèse	Université Aboubakr Belkaid Tlemcen

الحمد لله وكفى والصلاة والسلام على خير خلقه الذين اصطفى وعلى آله وصحبه ومن سار
على هجهم وأقتنى .

أبداء أولى كلماتي بالشكر والثناء لله ﷻ على توفيقى لإنجاز هذا البحث الذي أرجو أن يكون خالصاً
لوجهه الكريم

Dédicace

A mon mari Zakaria

A mon adorable maman et mon cher papa

A mon frère Abdou et mes sœurs Nassima, Imane et l'adorable wafaa.

A mon grand-père et ma grand-mère.

A mon Encadreur Pr. Joseph Kajima Mulengi.

*A tous mes professeurs du parcours de mon chemin d'étude depuis mon enfance à
aujourd'hui.*

Remerciements

Ce travail est arrivé à terme grâce aux efforts conjugués de plusieurs personnes auxquelles j'assure ma profonde reconnaissance.

Les mots de remerciements envers mon encadreur le Pr. Joseph Kajima Mulengi restent insuffisants pour exprimer toute l'aide scientifique et humaine qui m'a apporté dans la réalisation de ce travail, et pour les qualités de succès qui m'a inculqué, tels que persévérances dans la recherche, organisation dans le travail avec méthodologie et autodiscipline. Ce travail n'aurait pas pu être ce qu'il est sans sa compétence, son soutien scientifique, humain et sa disponibilité.

De plus, je remercie le corps professoral du département de chimie de l'université Aboubaker Belkaid Tlemcen, de m'avoir transmis tout ce bagage de connaissances.

Je remercie sincèrement Monsieur Tabti Boufeldja, professeur à l'université Aboubaker Belkaid Tlemcen, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Je remercie également Madame Djedaïni Pilard Florance, Directrice du Laboratoire des Glucides, et professeur à l'Université de Picardie Jules Verne (UPJV), Monsieur Hacini Salih, Professeur à l'Université d'Oran Es-Sénia et Monsieur Mostefa kara, professeur à l'université Aboubaker Belkaid Tlemcen, pour avoir accepté de faire partie de la Commission d'Examen.

Je remercie tout le personnel de mon laboratoire COSNA, et le laboratoire de Microbiologie, de l'université Aboubaker Belkaid Tlemcen, ou j'ai effectué les tests biologique sous la directions du Pr.Boujemeaa et Pr.Hassaine ainsi que leur doctorantes Samia et Nassima.

Je suis également infiniment reconnaissante à Monsieur Jesus Marria Azipura, Professeur à L'université Pays basque, San Sébastian, Espagne, de m'avoir accueilli dans son Centre de recherche José Maria Korta et de m'avoir encadré tout au long de mon stage. A travers nos nombreuses discussions scientifiques, il m'a fait partager ses grandes connaissances et son enthousiasme pour la recherche. Je le remercie pour son amitié, son aide et sa disponibilité.

Un grand merci au Dr José Miraneda, chercheur au Centre de recherche José Maria Korta, San sébastian, Espagne, pour sa participation à la correction de ce manuscrit pour ses conseils précieux, pour le temps qu'il m'a consacré pour l'étude RMN de mes complexes, et à nos discussions fructueuses.

J'adresse envers Madame Florence DJEDAÏNI-PILARD, Directrice du Laboratoire des Glucides à l'Université de Picardie Jules Verne (UPJV), ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et de m'avoir fait découvrir l'univers de des cyclodextrines. Je la remercie très chaleureusement pour la confiance, la disponibilité, ses grandes connaissances, ses conseils, son encadrement et son aide précieuse en chimie.

Mes plus sincères remerciements vont à Véronique Bonnet, Maître de Conférences à l'Université de Jules Vernes, pour son soutien depuis mon arrivée au laboratoire des glucides.

Une mémoire à l'âme de Frédéric Aubry, qui nous a quitté. Il été chercheur au Laboratoire des Glucides à l'Université de Picardie Jules Verne (UPJV), et il a participé à la réalisation de ce travail.

Un merci assez spéciale à mes très chères copines Mayalene , Zaira, NEREA , Elena, du « Centre de recherche José Maria Korta » avec qui j'ai partagé d'excellente journées, une ambiance quotidienne, et des discussions très fructueuses. Des souvenirs inoubliables, surtout le jour de mon anniverssaire . Merci du fond de mon cœur . Chaque jour passé en votre compagnie fut un réel plaisir.

*Je finirai par le plus important : **un énorme MERCI à ma famille** qui m'a toujours soutenue !*

Néanmoins, tout commence par notre apprentissage à la maison et c'est l'éthique de travail de mes parents qui m'a influencé à poursuivre mes études de science. Ils ont toujours cru en mon potentiel et ma confiance en a été amplifiée.

Maman et papa que vous trouviez à travers cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance et ma gratitude éternelle pour l'amour, le soutien indefectible et constant, et pour la confiance que vous m'avais accordés durant toutes ces longues années d'étude. J'espère en avoir été digne ; mille fois Merci.

Merci à ma grand-mère « Khadija » qui est pour moi ma deuxième maman et qui ma prodiguée tant de conseils et d'encouragements.

Merci à mon frère Abdou qui est toujours présent pour moi. Merci à notre biologiste Imane, ma sœur jumelle, ,Merci à notre Résidente Nassima , ma sœur et ma collègue de recherche, nos collaborations sont fructueuses , Merci à ma bien aimée , préférée et adorée Wafaa qui est une grande source d'inspiration pour moi.

*Un merci passionné au soleil de ma vie, mon mari « **Zakaria** », les mots restent infidèles pour exprimer mon remerciement envers toi, cette réussite de thèse est grâce à toi, grâce à ton amour, ton soutien inconditionnel, tes encouragements et ta patience. Ta présence permanente est une vraie richesse dans ma vie. Merci d'avoir surtout supporter mon stress permanent et mes nombreuses épreuves.*

*« **Cette réussite est un peu la mienne mais c'est surtout la tienne** »*

Merci à toute ma famille et à toute ma belle-famille, votre présence est une richesse inestimable.

Liste des abréviations

Ar : aryle
arom : aromatique
Az : Aziridine
CD : Cyclodextrine
COV : composés organiques volatils
COSY : homonuclear correlated spectroscopy
δ : déplacement chimique
DMAD : dicarboxylate de diméthyle acetylene
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dp : degré de persubstitution
ΔG : énergie libre
ee : excès énantiomérique
eq. : équivalent
ESI : Electro-Spray Ionisation
FT IR : Infra-rouge à transformée de Fourier
gal : Acide galique
GED : groupe électro donneur
glu : glucosamine
HMBC : heteronuclear multiple bond correlation
HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution
HSQC : heteronuclear single quantum correlation
Leu : leucine
MW : Micr waves (micro ondes)
NOESY : Nuclear Overhauser spectroscopy
Ns : Nosyl
TEA : triéthylamine
t_R : Temps de rétention
Try : tryptophane
TMS : tétraméthylsilane
Tyr : Tyrosine
p.TsOH : acide *para*-toluènesulfonique
ppm : partie par million
Phe : Phénylalanine
Val : valine
UV : Ultraviolet

Résumé

Notre travail de thèse a porté sur la synthèse de cyclodextrines, celle des aziridines et enfin sur l'inclusion de ces dernières dans la β -cyclodextrine. Avec cette inclusion, nous avons obtenu des complexes tout à fait originaux, que l'on ne rencontre nulle part dans la littérature. L'originalité de notre inclusion est qu'elle a été réalisée dans l'eau, milieu dans lequel les aziridines sont facilement hydrolysées en aminoalcools correspondants, et ce d'autant plus que la β -cyclodextrine catalyse cette ouverture. Les complexes formés sont essentiellement étudiés par RMN à haut champ.

D'autre part, les aziridines obtenues ont été soumises à une ouverture thermique suivie d'une cycloaddition dipolaire-1,3 avec comme dipolarophiles, un éthylénique, un carbonyle et une imine. L'identité des cycloadduits a été établie avec les méthodes classiques d'analyse.

Enfin, de nouvelles aziridines ont été synthétisées et soumises à une évaluation de leur activité biologique. Contrairement aux dérivés déjà obtenus au sein du laboratoire, les nouveaux composés ont montré une activité antibactérienne. Ceci enrichit la chimiothèque de notre structure de recherche et montre que l'activité biologique des aziridines peut être modulée par simple modification des substituants.

Mots clés: aziridine, β -cyclodextrine, cycloaddition, complexes d'inclusion, activité antibactérienne.

Abstract

Our work was mainly focused on the synthesis of new aziridines, modified β -cyclodextrin (β -CD), along with the achievement of novel inclusion complexes between aziridines and β -CD. The latter are not found anywhere in the literature and their structures were established by means of high resolution NMR studies.

The best of this work was that inclusion complexes were carried on in water as a solvent despite cyclodextrin catalytic activity on the hydrolysis of many compounds including aziridines. Besides, some among our aziridines were thermally opened and engaged into a 1,3-dipolar cycloaddition reaction with such dipolarophiles as an imine, a carbonyl and a vinylic derivative.

Finally, another new class of aziridines has been synthesised and submitted to biological assessment. They showed antibacterial activity by contrast with previously compounds synthesised in our laboratory. This allowed us provide the laboratory with novel products whose activity was modulated just by the nature of substituents beared by the aziridine moiety.

Keywords: aziridine, β -cyclodextrin, cycloaddition, inclusion complex, antibacterial activity.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
-----------------------------	---

Chapitre 1 : Présentation générale des cyclodextrines

A. Données bibliographiques

Introduction... ..	5
I. Généralités sur les cyclodextrines	6
I.1. Historique	6
I.2. Structure, obtention et caractéristiques et physico-chimiques	8
I.2.1. Structure des petites cyclodextrines	8
I.2.2. Obtention de l' α -, β -, γ -cyclodextrines	9
II. Complexes d'inclusion.....	18
II.1. Principe de formation du complexe d'inclusion.....	18
II.2. Structure, et stoechiométrie du complexe d'inclusion	22
II.3. Etude par RMN des complexes d'inclusion	23
II.4 Applications	30
II.5 Toxicité des cyclodextrines.....	35
Conclusion partielle.....	38

B. Synthèse des cyclodextrines modifiées

.....	Introduction	39
I. Synthèse d'une CD non méthylée, monomodifiée en position 6.....		39
I.1. Modification sélective d'un hydroxyle en position 6 sur une β -CD		39
I.2. Synthèse de l' amino-CD via l' azido.....		43
II. Synthèse d'une CD méthylée, monomodifiée en position 6.....		44
II.1. Méthylation de l' azido- β -CD		44
II.2. Synthèse de la 6-amino-6-désoxy-CD totalement méthylée		44
III. Synthèse de la β -CD-aziridine		45
III.1. Synthèse de la β -CD-aziridine avec l' acrylate d' éthyle.....		45

III.2. Synthèse de la β -CD-aziridine avec l'acrylamide	46
III.3. Synthèse de la β -CD-aziridine sous irradiation-micro-ondes	47
Conclusion partielle	48
Partie expérimentale	49

Chapitre 2 : Présentation générale des aziridines

A. Données bibliographiques

.....	Introduction	56
I. Généralités sur les aziridines.....		57
II. Les aziridines d'origine naturelle		59
III. Activité biologique des aziridines		60
IV. Méthodes de synthèse des aziridines.....		64
V. Aziridines et cyclodextrines..		67
V.1. Réactivité des cyclodextrines vis-à-vis des aziridines.....		68
V.2. Formation de complexe d'inclusion aziridine-cyclodextrine		71
Conclusion partielle		73

B. Synthèse des aziridines

.....	Introduction	74
I. Synthèse des aziridines		74
I.1. Synthèse du (<i>R</i>)-méthyl-2-benzyl-2-((2-nitrophényl)sulphonyl) aziridine - 2-carboxylate		75
I.2. Synthèse du (<i>S</i>)-2-méthyl-1-((2-nitrophényl)sulphonyl) aziridine.....		75
I.3. Synthèse d'autres molécules invitées.....		76
I.3.1. Méthode de Synthèse		76
I.3.2. Etude de la solubilité dans l'eau et la stabilité des aziridines type I,II.....		76
Conclusion partielle		81
Partie expérimentale.....		82

Chapitre 3 : Etude par RMN des complexes d'inclusion aziridine-CD

.....	Introduction	88
I. Etude par RMN du complexe d'inclusion aziridine- β -CD native.....		89
I.1. Complexe β -cyclodextrine-acide benzoïque		89
I.2. Complexe cyclodextrine-aziridine		104

I.2.1. Complexe (<i>R</i>)-Me-2-Bn-1-((2-NO ₂ Ph) SO ₂) Az-2-carbo-β-CD	105
I.2.2. Etude de la solubilité de l'aziridine en fonction de la concentration de la β-cyclodextrine	105
I.2.3. Complexe d'inclusion aziridine 1- β-CD (essai n°1)	107
I.2.4. Complexe d'inclusion aziridine 1- β-CD (essai n°2)	112
I.2.5. Complexe (<i>S</i>)-2-méthyl-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine-βCD	115
I.2.6. Complexe 2-isopropyl-2-méthyl-1-(-4-nitrophénylsulfonyl) aziridineβ - CD.....	123
I.2.7. Complexes (<i>S</i>)-2- <i>i</i> -Pr-1-((2-nitrophényl) sulfonyl) aziridine-β-CD.....	128
I.3. Influence de la chiralité sur la complexation de l'aziridine avec β-CD.....	140
I.3.1. Complexe (<i>R</i>)-2- <i>i</i> -Pr-1-((4-nitrobenzène)sulfonylaziridine-β-CD	141
I.3.2. Complexe (<i>R</i>)-2- <i>i</i> -Pr-1-((2-nitrobenzène)sulfonylaziridine-β-CD	146
II.3.2.7. Effet de chiralité aziridine/CD	156
II. Etude par RMN du complexe d'inclusion aziridine-6-amino-6-β-CD.....	158
II.1. Complexe (<i>R</i>)-Me-2-Bn-1-((2-NO ₂ Ph) SO ₂) Az 2-carboxylate β-CDNH ₂	165
Conclusion partielle.....	167
Partie expérimentale	167

Chapitre 4 : Autres aziridines et applications

A. Données bibliographiques

.....	Introduction	168
I. Généralités sur la cycloaddition 1,3-dipolaire		169
II. Les ylures d'azométhine		171
III. Génération de l'ylure d'azométhine à partir des aziridines		172
Conclusion partielle.....		180

B. Synthèse, cycloaddition et tests biologiques des aziridines

B.I. Synthèse d'autres aziridines

Introduction.....	181
I. Stratégies de synthèse des <i>N</i> -acyl-2-hydroxyméthylaziridines	181
II. Stratégie de synthèse des phosphonoaziridines.....	184

II.1. Stratégie de synthèse de la <i>N</i> -acyl-phosphonylaziridine.....	184
II.1.1. Synthèse du 2-bromopropionate de méthyle	184
II.1.2. Synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle.....	185
II.1.3. Synthèse de l'acide diéthylphosphonopropionique	186
II.1.4. Synthèse du <i>N</i> -acylazide	186
II.2. Stratégie de synthèse de phosphonoaziridines.....	187
III. Stratégie de synthèse des <i>N</i> -acyl-2-tosylméthylaziridines	197
IV. Stratégie de synthèse des <i>N</i> -acyl-2-iodométhylaziridines.....	201
V. Stratégie de synthèse des <i>N</i> -acyl-2-glycosylaziridines.....	203
Conclusion partielle	206
Partie expérimentale.....	207

B.II.Cycloaddition 1,3 dipolaire des aziridines :

I. Ouverture thermique des aziridines	243
I.1. Synthèse des pyrrolidines	243
I.2. Cycloaddition 1,3-dipolaire de la (<i>R</i>)-méthyl 2-benzyl-1-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine-2-carboxylate.....	243
I.3. Cycloaddition 1,3-dipolaire de la (<i>S</i>)-méthyl 1-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine	244
I.4. Cycloaddition 1,3-dipolaire de la 2-((<i>S</i>)-1-(2-(hydroxyméthyl) aziridin-1-yl) 1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)isoindoline-1,3-dione	246
I.4.3. Synthèse et analyse structurale de l'oxazolidine.....	247
I.4.4. Synthèse et analyse structurale de l'imidazolidine	248
I.4.5. Synthèse et analyse structurale de la pyrrolidine	250
Conclusion partielle	252
Partie expérimentale.....	253

B.III. Tests biologiques des aziridines

.....	Introduction
I. Test sur la croissance des bactéries	258
II. Impact de la substitution des aziridines sur l'activité antibactérienne	260
II.1. Impact du groupe phosphonate ou amino acide sur la fonction hydroxyle des aziridine 1a-d, 3 et 4 sur l'activité antibactérienne	260

II.2. Impact des groupes tosyle phénolique dans la structure des aziridine 5a-e, 6 et 7 sur l'activité antibactérienne	262
II.3. Impact du groupe iodure dans la structure des aziridine 8a-e, sur l'activité antibactérienne.....	264
II.3. Impact du groupe glucosyl dans la structure des aziridine 9a-e, sur l'activité antibactérienne.....	265
Conclusion partielle.....	267
Partie expérimentale	268
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	211

Introduction générale

Le concept et le terme de chimie supramoléculaire ont été introduits en 1978 par Jean-Marie Lehn¹ comme « *la chimie des assemblages moléculaires et de la liaison intermoléculaire* ». Ce domaine est né avec la fixation sélective de cations alcalins par des ligands macrocycliques et macropolycycliques. Au fil des années, la reconnaissance moléculaire² et la chimie «hôte-invité»³, puis les interactions et les processus intermoléculaires en général, sont venus enrichir ce nouveau domaine de la recherche chimique pour devenir la chimie supramoléculaire. Dans son ouvrage « *La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives* », J.M. Lehn fait un parallèle entre la chimie et le langage et écrit : « [...] *on peut dire que l'atome, la molécule, la supermolécule sont la lettre, le mot et la phrase du langage de la chimie* ». Par cette phrase, J.M. Lehn illustre le fait que la supermolécule (entité supramoléculaire possédant un nombre fini d'unités) est le prochain degré de complexité après la molécule⁴.

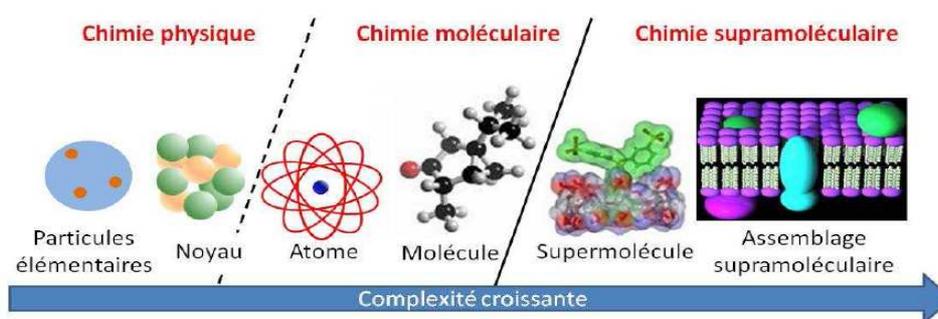


Figure 1: Répartition des domaines de la chimie en fonction du degré de complexité des structures.

La chimie supramoléculaire est un domaine d'une chimie relativement jeune. Elle est aujourd'hui en plein essor, à en juger par le nombre de publications parues ces dernières

¹ J.M.Lehn, *Pure Appl.Chem*, **1978**, 50, 871.

² J.-M.Lehn, *Struct.Bonding*, **1973**, 16, 1.

³ D.J.Cram, J.M.Cram, *Science*, **1978**, 50, 871.

⁴ J.M.Lehn, *La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives*, De Boeck Supérieur, **1997**, p.8.

années. Elle trouve des applications dans des domaines aussi divers et variés que la catalyse, la science des matériaux, la chimie verte, la médecine (encapsulation de médicament)⁵.

Parmi le vaste monde de la chimie supramoléculaire, nous nous sommes intéressés à l'étude des récepteurs supramoléculaires possédant une cavité, notamment les cyclodextrines, qui seront utilisées dans nos travaux comme molécules hôtes pour la formation de complexes d'inclusion.

1. Problématique

Comme cela a été montré dans plusieurs travaux, la présence du squelette d'une aziridine dans une molécule organique, qu'elle soit naturelle⁶ ou synthétique⁷, lui confère de multiples propriétés biologiques qui, à ce jour, sont largement exploitées dans la thérapie humaine, et principalement anti cancéreuse⁸. A ce titre, des composés originaux ont été déjà synthétisés dans notre laboratoire, qui ont présenté des propriétés antitumorales et immunomodulatrices⁹.

Afin d'empêcher l'activité thérapeutique des aziridines et de diminuer leur effet indésirable, l'élaboration de complexes d'inclusion à base d'aziridine et de cyclodextrine est un vrai challenge à réaliser, car le problème réside dans le fait que la cyclodextrine présente un effet catalytique vis-à-vis l'ouverture du cycle aziridine, d'autant plus que cette complexation s'effectue dans l'eau. De plus, la faible solubilité dans l'eau des aziridines contribue aussi à la faible activité thérapeutique de ces principes.

⁵ Julien Patrigeon, Elaboration de Ligands Bidentates Supramoléculaires Par Auto-Assemblage de Cyclodextrines Modifiées Et De Phosphines Hydrosolubles-Application A La Catalyse En Milieu Aqueux, **2010**, L'UNIVERSITÉ D'ARTOIS.

⁶ (a) S.Kinoshita, K.Uzu, K.Nakano, M.Shimizu, T.Takahashi, *J.Med.Chem.*, **1971**, *14*, 103; (b) T.Kuroda, K.Hisamura, I.Matsukuma, Y.Osawa, T.Sugaya, H.Nishikawa, M.Morimoto, T. Ashizawa, N.Nakamizo, Y.Otsuji, *J.Heterocycl.Chem.*, **1994**, *31*, 113; (c) N.Papaioannou, C.A.Evans, J.T.Blank, S.Miller, *J.Org.Lett.*, **2001**, *3*, 2879.

⁷ (a) F.Gerhart, W.Higgins, C.Tardif, J.Ducep, *J.Med.Chem.*, **1990**, *33*, 2157; (b) M.E. Tanner, S.Miao, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4073; (c) J.Wiley, I.Sons, *Biopolymers.Peptide.Science*, **1999**, *51*, 87.

⁸ M.Kasai, M.Kono, *Synlett*, **1992**, *14*, 778.

⁹ W. Medjahed, A. Tabet Zatla, J. Kajima Mulengi, F. Z. Baba Ahmed and H. Merzouk, *Tetrahedron.Lett.*, **2004**, *45*, 1211.

2. Objectif de la thèse

L'objectif de nos travaux consiste à élaborer un modèle de complexation d'un principe actif par un vecteur, notamment des aziridines de synthèse avec les cyclodextrines. En effet, les CDs naturelles et modifiées ont la propriété de solubiliser les principes actifs hydrophobes. L'organisme humain étant constitué à près de 80% d'eau, cela devrait faciliter le transport de ces principes actifs vers leurs récepteurs.

De ce fait en étudiant l'amélioration des propriétés physico-chimiques des aziridines, nous pourrions nous projeter vers l'avenir avec différents produits biologiquement actifs synthétisés ou isolés de sources naturelles au sein de notre laboratoire.

Compte tenu de l'intérêt biologique des substances comportant un squelette aziridine, lesquelles sont souvent dotées d'intéressantes activités thérapeutiques, nous avons conçu des peptidylaziridines et des phosphonoaziridines inédites. De plus, ce choix d'utiliser les aziridines comme synthons de complexation a été renforcé du fait qu'aucun travail de ce genre n'a été entrepris dans la littérature à ce jour.

D'autre part, ayant en main les aziridines, nous engagerons dans des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire, afin d'aboutir à des cycles à cinq chaînons. Ces derniers se retrouvent en effet dans plusieurs structures d'intérêt thérapeutique.

Concernant l'activité biologique, nos aziridines seront évaluées sur le plan de l'activité antibactérienne.

Le plan de cette thèse s'articule autour de quatre chapitres, dont chaque chapitre est divisé en deux parties A et B, dont la première regroupe une mise au point bibliographique, tandis que la deuxième comprend nos résultats.

Le chapitre 1, la première partie dresse la synthèse des recherches bibliographiques concernant les cyclodextrines, leurs propriétés et leurs domaines d'utilisation. Nous présentons également les techniques d'étude des complexes d'inclusion cyclodextrine-molécules invitées. Une deuxième partie traite de la synthèse d'une nouvelle famille de CDs mono-modifiées face primaire, conçues de façon à augmenter la solubilité de la β -CD native, tout en élaborant un nouveau dérivé CD portant le motif aziridine.

Le chapitre 2 présente les caractéristiques physico-chimiques des aziridines, ainsi que quelques exemples concernant leurs propriétés thérapeutiques et les différents procédés

de synthèse. Suivie d'une partie de synthèse d'une classe des aziridines pour une étude ultérieure de leur complexation avec les cyclodextrines.

Le chapitre **3** concernera le développement de nouveaux complexes d'inclusion aziridine- β -CD, et aziridine- β -CDNH₂; nous détaillons dans cette partie l'étude de ces complexes supramoléculaires en milieu aqueux par une étude RMN.

Enfin le chapitre **4** regroupe la synthèse d'autres aziridines et leur applications. On retrouvera dans une première partie, la synthèse d'une nouvelle classe d'aziridines: peptidylaziridines, phosphonoaziridines, tosylaziridines et glycosylaziridines. Une deuxième partie portera sur la conception de nouveaux hétérocycles à cinq chaînons à partir des aziridines. Enfin, la troisième partie expose les résultats des tests biologiques des aziridines.

La dernière section de chaque chapitre de ce manuscrit englobe les données expérimentales relatives aux différentes synthèses. Nous terminons ce manuscrit par une conclusion contenant les perspectives qui s'ouvrent pour la poursuite de notre recherche.

Chapitre 1 : Présentation générale des cyclodextrines

A. Données bibliographiques

Introduction

Les cyclodextrines (CDs), également connues sous le nom de cyclomaltose, cycloamyloses ou encore dextrines de Scharfing, sont des oligosaccharides cycliques constitués de six à plus de 100 unités α -D-glucopyranose¹⁰, provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon¹¹. Les trois cyclodextrines naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose en conformation chaise, reliées entre elles par des liaisons α -1,4. Elles sont dénommées respectivement α -, β - ou γ -cyclodextrines¹².

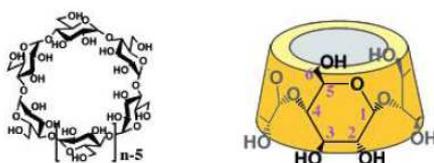


Figure 1.1: Structure générale des cyclodextrines: vue de haut et de face³.

Ces composés sont très utilisés pour leur capacité à complexer une très large gamme de molécules organiques¹³. Cette caractéristique est due à la structure spatiale remarquable de la cyclodextrine en tronc de cône, qui délimite une cavité en son centre. Cette cavité présente un environnement carboné apolaire, plutôt hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther), capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que l'extérieur du cône présente de nombreux groupements hydroxyle. La présence de tant de

¹⁰ (a) D.French, M.L.Wolfrom, R.S.Tipson (Eds.), *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York, USA, **1957**, 12, p.68; (b) S.D.Eastburn, B.Y.Tao, *Applications of modified cyclodextrins*, *Biotechnol Adv.*, **1994**, 12, 325.

¹¹ J.Szetjli, *Chem.Rev.*, **1998**, 98, 1743.

¹² A.Harada, *Acc.Chem.Res.*, **2001**, 34, 456.

¹³ (a) Y.Kawaguchi, A.Harada, *Org.Lett.*, **2000**, 2, 1353; (b) J.-M.Lehn, *Angew.Chem.Int.Ed.Eng.*, **1990**, 29, 1304; (c) J.-M.Lehn, *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, **1995**; (d) D.Philp, J.F.Stoddart, *Angew.Chem.Int.Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154; (e) A.Harada, *Acc.Chem.Res.*, **2001**, 34, 456; (f) K.A.Udachin, L.D.Wilson, J.A.Ripmeester, *J.Am. Chem.Soc.*, **2000**, 122, 12375; (g) C.Arthur, L.Karen, O.Lara, A.K.Yatsimirsky, A.V.Eliseev, *Org.Lett.*, **2000**, 2, 1741.

groupes hydroxyle à l'extérieur du cône permet aux cyclodextrines de bien se dissoudre dans l'eau¹⁴ ; cependant, cette solubilité varie fortement selon les dérivés ce qui, à ce jour, a permis une multitude d'applications industrielles¹⁵ basées sur les propriétés des complexes d'inclusion telles que la solubilisation¹⁶, la libération contrôlée des médicaments¹⁷, le transport sélectif des composés¹⁸, la réduction de la volatilité¹⁹...etc.

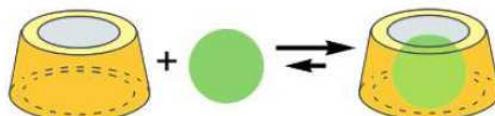


Figure 1.2: Processus de formation du complexe d'inclusion³.

I.Généralités sur les cyclodextrines

I.1.Historique

L'histoire des cyclodextrines (CDs) commence il y a plus d'un siècle et depuis, de nombreux chercheurs ont apporté leur contribution à l'étude de ces molécules. C'est à eux que nous devons la connaissance des différents aspects des CDs, notamment leur obtention, leurs structures et caractéristiques physicochimiques ainsi que leurs propriétés.

En 1891, Villiers rapporte l'obtention de 3 g d'une substance cristalline après digestion bactérienne de 1000 g d'amidon²⁰. Cette bioconversion est réalisée par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase), produite par différents bacilles dont *Bacillus macerans*. L'auteur détermine la composition de ce produit comme étant $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ et

¹⁴ W.C.E.Schofield, J.P.S.Badyal, *ACS Appl.Mater.Interfaces*, **2011**, 3, 2051.

¹⁵ A.Harada, R.Kobayashi, Y.Takashima, A.Hashidzume, H.Yamaguchi, *Nature.Chem*, **2011**, 3, 34.

¹⁶ (a) H.Schlenk, D.M.Sand, *J.Am.Chem.Soc*, **1961**, 83, 2312; (b) A.Cooper, M.A.Nutley, P.Camilleri, *Anal. Chem.* **1998**, 70, 5024; (c) F.Yhaya, J.Lim, Y.Kim, M.Liang, A.M.Gregory, H.M.Stenzel, *Macromolecules*, **2011**, 44, 8433.

¹⁷ (a) C.Park, H.Kim, S.Kim, C.Kim, *J.Am.Chem.Soc*, **2009**, 131, 16614; (b) J.Ding, W.Qin, *J.Am.Chem.Soc*, **2009**, 131, 14640.

¹⁸ (a) M.A.Spies, R.L.Schowen, *J.Am.Chem.Soc*, **2002**, 124, 14049; (b) B.Siegel, DEberlein, D.Rifkin, K.A.Davis, *J. Am.Chem.Soc*, **1979**, 101, 775.

¹⁹ (a) A.R.Hedges, *Chem.Rev*, **1998**, 98, 2035; (b) KUekama, F.Hirayama, T.Irie, *Chem.Rev*, **1998**, 98, 2045.

²⁰ A.Villiers, *Compt.Rendu*, **1891**, 112, 536.

lui donne le nom de « celluloline », car certaines de ses propriétés sont similaires à celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide et absence de propriétés réductrices). Il observe déjà deux formes cristallines différentes, probablement l' α -CD et la β -CD.

20 ans plus tard, Schardinger, isole la souche microbienne responsable de la formation de ces « cellulines », qu'il dénomme *Bacillus Macerans* et décrit le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides. C'est pour cela que dans les premières publications décrivant les cyclodextrines, elles sont nommées « dextrines de Shardingier ». Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines (appellation générale des produits de dégradation de l'amidon) à former des adduits particuliers avec les molécules de diiode. La distinction entre l' α -dextrine et la β -dextrine est due à la différence de coloration de leurs complexes avec l'iode. Le complexe à base de l' α -dextrine est gris-vert alors que celui formé par la β -dextrine est rouge-brun²¹.

Vers 1930, Pringsheim et collaborateurs, découvrent que ces dextrines cristallines ont une forte tendance à former des complexes avec divers composés organiques²².

C'est à la fin des années 1930 que la structure des CDs commence à être élucidée. En effet, c'est à cette époque que Freudenberg et collaborateurs arrivent à la conclusion que les « dextrines de Schardinger » sont composées d'unités maltose et qu'elles ne contiennent que des liaisons glycosidiques α -1,4²³. Ils décrivent le premier schéma d'isolation de fractions pures et homogènes et émettent l'hypothèse que ces dextrines cristallines ont une structure cyclique²⁴. En 1948, ils découvrent la γ -CD et en déterminent sa structure²⁵.

²¹ (a) F.Schardinger, W.Klin, *Wochsch*, **1904**, 17, 207; (b) F.Schardinger, *Zentralbl.Bakteriol.Parasitenk.Abt II*, **1905**, 14, 772; (c) F.Schardinger, *Zentralbl.Bakteriol.Parasitenk.Abt. II*, **1911**, 29, 188.

²² (a) H.Pringsheim, *A Comprehensive Survey Of Starch Chemistry*, Ed. Chemical.CatalogueCo, R. Walton, New York, **1928**, p.451; (b)H.Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides*, McGraw-Hill, New York, **1932**, p.225.

²³ (a) K.Freudenberg, W.Rapp, *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1936**, 69, 2041; (b) K.Freudenberg, H.Boppel, M.Meyer-Delius, *Natur.wissenschaften*, **1938**, 26, 123; (c) K.Freudenberg, M.Meyer-Delius, *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1938**, 71, 1596.

²⁴ K.Freudenberg, G.Blomquist, L.Ewald, K.Soff, *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1936**, 69, 1258.

²⁵ K.Freudenberg, F.Cramer, *Naturforsch*, **1948**, 3, 464.

En 1953, Freudenberg, Cramer et Plieninger déposent un brevet couvrant les aspects les plus importants des CDs dans la formulation pharmaceutique²⁶. Ils y démontrent que la complexation des principes actifs par les CDs permet la protection de substances facilement oxydables par l'oxygène de l'air, l'augmentation de la solubilité dans l'eau de composés peu solubles, la réduction des pertes de substances très volatiles, etc.

En 1957, French rapporte l'existence de CDs de dimensions plus importantes et publie la première revue sur les CDs²⁷. Il est à noter que, Sejtli²⁸, appelé aussi « godfather » des cyclodextrines, apporte une importante contribution dans ce domaine.

L'existence des cyclodextrines à plus de huit unités de glucose, appelées cyclodextrines à large cycle ou bien cyclodextrines géantes, a été décrite pour la première fois dans les années 1950. Leur purification difficile et les faibles rendements avec lesquels ils sont obtenus ont retardé leur caractérisation. Ce n'est que récemment qu'elles ont commencé à être étudiées de façon plus approfondie²⁹.

A partir de ce moment, on observe un regain d'intérêt dans l'étude des cyclodextrines, tant du point de vue de leur fabrication industrielle que de l'exploitation de leurs propriétés, de leurs modifications chimiques ou bien encore, de leurs domaines d'application.

I.2. Structure, obtention et caractéristiques physico-chimiques

I.2.1. Structure des petites Cyclodextrines

Les 3 types de cyclodextrines les plus courantes sont l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine, constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques³⁰.

²⁶ K.Freudenberg, F.Cramer, H.Plieninger, *Ger.Patent*, **1953**, 895,769 .

²⁷ D.French, *Adv.Carbohydr.Chem*, **1957**, 12, 189.

²⁸ J.Szejtli, *Chem.Rev.*, **1998**, 98, 1743.

²⁹ F.Ellouze, N.BenAmar, A.Deratani , *C.R.Chimie*, **2011**, 14, 969.

³⁰ (a) F.Hapiot, A.Ponchel, S.Tilloy, E.Monflier, *C.R.Chimie*, **2011**, 14, 149; (b) C.Lucas-Abellán, M.I.Fortea, J.A. Gabaldón, E.Núñez-Delicado, *Food Chemistry* , 2008, 111, 262.

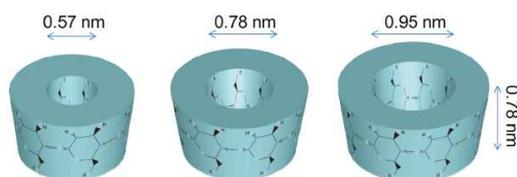


Figure 1.3: Structure tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles (α - β - et γ -CD de gauche à droite)³¹.

En raison des facteurs stériques et des tensions dans le cycle glucosidique, les CDs comportant moins de six unités glucopyranose ne peuvent pas exister. En revanche, les cyclodextrines avec 9, 10, 11, 12, ou 13 unités glucopyranose (δ -, ϵ -, ζ -, η -, ou θ -CD, respectivement) ont été décrites, tandis que la δ -CD a été bien caractérisée. Les CDs de plus grande taille, celles qui ont une conformation hélicoïdale, sont rapidement réduites par des enzymes en des produits de taille restreinte³².

1.2.2. Obtention de l' α -, β - et γ - Cyclodextrines

L'amidon est mis en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité du milieu. La cyclodextrine glucanotransférase (CGTase, 1,4- α -D-glucan:1,4- α -D-glucopyranosyltransférase, cyclizing, EC 2.4.1.19)³³ est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique³⁴. Les spires que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques³⁵. Les principales CDs ainsi obtenues sont l' α -CD, la β -CD et la γ -CD, constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucose.

³¹ F.Kayaci, T.Uyar, *J. Agric.Food.Chem.*, **2011**, 59, 11772.

³² (a) T.Loftsson, M.E.Brewster, *J.Pharm.Sci.*, **1996**, 85, 1017; (b) E.BilensoyI, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedecin*, John Wiley & Sons, **2011**, p.3.

³³ M.Paloheimo, D.Haglund, S.Aho, M.Korhola, *Appl.Microbiol.Biotechnol.*, **1992**, 36, 584.

³⁴ H.Leemhuis, R.M.Kelly, L.Dijkhuizen, *Appl.Microbiol.Biotechnol.*, **2010**, 85, 823.

³⁵ G.Crini, M.Morcellet, N.Morin, *L'actualité chimique*, **2001**, 247, 18.

Il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant avec elle un complexe insoluble. Ainsi, l'ajout de toluène entraîne la formation d'un complexe β -CD - toluène qui est immédiatement éliminé par filtration, ce qui permet d'orienter la réaction en faveur de la β -CD. De même, les proportions relatives des différentes CDs obtenues varient selon les microorganismes à l'origine de la CGTase utilisée. Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99%^{19a}.

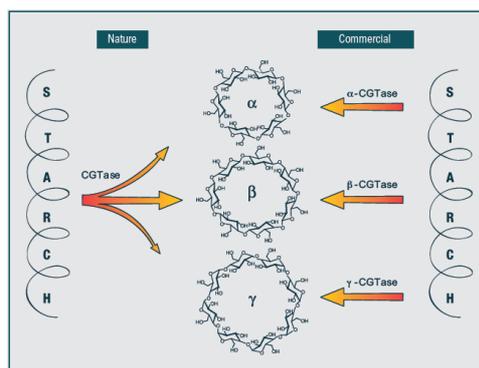


Figure 1.4: Représentation schématique de la production des cyclodextrines.

I.2.3 Caractéristiques physico-chimiques de l' α -, β - et γ - Cyclodextrines

Rappelons que ces macrocycles se présentent sous la forme d'un cône tronqué dont la surface externe est hydrophile et la surface interne hydrophobe. La nomenclature des cyclodextrines distingue une face primaire (la plus étroite) où l'on trouve les fonctions alcools primaires en position 6, et une face secondaire (la plus large) où l'on trouve les fonctions alcools secondaires en position 2 et 3³⁶.

³⁶ T.E.Beesley, R.P.W.Scott, C.Simpson, E.D.Katz, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons Ltd, 1998, p.120

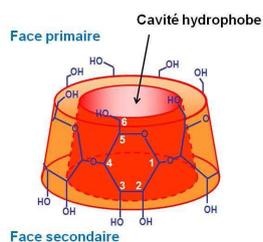


Figure 1.5: Représentation tridimensionnelle d'une β -cyclodextrine.

La cavité interne du cône est relativement apolaire, car tapissée de deux couronnes de groupes CH (protons **H-3** près de la face secondaire et protons **H-5** près de la face primaire), séparées par les oxygènes glucosidiques³⁷. On peut distinguer sur la figure 1.6 que tous les protons **H-3** et **H-5** des différentes unités glucose pointent vers l'intérieur de la cavité des CD, particularité importante pour l'étude par RMN des propriétés d'inclusion de ces molécules, comme cela sera explicité par la suite²².

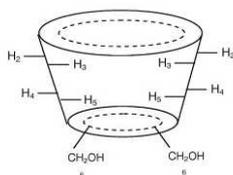


Figure 1.6: Représentation schématique de la cyclodextrine, avec ses protons³⁸.

Dans le tableau suivant sont répertoriées les principales caractéristiques de ces composés³⁹.

³⁷ I.Gomez-Orellana, D.Hallen, *Thermochim. Acta.* **1993**, 221, 183.

³⁸ C.Danel, N.Azaroual, C.Foulon, J-F.Goossens, G.Vermeersch, J-P.Bonte, C.Vaccher, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 975.

³⁹ E.M.Martin Del Valle, *Process Biochemistry*, **2004**, 39, 1033.

Tableau 1.1 : Caractéristiques des cyclodextrines les plus courantes

	α -cyclodextrine	β -cyclodextrine	γ -cyclodextrine
Nombre d'unités glycosidiques	6	7	8
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/L)	145	18.5	232
Diamètre de la cavité (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Hauteur du cône (Å)	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Diamètre extérieur (Å)	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427
Molécules formant des complexes d'inclusion avec la cyclodextrine.	Petites molécules hydrocarbures linéaires	Cycles benzéniques, adamantanes....	Polycycles aromatiques

La solubilité des cyclodextrines dans l'eau est relativement élevée, excepté pour la β -CD. Dans ce cas, une fonction hydroxyle portée par le C2 d'une unité glucopyranose peut former une liaison hydrogène avec la fonction hydroxyle portée par le C3 de l'unité voisine. Dans une β -CD, ces liaisons H forment une ceinture à la périphérie de la face secondaire, ce qui lui confère une certaine rigidité. Ceci explique aussi la moins bonne solubilité de cette cyclodextrine dans l'eau par rapport aux autres. En effet, dans l' α - et la γ -cyclodextrine, les liaisons hydrogène ne se font pas toutes sur la face secondaire. Il reste donc des fonctions hydroxyle libres pour interagir avec les molécules d'eau. Par conséquent, ces deux cyclodextrines sont moins rigides mais plus solubles dans l'eau⁴⁰.

⁴⁰ (a) R.Challa, A.Ahuja, J.Ali, R.K.Khar, *AAPS.Pharm.Sci.Tech*, **2005**, 6,329; (b) K.Cal, Centkowska, *Eur.J.Pharm.Biopharm*, **2008**, 68, 467.

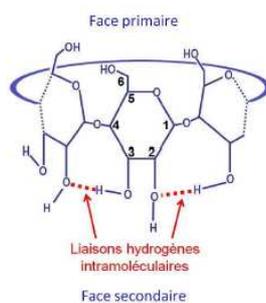


Figure 1.7: Liaison hydrogènes intramoléculaire d'une β -CD.

1.2.4. Structure des Cyclodextrines à large cycle

Les CDs à large cycle (CDs-LC), contenant plus de huit unités glucose ont été peu étudiées et les informations disponibles sur ces molécules sont limitées. Dans les années 1990, des études en relation avec leur synthèse et caractérisation ont démontré l'existence de CDs à plus de 100 unités glucose⁴¹. Ces CDs-LC sont produites soit à partir d'enzymes spécifiques⁴², soit dans des conditions particulières de température et de temps d'incubation⁴³. L'impossibilité de purification à l'échelle industrielle à ce jour reste la difficulté majeure qui empêche leur utilisation à grande échelle. Au niveau du laboratoire, la disponibilité croissante des CDs-LC a permis une caractérisation plus poussée de ces molécules, préalable nécessaire à leur utilisation dans de nombreuses applications.

Bien que de formes et de tailles très différentes des petites CDs, la capacité des cavités des CDs-LC à encapsuler des molécules dans des complexes hôte-invité a été démontrée^{44,45}. En particulier, une étude a montré qu'un mélange de CDs-LC ayant un degré de polymérisation (DP : nombre de motif glucose) de 22 à 45 peut être utilisé comme macromolécule chaperonne artificielle pour le repliement de protéines dénaturées (première application importante des CD-LC)⁴⁶.

⁴¹ K.Koizumi, H.Sanbe, Y.Kubota, Y.Terada, T.Takaha, *J.Chromatogr.A*, **1999**, 852, 407.

⁴² T.Takaha, M.Yanase, H.Takata, S.Okada, S.M.Smith, *J.Biol Chem*, **1996**, 271, 2902.

⁴³ Q.Qi, X.She, T.Endo, W.Zimmermann, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 799.

⁴⁴ K.L.Larsen, T.Endo, H.Ueda, W.Zimmermann, *Carbohydr.Res*, **1998**, 309, 153.

⁴⁵ H.Akasaka, T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, S.Kobayash, *Chem.Pharm.Bull*, **2000**, 48,1986.

⁴⁶ S.Machida, S.Ogawa, S.Xiaohua, T.Takaha, K.Fujii, K.Hayashi, *FEBS Lett*, **2000**, 486, 131.

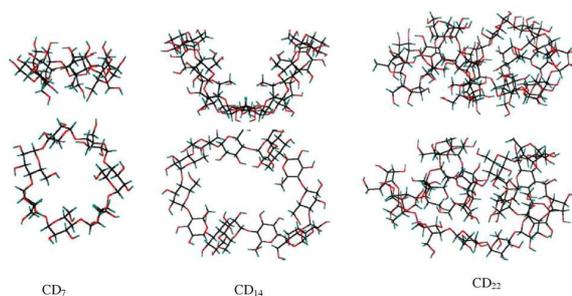


Figure 1.8 :Structure de la CD7, CD14 et CD22²⁰.

Leurs structures uniques, différentes de celles de l' α -, β - et γ -cyclodextrines suggèrent que ces nouvelles molécules hôtes peuvent élargir le domaine d'applications de ces composés.

I.2.5. Production des cyclodextrines à large cycle

La production de CDs-LC en quantité appréciable est une étape cruciale à l'utilisation de ces composés. La première étape du procédé de synthèse des CDs est la liquéfaction de l'amidon par élévation de la température⁴⁷ ou par utilisation d'une enzyme hydrolytique⁴⁸. L'enzyme CGTase est ensuite ajoutée à la solution obtenue. Cette enzyme, par l'intermédiaire de deux groupements catalytiques (un groupement acido-basique Glu 257 et un autre nucléophile Asp 229), déclenche la réaction de transglycosylation intramoléculaire, responsable de la formation des CD⁴⁹.

⁴⁷ J.Szejtli, *Chem.Rev.*, **1998**, 98, 1743.

⁴⁸ N.Szerman, I.Schroh, A.Rossi, A.M.Rosso, N.Krymkiewicz, S.A.Ferrarotti, *Bio.Technol.*, **2007**, 98, 2886.

⁴⁹ J.C.M.Uitdehaag, K.H.Kalk, B.A.Van der Veen, L.Dijkhuizen, B.W.Dijkstra, *J.Biol.Chem.*, **1999**, 274, 4868.

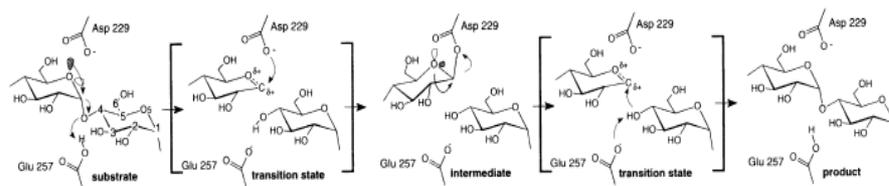


Figure 1.9: Mécanisme de réaction de l'enzyme CGTase à la formation des CDs⁵⁰.

En réalité, quatre réactions différentes de transglycosylation peuvent avoir lieu : (A) cyclisation, (B) allongement de chaîne par couplage, (C) dismutation par transglycosylation intermoléculaire et (D) un transfert de site actif par hydrolyse³¹.

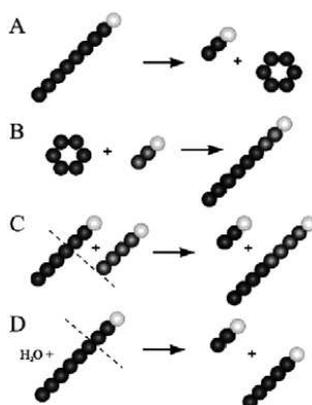


Figure 1.10: Schéma des réactions catalysées par transglycosylation CGTase⁵¹.

Toutes ces réactions influent sur la quantité et la distribution de la taille finale des CDs produites. Plusieurs travaux ont étudié la production des CDs-LC par des CGTases obtenues à partir de différents isolats bactériens. Il a été montré que les CDs-LC sont essentiellement produites aux premiers stades de la réaction. Lorsque le temps d'incubation

⁵⁰ J.Uitdehaag, B.A.Veen, L.Dijkhuizen, B.W.Dijkstra, Catalytic mechanism and product specificity of cyclodextrin glycosyltransferase, a prototypical transglycosylase from the alpha-amylase family, Elsevier, **2002**, *30*, pp.295.

⁵¹ B.A.Veen, G.J.Alebeek, J.C.Uitdehaag, B.W.Dijkstra, L.Dijkhuizen, *Eur.J.Biochem*, **2000**, *267*, 658.

est prolongé, elles sont converties en CD6-CD8. La CGTase obtenue de la souche de *Bacillus alcalophilus* produit majoritairement, après 1h d'incubation, des CDs-LC qui se convertissent ensuite en un mélange de CD6 à CD8. Dans le cas de la CGTase issue de la *Bacillus macerans*, la conversion de ces CDs-LC en CDs à petits cycles est beaucoup plus lente.

Enfin la CGTase de *Bacillus stearothermophilus* produit majoritairement, dès le début de la réaction, un mélange de CD6 à CD8. Des CGTases issues d'autres souches ont été également testées sur l'amylose. Ces CGTases se comportent différemment avec une production de CDs-LC qui augmente avec le temps. Récemment, la même équipe a travaillé sur la synthèse des CD contenant plus de huit unités glucose avec la CGTase de *B. macerans*. Ils ont montré que la température et le temps d'incubation de la réaction pouvaient être optimisés pour obtenir des rendements satisfaisants en CDs-LC. A 40 °C, la production de CDs-LC atteint un rendement maximal de 35 % au bout de 2h d'incubation. Au-delà de ce temps, les CDs-LC se convertissent progressivement en CD6-CD8 pour disparaître complètement après 20h de réaction.

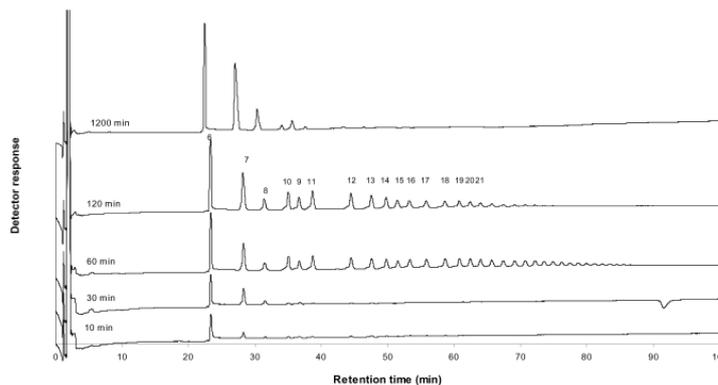


Figure 1.11: Analyse par HPLC des CDs synthétisées après 10, 30, 60, 120, 1200 min par CGTase de la *B.macerans* à 40°C, Les chiffres indiquent le degré de polymérisation de CD identifiée.

En revanche, à 60 °C, la conversion de l'amylose initial en CDs-LC atteint un rendement maximal de 50 % après 2h d'incubation et au-delà de ce temps, le rendement reste pratiquement constant. Les auteurs ont pu expliquer l'influence de ces paramètres par la

compétition entre les deux réactions de transglycosylation de cyclisation et d'ouverture de cycle⁵².

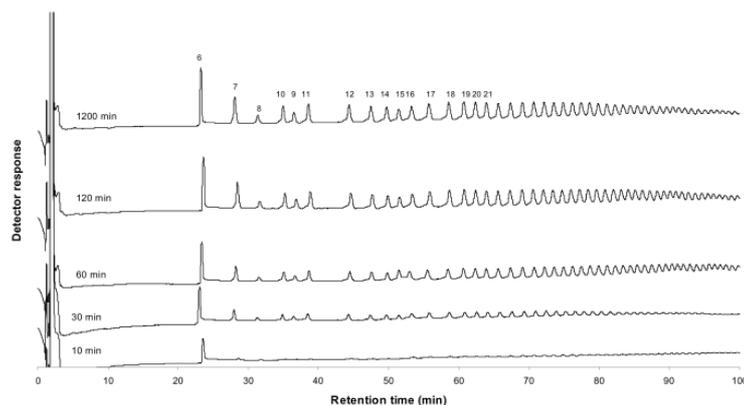


Figure 1.12: Analyse par HPEAC des CDs synthétisées après 10, 30, 60, 120, 1200 min par CGTase de la *B.macerans* à 60°C, Les chiffres indiquent le degré de polymérisation de CD identifiée.

Les méthodes chromatographiques sont souvent les plus efficaces pour séparer et isoler des composés dans un mélange complexe : c'est ce qui a été appliqué avec succès dans le cas des CD-LC⁵³. Taira et al.⁵⁴ ont purifié les CD36, CD37, CD38 et CD39 par plusieurs étapes chromatographiques en utilisant des colonnes octadecylsilyl-silica gel (ODS) et amino (NH₂). Cette technique reste onéreuse et nécessite plusieurs étapes de purification.

1.2.6. Caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines à large cycle

La solubilité des CDs-LC est plus élevée que celles des petites cyclodextrines, à l'exception de CD9, CD10, CD14 et CD26. Ceci est la conséquence de la grande flexibilité

⁵² F.Ellouze, N.Ben Amar, A.Deratani, *C.R.Chimie*, **2011**, *14*, 967.

⁵³ (a) I.Miyazawa, H.Ueda, H.Nagase, T.Endo, S.Kobayashi, T.Nagai, *Eur.J.Pharm.Sci*, 1995, *3*, 153; (b) T.Endo, H.Ueda, S.Kobayashi, T.Nagai, *Carbohydr.Res*, 1995, 269, 369; (c) H.Ueda, T.Endo, H.Nagase, S.Kobayashi, T.Nagai, *J.Inclusion.Phenom*, **1996**, *25*, 17; (d) T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, S.Kobayashi, T.Nagai, *Chem.Pharm.Bull*, **1997**, *45*, 532; (e) T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, A.Shigihara, S.Kobayashi, T.Nagai, *Chem.Pharm.Bull*, **1997**, *45*, 1856; (f) T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, A.Shigihara, S.Kobayashi, T.Nagai, *Chem.Pharm.Bull*, **1998**, *46*, 1840; (g) S.Kitamura, H.Isuda, J.Shimada, T.Takada, T.Takaha, S.Okada, M.Mimura, K.Kajiwara, *Carbohydr.Res*, **1997**, *304*, 303; (H) K.Gessler, I.Uson, T.Takaha, N.Krauss, S.M.Smith, S.Okada, P.Natl, *Acad.Sci.USA*, 1999, *96*, 4246.

⁵⁴ H.Taira, H.Nagase, T.Endo, H.Ueda, *J.Inclusion.Phenom*, **2006**, *56*, 23.

de leur structure, découlant des liaisons hydrogènes intra et intermoléculaires. Les propriétés physico-chimiques de quelques CDs-LC sont répertoriées dans le (Tableau 1.2)⁵⁵.

Tableau 1.2 : Caractéristiques des CDs-LC.

Cyclodextrines	Nombre d'unité glucose	Solubilité (g/L ⁻¹)	Tension de surface ^[a] (mNm ⁻¹)	Pouvoir rotatoire [α] _D ²⁵	Demi-vie d'ouverture ^[b] (h)
CD9	9	8.19	72	+187,5	4,2
CD10	10	2.82	72	+204,9	3,2
CD11	11	150	72	+200,8	3,4
CD12	12	150	72	+197,3	3,7
CD13	13	150	72	198,1	3,7
CD14	14	2.30	73	+199,7	3,6
CD15	15	120	73	+203,9	2,9
CD16	16	120	73	+204,2	2,5
CD17	17	120	72	+201,0	2,5
CD18	18	100	73	+204,2	3,0
CD19	19	100	73	+201,0	3,4
CD20	20	100	73	+199,7	3,4
CD21	21	100	73	+205,3	3,2
CD22	22	100	73	+197,7	2,6
CD23	23	100	73	+196,6	2,7
CD24	24	100	73	+196,0	2,6
CD25	25	100	73	+190,8	2,8
CD26	26	22.4	73	+201,4	2,9
CD27	27	125	72	+189,4	2,8
CD28	28	125	72	+191,2	2,6
CD29	29	125	72	+190,2	2,5

^[a]Observé à 25 °C. ^[b] dans HCL 1M, à 50°C.

II.Complexes d'inclusion

II.1. Principe de formation du complexe d'inclusion

Le principe d'inclusion d'un invité dans la cavité moléculaire de la cyclodextrine est basé sur le gain énergétique réalisé par le système hôte-invité lors du processus. En effet, en solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire de la cyclodextrine est occupée par des

⁵⁵ K.Koizumi, H.Sanbe, Y.Kubota, Y.Terada, T.Takaha, *J.Chromatogr*, **1999**, 22, 374.

molécules d'eau qui engendrent des interactions énergétiques défavorables de type polaire/apolaire⁵⁶.

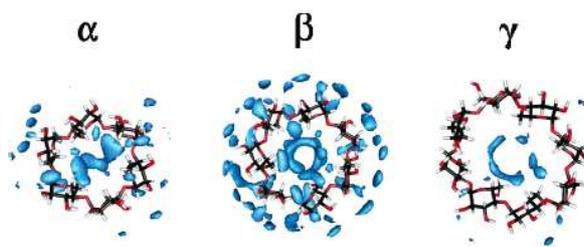


Figure 1.13: Densités de probabilité de présence des molécules d'eau au voisinage des cyclodextrines⁵⁷.

Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une “molécule invitée” appropriée, moins polaire que l'eau⁵⁸.

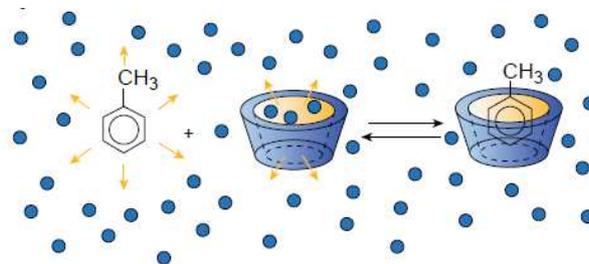


Figure 1.14 : exemple de formation du complexe d'inclusion⁵⁹.

La complexation n'est pas permanente, l'association et la dissociation du complexe formé entre la cyclodextrine et l'invité sont alors gouvernées par l'équilibre thermodynamique⁶⁰ suivant, dans le cas d'une complexation entre une molécule de cyclodextrine et une molécule invitée⁶¹.

⁵⁶ (a) S.Muñoz-Botella, B.del Castillo, M.A.Martyn, *Ars.Pharm*, **1995**, 36, 187; (b) T.Loftsson, M.E.Brewster, *J.Pharm.Sci*, **1996**, 85, 1017.

⁵⁷ K.J.Naidoo, J.Chen, J.L.M.Jansson, G.Wildmalm, A.Maliak, *J.Phys.Chem B*, **2004**, 108, 4236.

⁵⁸ R.Yang, J-B.Chen, X-Y.Dai, R.Huang, C-F.Xiao, Z-Y.Gao, B.Yang, L-J.Yang, S-J.Yan, H-B.Zhang, C.Qing, J.Lin, *Carb.Polymers*, **2012**, 89, 89.

⁵⁹ E.Bilensoyl, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedecin*, John Wiley & Sons, **2011**, p.25.

⁶⁰ G.Schmid, *Trends Biotechnol*, **1989**, 7, 244.

⁶¹ H.Connors, *Chem Rev*, **1997**, 97, 1325.



$$K_{1/1} = \frac{[CD \cdot I]}{[CD][I]} \dots\dots(1)$$

où

- CD représente la molécule hôte soit la cyclodextrine,
- I la molécule invitée
- et $K_{1/1}$ est la constante de stabilité du complexe pour un rapport entre la cyclodextrine et la molécule invitée de 1 pour 1⁶².

Les interactions qui stabilisent le complexe sont principalement les forces hydrophobes. Aucune interaction covalente n'intervient lors de la complexation^{63,64}. Ainsi, plusieurs forces intermoléculaires coexistent simultanément afin de favoriser et de préserver la stabilité du complexe. L'importance relative de chacune des forces dépend de la nature de la molécule invitée et du solvant. Les plus importantes de ces forces intermoléculaires assurant la stabilité du système hôte-invité sont les interactions de van der Waals⁶⁵.

II.2. Structure et stoechiométrie du complexe d'inclusion

Les CDs peuvent ainsi inclure partiellement ou en totalité un composé invité, ce qui donne alors lieu à la formation de complexes comportant éventuellement plusieurs molécules de CDs ou de molécules invitées⁶⁶. Pour chaque molécule invitée, la stoechiométrie, la stabilité, et la structure du complexe peuvent dépendre du type de la CD. De plus, un facteur important qui régularise la complémentarité est la taille des cavités de la CD. De nombreux exemples de complexes CD-invité, avec divers arrangements structuraux, se trouvent ainsi décrits dans la littérature⁶⁷.

⁶² H.Connors, *J.Pharm.Sci*, **1995**, 84, 843.

⁶³ E.Schneiderman , A.M.Stalcup, *J.Chromatogr.B*, **2000**, 745, 83.

⁶⁴ K.Surendra, N.S.Krishnaveni, R.Sridhar, K. Rama Rao, *J.Org.Chem*, **2006**, 71, 5819.

⁶⁵ L.Liu, Q-X.Guo, *J.Chem.Inf.Comput.Sci*, **1999**, 39, 133.

⁶⁶ W.An , H.Zhang , L.Sun, A.Hao, J.Hao, F.Xin, *Carbohydrate Research*, **2010**, 345, 914.

⁶⁷ A.Douhal, Chemical, physical and biological aspects of confined systems, *Cyclodextrine Materials* , Phtochemistry Photophysics and photobiology , Elsevier, **2006**, p.5

Les complexes d'inclusion les plus fréquents sont de type 1:1. C'est-à-dire qu'à une molécule de cyclodextrine correspond une molécule invitée incluse entièrement ou partiellement⁶⁸. Si une molécule est trop volumineuse pour s'infiltrer entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité, laissée libre, peut à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine. Dans ce cas, on aboutit à la formation d'un complexe de type 2 :1⁶⁹. Il existe aussi des complexes de type 1 :1 :1 , 1 :1 :2⁷⁰, 2 :2⁷¹, 3 :1⁷², et 3 :2⁷³. Il est également possible que ce soit une même molécule de cyclodextrine qui interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1 :2⁷⁴ ou 1:3⁷⁵.

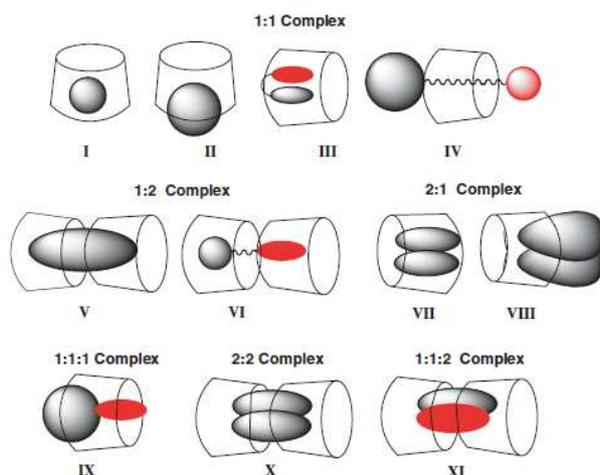


Figure 1.15: Représentation schématique des différents types de complexes d'inclusion de cyclodextrine.

⁶⁸ M.Kodaka, *J.Phys.Chem.A*, **1998**, 102, 8101.

⁶⁹ M.Kikuchi, Y.Uemura, F.Hirayama, M.Otagiri, K.Uekama, *J.Incl.Phenom*, **1984**, 2, 623.

⁷⁰ (a) A.Ueno, K.Takahashi, T.Osa, *J.Chem.Soc.Chem.Comm*, **1980**, 2, 921; (b) H.Ikeda, Y.Iidaka, A.Ueno, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1625; (c) R.S.Murphy, T.C.Barros, B.Mayer, G.Marconi, C.Bohne, *Langmuir*, **2000**, 16, 8780; (d) T.C.Barros, K.Stefaniak, J.F.Holzwarth, C.Bohne, *J.Phys.Chem.A*, **1998**, 102, 5639; (e) J.H.LaRose, T.C.Werner, *Appl.Spec.*, **2000**, 54, 284; (f) G.Pistolis, A.Malliaris, *J.Phys.Chem.B*, **2004**, 108, 2846; (g) A.S.M.Dyck, U.Kisiel, C.Bohne, *J.Phys.Chem.B*, **2003**, 107, 11652.

⁷¹ R.L.Schiller, S.F.Lincoln, J.H.Coates, *J.Chem.Soc.Faraday Trans*, **1987**, 83, 3237.

⁷² F.M.Andersen, H.Bundgaard, *Arch.Pharm.Chem*, **1983**, 11, 7.

⁷³ D.D.Chow, A.H.Karara, *Int.J.Pharm*, **1986**, 28, 95.

⁷⁴ L.E.Briggner, F.Tempest, I.Wadso, *Thermochim.Acta*, **1986**, 109, 103.

⁷⁵ K.Kano, S.Hashimoto, T.Ogawa, *J.Incl.Phenom*, **1984**, 2, 737.

Les molécules invitées peuvent aussi s'inclure par la face secondaire, tout dépend de leur nature. Les dérivés de CD avec un groupe pendent approprié (ex : o-dansyle)⁷⁶, peuvent subir une auto-inclusion formant ainsi des complexes intramoléculaires ou bien intermoléculaires (figure 1.16)⁷⁷.

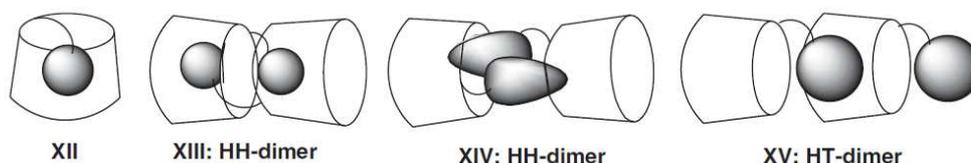


Figure 1.16: Représentation schématique des différents types de complexes d'auto-inclusion⁷⁸.

II.3. Etude des complexes d'inclusions

La première étape dans l'étude des propriétés physico-chimiques d'un complexe d'inclusion est la détermination de sa stœchiométrie. Après cela, il faut évaluer la constante d'association qui reflète la force d'interaction entre les deux espèces moléculaires (molécule invitée-molécule cage). Un certain nombre d'études physico-chimiques décrites dans la littérature pour déterminer cette constante reposent sur les techniques suivantes : RMN, spectroscopie UV-visible, électrophorèse capillaire, potentiométrie, fluorimétrie, solubilité,...etc. La dernière étape, qui consiste à élucider la géométrie du complexe, n'est possible que par RMN⁷⁹.

⁷⁶ H.F.M.Nelissen, F.Venema, R.M.Uittenbogaard, M.C.Feiters, R.J.M.Nolte, *J.Chem.Soc, Perkin Trans*, **1997**,2 , 2045.

⁷⁷ (a) J.W.Park, H.E.Song, S.Y.Lee, *J.Phys.Chem.B*, **2002**, 106, 5177; (b) T.Fujimoto, A.Nakamura, Y.Inoue, Y.Sakata, T.Kaneda, *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42, 7987; (c) J.W.Park, N.H.Choi, J.H.Kim, *J.Phys.Chem*, **1996**, 100, 769; (d) J.W.Park, S.Y.Lee, H.J.Song, K.K.Park, *J.Org.Chem*, **2005**, 70, 9505.

⁷⁸ A.Douhal, Chemical, physical and biological aspects of confined systems, Cyclodextrine Materials , Photochemistry Photophysics and photobiology, Elsevier **2006**, p.15.

⁷⁹ (a) M.V.Rekharsky, Y.Inoue, Cyclodextrins and their complexes. Chemistry analytical methods and applications, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp.199; (b) A.Ejchart, W.Kozminski, NMR of cyclodextrins and their complexes : Cyclodextrins and their complexes.Chemistry analytical methods and applications, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 231.

II.3.1. Etude par RMN des complexes d'inclusion

II.3.1.1. Détermination de la stoechiométrie

La détermination de la stoechiométrie du complexe est réalisée avec des expériences de titration, appelées méthode des variations continues ou **méthode de Job**⁸⁰. Cette technique est basée sur l'évolution d'une variable physico-chimique (ex : déplacement chimique, coefficient de diffusion, absorbance..etc) au cours d'une titration. Cette méthode regroupe deux conditions : la concentration initiale des solutions mères utilisées est identique et le mélange des deux solutions est à volume constant. Dans la figure 1.17, nous représentons quelques courbes qui correspondent aux différentes stoechiométries possibles du complexe d'inclusion.

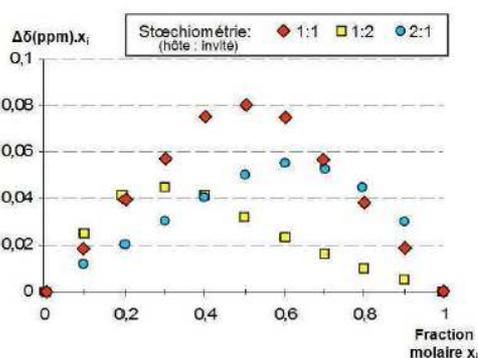
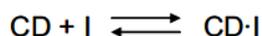


Figure 1.17: Diagrammes de Job obtenus selon la stoechiométrie du complexe.

II.3.2. Détermination de la constante d'association

Pour un complexe de stoechiométrie 1:1, l'équation de la réaction s'écrit :



Il existe plusieurs méthodes pour la détermination de la constante d'association, que nous citons ci après.

⁸⁰ P.Job, *Compt.Rend.Acad.Sci.Paris*, **1925**, 180, 928.

II.3.2.1.Méthode graphiques pour la détermination de Ka

Les méthodes graphiques (ou de linéarisation) sont conçues pour générer une relation linéaire entre δ_{obs} et Ka, de sorte que les données de RMN peuvent être traitées graphiquement. Les équations qui décrivent l'isotherme de stœchiométrie 1:1 sont celles de la forme rectangulaire hyperbole, et il existe trois méthodes graphiques pour leur solution⁸¹.

1. Méthode de Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh):

Une des approches la plus commune est la méthode développée par Benesi-Hildebrand^{82,83}, dont l'origine est à trouver dans une expérience de spectroscopie optique consacrée à l'étude de l'association de l'iode avec des hydrocarbures aromatiques. La caractéristique-clé de cette méthode, est que la concentration de la molécule organique hydrophobe est généralement maintenue constante, alors que celle de la cyclodextrine varie dans un intervalle donné de concentrations. Au cours de la titration, la variable observable est en général le déplacement chimique des protons de la molécule "invitée". Cette approche permet de déterminer graphiquement Ka à condition que l'espèce non observée soit en large excès (d'au moins un facteur 10) par rapport à l'espèce observée. Dans ces conditions, on établit la relation^{91,84} qui correspond à l'équation d'une droite de type :

$$1/\Delta\delta = 1/(Ka \Delta\delta_{\text{max}} [C]_0) + 1/\Delta\delta_{\text{max}} \dots \dots \dots (2)$$

Avec : $\Delta\delta = (\delta I - \delta_{\text{obs}})$, et $\Delta\delta_{\text{max}} = (\delta I - \delta_{\text{CI}})$

La pente et l'ordonnée à l'origine des droites obtenues en portant $1/\Delta\delta$ en ordonnée en fonction de $1/[C]_t$ en abscisse permettent d'atteindre les deux paramètres recherchés, $\Delta\delta_{\text{CI}}$ et Ka. Toutefois, cette méthode reste restrictive quant aux conditions expérimentales. Seule l'exploitation des déplacements des protons présentant de larges variations lors du processus d'inclusion est retenue, la méthode devenant très imprécise pour de faibles variations de

⁸¹ K.A.Connors, Binding Constants, Wiley: New York, **1987**, p.123.

⁸² H.A.Benesi, J.H.Hildebrand, *J.Am.Chem.Soc.*, **1949**, 71, 2703.

⁸³ M.W.Hanna, A.L.Ashbaugh, *J.Phys.Chem.*, **1964**, 68, 811.

⁸⁴ R.Mathur, E.D.Becker, R.B.Bradley, N.C.Li, *J.Phys.Chem.*, **1963**, 67, 2190.

déplacements chimiques. De plus, la méthode de Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) n'est valable que pour des constantes d'association faibles et pour une gamme de concentrations en cyclodextrine très restreinte.

En effet, lorsque la valeur de la constante d'association devient importante, la pente de la droite diminue fortement et par voie de conséquence, la précision de la détermination de la constante d'association⁸⁵. Enfin, cette méthode implique que les valeurs des déplacements chimiques de la molécule invitée soient connues à l'état libre (ceci nécessite que la molécule sous sa forme libre soit suffisamment soluble dans l'eau pour permettre l'enregistrement d'un spectre RMN). Enfin, il est à préciser que cette méthode n'est valable que pour une stoechiométrie de 1:1.

2. Méthode de Scatchard (Foster-Fyfe)

Foster et Fyfe^{86,87} ont proposé l'équation correspondante à la courbe x-réciproque, plus communément appelé courbe de Scatchard⁸⁸:

$$\Delta\delta/[C]_0 = -K_a \Delta\delta + K_a \Delta\delta_{\max} \dots \dots \dots (3)$$

Dans ce procédé, le graphe qui représente $\Delta\delta / [C]_0$ en fonction de $\Delta\delta$ est une droite ; la pente est égale à la constante d'association $-k_a$, et l'ordonnée à l'origine est $\Delta\delta_{\max}$. Contrairement à la méthode de Benesi-Hildebrand, la présente méthode requiert des concentrations de solutions infiniment diluées, d'autant que K_a ne dépend pas de l'extrapolation⁹³.

3. Méthode de Scott

Les études RMN pour déterminer la constante d'association s'effectue le plus souvent à partir des déplacements chimiques. En effet, l'obtention de ce paramètre à partir d'un spectre RMN proton à une dimension est rapide et précise. Dans le cas complexe, où

⁸⁵ L.Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151.

⁸⁶ R.Foster, C.A.Fyfe, *Trans.Faraday.Soc.*, **1965**, 61, 1626.

⁸⁷ R.Foster, C.A.Fyfe, *J. Chem.Soc., Chem.Comm.* **1965**, 52, 642.

⁸⁸ G.Scatchard, *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, **1949**, 51, 660.

l'on peut suivre les déplacements chimiques des différents protons, et où ces variations sont importantes, la représentation graphique avec la courbe de Scott est la plus utilisée⁸⁹.

$$\frac{[CD]_f}{\Delta\delta_{obs}} = \frac{[CD]_f}{\Delta\delta_c} + \frac{1}{K_a \cdot \Delta\delta_c} \dots(4)$$

4. Rose-Drago

Il existe une autre approche graphique pour la mesure de Ka, c'est la méthode de Rose-Drago⁹⁰, qui est une solution graphique à l'équation reliant Ka et $\Delta\delta$. L'origine de cette méthode est la spectroscopie UV-Visible, alors que Wachter et Fried⁹¹ traitent de la version de RMN pour les complexes 1:1.

$$(\Delta\delta_{max} - \Delta\delta)Ka = \Delta\delta\Delta\delta_{max} / (\Delta\delta_{max} [C]_0 + \Delta\delta[C]_0) \dots(5)$$

Un autre paramètre RMN peut être utilisé pour déterminer Ka, c'est le temps de relaxation longitudinale (T_1). Mais cette méthode présente certains inconvénients du point de vue expérimental, parce qu'il faut dégazer le tube RMN avant la détermination de T_1 . En effet, la présence du dioxygène dans le milieu affecte le temps de relaxation. De plus, si le temps de relaxation est très faible, on ne peut pas l'utiliser pour déterminer Ka du complexe d'inclusion (cas des polymères de cyclodextrines)⁹².

Le coefficient de diffusion (D), déterminé à partir de la séquence RMN DOSY⁹³, est un paramètre utilisé pour évaluer Ka du complexe, en se basant sur la différence entre les

⁸⁹ R.L.Scott, *Rec.Trav.Chim.Pays-Bas*, **1956**, 75, 787.

⁹⁰ N.J.Rose, R.S.Drago, *J.Am.Chem.Soc.*, **1959**, 81, 6138.

⁹¹ H.N.Wachter, V.Fried, *J.Chem.Ed.*, **1974**, 51, 798.

⁹² (a) J.P.Behr, J.M.Lehn, *J.Am.Chem.Soc.*, **1976**, 98, 1743; (b) Y.Inoue, F.-H.Kuan, R.Chu-ÃjoÃ, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, **1987**, 60, 2539; (c) W.M.Mock, N.-Y.Shih, *J.Am.Chem.Soc.*, **1989**, 111, 2697; (d) G.Hilmersson, R.Rebek, *J.Magn.Reson.Chem.*, **1998**, 36,663.

⁹³ (a) K.F.Morris, C.S.Johnson, *J.Am.Chem.Soc.*, **1992**, 114, 3139; (b) K.F.Morris, C.S.Johnson, *J.Am.Chem.Soc.*, **1993**, 115, 4291.

coefficients de diffusion des molécules liées et non liées⁹⁴. Dans le cas des cyclodextrines et des molécules invitées, cette différence n'est pas aussi importante⁹⁵.

II.3.2.2.Méthode itérative pour la détermination de Ka

Une autre approche plus générale, permettant de s'affranchir de toutes ces contraintes, consiste à utiliser les données expérimentales ($\Delta\delta_{\text{obs}}$) acquises pour déterminer la stœchiométrie avec la méthode des variations continues, et à les traiter mathématiquement⁹⁶.

Les données expérimentales sont traitées mathématiquement à l'aide d'une méthode itérative afin d'accéder aux valeurs calculées des deux inconnues K_a et $\Delta\delta_c$ ⁹⁷. Un programme permet d'effectuer cette opération dans le cas de complexes de stœchiométrie 1:1, utilisant comme « input » les déplacements chimiques de chacun des protons des deux molécules formant le complexe et les concentrations des deux espèces.

A la fin, il est à préciser que même pour les complexes hétéro-ligands de stœchiométrie 1:1 :1 , 1:2 :1 et autres, des modèles mathématiques ont été développés pour la détermination de leur constante de stabilité⁹⁸.

II.3.2.3.Mesure de solubilité (diagramme de solubilité)

Suite à la formation du complexe d'inclusion, les propriétés physico-chimiques de la molécule invitée changent considérablement. La plus importante est l'augmentation de la solubilité des molécules peu hydrosolubles⁹⁹. L'une des approches la plus utilisée pour

⁹⁴ K.Deaton, E.Feyen, H.Nkulabi, K.Morris, *Magn.Reson.Chem*, **2001**, 39, 276.

⁹⁵ (a) R.Wimmer, F.L.Aachmann, K.L.Larsen, S.B.Petersen, *Carb.Rese*, **2002**, 337, 841; (b) M.Lin, D.A. Jayawickrama, R.A.Rose, J.A.Delviscio, C.K.Larive, *Anal.Chimi.Acta*, **1995**, 307, 449; (c) K.S.Cameron, L.Fedling, *Magn.Reson.Chem*, **2002**, 40, 106;(d) R.Wimmer, F.L.Aachmann, K.L.Larsen, S.B.Petersen, *Carbohydr. Res*, **2002**, 337, 841.

⁹⁶ L.Fielding, S.C.McKellar, A.J. Florence, *Magn.Reson.Chem*, **2011**, 49, 405.

⁹⁷ D.Salvatierra, C.Jaime, A.Virgili, F.SaÂnchez-Ferrando, *J.Org.Chem*, **1996**, 61, 9578.

⁹⁸ (a) A.S.Khachatryan, A.V.Vashchuk, V.L.Mironov, V.T.Panyushkin, *Russ.J.Coord.Chem*, **1996**, 22, 218; (b) F.Chu, S.Flatt, E.V.Anslyn, *J.Am.Chem Soc*, **1994**, 116, 419; (c) F.Diederich, D.Griebel, *J.Am.Chem.Soc*, **1984**, 106, 8037; (d) F.Diederich, K.Dick, D.Griebel, *J.Am.Chem.Soc*, **1986**, 108, 2273; (e) D.A.Stauffer, R.E.Barrans, D.A.Dougherty, *J.Org.Chem*, **1990**, 55, 2762.

⁹⁹ M.A.Hussain, R.C.Diluccio, M.B.Maurin, *J.Pharm.Sci*, **1993**, 82, 77.

déterminer K_a est la méthode décrite par Higuchi and Connors¹⁰⁰ et qui consiste en l'étude de la solubilité.

Les diagrammes de solubilité ou isothermes de solubilité sont réalisés en plaçant un excès de substance en présence de solutions aqueuses de cyclodextrines de concentrations croissantes, à une température donnée. Après un temps d'agitation nécessaire pour atteindre l'équilibre de la complexation (de plusieurs heures à plusieurs jours), on détermine la quantité de substance solubilisée par une méthode de dosage appropriée. Le protocole expérimental donne la détermination de la solubilité apparente (S_i) de la molécule incluse en fonction de la concentration molaire totale de la cyclodextrine. Higuchi et Connors¹²¹ ont établi un classement des différents types de diagrammes caractérisant les interactions substrat-ligand, auxquelles peuvent être assimilées les interactions cyclodextrine-molécule invitée. Cela est représenté sur la figure 1.18¹⁰¹.

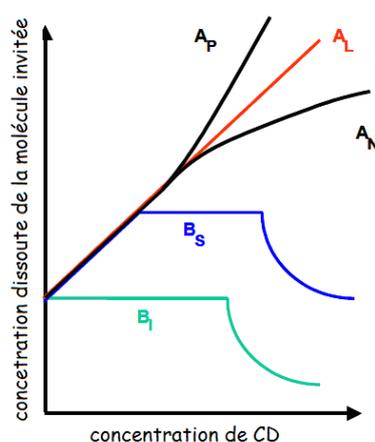


Figure 1.18: Phases de solubilité et classification des complexes selon Higuchi et Connors. Avec S la solubilité intrinsèque du substrat en absence de cyclodextrine¹⁰².

¹⁰⁰ T.Higuchi, K.A.Connors, *Adv.Anal.Chem.Instrum*, **1965**, 4, 117.

¹⁰¹ (a) N.S.Ranipise, N.S.Kulkarni, P.D.Mair, A.N.Ranade, *Pharmaceutical Development and Technology*, **2010**, 15, 64; (b) M.Cagno, P.Stein, N.Basnet, M.Brandl, A.Bauer-Brandl, *J.Pharm.Biomedical.Analysis*, **2011**, 55, 446; (c) L.S.Koester, S.S.Guterres, M.Le Roch, V.L.Eifler-Lima, J.A.Zuanazzi, V.L.Bassani, *Drug. Development. Industrial.Pharmacy*, **2001**, 27, 533.

¹⁰² T.Loftsson, M.Másson, M.E.Brewster, *J.Pharm.Sci*, **2004**, 93, 1091.

En analysant le diagramme de phase de solubilité, on distingue deux grandes catégories, les types A et B. Les courbes de type A sont données à titre indicatif pour la formation de complexes d'inclusion soluble ; en revanche, celles de type B sont évocatrices de la formation de complexes d'inclusion de faible solubilité.

Le type ABS désigne des complexes de solubilité limitée et la courbe Bi-courbe est indicatrice de complexes insolubles : le complexe est tellement insoluble que l'augmentation initiale de solubilité ne peut être détectée¹⁰³.

Il est à préciser que pour le type ABS, la courbe se divise en trois parties ; la première suit le profil AL qui correspond à une variation linéaire de St en fonction de la [CD]_t. Cela veut dire que la solubilité augmente avec l'augmentation de la [CD]. Cette partie est suivie par un plateau où St est constante, puis une troisième partie dans laquelle St diminue et l'addition de la CD entraîne la formation d'un précipité.

Quant aux courbes A, elles sont subdivisées en sous-types : AL (augmentation linéaire de la solubilité du substrat en fonction de la concentration de cyclodextrine). Le profil AL est généralement attribué à un complexe de stoechiométrie 1:1. Un diagramme de type AP (isotherme déviant positivement) traduit la formation simultanée de complexes de stoechiométries différentes (1:1 à l'origine, puis 1:2 ou 1:3, ...). Un profil AN (isothermes déviant négativement)¹⁰⁴, peut être difficile à interpréter. La chute de solubilité par rapport au profil linéaire peut être liée à des modifications de la solubilité du complexe, de la constante diélectrique du milieu ou à l'association de molécules de cyclodextrines entre elles¹⁰⁵.

On ne peut déterminer la constante d'association du complexe par cette méthode que si la courbe est linéaire¹⁰⁶.

$$S_t = S_0 + \frac{K_a S_0 [CD]_t}{1 + K_a S_0} \dots (6)$$

¹⁰³ (a) T.Loftsson, S.B.Vogensen, M.E.Brewster, F.Konradsdottir, *J.Pharmaceutical.Sciences*, **2007**, 96, 2532; (b) T.Loftsson, D.Duchêne, *Inter..J. Pharmaceutics*, **2007**, 329, 1.

¹⁰⁴ E.M.Martin Del Valle, *Process.Biochemistry*, **2004**, 39, 1033.

¹⁰⁵ T.Loftsson, P.Jarho, M.Másson, T.Järvinen, *ExpertOpinion.Drug.Delivery*, **2005**, 2, 335.

¹⁰⁶ G.Piel, S.Moutard, B.Perly, S.Hassonville, P.Bertholet, V.Barillaro, M.Piette, L.Delattre, B.Evrard, *J.Durg Del.Sci.Tech*, **2004**, 14, 87.

Si on trace S_t en fonction de $[CD]_t$, on obtient une droite de pente $K_a S_0 / (1 + K_a S_0)$ et d'ordonnée à l'origine S_0 (figure 1.19) :

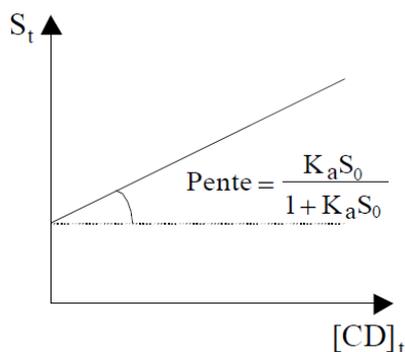


Figure 1.19: Courbe de la solubilité S_t en fonction de la $[CD]$.

II.3.4. Détermination de la structure tridimensionnelle des complexes.

Les expériences RMN 2D (ou 1D sélectif) permettant de mettre en évidence les interactions dipolaires entre les deux molécules; hôte et invitée, pour la détermination de la structure tridimensionnelle des complexes¹⁰⁷. La séquence ROESY¹⁰⁸ reste la méthode la plus efficace pour l'étude structurale des complexes.

II.4. Applications

C'est cette propriété remarquable qu'ont les CDs de complexer en milieu aqueux un panel important de molécules hôtes qui fait que l'on trouve dans la littérature de nombreux domaines d'application dans la formulation de composés actifs¹⁰⁹.

¹⁰⁷ (a) G.Xia, H.Zheng, T.Shilong, H.Yulong, Z.Chaozhen, *Carbohydrate.Polymers*, **2012**, 89, 208; (b) Ali, S.Mashhood, K.Shania, C.Gregory, *Magn.Reson.Chem*, **2012**, 50, 299.

¹⁰⁸ J.R.Cruz, B.A.Becker, K.F.Morris, C.K.Larive, *Magn.Reson.Chem*, **2008**, 46, 838.

¹⁰⁹ (a) W.Chen, X.Liu, P.Dai, Y.Chen, Z.Jiang, *Advanced.Materials.Research*, **2012**, 484, 1898; (b) W.Chen, P.Dai, Y.Chen, D.Chen, Z.Jiang, *Advanced Materials Research*, **2012**, 471, 2777; (c) Z.C.Chao, W.X.Min, L.Shu Rui, S.Cheng Jia, H.Xin Lai, *Scien.China:Technological.Sciences*, **2012**, 55, 1556; (d) Z.Thomas, D.Jennifer, K.Sandra, *Intern.J.Pharmaceutics*, **2012**, 430, 176.

II.4.1. Catalyse

La catalyse supramoléculaire s'inspire de deux domaines bien distincts : la catalyse enzymatique et la catalyse moléculaire. Les cyclodextrines constituent des structures qui facilitent la rencontre entre un substrat et un catalyseur. Ces systèmes imitent le fonctionnement des enzymes en plaçant un site de fixation proche d'un site catalytique¹¹⁰.

Les travaux de Breslow et Overman¹¹¹ en 1970 sont à l'origine de cette branche de la catalyse supramoléculaire. Le greffage sur la face secondaire d'une α -cyclodextrine d'un complexe métallique capable de catalyser la désacétylation de l'acétate de *p*-nitrophényle permet, pour la première fois, de placer un centre catalytique près d'un site de fixation du substrat (la cavité hydrophobe de la cyclodextrine). Les résultats obtenus montrent une augmentation de l'activité quand le substrat est capable de s'inclure dans cette cavité. Quelques années plus tard, Bender et coll¹¹². étudient l'hydrolyse de l'acétate de *m*-*tert*-butylphényle en présence d'acide 1-(carboxyméthyl)benzimidazole et d' α -cyclodextrine. Ils montrent aussi l'importance de la reconnaissance du substrat par la cyclodextrine dans le processus catalytique.



Figure 1.20: Cyclodextrine synthétisée par Berslow.

¹¹⁰ (a) E.A.Karakhanov, A.L.Maximov, *Current.Org.Chem*, **2010**, *14*, 1284; (b) E.Monflier, *Current.Org.Chem*, **2010**, *14*, 1265; (c) V.Kumar, V.Reddy, R.Sridhar, B.Srinivas, M.Narender, K.Rama, *J.Org.Chem*, **2008**, *73*, 1646; (d) L.Leclercq, H.Bricout, S.Tilloy, E.Monflier, *J.Colloid.Interface.Science*, **2007**, *307*, 481; (e) L.Marinescu, M.Molbach, C.Rousseau, B.Mikael, *J.Am.Chem.Society*, **2005**, *127*, 17578.

¹¹¹ R.Breslow, L.E.Overman, *J.Am.Chem.Soc.* **1970**, *92*, 1075.

¹¹² M.Komiyama, E.J.Breaux, M.L.Bender, *Bioorg.Chem.* **1977**, *6*, 127.

En 2000, Kim et coll.¹¹³ ont utilisé une série de β -cyclodextrines fonctionnalisées par différents polyazamacrocycles. Le complexe au zinc de ces cyclodextrines imite les carboxypeptidases, avec la cavité hydrophobe des cyclodextrines jouant le rôle de site de fixation pour le résidu aromatique de l'acétate de *p*-nitrophényle et le centre métallique Zn(II) jouant le rôle de site actif. La géométrie du complexe permet au groupe acétate de se placer à proximité d'une molécule d'eau fixée sur le métal.

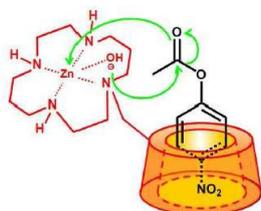


Figure 1.21: Structure du complexe binaire formé par une β -cyclodextrine modifiée et l'acétate de *p*-nitrophényle.

II.4.2. Analyse

En chromatographie, les cyclodextrines sont utilisées intensivement dans les séparations en raison de leur capacité à distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les stéréoisomères¹¹⁴. Cette propriété en fait des agents parmi les plus utiles pour une large gamme de séparations. Elles sont utilisées en tant que ligands chimiquement collés ou fixés sur la phase stationnaire ou dans la phase mobile¹¹⁵. Les séparations chirales sont un des domaines les plus importants de l'application de CDs et leur dérivés¹¹⁶.

II.4.3. Environnement

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans les sciences environnementales en termes de solubilisation des contaminants organiques et métalliques,

¹¹³ D.H.Kim, S.S.Lee, *Bioorg.Med.Chem.*, **2000**, 8, 647.

¹¹⁴ S.H.Hun, *Biomed.Chromatography*, **1997**, 11, 259.

¹¹⁵ E.T.Beasley, P.W. Raymond, P.Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, **1998**, p.253.

¹¹⁶ X.Lu, Y.Chen, *J.Chromatography A*, **2002**, 955, 133.

de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère et la formulation des pesticides^{117,118}.

II.4.4. Alimentation

Les cyclodextrines peuvent notamment être utilisées pour l'encapsulation des arômes. Ces composés volatils peuvent être encapsulés dans le but de limiter leur dégradation ou les pertes durant les étapes de fabrication et de stockage (protection contre l'oxydation, la lumière, la chaleur)¹¹⁹. L'utilisation de complexes d'inclusion cyclodextrines-arômes peut aussi permettre d'utiliser les arômes en moindre quantité¹²⁰. On peut également les utiliser pour enlever ou masquer des composés conférant une odeur ou un goût désagréable^{121,122}.

II.4.5. Cosmétologie

Les CDs ont été largement utilisées récemment dans l'encapsulation moléculaire des agents cosmétiques actifs. Elles apparaissent aujourd'hui dans de nombreuses formulations de produits cosmétiques, y compris les crèmes, lotions, shampooings, dentifrices, et parfums¹²³. Les principaux objectifs et avantages de l'utilisation de CDs dans la formulation des produits cosmétiques peuvent être résumés comme suit¹²⁴ :

- amélioration de la stabilité physique et chimique des molécules hôtes.
- augmentation ou diminution de l'absorption cutanée de plusieurs composés.
- augmentation ou diminution des irritations de la peau.

¹¹⁷ C.Vu, J.Fan, *ShuichuliJishu*, **1998**, 24, 67.

¹¹⁸ M.Kamiya, K.Kameyama, S.Ishiwata, *Chemosphere*, **2001**, 42, 251.

¹¹⁹ J.Szejtli, *Pure.Appl.Chem*, **2004**, 76, 1825.

¹²⁰ G.Astray, C.Gonzalez-Barreiro, J.C.Mejuto, R.Simal-Ga ndara, *J.Food Hydrocolloids*, **2009**, 23, 1631.

¹²¹ H-S.Kwak, J.E.Lee, Y.Hyuk Chang, *Intern.J.Food.Science.Technology*, **2011**, 46, 1323.

¹²² L.Szente, J.Jozsef, *Trends.Food.Science.Technology*, **2004**, 15, 137.

¹²³ (a) U.Citernesi, M.Sciacchitano, *Cosmet. Toiletries*, **1995**, 110, 53; (b) H.J.Buschmann, E.Schollmeyer, *Int.J. Cosmet.Sci*, **2002**, 53, 185.

¹²⁴ (a) D.Duchêne, D.Wouessidjewe, Dermal use of cyclodextrins and derivatives. In: Duchêne, M., Ed., *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*. Editions de Santé, Paris, **1991**, pp.449; (b) D.Duchêne, D.Wouessidjewe, M.C.Poelman, Cyclodextrins in cosmetics. In: *Novel Cosmetic Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, **1991**, pp. 275.

- réduction ou élimination des odeurs corporelles indésirables.
- matériaux à libération prolongée pour parfums cosmétiques.
- création ou augmentation de la stabilisation des émulsions et les suspensions.
- inhibition de la formation de mousse avec des agents tensioactifs.
- masquage ou réduction du goût et des odeurs indésirables.
- prévention des interactions entre les composés dans une formulation.
- réduction de l'hygroscopicité.

Utilisation cosmétique de CD vides : la CD non complexée peut elle-même être utilisée en tant qu'agent actif dans les formulations cosmétiques.

L'absorption de composés gras¹²⁵ : les CDs sont également utilisées dans des produits plus propres, destinés à absorber les composés gras ainsi que le sébum, permettant ainsi de traiter l'acné¹²⁶.

II.4.6. Domaine Pharmaceutique

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes pour la formulation de médicaments¹²⁷. Les principales applications de ces excipients résident dans leur capacité à solubiliser des substances actives peu solubles¹²⁸ en milieu aqueux et à améliorer potentiellement la biodisponibilité de molécules hydrophobes¹²⁹. Elles permettent parfois d'augmenter la stabilité, de diminuer la perception du mauvais goût, voire les effets indésirables de certains principes actifs¹³⁰. De nombreux complexes à base de cyclodextrines ont été étudiés en solution ou à l'état solide¹³¹ pour être délivrés par différentes voies d'administration¹³².

¹²⁵ P.Montasier, D.Duchêne, M.C.Poelman, *Int J.Pharm*, **1997**, 153, 199.

¹²⁶(a) T.Saeki, T.Morifuji, *Japanese.patent*, **1996**,151, 317; (b) H.Matsuda, K.Ito, *Japanese.patent*, **1991** ,287, 512.

¹²⁷ T.Loftsson, M.E.Brewster, M.Masson, *Am.J.Drug.Deliv*, **2004**, 2, 261.

¹²⁸ T.Yamakawa, S.Nishimura, *J.Control.Rel*, **2003**, 86, 101.

¹²⁹ T.Loftsson, H.Fridriksdottir, T.K.Gudmundsdottir, *Int.J.Pharm*, **1996**, 127, 293.

¹³⁰ T.Loftsson, D.Duchêne, *Intern.J.Pharmaceutics*, **2007**, 329, 1.

¹³¹ (a) M.E.Davis, M.E.Brewster, *Nature.Rev.Drug.Discovery*, **2004**, 3, 1023; (b) G.Bettinetti, F.Melani, P.Mura, R.Monnanni, F.Giordano, *J.Pharm.Sci*, **1991**, 80, 1162; (c) A.Ganza-Gonzalez, J.L.Vila-Jato, S.Anguiano-Igea, F.J.Otero-Espinar, J.Blanco-Mendez, *Int.J.Pharmaceut*, **1994**, 106, 179; (d) M.E.Amato, F.Djedaini-Pilard, B.Perly, G.Scarlata, *J.Chem.Soc.Perkin Trans*, **1992**, 2, 2065; (e) M.E.Amato, G.C.Pappalardo, B.Perly, *Magn.Reson.Chem*.

II.5. Toxicité des cyclodextrines

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique. Le caractère hémolytique des cyclodextrines est bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration. Elles provoquent l'hémolyse en complexant et en relarguant le cholestérol des membranes cellulaires. En effet, à la première étape, la CD induit des changements morphologiques dans les érythrocytes suivis de l'hémolyse.

II.5. 1. Interaction avec les membranes biologiques.

Le modèle des changements morphologiques dans les érythrocytes induite par les CDs peut fournir des informations cruciales en ce qui concerne leur cytotoxicité. Deux types de changements morphologiques sont bien connus: des formations stomatocyte et échinocyte. La figure 1.22 montre le mécanisme proposé et décrit des changements morphologiques dans les érythrocytes provoqués par des CDs méthylées¹³³.

Pour mieux comprendre le mécanisme par lequel les CDs induisent les changements morphologiques différentiels, il convient de tenir compte du fait que les CDs interagissent avec les radeaux lipidiques différentes, en fonction de la taille de la cavité des CDs¹³⁴. Les modifications morphologiques induites par DM- α -CD- peuvent être dues à l'extraction des sphingolipides des radeaux lipidiques des membranes érythrocytaires riches en sphingolipides, tandis que ceux induits par M- β -CD et DM- β -CD proviendraient de l'extraction du cholestérol et des protéines à partir des radeaux lipidiques des membranes érythrocytaires.

1993, 31, 455; (f) M.E.Amato, K.B.Lipkowitz, G.M.Lombardo, G.C.Pappalardo, *Magn.Reson.Chem*, **1998**, 36, 693; (g) N.Nesnas, J.Lou, R.Breslow, *Biorg.Med.Chem.Lett*, **2000**, 10, 1931; (h) E.Estrada, I.Perdomo-Lopez, J.J.Torres-Labandeira, *J.Org.Chem*, **2000**, 65, 8510. (i) C.M.Fernades, R.A.Carvalho, S.P.Costa, F.J.B.Veiga, *Euro.J. Pharma. Sci*, **2003**, 18, 285; (j) J.R.Cruz, B.A.Becker, K.F.Morris, C.K.Larive, *Magn.Reson.Chem*, **2008**, 46, 838; (k) S.M. Ali, S.K.Upadhyay, *Magn.Reson.Chem*, **2008**, 46, 676.

¹³² T.Loftsson, D.Hreinsdottir, M.Masson, *Int.J.Pharm*, **2005**, 302, 18.

¹³³ (a) K.Motoyama, H.Arima, H.Toyodome, T.Irie, F.Hirayama, K.Uekama, *Eur.J.Pharm. ci*, **2006**, 29, 111; (b) K.Motoyama, H.Toyodome, R.Onodera, T.Irie, F.Hirayama, K.Uekama, H.Arima, *Biol.Pharm.Bull*, **2009**, 32, 700.

¹³⁴ S.Ohkubo, N.Nakahata, *Yakugaku Zasshi*, **2007**, 127, 27.

Cette hypothèse peut être étayée par les conclusions suivantes ; Fauvelle et al¹³⁵. ont indiqué que l'interaction de CD avec le lipide constituant des membranes érythrocytaires est un facteur déterminant de l'hémolyse induite par ces oligosaccharides cycliques, et l' α -CD possède la plus forte affinité avec le phosphatidylinositol de la membranaire lipidique. En outre, nous avons signalé qu'il existe une corrélation positive entre l'activité hémolytique de plusieurs CD et leur capacité à solubiliser le cholestérol, qui agit en tant que rigidificateur principal dans la bicouche lipidique¹³⁶.

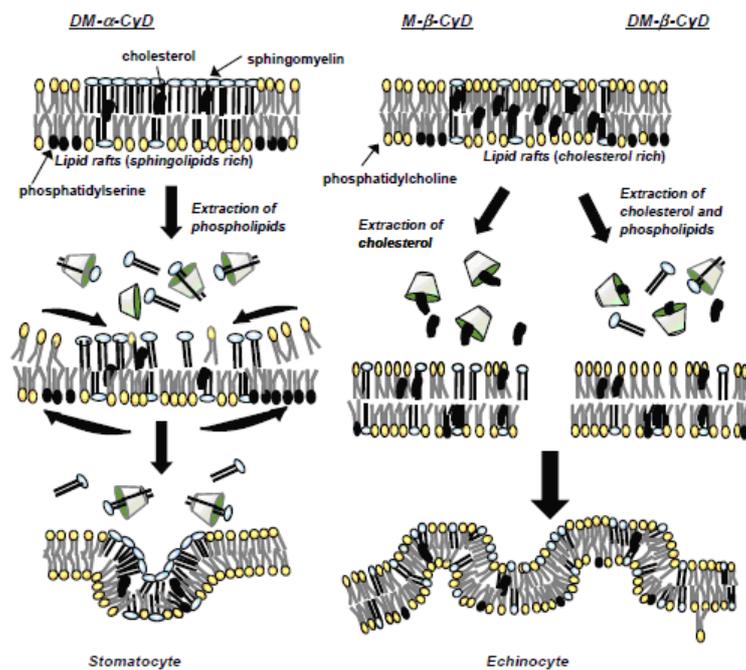


Figure 1.22: Mécanisme du changement morphologique induits par les CDs dans les globules rouges¹³⁷.

¹³⁵ F.Fauvelle, J.C.Debouzy, S.Crouzy, M.Goschl, Y.Chapron, *J.Pharm.Sci*, **1997**, 86, 935.

¹³⁶ T.Irie, K.Uekama, *J.Pharm.Sci*, **1997**, 86, 147.

¹³⁷ E.Bilensoy, *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics and biomedicine*, John Wiley & Sons, **2011**, p.3.

II.5.2. Toxicité rénale

On peut attribuer aux cyclodextrines un inconvénient le plus critique, à savoir la toxicité rénale irréversible de la β -cyclodextrine suite à la cristallisation des complexes de β -cyclodextrine avec le cholestérol dans les reins¹³⁸.

¹³⁸ H.W.Frijlink, A.C.Eissens, N.R.Hefing, K.Poelstra, C.F.Lerk, D.K.Meijer, *Pharm.Res*, **1991**, 8, 9.

Conclusion partielle

Dans ce premier chapitre bibliographique, nous avons vu que les molécules de cyclodextrines montrent un fort potentiel, de part leur structure particulière, dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Les cavités apolaires de ces macrocycles permettent d'inclure de nombreux composés organiques, ce qui leur induit des changements physico-chimique remarquable.

Cependant, on peut dire que la synthèse, avec de bons rendements, de CDs-LC commence à être maîtrisée et qu'un développement à grande échelle est potentiellement envisageable. Contrairement au cas des CD6-CD8, l'étape de purification pourrait être un facteur limitant, car les CDs-LC sont produites en mélange complexe de CD ayant de six à plus de 100 unités de glucose.

Cependant, nous ne pouvons passer sous silence la toxicité de ces composés, malgré toutes les potentialités qu'elles permettent de concrétiser, d'où la nécessité de promouvoir la synthèse de nouvelles cyclodextrines modifiées de façon à réduire leur toxicité.

B. Synthèse des cyclodextrines modifiées

Introduction

Dans cette partie, nous avons préparé les différents dérivés des cyclodextrines (CDs) en vue de les utiliser comme substrats de complexation des aziridines. Ces dérivés ont été synthétisés par des voies classiques à partir de la β -cyclodextrine (β -CD) native, selon des méthodes décrites et maîtrisées au sein du Laboratoire des Glucides, à l'université Jule Verne de Picardie. D'autre part, nous avons exploité les nouveaux dérivés pour la mise au point des β -cyclodextrines-aziridines.

I. Synthèse des cyclodextrines mono-modifiées face primaire

Nous avons synthétisé deux catégories d'aminocyclodextrines : la première est celle des aminocyclodextrines hydroxylées. Parmi les différents hydroxyles présents, nous n'avons pas touché à ceux des positions 2 et 3 ; et parmi toutes les positions 6 restant, nous n'avons ciblé qu'une seule. Par contre, la deuxième catégorie est celle des aminocyclodextrines totalement méthylées, à l'exception d'une seule position 6, celle qui porte le motif amino.

I.1. Synthèse d'une cyclodextrine non méthylée, mono-modifiée en position 6 par une amine primaire

1. Modification sélective d'un hydroxyle en position 6 sur une β -cyclodextrine

Deux facteurs sont à prendre en considération pour la modification sélective des cyclodextrines : la nucléophilie de nombreuses fonctions hydroxyle, et la capacité des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion avec les réactifs. Parmi les trois types d'hydroxyle présents sur une cyclodextrine, celui en position 6 est le moins acide (et sa base conjuguée, la plus nucléophile); par contre celui en position 2 est le plus acide, et celui en position 3 le moins accessible¹³⁹. Puisque ces fonctions sont nucléophiles par nature, la première étape de la synthèse, qui oriente la régiosélectivité et la multiplicité des modifications pour la suite, est une attaque électrophile sur ces positions.

¹³⁹ A.R.Khan, P.Forgo, K.J.Stine, V.D'Souza, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1977.

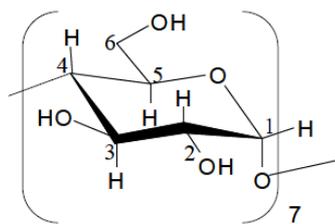


Figure 1.23: Différentes fonctions hydroxyle dans une β -cyclodextrine.

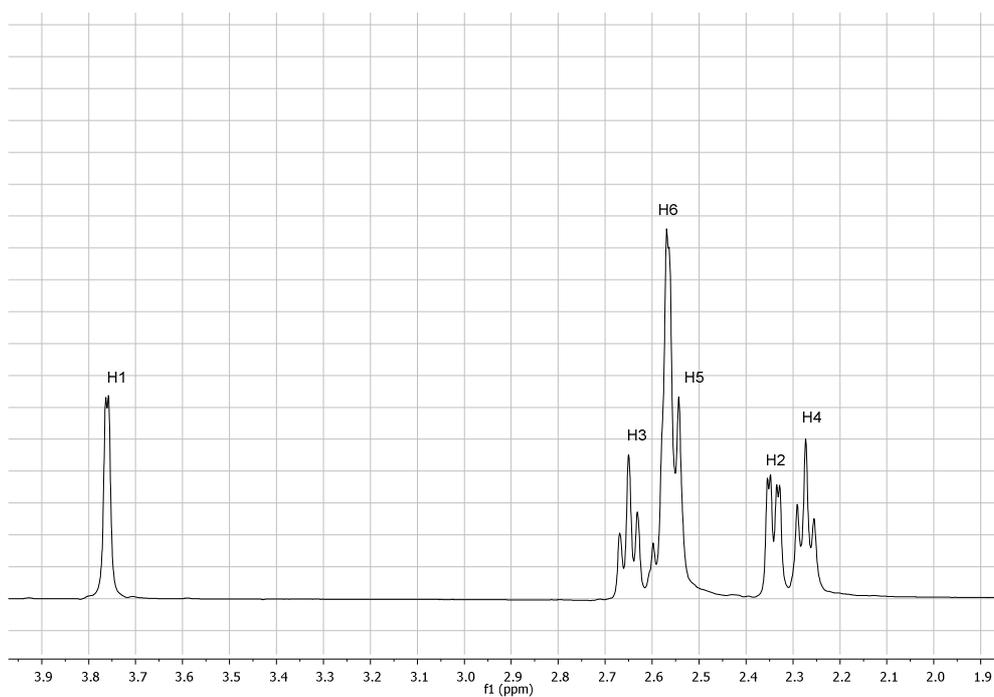


Figure 1.24 : ^1H -RMN de la β -cyclodextrine native.

Dans des conditions standards, un réactif électrophile sera attaqué en premier par les hydroxyles en positions 6. Si ce réactif est très électrophile, comme le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) par exemple, il réagira avec tous les hydroxyles sans distinction¹⁴⁰. Si le réactif est peu électrophile, comme le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSCl),

¹⁴⁰ F. Cramer, G. Mackensen, K. Kense, *Chem.Ber*, **1969**, 102, 494.

il réagira préférentiellement avec les hydroxyles en position 6¹⁴¹. De plus, comme les fonctions hydroxyle en position 2 sont les plus acides, elles seront les premières à être déprotonées¹⁴². Cependant, le transfert de proton entre les positions 2 et 6 peut conduire à un mélange de produits constitué de cyclodextrines modifiées en position 2 et/ou 6. De plus, la capacité des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion avec des molécules organiques a permis la mise en place de stratégies spécifiques pour leur modification sélective. En effet, si le réactif électrophile forme un complexe d'inclusion avec la cyclodextrine, l'orientation du réactif dans le complexe introduit un nouveau facteur de discrimination lors de la modification de la substance de départ.

Parmi les méthodes déjà décrites pour synthétiser une cyclodextrine modifiée sur une seule position 6, on peut citer la méthode de tosylation décrite par Martin et Czarnik¹⁴³. Elle consiste à faire réagir une β -CD avec un équivalent de chlorure de tosylo (*p*-TsCl) en milieu aqueux basique pendant un temps relativement court (2h), et sous très vive agitation, pour obtenir la mono-6-désoxy-6-(*p*-toluènesulfonyl)- β -cyclodextrine (β -OTs) avec un rendement relativement faible.

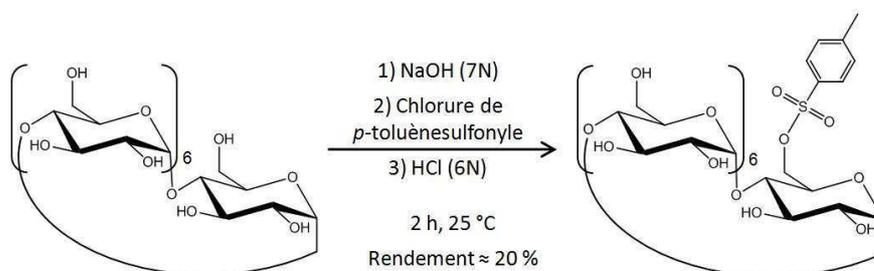


Schéma 1.1: Exemple de synthèse de la β -CDOTs.

En ce qui nous concerne, la première étape de la synthèse implique la monosubstitution régiosélective de la β -CD naturelle. Pour éviter les protections et déprotections sélectives, il a été développé des méthodes régiosélectives d'activation de un ou plusieurs groupements hydroxyle. Parmi celles-ci, la monotosylation conduit de manière exclusive à l'activation d'un seul groupement hydroxyle de la face primaire en utilisant les propriétés supramoléculaires de la β -CD dans l'eau. Ainsi, on dissout d'abord la β -CD

¹⁴¹ K.Takeo, K.Uemura, H. Mitoh, *J.Carbohydr.Chem*, **1988**, 7, 293.

¹⁴² D.Rong, V.T.D'Souza, *Tetrahedron Lett*, **1990**, 31, 4275.

¹⁴³ K.A.Martin, A.W.Czarnik, *Tetrahedron Lett*, **1994**, 35, 6781.

naturelle dans une solution basique en présence du sulfate de cuivre et, par la suite, on y ajoute une solution de *p*-toluènesulfonyle dans l'acétonitrile. La complexation des hydroxyles secondaires de la β -CD par les ions cuivriques en milieu aqueux basique oriente l'approche du chlorure de *p*-toluènesulfonyle sur la face primaire.

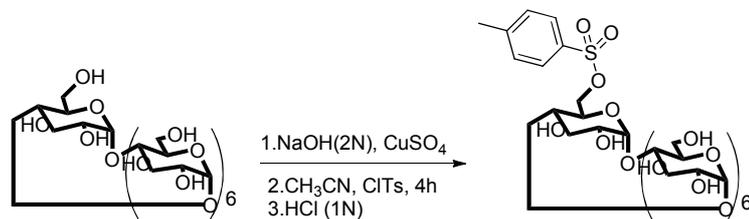


Schéma 1.2: Monofonctionnalisation régiosélective de la β -CD sur la face primaire.

La réaction met ensuite en jeu la formation d'un complexe de type 1:1 β -CD/TsCl, suivie de la réaction entre un groupe alcoolate en position 6 et le *p*-toluènesulfonyle (figure 1.25).

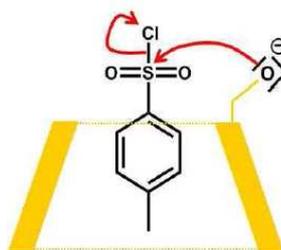


Figure 1.25: Substitution intracomplexe face primaire.

Une fois le groupement tosylate greffé sur la β -CD, le complexe d'inclusion formé entre le cycle aromatique du groupement tosylé et la cavité hydrophobe de la β -CD persiste, empêchant tout risque de formation d'un nouveau complexe β -CD/TsCl.

Dans ce cas, la monotosylation sur la face primaire est attribuée à la formation d'un complexe d'inclusion entre la cyclodextrine et le réactif avant que la réaction de substitution n'ait lieu¹⁴⁴. En effet, le chlorure de tosylé s'inclut dans la cavité de la cyclodextrine en présentant son groupement sulfonyle vers la face primaire. La réaction de substitution "intra-complexe" se produit alors avec la seule fonction hydroxyle en position 6.

¹⁴⁴ K.Takahashi, K.Hattori, F.Toda, *Tetrahedron.Lett*, **1984**, 25, 3331.

Le complexe est ensuite détruit à pH 7 par traitement à l'acide chlorhydrique qui permet de neutraliser le mélange et d'éliminer le cuivre (II). L'inconvénient de cette méthode reste le faible rendement dû à l'hydrolyse du groupement tosylate qui provoque la régénération partielle de la β -CD native.

La purification de cette cyclodextrine tire avantage de la faible solubilité dans l'eau des β -cyclodextrines natives par rapport à leurs homologues α et γ . Leur modification par un groupement peu soluble dans l'eau diminue encore leur solubilité et permet de les purifier par recristallisation. Après filtration, le mélange est mis dans un réfrigérateur pendant une semaine, ce qui permet de précipiter la β -CDOTs qui est recueillie par filtration.

I.2. Synthèse de l' amino-CD via l'azido

La synthèse de la mono-6-désoxy-6-amino- β -cyclodextrine se fait en deux étapes à partir de la β -CDOTs. Pour cela, on prépare d'abord l'intermédiaire mono-6-désoxy-6-azido- β -cyclodextrine (β -CDN₃) en substituant le groupement tosylate par un groupement azide. Ce azide est purifié par ajout d'acétone à l'huile obtenue pour obtenir un précipité blanc qui est récupéré par filtration et lavé plusieurs fois avec le même solvant. Ce dernier est réduit en amine primaire en présence de triphénylphosphine.

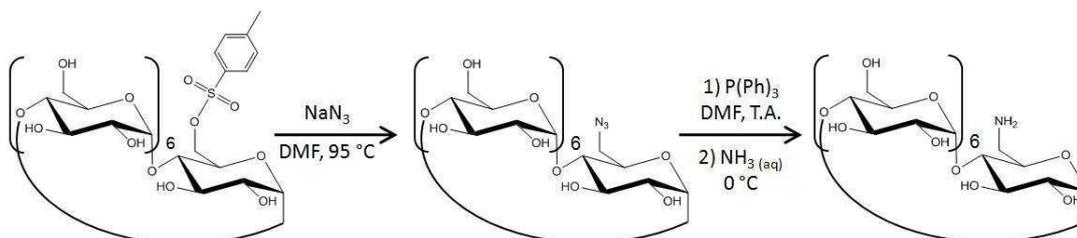


Schéma 1.3: Synthèse de l' amino-CD.

Dans la deuxième étape, après évaporation du DMF au tiers de son volume initial, le solide obtenu est dissous dans l'eau pour précipiter l'oxyde de triphénylphosphine. L' amino- β -CD est ensuite précipitée à l'acétone après concentration du filtrat, pour être ensuite purifiée sur une colonne échangeuse d'ions. L'huile obtenue est finalement lyophilisée.

II.1. Synthèse d'une cyclodextrine méthylée, portant une fonction amine primaire en position 6

II.1. Méthylation de l'azido- β -CD

La méthylation totale des β -cyclodextrines peut apporter une meilleure solubilité. Le protocole de méthylation totale des cyclodextrines est le même, quel que soit l'intermédiaire sur lequel la réaction se fait. L'hydruire de sodium (NaH) est ajouté à 0 °C à une solution de β -CD dans le DMF anhydre. Cette opération permet de mieux solubiliser les cyclodextrines en déprotonant les fonctions hydroxyle. Une solution d'iodure de méthyle est alors ajoutée à 0 °C, et la réaction est maintenue sous agitation sous atmosphère d'argon.

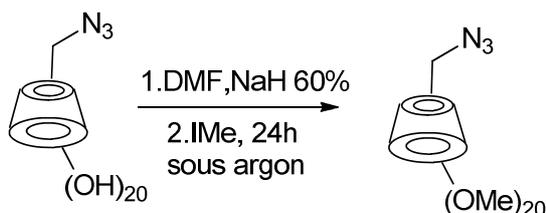


Schéma 1.4: Méthylation totale de l'azido- β -CD.

La méthylation totale présente un avantage certain, car elle permet d'augmenter la solubilité des cyclodextrines dans les solvants organiques. Cela vient du fait que la méthylation entraîne une rupture du réseau de liaisons hydrogène sur la face secondaire des β -CDs.

II.2. Synthèse de la 6-amino-6-désoxy-CD totalement méthylée

Notre dernier produit est obtenu à partir de l'azido-CD totalement méthylé, via la réaction de Staudinger qui se déroule en présence de PPh_3 dans du DMF. Après 2h de réaction, une solution d'ammoniaque est ajoutée et le tout est maintenu sous agitation pendant 18h. Le produit final est lyophilisé après purification par chromatographie sur colonne.



Schéma 1.5: Synthèse de la β -CD- NH_2 totalement méthylée.

III. Synthèse du dérivé β -CD-aziridine

Nous avons ensuite procédé à la synthèse de la cyclodextrine portant le motif aziridine à partir de l'azido- β -CD par une cycloaddition [3+2] avec une oléfine en présence d'acide triflique (TfOH). Cette réaction passe par la formation d'une triazoline qui se décompose pour se transformer en cycle aziridinique. Ce processus a été répété trois fois afin de trouver les meilleures conditions opératoires permettant d'aboutir au dérivé aziridinique.

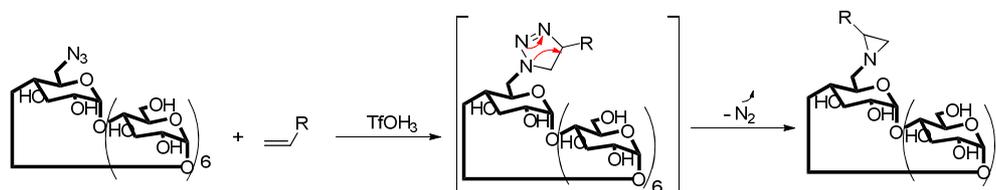


Schéma 1.6 : Mécanisme réactionnel de formation du dérivé aziridine- β -CD.

III.1. Synthèse du dérivé β -CD-aziridine avec l'acrylate d'éthyle

La synthèse du dérivé β -CD-aziridine se déroule dans le DMF anhydre en présence de l'acide triflique (TfOH) et un excès d'acrylate d'éthyle. A la fin de la réaction, et au cours des lavages avec une solution basique pour éliminer l'acide, la cyclodextrine de départ ainsi que le produit de réaction sont perdus dans la phase aqueuse.

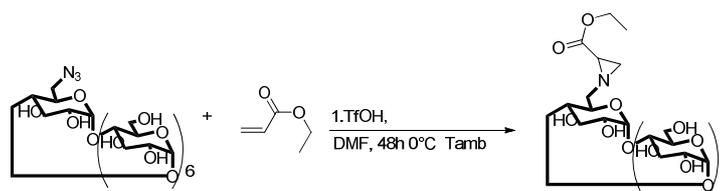


Schéma 1.7: Synthèse de la β -CD-aziridinique avec l'acrylate d'éthyle.

Les cyclodextrines mettent beaucoup plus de temps à réagir que les molécules de taille plus réduite. Nous l'avons en effet vérifié à partir du spectre de masse qui laisse apparaître un pic moléculaire de très faible intensité correspondant à la formation du dérivé β -CD-aziridine.

Néanmoins, l'avantage de cette réaction, c'est de nous permettre de disposer de la fonction ester éthylique pour d'autres modifications. Ainsi on pourrait par exemple hydrolyser

l'ester et coupler le carboxyle résultant avec des peptides pour obtenir de nouvelles cyclodextrines-peptidomimétiques amphiphiles.

III.2. Synthèse du dérivé β -CD-aziridine avec l'acrylamide

Dans une autre tentative d'aziridination, nous avons choisi de réaliser la cycloaddition de l'azide avec l'acrylamide, selon le même processus que précédemment. La différence réside cette fois-ci dans le fait qu'à la fin de la réaction, on ajoute de l'acétone. Il se forme alors un solide blanc qui, après analyse par spectrométrie de masse, donne un pic à $[MNa^+] = 1182,3\text{g/mol}$, correspondant à l'azido-cyclodextrine de départ. En plus de ce pic, on observe un autre pic de faible intensité à $[MNa^+] = 1226,6\text{g/mol}$, correspondant à l'aziridine-cyclodextrine. Il est à noter que les deux produits ne peuvent être séparés par chromatographie sur colonne et que la réaction n'est pas achevée, même au bout de 96h d'agitation à température ambiante.

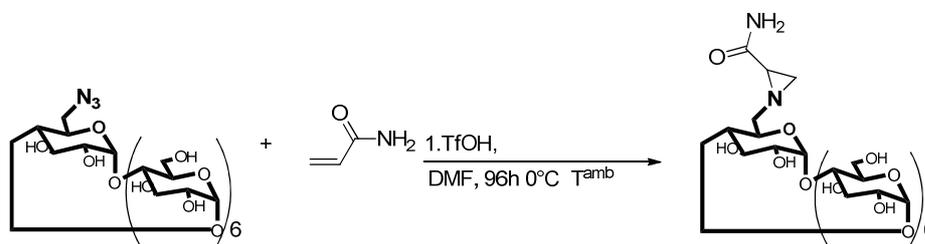


Schéma 1.8: Synthèse de la β -CD-aziridine avec l'acrylamide.

III.3. Synthèse du dérivé β -CD-aziridine avec l'acrylamide sous irradiation-micro-ondes

A l'issue des deux premières tentatives de synthèse, nous avons déduit que ni le temps de réaction accordé au déroulement de la réaction, et encore moins la température fixée n'étaient appropriés pour assurer la réalisation complète de la synthèse. C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers la synthèse sous micro-ondes.

L'aziridination sous micro-ondes ne dure que 1h30, à une température entre 90-101°C. L'évolution de la réaction est suivie par spectrométrie de masse, en étant attentif à la disparition complète du produit de départ, et l'apparition d'un nouveau produit dont le pic le plus intense est à $[MNa^+] = 1296,8\text{g/mol}$, correspond au dérivé aziridine-CD.

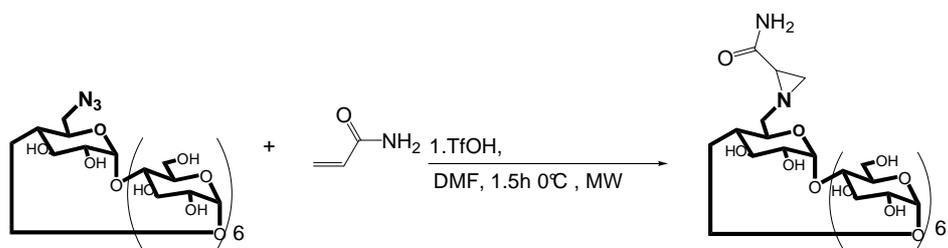


Schéma 1.9: Synthèse de la CD-aziridinique avec l'acrylamide sous micro-ondes.

Tableau 1.3 : Conditions de la réaction d'aziridination sous micro-ondes

Intervalles minutes	Hold time minutes	Power Watts	Température de réaction	Durée
10	30	200	90°C	1h
			105°C	30min

Conclusion partielle

En conclusion sur cette partie, la modification de cyclodextrines natives ou totalement méthylées sur une seule position 6 a permis d'obtenir des cyclodextrines possédant sur leur face primaire un groupement possédant un atome d'azote. Ces dérivés de cyclodextrines synthétisées serviront de nouvelles molécules hôtes pour l'étude de leur complexation ultérieure avec nos aziridines. Nous sommes toutefois parvenus à synthétiser et caractériser le dérivé aziridine-cyclodextrine.

Partie expérimentale

Indications générales

Au cours de notre travail, les manipulations et analyses ont respectivement été réalisées dans les laboratoires suivants et selon les disponibilités :

1. Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses (COSNA), l'Université Aboubakr Belkaid-Tlemcen, où le gros des travaux de synthèse organique a été effectué.
2. Laboratoire des glucides, Université de Picardie Jule Verne, Picardie, France.
3. Centre de Recherche José Maria Korta, San Sebastian, Espagne.
4. Les tests biologiques ont été effectués au laboratoire Microbiologie, Université de Aboubakr Belkaid-Tlemcen.

I-Matériels et méthodes

I-1 Produits chimiques et solvants

Les réactifs et les solvants de réaction proviennent des sociétés Sigma-Aldrich. Ils ont été utilisés sans traitement spécifique. Les solvants nécessitant une utilisation dans des conditions anhydres sont distillés sous atmosphère d'azote. Les solvants ou réactifs utilisés au cours des différentes réactions ont été distillés à pression atmosphérique et séchés selon le cas, soit sur sodium effilé pour l'éther diéthylique, le benzène, le DMF et le dioxane, soit sur CaCl_2 pour le chloroforme. Le dichlorométhane a été porté à reflux, distillé et gardé sur P_2O_5 , tandis que la triéthylamine et la pyridine ont été séchées sur des pastilles de potasse.

Les solvants deutérés pour la RMN ont été D_2O , $\text{DMSO-}d_6$, et CDCl_3 .

I-2 Chromatographie

Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

Les analyses chromatographiques sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice sur support plastique et/ou aluminium (Merck 60-F-254, SDS de 0.25mm d'épaisseur) avec détection UV à 254 et 365nm ou par la vapeur d'iode.

Les réactions sont suivies par Chromatographie sur Couche Mince (CCM), réalisée sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2mm, Merck, Allemagne). Les éluants utilisés sont des mélanges $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (v/v) (Les proportions

seront précisées pour chaque cas, dans la partie synthèse). Les composés à base de cyclodextrine sont révélés à l'aide d'une lampe UV ($\lambda = 254\text{nm}$), puis par une immersion dans une solution de vanilline- H_2SO_4 suivie d'une étape de chauffage.

Chromatographie sur colonne

Les séparations chromatographiques sont effectuées sur des colonnes en verre remplies de silice (230-400mesh; Merck, Allemagne). Le brut est dissous dans un minimum de solvant puis déposé en tête de colonne.

Chromatographie échangeuse d'ions

Les chromatographies échangeuses d'ions sont réalisées avec une résine échangeuse de cations AG[®]MP-50 (100-200mesh, Biorad, U.S.A.).

I-3 Infra rouge, points de fusion et pouvoir rotatoire

Infra-Rouge

Les analyses dans l'infrarouge (IR) ont été effectuées au :

- Centre de mesures du laboratoire COSNA, sur un appareil « Mattson Genesis II FTIR ». Les échantillons étaient traités soit en solution dans le chloroforme, ou sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde (cm^{-1}).

- Centre de mesures du « Centre de Recherche José Maria Korta » sur un appareil alpha Bruker.

Points de fusion

Les points de fusion sont déterminés soit sur un banc Köfler Leica (San Sebastian), ou grâce à un fusionomètre digital de la série IA9200 d'Electrothermal (COSNA), ou à l'aide d'un appareil automatique Büchi 535 (France) en utilisant des tubes capillaires.

I-4 Spectrométrie de Masse

I-4.1. Préparation des échantillons

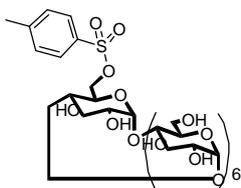
Les produits à analyser sont dissous ($0,01\text{mg.ml}^{-1}$) dans du méthanol. Les solutions obtenues sont directement injectées dans la source electrospray ($5\mu\text{l.mn}^{-1}$ pour le Q-TOF et $20\mu\text{l.mn}^{-1}$ pour le ZQ) par injection directe par l'intermédiaire d'une pompe à seringue.

I-5 RMN

Les analyses RMN sont effectuées sur les spectromètres AVANCE DPX300 (Bruker) à la fréquence de 300,16MHz pour ^1H et 75,48MHz pour ^{13}C et AVANCE DRX500 (Bruker) à la fréquence de 500,08MHz pour ^1H et 125,74MHz pour ^{13}C .

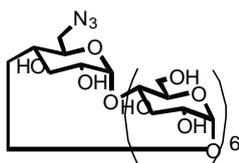
Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme référence externe, et les calibrations internes sont effectuées à l'aide du signal résiduel de solvant.

I. 6¹-(O-*p*-toluènesulphonyl)-cyclomaltoheptose (ou β -CDOTs) (2)



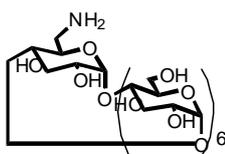
Dans un ballon de 2L, la β -CD (1) (10,0g, 8,8mmol, 1 éq) est mise en suspension dans de l'eau (450ml) sous agitation. Une solution aqueuse de CuSO_4 (6,6g, 26,4mmol, 3 éq) est ensuite ajoutée. Le pH de la solution est ensuite amené à 11-12 par ajout de de la soude 2M (110ml), et la β -CD se solubilise. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 10min ensuite le chlorure de *p*-toluènesulfonyl (13,2g, 70mmol, 8 éq) dissous dans l'acétonitrile (88ml) est additionné goutte à goutte (durée d'addition: 15min). On laisse sous agitation à température ambiante pendant 4h. Puis le milieu est acidifié avec du HCl 1M (44ml). Le précipité est ensuite filtré et le filtrat est stocké au réfrigérateur pendant 3 jours. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'acétone et séchés 24h à l'étuve. On obtient 3,9g de produit sous forme d'une fine poudre blanche. **Formule brute:** $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{37}\text{S}$, **MM** = 1288g.mol⁻¹; **Rendement:** 3,9g (3,03mmol, 34%); **CCM:** R_f (2) = 0,4 (NH_4OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)); **fusion:** 196°C; $[\alpha]_{20}^D = +110^\circ$ ($c = 0,52$ g.dL⁻¹, MeOH); **RMN ^1H : (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm)** 2,4 (s, 3H, C_6H_3), 3,7-3,2 (m, 40H, $\text{H}^{1-2\text{VII}}_{2\text{CD}}$, $\text{H}^{1-3\text{VII}}_{3\text{CD}}$, $\text{H}^{1-4\text{VII}}_{4\text{CD}}$, $\text{H}^{1-5\text{VII}}_{5\text{CD}}$, $\text{H}^{2-6\text{VII}}_{6\text{CD}}$), 4,3-4,2 (m, 8H, $\text{H}^1_{6\text{OTs}}$, $\text{H}^1_{6'\text{OTs}}$, $\text{O}_{6\text{CD}}\text{H}$), 4,9-4,8 (m, 7H, $\text{H}^{1-7\text{VII}}_{1\text{CD}}$), 5,9-5,6 (m, 14H, $\text{O}_{2\text{CD}}\text{H}$, $\text{O}_{3\text{CD}}\text{H}$), 7,4 (d, $J_{c/c'} = 8,15\text{Hz}$, 2H, $\text{H}_{\text{arom. } c/c'}$), 7,8 (d, $J_{b/b'} = 8,20\text{Hz}$, 2H, $\text{H}_{\text{arom. } b/b'}$); **RMN ^{13}C : (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm)** 22 (1C, C_6H_3), 60 (7C, $\text{C}^{1-7\text{VII}}_{6\text{CD}}$), 74-72 (21C, $\text{C}^{1-2\text{VII}}_{2\text{CD}}$, $\text{C}^{1-3\text{VII}}_{3\text{CD}}$, $\text{C}^{1-5\text{VII}}_{5\text{CD}}$), 83 (7C, $\text{C}^{1-7\text{VII}}_{4\text{CD}}$), 103 (7C, $\text{C}^{1-7\text{VII}}_{1\text{CD}}$), 128 (2C, CH_{arom}), 130 (2C, CH_{arom}), 133 (1C, C_{arom}), 145 (1C, C_{arom}); **ESI-MS⁺:** m/z mesuré à 1311,35 pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$, calculé à 1311,37 pour $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{37}\text{SNa}$.

II. 6¹-azido-6¹-désoxy-cyclomaltoheptose (ou β -CDN₃) (3)



Dans un ballon de 250mL, le composé **2** (3,8g, 2,95mmol, 1éq) est mis en suspension dans de l'eau distillée (100ml) sous agitation. Une solution aqueuse d'azoture de lithium à 20% (m/v) (18ml, 74mmol, 25éq) est ensuite ajoutée. Le milieu réactionnel est maintenu à 90°C, sous agitation, pendant 4h puis 18h à température ambiante. La 6-azido- β -CD est ensuite récupérée par précipitation dans de l'acétone (200ml). Le solide ainsi obtenu est filtré, lavé à l'acétone (3x20mL), puis avec l'éther (2x10mL) et séché à l'étuve. On obtient une fine poudre blanche. **Formule brute:** $C_{42}H_{69}N_3O_{34}$, **MM** = 1159g.mol⁻¹; **Rendement:** 3,05g (2,63mmol, 90%); **CCM:** R_f (**3**) = 0,3 (NH₄OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)); poudre blanche; **fusion** : 277°C; **LR (cm⁻¹):** 2045 (N₃); $[\alpha]_{20}^D = +126^\circ$ (0,52g.dL⁻¹, MeOH); **RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm)** 3,8-3,2 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{4CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{I-VII}_{6CD}), 4,4 (m, 6H, O_{6CD}H), 4,8 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 5,9-5,6 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H); **RMN ¹³C: (DMSO-d₆, 75 MHz) δ (ppm)** 51 (1C, C^I_{6CD}), 60 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 73-70 (21C, C^{I-VII}_{2CD}, C^{I-VII}_{3CD}, C^{I-VII}_{5CD}), 82 (7C, C^{I-VII}_{4CD}), 107 (7C, C^{I-VII}_{1CD}); **ESI-MS+:** m/z mesuré à 1182,34 pour [M+Na]⁺, calculé à 1182,37 pour C₄₂H₆₉N₃O₃₄Na.

III. 6^I-amino-6^I-désoxy-cyclomaltoheptose (ou β -CDNH₂) (**4**)

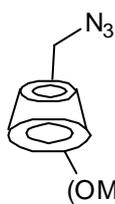


Dans un ballon de 100mL, le composé **3** (1,0g, 0,87mmol, 1éq) est dissous dans le DMF (30ml) sous agitation. On additionne ensuite la triphénylphosphine (453mg, 1,73mmol, 2éq). Après 2h sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C dans un bain de glace et l'ammoniaque à 20% (v/v) (30ml) est lentement additionné. La réaction est maintenue sous agitation 18h à température ambiante. L'ajout de l'acétone (60ml) fait précipiter la β -CDNH₂ qui est filtrée puis lavée à l'acétone (3x20mL), à l'éther (2x20 mL) et séchée à l'étuve. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche. Il est repris dans un minimum d'eau et on ajuste le pH à 1 par ajout de quelques gouttes d'HCl (1M). Cette solution est passée sur une colonne de résine échangeuse de cations AG[®]MP-50 (Biorad, U.S.A.), préalablement régénérée par deux cycles de lavage successifs alternant eau, et HCl 1M. La mono-amine **4** est fortement retenue sur la colonne, tandis que les impuretés présentes sont éluées avec de l'eau. Le produit **4** est à son tour élué avec une solution d'ammoniaque à 10%. L'éluat basique est évaporé à sec sous vide (40°C), repris dans un

minimum d'eau puis lyophilisé. On isole ainsi 975mg de produit sous forme d'une poudre blanche. **Formule brute:** $C_{42}H_{71}NO_{34}$, **MM** = 1133g.mol⁻¹ ; **Rendement:** 99% ; **CCM:** R_f (**4**) = 0,2 (NH₄OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)) ; poudre blanche; **fusion:** 270°C; **I.R (cm⁻¹):** 1659(NH) ; $[\alpha]_{20}^D = +42^\circ$ (0,55g.dL⁻¹, MeOH); **RMN ¹H: (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm)** 3,9 (m, 2H, H^I_{6CD}), 3,9-3,3 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{4CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{I-VII}_{6CD}), 4,8 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 5,9-5,6 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H); **RMN ¹³C: (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm)** 43 (1C, C^I_{6CD}), 61 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 73 (21C, C^{I-VII}_{2CD}, C^{I-VII}_{3CD}, C^{I-VII}_{5CD}), 82 (7C, C^{I-VII}_{4CD}), 103 (7C, C^{I-VII}_{1CD}); **ESI-MS+:** m/z mesuré à 1134,3 pour [M+H]⁺, calculé à 1134,39 pour C₄₂H₇₂NO₃₄.

IV. Préparation de la 6^I-amino-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptose (**6**)

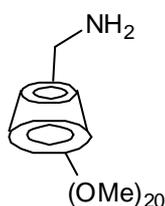
IV.1.6^I-mono-azido-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O*-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptose (ou β -CD(OMe)₂₀N₃) (**5**)



Dans un ballon de 1L, le composé **3** (3,0g, 2,58mmol, 1éq) est dissous dans le DMF anhydre (200ml) sous agitation et atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C avec un bain de glace et le NaH à 60% (m/m) (6,2g, 0,26mol, 100éq) est alors ajouté. Après solubilisation, l'iodure de méthyle (30ml, 0,48mol, 185éq) est additionné. La réaction est maintenue sous agitation et sous atmosphère d'argon pendant 24h à température ambiante. L'addition de quelques gouttes d'éthanol met fin à la réaction. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est concentré sur évaporateur rotatif équipé d'une pompe à membrane. Le résidu huileux est repris dans un minimum d'eau puis extrait au dichlorométhane (4x50mL). La phase organique est lavée à l'eau (2x50mL), séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif (40°C). On obtient une huile jaune correspondant au composé **6**, et à la *per*(2,3,6-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptose (TRIMEB), formée à partir de la β -CD régénérée lors de la synthèse du composé **3**. Ce mélange sera purifié lors de la prochaine étape (synthèse du composé **7**). **Formule brute:** $C_{62}H_{109}N_3O_{34}$, **MM** = 1439g.mol⁻¹; **CCM:** R_f (**5**) = 0,85 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); huile jaune ; **I.R (cm⁻¹):** 2048 (N₃) ; **RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)** 3,3 (s, 21H,

$O_{2CD}CH_3$), 3,4 (s, 21H, $O_{3CD}CH_3$), 3,6 (s, 18H, $O_{6CD}CH_3$), 3,9-3,4 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD} , H^{VII}_{3CD} , H^{I-VII}_{4CD} , H^{I-VII}_{5CD} , H^{I-VII}_{6CD}), 5,1-5,0 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}); **RMN ^{13}C** : ($CDCl_3$, 125 MHz) **δ (ppm)** 52 (1C, C^I_{6CD}), 58(7C, $O_{2CD}CH_3$), 59 (7C, $O_{3CD}CH_3$), 62 (6C, $O_{6CD}CH_3$), 71 (7C, C^{I-VII}_{5CD}), 72 (6C, C^{I-VII}_{6CD}), 80 (7C, C^{I-VII}_{2CD}), 82 (7C, C^{I-VII}_{3CD}), 82 (7C, C^{I-VII}_{4CD}), 99 (7C, C^{VII}_{1CD}); **ESI-MS+**: m/z mesuré à 1462,6 pour $[M+Na]^+$, calculé à 1462,68 pour $C_{62}H_{109}N_3O_{34}Na$.

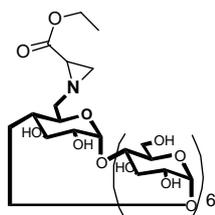
IV.2. Réaction de Staudinger: obtention de la 6^I-amino-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-*O* méthylhexakis (2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-*O*-méthyl)cyclomaltoheptose (ou β -CD (OMe)₂₀ NH₂) (6)



Dans un ballon de 500mL, le composé **5** (3,37g, 2,34mmol, 1éq) est solubilisé dans le DMF (180ml) sous agitation magnétique. La PPh_3 (2,46g, 9,38mmol, 4éq) est ensuite ajoutés au milieu réactionnel. Après 2h d'agitation à température ambiante, le milieu est refroidi à 0°C dans un bain de glace et l'ammoniaque à 20% (v/v) (88,5ml) est lentement additionné. La réaction est maintenue 18h à température ambiante. La solution est concentrée à l'aide d'une pompe à membrane et le résidu huileux est repris dans de l'eau (140ml). Le précipité blanc formé (mélange de triphénylphosphine et d'oxyde de triphénylphosphine) est filtré sur fritté et lavé avec de l'eau (2x20ml). Le filtrat est concentré à l'aide d'une pompe à membrane et repris dans un faible volume d'éther éthylique. Le précipité est filtré, concentré et le filtrat est purifié sur colonne de silice avec comme éluant le mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1). Les fractions contenant le produit **7** sont rassemblées et évaporées. Le produit est ainsi obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement global sur les deux étapes de 67%. On procède ensuite à la lyophilisation et au séchage du produit sous cloche à vide à 35°C en présence de P_2O_5 durant une nuit. **Formule brute**: $C_{62}H_{111}NO_{34}$, **MM** = 1413g.mol⁻¹; **Rendement global**: 2,2g (1,56mmol, 67% à partir de **3**); **CCM**: R_f (**7**) = 0,5 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 (v/v)); poudre blanche; **fusion** : 130°C; **LR** (cm⁻¹): 1699cm⁻¹ (NH) et absence de bande (N_3); $[\alpha]_{20}^D = +124^\circ$ (0,53g.dL⁻¹, $CHCl_3$); **RMN 1H** : ($CDCl_3$, 500 MHz) **δ (ppm)** 3,35 (s, 21H, $O_{2CD}CH_3$), 3,48 (s, 21H, $O_{3CD}CH_3$), 3,57 (s, 18H, $O_{6CD}CH_3$), 3,91-3,01 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD} , H^{I-VII}_{3CD} , H^{I-VII}_{4CD} , H^{I-VII}_{5CD} , H^{I-VII}_{6CD}), 5,32-5,20 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}); **RMN ^{13}C** :

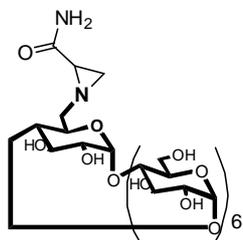
(CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm) 42,6 (1C, C^I_{6CD}), 58,5 (7C, O_{2CD} CH₃), 59,3 (7C, O_{3CD} CH₃), 61,5 (6C, O_{6CD}CH₃), 71,5 (7C, C^{I-VII}_{5CD}), 72,0 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 80,4 (7C, C^{I-VII}_{4CD}), 82,6-81,7 (14C, C^{I-VII}_{3CD}, C^{I-VII}_{2CD}), 99,2 (7C, C^{I-VII}_{1CD}); **ESI-MS+**: m/z mesuré à 1414,6 pour [M+H]⁺, calculé à 1414,71 pour C₆₂H₁₁₂NO₃₄.

V.6^I-aziridine-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-O-méthyl) cyclomaltohepaose (7)



Dans un ballon de 100mL, le composé **3** (24.9mg, 0,0207mmol, 1éq) est dissous dans le DMF (30ml) sous agitation. On additionne ensuite l'acrylate d'éthyle (2,073mg, 0,0207mmol, 1éq), suivi d'acide triflique (3,72mg, 0,0248mmol, 1,2éq). Le milieu réactionnel est maintenu sous atmosphère d'argon et sous agitation pendant 48h à température ambiante. A la fin de la réaction, on dilue avec l'acétate d'éthyle et le tout est lavé avec une solution de NaOH 2N (3x20mL), afin d'éliminer l'acide triflique, puis une solution saturée de NaCl; puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtré puis évaporées sous vide. On obtient une fine poudre blanche, correspondant au composé **3**. **Formule brute:** C₄₇H₇₇NO₃₆, **MM** = 1231g.mol⁻¹; **Rendement:** (36% mélange de l'azido-CD du départ et l'aziridine-CD); **CCM:** R_f (**7**) = 0.26 (NH₄OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)); poudre blanche; **fusion**: 271°C; **I.R (cm⁻¹):** 2048(N₃), 1702(CO); **RMN ¹H:** (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 3,8-3,2 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{4CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{I-VII}_{6CD}), 4,4 (m, 6H, O_{6CD}H), 4,8 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 5,9-5,6 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H); **RMN ¹³C:** (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm) 19 (1C, Me), 29 (1C, az), 36 (1C, az), 52(1C, COEt), 51 (1C, C^I_{6CD}), 60 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 73-70 (21C, C^{I-VII}_{2CD}, C^{I-VII}_{3CD}, C^{I-VII}_{5CD}), 82 (7C, C^{I-VII}_{4CD}), 107 (7C, C^{I-VII}_{1CD}), 159 (1C, CO); **ESI-MS+**: m/z mesuré à 1253.3 pour [M+Na]⁺, calculé à 1254 pour C₄₇H₇₇NO₃₆Na.

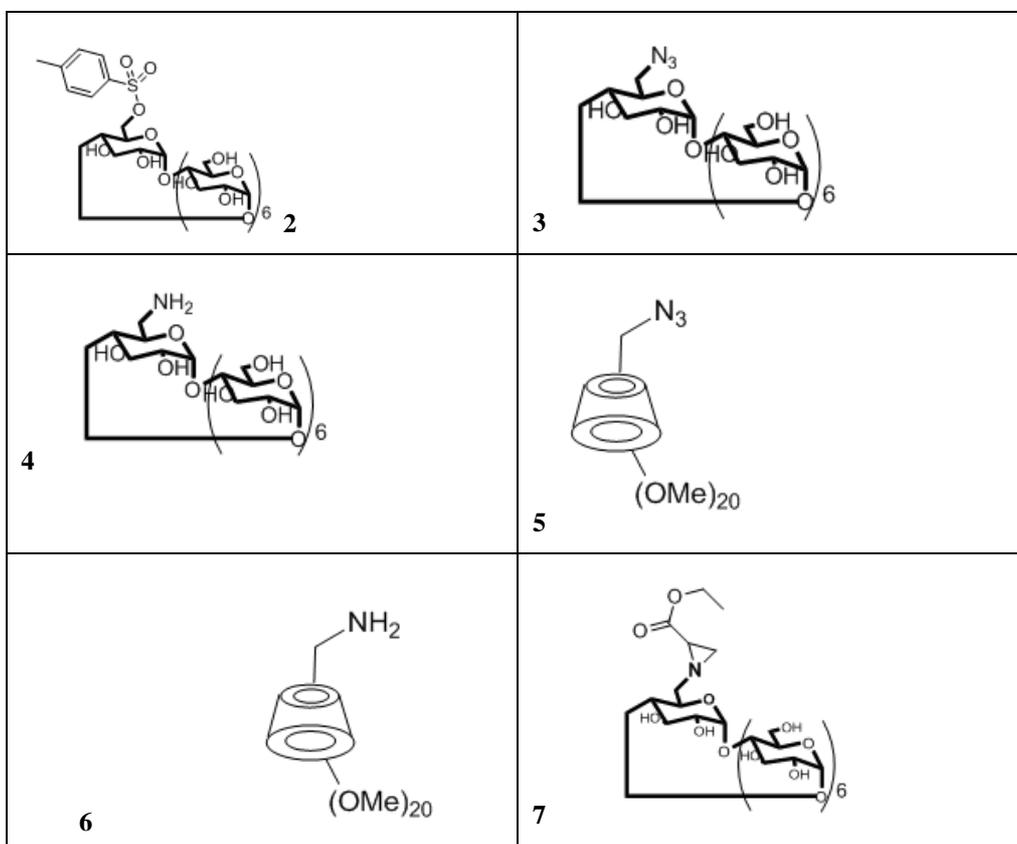
VI.6^I-aziridine-6^I-désoxy-2^I,3^I-di-O-méthyl-hexakis(2^{II-VII},3^{II-VII},6^{II-VII}-tri-O-méthyl) cyclomaltoheptaose (8)

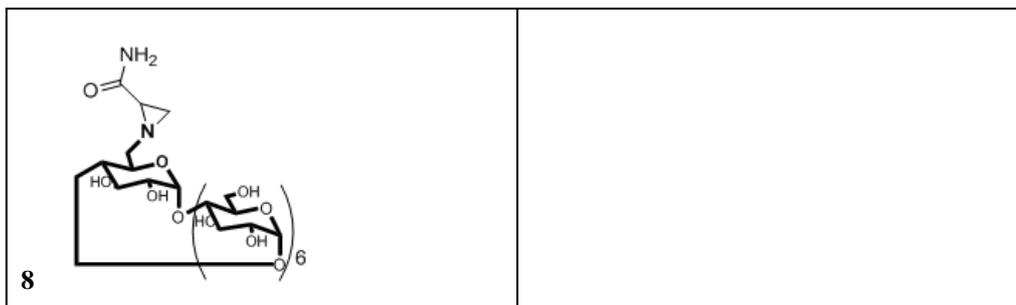


Dans un ballon de 100mL, le composé **3** (500mg, 0,43mmol, 1éq) est dissous dans le DMF (30ml) sous agitation. On additionne

ensuite l'acrylate d'amide (10mg, 30,6mmol, 1éq), suivis d'acide triflique (70mg, 5mmol, 1,2éq). Le ballon est mis dans un four à micro-ondes pour synthèse sous agitation, pendant 1h à une température de 90°C, puis à 101°C pendant 30 minutes supplémentaires. A la fin de la réaction, on refroidit et on ajoute de l'acétone, ce qui fait précipiter un solide blanc. Ce dernier est filtré, puis mis à l'étuve pour sécher. On obtient une fine poudre blanche, correspondant au composé **9**. **Formule brute:** $C_{50}H_{82}N_2O_{37}$, **MM** = $1202g.mol^{-1}$; **Rendement:** (45%); **CCM:** R_f (**8**) = 0,5 (NH₄OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)); poudre blanche; **fusion** : 278°C; **LR (cm⁻¹):** 1653(CO); **RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (ppm)** 3,8-3,2 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{4CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{I-VII}_{6CD}), 4,4 (m, 6H, O_{6CD}H), 4,8 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 5,9-5,6 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H); **RMN ¹³C: (DMSO-d₆, 75 MHz) δ (ppm)** 36 (1C, az), 40 (1C, az), 51 (1C, C^I_{6CD}), 60 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 73-70 (21C, C^{I-VII}_{2CD}, C^{I-VII}_{3CD}, C^{I-VII}_{5CD}), 82 (7C, C^{I-VII}_{4CD}), 107 (7C, C^{I-VII}_{1CD}), 161 (1C, CO); **ESI-MS+:** m/z mesuré à 1224.6 pour [M+Na]⁺, calculé à 1225 pour C₅₀H₈₂N₂O₃₇Na.

Récapulatif des molécules synthétisées.





Chapitre 2 : Présentation générale des aziridines

A. Données bibliographiques

Introduction

Les aziridines, aussi appelées éthylène imines, éthylènimines, azacyclopropanes, aziranes, éthylèneimines binaires, ou diméthylènimines¹⁴⁵, sont des hétérocycles à trois atomes comportant un atome d'azote et deux de carbone^{146,147}.

I. Généralités

La caractéristique primaire des aziridines est la contrainte géométrique provoquée par le cycle à trois membres. En effet, les atomes hybridés sp^3 tendent à s'organiser dans une géométrie tétraédrique avec des angles de 108° mais, dans un cycle à trois, les angles entre les atomes diminuent à 60° , ce qui crée une grande tension angulaire et augmente l'énergie de ces molécules¹⁴⁸

¹⁴⁵ I. Alkorta, J. Elguero, K. Zborowski, *J. Phys. Chem.*, **2004**, *108*, 7691.

¹⁴⁶ A. Dureault, I. T. Ranschepain, J. C. Depezay, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5324.

¹⁴⁷ J. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 247.

¹⁴⁸ (a) J. M. Concellon, E. Riego, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6407; (b) R. K. Bansal, *Heterocyclic Chemistry*, Edition: 3, New Age International, **1999**, p.10.

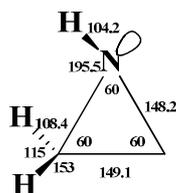


Figure 2.1 :Structure de l'aziridine : (longueur de la liaison en pm, angles en degrés)¹⁴⁹.

I.1.1. Classification générale

A partir du milieu des années 1960, les aziridines ont été partagées en deux groupes : les aziridines activées et celles qui ne le sont pas. Cette classification a été faite selon la substitution sur l'atome d'azote.

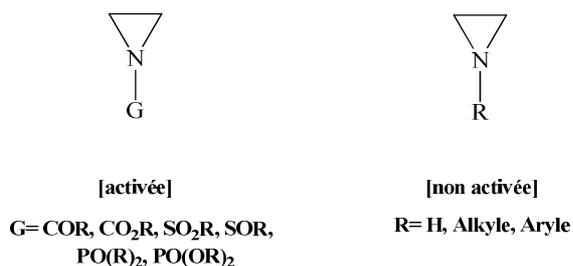


Figure 2.2: Classification des aziridines.

Les aziridines activées sont celles qui portent un groupe attracteur sur l'azote. Dans ce type d'aziridines, il existe une faible résonance entre la paire d'électrons sur l'azote et le C=O voisin¹⁵⁰.

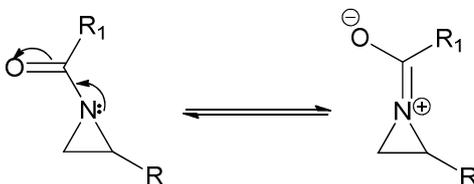


Figure 2.3: Mésonérie des N-acylaziridines.

¹⁴⁹ A.Speicher, S.Hauptmann, H.Suschitzky, J.Suschitzky, The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications, Edition: 2, Wiley-VCH, 2003, p.28.

¹⁵⁰ G.E.Ham, *J.Org.Chem*, 1964, 29, 3052.

Les aziridines non-activées contiennent un azote basique, souvent porteur d'un groupe donneur, et l'ouverture du cycle se fait seulement après activation de l'azote par un acide de Lewis¹⁵¹.

I.1.2. Basicité des aziridines

Les aziridines substituées ou non sur l'azote ont des propriétés comparables à celles des amines tertiaires ou secondaires. Le pKa de l'aziridine est 7.98¹⁵², ce qui correspond à une basicité plus faible que celle de la diméthylamine (pKa : 10,87)^(153,154), mais plus forte que celle de l'aniline (pka= 4.62)¹⁵⁵.

La protonation de l'azote conduit à des sels d'aziridinium, ce qui fragilise le cycle², augmente sa réactivité et conduit souvent à son ouverture. En présence d'un acide fort, l'aziridine peut s'ouvrir, car il y a d'abord formation de sels d'aziridinium, suivie de réactions en chaîne d'ouverture du cycle et de polymérisation¹⁵⁶.

I.1.3. Barrière d'inversion

L'incorporation d'un azote dans un cycle à trois éléments élève le niveau de la barrière énergétique d'inversion¹⁵⁷, du fait de la contrainte supplémentaire imposée à l'état de transition plan¹⁵⁸. Pour la plupart des aziridines, la barrière du potentiel d'inversion pyramidale est de 12 kcal/mol. Bien que cela soit trop faible pour séparer les énantiomères,

¹⁵¹ F.A.Davids, H.Liu, P.Zhou, T.Fang, G.V.Reddy, Y.Zhang, *J.Org.Chem*, **1999**, 64, 7559.

¹⁵² J.Clayden, S.Warren, N.Greeves, P.Wothers, *Chimie organique*, de Boeck Université, **2002**, p.1124.

¹⁵³ S.A.Lawrence, *Amines: synthesis, properties and applications*, Edition: Cambridge University Press, **2004**, p.123.

¹⁵⁴ W.L.F.Armarego, C.L.Lin Chai, *Purification of laboratory chemicals*, Edition: 5, *Butterworth-Heinemann*, **2003**, p.117.

¹⁵⁵ J.C.TAI, N.L.Allinger, *J.Am.Chem.Soc*, **1976**, 98, 7928.

¹⁵⁶ F.Momicchioli, L.Baraldi, M.C.Bruni, *Chem.Phys*, **1982**, 70, 161.

¹⁵⁷ F.Momicchioli, L.Baraldi, M.C.Bruni, *Chem.Phys*, **1982**, 70, 161.

¹⁵⁸ J.D.Andose, J.M.Lehn, K.Mislow, J.Wagner, *J.Am.Chem.Soc*, **1970**, 92, 4050.

cela permet néanmoins d'obtenir des spectres RMN distincts pour des aziridines stéréoisomères¹⁵⁹.

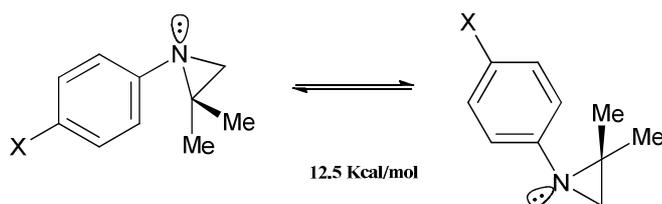


Figure 2.4: Barrière de 12,5 kcal/mol pour X=OMe. Selon la nature de X, la barrière d'inversion varie de 30 à 50 kJ/mol¹⁵.

Certaines aziridines substituées donnent des énantiomères isolables, la majorité étant des *N*-chloro **1** et **2** ou des *N*-alkoxyaziridines **3** avec de fortes barrières d'inversion ($\Delta G = 25$ kcal/mol)¹⁶⁰.

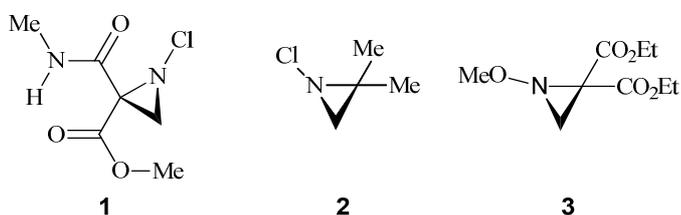


Figure 2.5: Exemples d'aziridines substituées.

Ainsi, la (-)-(*E*)-1-chloro-2-méthoxycarbonyl-2-méthylcarbamoylaziridine **1** existe exclusivement sous la conformation *E*, même en solution à 50 °C .

II. Les aziridines d'origine naturelle

Dans le règne végétal, les aziridines sont assez peu répandue, on les rencontre en tant que métabolites secondaires, comme c'est le cas des composés, **4** et **5**, les acides

¹⁵⁹ (a) S.J.Brois, *J.Am.Chem.Soc.*, **1968**, *90*, 506; (b) S.J.Brois, *J.Am.Chem.Soc.*, **1970**, *92*, 1079; (c) V.F.Rudchenko, O.A.D'yachenko, A.B.Zolotoi, L.O.Atovmyan, I.I.Chervin, R.G.Kostyanovsky, *Tetrahedron.Lett.*, **1982**, *38*, 961.

¹⁶⁰ R.Cella, H.A.Stefani, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619.

aziridine-2-carboxyliques qui ont été isolés à partir des champignons *Agaricus silvaticus* (de la classe Basidiomycetes)¹⁶¹.

D'autre part, différentes substances naturelles d'origine végétale renferment le motif aziridine. Ainsi, la 1-méthylaziridine **6** a été détectée par GC-MS dans les bulbes d'oignon (*Allium cepa*, classe *Liliopsida*, *afin Asparagales*, famille *Alliaceae*)¹⁶². *Nicotiana tabacum*, une plante de la famille *Solanaceae*, contient la 4-(1-aziridinyl)-3-buten-2-one **7**¹⁶³. Les alcaloïdes naturels d'origine végétale contenant le motif aziridine [**2**, **5-11**] ont été détectés et isolés à partir du distillat et du résidu des extraits de matière sèche de *Petasites japonicus*, de la famille *Asteraceae*¹⁶⁴.

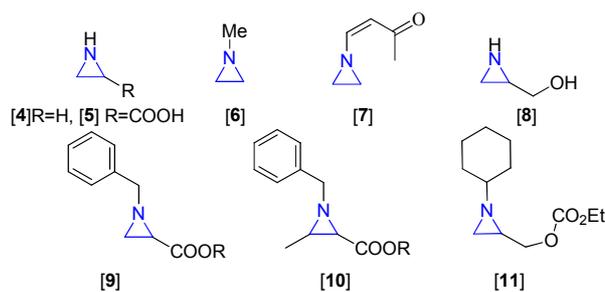


Figure 2.6: Structures des aziridines d'origine végétale.

III. Activité biologique des aziridines

En plus des activités antitumorales et antibactériennes, les aziridines renferment d'autres activités notamment antifongiques, antileishmanioses¹⁶⁵, inhibiteurs de protéase¹⁶⁶, antiépileptiques, et antivirales¹⁶⁷. Cependant, c'est l'activité antitumorale qui est de loin la plus répertoriée. C'est ainsi que la Miraziridine A, isolée de l'éponge marine *Theonella* aff.

¹⁶¹ K.-I.Harada, K.Tomita, K.Fujii, K.Masuda, Y.Mikami, K. Yazawa, H. Komaki, *J.Antibiot*, **2004**, *57*, 125.

¹⁶² L.Nilsson, G.Noori, R.Bergman, E.Kesler, O.Sterner, B.Wickberg, *Acta.Chem.Scand*, **1983**, *37B*, 929.

¹⁶³ A.Vikram, H.Hamzehzarghani, A.C.Kushalappa, *Can.J.Plant.Pathol*, **2005**, *27*,194.

¹⁶⁴ J.Liu, W.Lai, G.Cai, Y.Lin, *Fujian Fenxi Ceshi* (China), **2002**, *11*, 1599.

¹⁶⁵ A.Ponte-Sucre, R.Vicik, M.Schultheis, T.Schirmeister, H.Moll, *Antimicrobial.Agents.Chemotherapy*, **2006**, *50*, 2439.

¹⁶⁶ S.Ro, S.-G.Baek, B.Lee, J.H.Ok, *J.Peptide. Res*, **1999**, *54*, 242.

¹⁶⁷ L.Bromberg, D.J.Bromberg, T.A.Hatton, I.Bandín, A.Concheiro, C.Alvarez-Lorenzo, *Langmuir*, **2012**, *28*, 4548.

Mirabilis est un antinéoplasique¹⁶⁸. Cette substance réunit dans une même structure, trois éléments structurellement privilégiés, dont la séquence permet l'inhibition de l'activité protéolytique des sérines, cystéines et aspartyl protéases¹⁶⁹. Par ailleurs, la Carzinophiline, isolée de *Streptomyces sahachiroi*, est active contre des lignées de cellules cancéreuses et des bactéries Gram positif¹⁷⁰. De même, la Maduropeptine (*Actinomadura madurae*)¹⁷¹ présente une activité à la fois antibiotique contre les bactéries Gram positif et antitumorale (leucémie P388 et le mélanome B16 chez les souris¹⁷²). Enfin, la madurastatine B1 (isolée à partir d'*Actinomadura madurae*), possède une forte activité antibactérienne contre *Micrococcus luteus*¹⁷³.

¹⁶⁸ Y.P.Yang, H.S.Kuo, H.D.Tsai, Y.C.Peng, Y.L.Yuh-Ling Lin, *Breast.Cancer.Res*, **2005**, 7, 19.

¹⁶⁹(a) Y.Nakao, M.Fujita, K.Warabi, S.Matsunaga, N.Fusetani, *J.Am.Chem.Soc.*, **2000**, 122, 10462; (b) N.Schaschke, *Bioorg.Med.Chem.Lett*, **2004**, 14, 855.

¹⁷⁰ (a) T.Hata, F.Koga, Y.Sano, K.Kanamori, A.Matsumae, R.Sugawara, T.Hoshi, T.Shima, S.Ito, S.Tomizawa, *J. Antibiot*, **1954**, 7, 107; (b) D.R.Schroeder, K.L.Colson, S.E.Klohr, N.Zein, D.R.Langley, M.S.Lee, J.A.Matson, T.W.Doyle, *J.Am.Chem.Soc.*, **1994**, 116, 9351.

¹⁷¹ M.Hanada, H.Ohkuma, T.Yonemoto, K.Tomita, M.Ohbayashi, H.Kamei, T.Miyaki, M.Konishi, H.Kawaguchi, S.Forenza, *J.Antibiot*, **1991**, 44, 403.

¹⁷² M.Ohbayashi, H.Kamei, T.Miyaki, M.Konishi, H.Kawaguchi, S.Forenza, *J.Antibiot*, **1991**, 44, 403.

¹⁷³ D.R.Schroeder, K.L.Colson, S.E.Klohr, N.Zein, D.R.Langley, M.S.Lee, J.A.Matson, T.W.Doyle, *J.Am.Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3951.

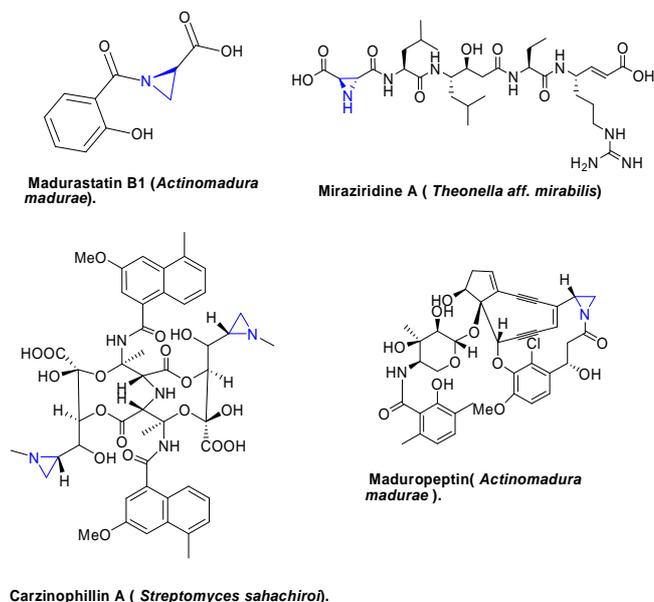


Figure 2.7 :Structure d'aziridine d'origine naturelle.

Les aziridines synthétiques ont connu un grand développement comme illustré par un brevet déposé en 1983 et relatif à benzo[c]phénanthridine, substance anti HIV^{174,175}.

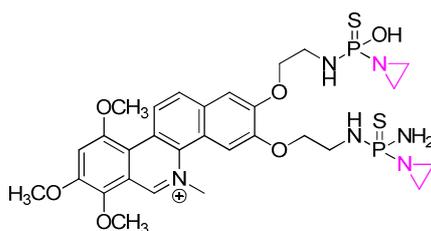


Figure 2.8: Aziridine synthétique.

III.1. Mode d'action des aziridines

III.1.2. L'ADN comme cible thérapeutique des aziridines

L'intégrité de l'ADN étant déterminante pour la multiplication cellulaire, il n'est pas surprenant que la plupart des molécules antitumorales le ciblent. Le groupe composé de drogues qui interagissent, soit directement avec l'ADN, soit avec un des processus impliqués

¹⁷⁴ (a) W.Nowicky, Brevet WO 83 00 486, **1983**; (b) *Chem.Abstr*, **1983**, 99, 71067.

¹⁷⁵ W.Nowicky, Brevet U.S. 4,970,212, **1991**; *Chem.Abstr*, **1991**, 114, 178.

dans l'entretien de celui-ci comprend les agents alkylants, au nombre desquels comptent les aziridines.

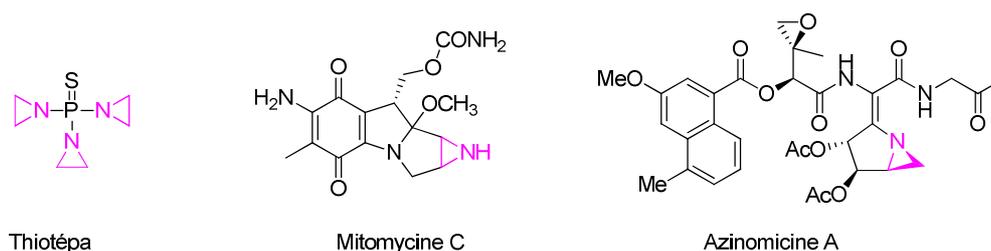
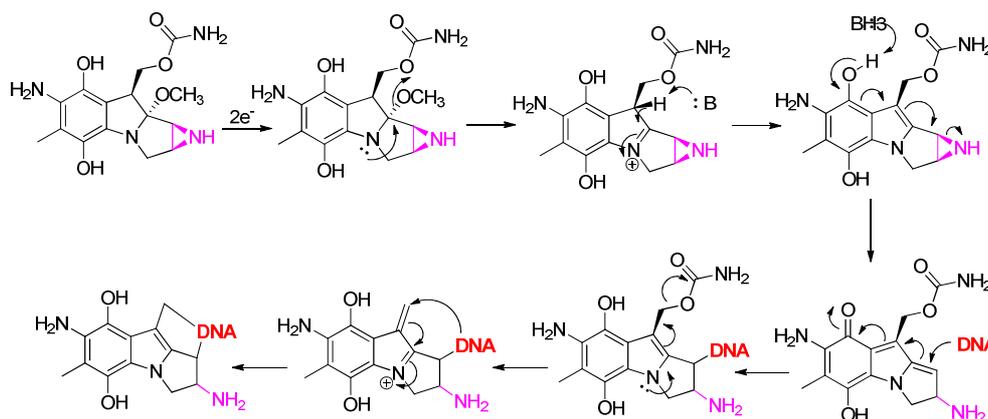


Figure 2.9: Quelques produits naturels et de synthèse contenant la fonction aziridine.

Ainsi, le Thiotépa, molécule trifonctionnelle, est susceptible d'alkyler trois centres nucléophiles, conduisant à une réticulation inter-brins de l'ADN¹⁷⁶. Ces aziridines établissent des liaisons covalentes avec les acides nucléiques. On distingue des agents alkylants monofonctionnels, c'est-à-dire n'ayant qu'une seule liaison chimique avec l'ADN, et les agents bi-fonctionnels qui peuvent s'accrocher sur deux sites distincts de l'ADN (agents réticulants). La plupart des aziridines utilisés en thérapie sont bi-fonctionnelles. Elles sont susceptibles de relier deux nucléotides adjacents. Ils forment donc des ponts intra- ou inter-caténares¹⁷⁷ rendant ainsi la réplication ou la transcription de l'ADN impossible. L'azote N(7) de la guanine est statistiquement la cible principale de l'alkylation¹⁷⁸.



¹⁷⁶ G.S.Kumar, S.M.Musser, J.Cummings, M.Tomasz, *J.Am.Chem.Soc.*, **1996**, 118, 9210.

¹⁷⁷ (a) H.M.Osbom, J.Sweeny, *Tetrahedron :Asymmetry*, **1997**, 8, 1693; (b) D.Tanner, *Angew.Chem.In.Ed.Engl.*, **1994**, 33, 599.

¹⁷⁸ Y.Mishina, E.M.Duguid, C.He, *Chem.Rev.*, **2006**, 106, 215.

Concernant l'activité inhibitrice des protéases, le mécanisme général est aussi basé sur l'ouverture du cycle à trois par la charge négative des amino acides du site actif de l'enzyme. Par exemple, dans le cas des inhibiteurs des protéases aspartiques, c'est l'aspartate qui effectue l'attaque du cycle aziridinique. Cette ouverture du cycle conduit à une alkylation irréversible, conduisant à l'inactivation de la protéase¹⁸⁰.

III.2. Toxicité des aziridines

Il est vrai que la présence du cycle aziridine est indispensable à l'activité thérapeutique de la molécule. On ne peut cependant passer sous silence sa toxicité¹⁸¹. Ce composé est à la fois toxique et mutagène dans divers systèmes biologiques par son pouvoir alkylant¹⁸². Il a été montré que les aziridines utilisées comme constituants des peintures sont à l'origine des problèmes respiratoires¹⁸³, sans oublier leur implication dans le déclenchement des dermatites et de l'asthme¹⁸⁴.

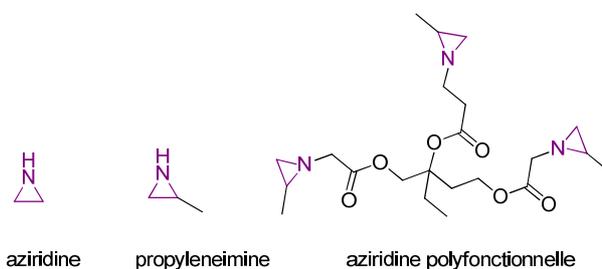


Figure 2.10: Structure des aziridines constituants de la peinture industrielle.

IV. Méthodes de synthèse des aziridines

¹⁷⁹ C.J.Thibodeaux, W.Chang, H.Liu, *Chem.Rev.*, **2012**, 112, 1681.

¹⁸⁰ Y.Bitars, B.Degel, T.Schirmeister, U.Holzgrabe, *Electrophoresis*, **2005**, 26, 2313.

¹⁸¹ C.Cussac, F.Laval, *Nucleic.Acids.Research*, **1996**, 24, 1742.

¹⁸² L.Verschaeve, M.Kirsch-Volders, *Mutat.Res.*, **1990**, 238, 39.

¹⁸³ P.Sartorelli, P.Pistolesi, F.Cioni, R.Napoli, A.G.Sisinni, L.Bellussi, G.C.Passali, F.Di Simplicio, L.Cherubini *Medicina.del.Lavoro*, **2003**, 94, 285.

¹⁸⁴ (a) S.H.Llbbotson, C.M.Lawrence, *Contact Dermatitis*, **1994**, 30, 306; (b) L.Kanerva, H.Keskinen, P.Autio, T.Estlander, M.Tuppurainen, R.Jolanki, *Clin.Exp.Allergy*, **1995**, 25, 432; (c) T.Christopher C.T.Leffler, D.K.Milton, *Environmental.Health.Perspectives.X*, **1999**, 107, 599; (d) L.Kanerva, T.Estlander, R.Jolanki, K.Tarvainen, *Contact Dermatitis*, **1995**, 33, 304.

IV.1. Aziridination à partir d'oléfines

IV.1.1. Aziridination à partir d'oléfine sous ultrasons

La première aziridination d'oléfines sous ultrasons a été décrite en 2001. Le styrène **12** avait en effet subi une aziridination sous ultrasons en présence de bromoamine-T **13** et de CuCl_2 pour engendrer le composé **14** avec un bon rendement¹⁸⁵.

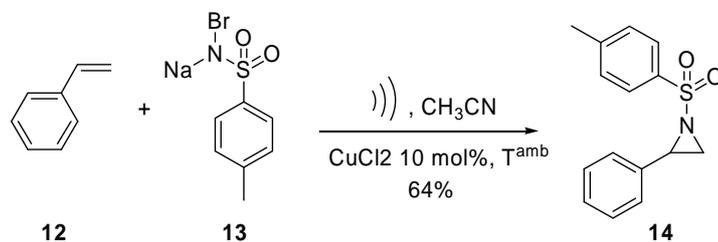


Schéma 2.2: Synthèse d'aziridine à partir d'oléfines sous ultrasons.

IV.1.2. Addition des nitrènes sur les alcènes

La synthèse des aziridines peut être réalisée par addition des nitrènes sur les alcènes ; cette addition est en général faiblement contrôlée sur le plan de sa stéréochimie, et des mélanges de *cis* et *trans*-aziridines sont obtenus¹⁸⁶.

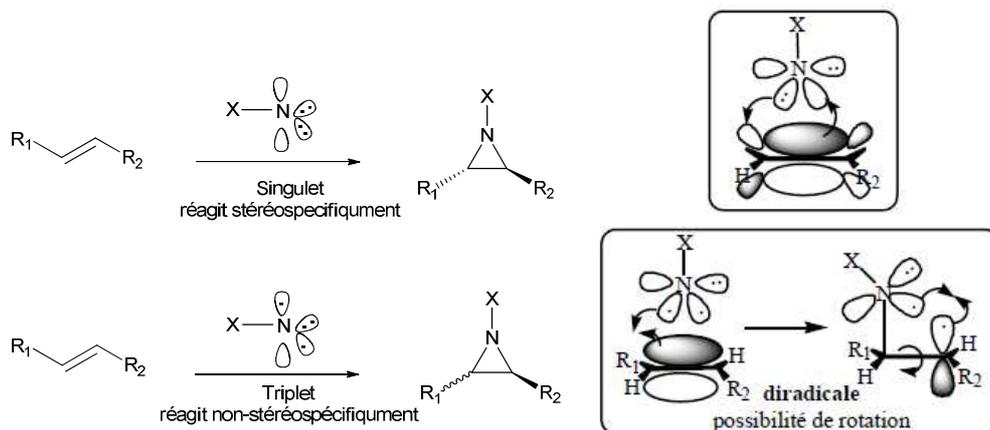


Schéma 2.3: Synthèse d'aziridines par addition de nitrène.

¹⁸⁵ (a) S.Koda, M.Miyamoto, M.Toma, T.Matsuoka, M.Maebayashi, *Ultrasonics.Sonochemistry*, **2009**, 16, 655; (b) A.Mishra, S.N.Rice, W.Lwowski, *J.Org.Chem*, **1968**, 33, 481.

¹⁸⁶ (a) A.K.Yudin, *Aziridines and epoxides in organic synthesis*, Edition Wiley-VCH, **2006**, p.120; (b) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, *J.Am.Chem.Soc*, **1994**, 116, 2742.

IV.2. Aziridination à partir des imines

Une stratégie inverse à la formation d'un nitrène pour l'attaque sur un alcène a été optimisée en termes de stéréosélectivité par l'utilisation d'une fonctionnalité diazo en conjonction avec une imine¹⁸⁷.

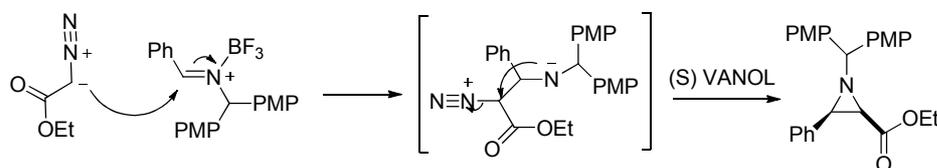


Schéma 2.4: Synthèse d'aziridines à partir d'imine.

IV.3. Aziridination à partir d'azirine

Les azirines (trois chaînons sous forme d'imines cycliques) correspondant au plus petit système hétérocyclique azoté insaturé¹⁸⁸, constituent une entrée potentiellement attractive pour la synthèse des aziridines¹⁸⁹. A titre exemple, un accès aux aziridines a été rapporté par Somfai et al., sur la base d'une addition asymétrique radicalaire du trialkylborane à divers 2H-azirine-3-carboxylates chiraux¹⁹⁰.

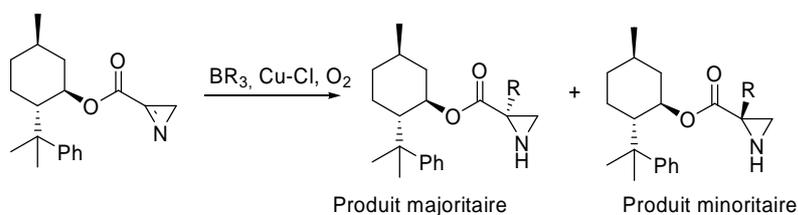


Schéma 2.5: Addition radicalaire du trialkylborane aux 2H-azirine-3-carboxylates chiraux.

IV.4. Aziridination par substitution intramoléculaire

Les aziridines peuvent être facilement formées par une réaction de cyclisation à partir d'un dérivé aminé convenablement substitué¹⁹¹.

¹⁸⁷ J.Moulines, P.Charpentier, J.-P.Bats, A.Nuhrich, A.-M.Lamidey, *Tetrahedron.Lett*, **1992**, 33, 487.

¹⁸⁸ F.Palacios, A.M.Ochoa de Retana, E.Martinez de Marigorta, J.M.de los Santos, *Eur.J.Org.Chem*, **2001**, 1, 2401.

¹⁸⁹ M.J.Alves, A.G.Fortes, L.F.Gonçalves, *Tetrahedron.Lett*, **2003**, 44, 6277.

¹⁹⁰ (a) E.Risberg, A.Fischer, P.Somfai, *Chem.Commun*, **2004**, 12, 2088; (b) Risberg, E.; Fischer, A.; Somfai, P. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8443.

¹⁹¹ S.Gabriel, *Chem.Ber*, **1888**, 21, 1049.

IV.4.1. A partir des 1,2 azidoalcools

Les aziridines peuvent également être préparées par cyclisation des 1,2-azidoalcools. A titre d'exemple, Sweeney et Cantrill ont développé une synthèse efficace de la (2R)-N, O-bis (diphénylphosphinyl) -2 -(hydroxyméthyl) aziridine **16**, à partir de 1,2-azido alcool **15** correspondant, obtenu à partir du (R)-glycidol¹⁹².

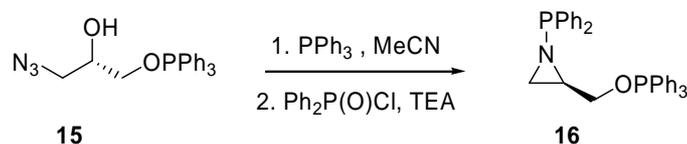


Schéma 2.6: Synthèse de la (2R)-N,O-bis(diphénylphosphinyl)-2-(hydroxyméthyl)aziridine.

IV.4.2. A partir des 1,2-aminosulfures

En 2006, Arroyo et al. ont développé une nouvelle synthèse pour obtenir des N-sulfinylaziridines trans-2,3-disubstituées **19**, à partir des 1,2-aminosulfures **17**, impliquant la formation d'un intermédiaire sel de sulfonium **18**, suivie d'une attaque nucléophile intramoléculaire par l'atome d'azote du sulfinamide¹⁹³.

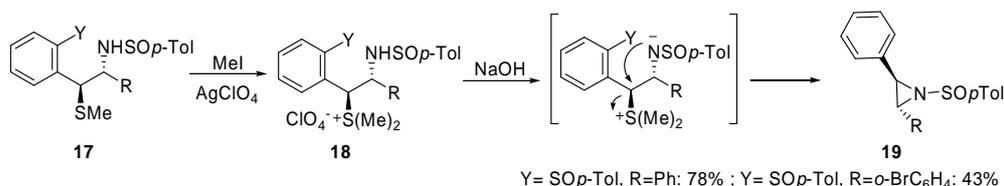


Schéma 2.7: Synthèse des N-sulfinylaziridines trans-2,3-disubstituées à partir des 1,2-aminosulfures.

IV. 5. Aziridination à partir des époxydes

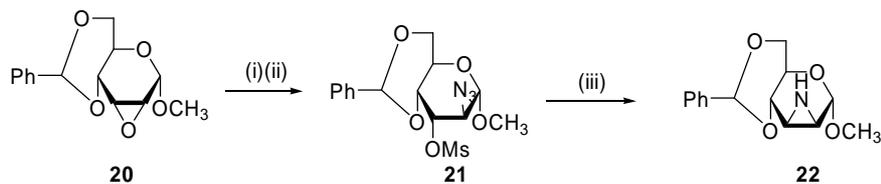
La transformation époxyde-aziridine représente une route très attractive dans la synthèse d'aziridines chirales¹⁹⁴, les précurseurs azidosulfonates **21** dans la série pyranose sont d'habitude préparés par le clivage des époxydes avec un azide minéral, suivi par une méthylation ou une tosylation. Cette approche a été utilisée pour la préparation du méthyl 4,6-

¹⁹² J.B.Sweeney, A.A.Cantrill, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3677.

¹⁹³ Y.Arroyo, A.Meana, J.F.Rodriguez, M.Santos, M.A.Sanz-Tejedor, J.L.Garcia-Ruano, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8525.

¹⁹⁴ J.S.Kora, J.Karban, I.Cisarova, S.Hilgard, *Carbohydrate.Research*, **2008**, 343, 2789.

O-benzylidène-2,3-didédoxy-2,3-épimino- α -D-manno pyranoside **22**, qui était obtenu en trois étapes à partir de l'époxyde **20**. Le processus réactionnel inclut l'azidolyse, la méthylation et la réduction par le Nickel de Raney ¹⁹⁵.



(i) NaN_3 , NH_4Cl ; (ii) MsCl , pyridine; (iii) N_2H_4 , Raney Ni, MeOH, reflux, 83%

Schéma 2.8: Synthèse de dérivé aziridinylsucre.

V. Aziridines et cyclodextrines

La littérature est pauvre dans cet axe de recherche. Le paragraphe suivant résumera les uniques investigations trouvées dans la littérature sur les interactions aziridines-cyclodextrines. De plus, parmi les différentes cyclodextrines qui existent, seule la β -cyclodextrine a été retrouvée dans les différentes recherches que nous avons répertoriées.

V.1. Réactivité des cyclodextrines vis-à-vis des aziridines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques possédant une cavité hydrophobe, qui se lie sélectivement aux substrats, et catalysent des réactions chimiques avec une régiosélectivité élevée ¹⁹⁶. Elles favorisent les réactions par catalyse supramoléculaire impliquant la formation réversible de complexes hôte-invité en utilisant des liaisons non covalentes, comme c'est le cas des enzymes. La complexation dépend de la taille, la forme, et l'hydrophobicité de la molécule invitée. Ces caractéristiques intéressantes de cyclodextrines ont incité le groupe de Rao et al. à explorer une variété de réactions d'oxydation des aziridines, en utilisant les complexes aziridine- β -cyclodextrine, formés in situ, en présence de N-bromosuccinimide (NBS) dans l'eau ⁽¹⁹⁷⁾. Le choix de la

¹⁹⁵ M.Mikolajczyk, P.Balczewski, *Synthesis*, **1987**, 2, 659.

¹⁹⁶ (a) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, A.Mahesh, K.R.Rao, *J.Org.Chem*, **2006**, 71, 2532. (b) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, K.R.Rao, *Synlett*, **2005**, 42, 506; (c) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, Y.V.D.Nageswar, K.R. Rao, *J.Org.Chem*, **2003**, 68, 4994; (d) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, M.A.Reddy, Y.V.D.Nageswar, K.R.Rao, *J.Org.Chem*, **2003**, 68, 2058; (e) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, R.Sridhar, K. Rama Rao, *J Org.Chem*, **2006**, 71, 5819.

préparation des complexes à base de β -cyclodextrine (β -CD) se justifie par le fait que cette dernière est accessible facilement et elle est la moins coûteuse des cyclodextrines.

Les réactions s'effectuent par la formation in situ du complexe β -cyclodextrine **23** avec les *N*-tosylaziridines **24** dans l'eau, suivie par l'addition de NBS pour donner des tosylamino-cétones **25** avec des rendements élevés. Il est à noter que la β -CD peut être facilement recyclée plusieurs fois¹⁹⁷.

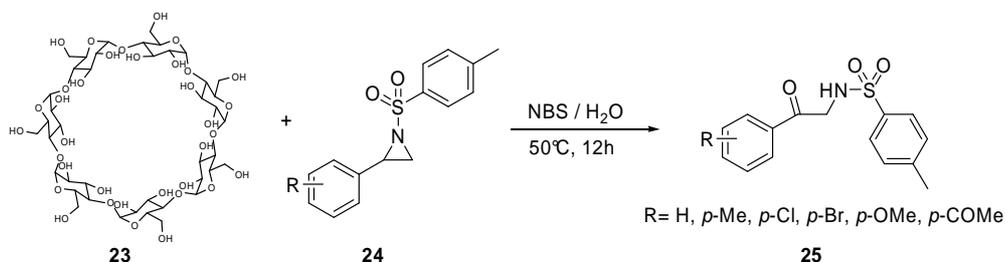


Schéma 2.9: Synthèse de l' α -tosyl-amino-acide à partir des aziridines *N*-tosylées en présence de β -CD.

Le complexe d'inclusion des aziridines avec la β -CD a été mis en évidence par RMN ^{13}C ¹⁹⁸. Il était observé que le méthyle et les carbones tertiaires du groupe *p*-toluènesulfonyle, tout comme le carbone du méthylène (β -position) du cycle aziridine étaient déblindés, ce qui indique leur inclusion dans la cavité hydrophobe de la β -CD. Ainsi, seule la position α du cycle aziridine est exposée à des attaques conduisant à une grande régiosélectivité. Ainsi l'ouverture de l'aziridine par l'eau s'effectue par attaque du seul sommet α de l'aziridine. Cette attaque est facilitée par des liaisons hydrogène avec la β -CD pour former une β -hydroxylamine, qui est oxydée par NBS pour produire l'aminocétone.

Le même groupe a également mentionné l'ouverture des aziridines par les acides 2-iodoxybenzoïques (IBX) en vue de synthétiser des α -aminocétones **27** à partir des aziridines correspondantes **26**, via la formation du complexe d'inclusion de l'aziridine **26** avec la β -CD **23** dans un milieu aqueux.

¹⁹⁷ M.S.Reddy, M.Narender, K.R.Rao, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 1299.

¹⁹⁸ (a) Les études de RMN ^{13}C du complexe aziridine- β -CD a indiqué les variations suivante significative changements: -CH₃ (0,188); -CH₂ (0,138); -CH (0,009); (b) S.H.Banu, K.Pitchumani, C.Srinivasan, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9601.

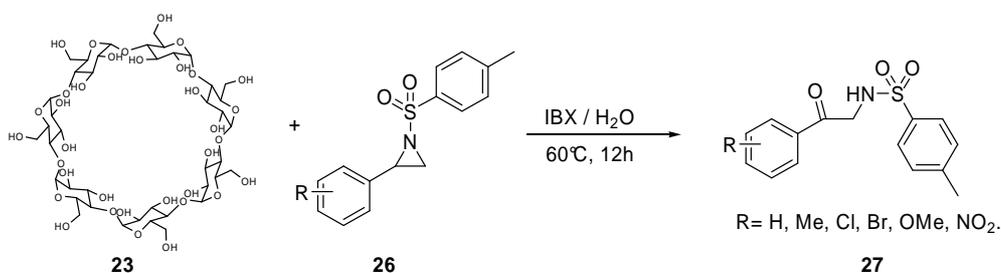


Schéma 2.10: Synthèse des α -aminocétones à partir de l'aziridine catalysée par la β -Cyclodextrine.

La formation du produit à partir des aziridines, dans ces réactions catalysées par la β -CD dans l'eau, a été confirmée par des données spectroscopiques comme suit: le fait que ces réactions n'ont pas lieu en l'absence de cyclodextrines et le fait que IBX est insoluble dans l'eau, montre le rôle essentiel de la cyclodextrine. Il semble que la β -CD non seulement active ces aziridines par des liaisons hydrogènes, mais constitue également un complexe β -CD-IBX, qui oxyde en premier lieu les aziridines en α -aminoalcools. Ces derniers sont ensuite oxydés à la position secondaire pour donner les cétones correspondantes¹⁹⁹.

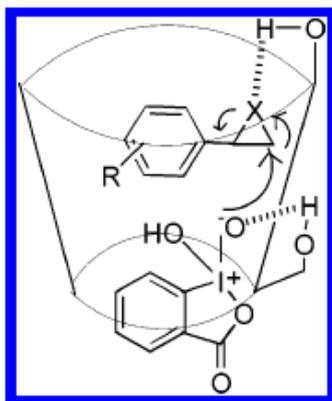


Figure 2.11 : Formation du complexe d'inclusion aziridine- β CD- IBX, avec X=N.

Les seuls travaux trouvés dans la littérature sur la réactivité des aziridines vis-à-vis des cyclodextrines sont ceux de Rao, qui rapporte dans une autre recherche, l'ouverture

¹⁹⁹ M.A.Reddy, Y.V.D.Nageswar, K.R.Rao, *J.Org.Chem.*, **2003**, 68, 9119.

régiosélective des *N*-tosylaziridines **28**, provenant des β -amino alcools **29** dans l'eau sous conditions neutres, en présence du catalyseur recyclable, la β -CD **23**²⁰⁰.

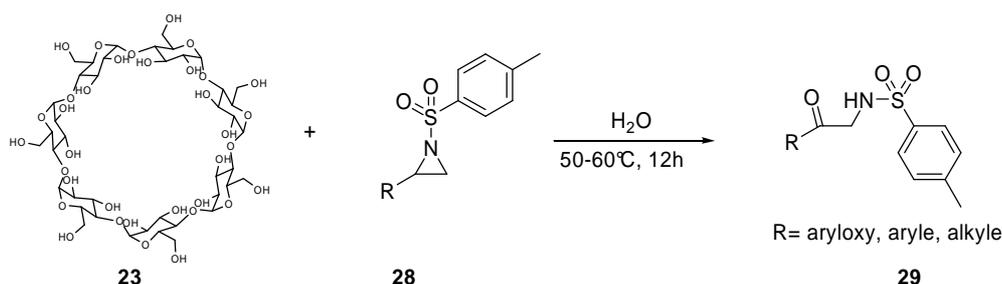


Schéma 2.12: Synthèse des β -amino alcools par ouverture d'aziridine.

V. Formation de complexe d'inclusion aziridine-cyclodextrine

La seule étude que nous avons trouvée décrite dans la littérature sur la complexation aziridine-cyclodextrine est celle du 3-hydroxyméthyl-5-aziridinyl-1-méthyl-2-(1H-indole-4,7-dione)-prop- β -en- α -ol (EO-9) avec la 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β -CD) (Figure 2.11). EO-9 est un alkylant bioréducteur indoloquinone et un analogue synthétique de la mitomycine C²⁰¹. Il est utilisé dans le traitement du cancer superficiel de la vessie²⁰². Toutefois, sa formulation en solution provoque des irritations dermiques. En plus, cette formulation contient du propylène glycol, qui est hyperosmotique et peut provoquer une irritation locale des tissus de la vessie²⁰³.

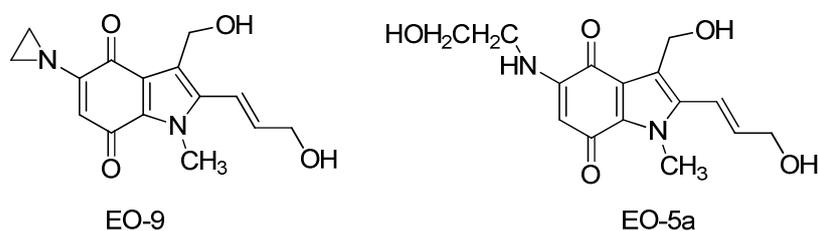


Figure 2.11 : Structure moléculaire de EO-9 et son produit majeur de dégradation EO-5a.

²⁰⁰ B.Srinivas, V.P.Kumar, R.Sridhar, K.Surendra, Y.V.D.Nageswar, K.Rama Rao, *J.Mol.Cat.A.Chem.*, **2007**, 261, 1.

²⁰¹ S.R.McKeown, R.L.Cowen, K.J.Williams, *Clin.Oncol.*, **2007**, 19, 427.

²⁰² S.C.Van der Schoot, L.D.Vainchtein, J.H.Beijnen, A.Gore, D.Mirejovsky, L.Lenaz, B.Nuijen, *Int.J.Pharm.*, **2007**, 329, 135.

²⁰³ R.C.Rowe, S.C.Owen, P.J.Sheskey, *Handbook.pharm.excipients* (5th ed.). London: Pharmaceutical Press.**2006**.

Par conséquent, dans le but d'améliorer la formulation du EO-9 pour l'administration intravésicale, J. H. Beijnen et al, rapportent l'étude de la complexation de ce composé avec la HP β -CD pour une formulation alternative²⁰⁴.

La détermination de la stoechiométrie et de la constante d'association du complexe EO9- HP β -CD été effectuée selon la méthode de Higuchi et Connors, qui consiste à étudier le diagramme de phase de solubilité²⁰⁴.

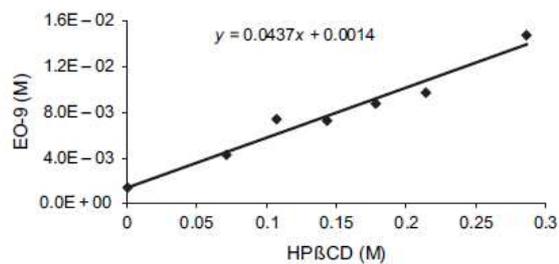


Figure 2.12: Diagramme de solubilité du complexe EO-9- HP β CD.

Le diagramme de solubilité révèle une stoechiométrie 1:1, car il est de type A_L, quand la constante de stabilité est de 3.9M²⁰⁴. Nous tenons à préciser qu'aucune étude de complexation par RMN n'a été entreprise.

²⁰⁴ J.H.Beijnen, S.C.Van der Schoot, B.Nuijen, F.M.Flesch, A.Gore, D.Mirejovsky, L.Lenaz, *Drug. Development. Industrial.Pharmacy*, **2008**, 34, 1130.

Conclusion partielle

Tout au long de ce chapitre, nous avons montré le rôle des aziridines à promouvoir l'activité thérapeutique dans différentes structures d'origine naturelle ou bien synthétique. Quant aux méthodes de synthèse de ces hétérocycles, la littérature est riche de plusieurs méthodologies qui permettent d'aboutir au cycle à trois.

Comme nous avons pu le constater, peu de travaux se sont occupés de l'interaction entre les aziridines et la β -cyclodextrine, à l'exception de l'ouverture régiosélective des aziridines en utilisant la β -cyclodextrine comme catalyseur, ou agent de complexation de l'aziridine. Ceci constitue la raison majeure qui nous a motivés pour aborder cet aspect, qui fait l'objet de notre thèse.

B. Synthèse des aziridines

Introduction

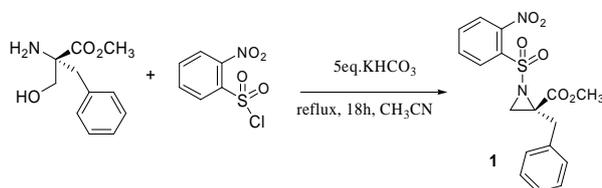
La grande réactivité du cycle aziridine en lui-même, et sa modulation par des substituants, lui confère sa large application dans le domaine de la chimie organique²⁰⁵. D'autre part, Rao et *col.* ont exploité l'effet catalytique de la β -CD pour ouvrir de manière régiosélective le cycle aziridine avec différents nucléophiles via une complexation *in situ*²⁰⁶.

Pour cela, dans cette partie nous allons citer juste la synthèse des aziridines à utiliser comme molécules invitées pour leur utilisation ultérieure dans l'étude de leur complexation avec la β -CD. Les autres aziridines synthétisées qui sont destinées aux autres applications sont regroupées dans le dernier chapitre de ce manuscrit.

I. Synthèse des aziridines

I.1. Synthèse du (*R*)-méthyl-2-benzyl-1-((2-nitrophényl)sulphonyl) aziridine-2 carboxylate

La première étape dans l'étude de recherche de molécules invitées adéquates à la complexation, est la synthèse de l'aziridine **1** à partir de l'aminoalcool correspondant, le (*R*)-méthyl-2-amino-2-benzyl-3-hydroxypropanoate, en présence de 2 équivalents de chlorure de 2-nitrobenzosulfonyle (*o*)-ClNs et 5eq. de KHCO_3 , sous reflux dans l'acétonitrile CH_3CN .



²⁰⁵ Hu XE, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2701.

²⁰⁶ (a) K.Surendra, N.Srilakshmi, M.Arjun, S.Reddy, Y.V.D.Nageswar, K.Rama Rao, *J.Org.Chem*, **2003**, 68, 9119; (b) N.Krishnaveni, N.Srilakshmi, K.Surendra, M.Narender, Y.V.D.Nageswar, K.Rama Rao, *Synthesis*, **2004**, 4, 501; (c) M.Somi Reddy, M.Narender, K.Rama Rao, *Tetrahedron.Letters*, **2005**, 46, 1299.

Schéma 2.13: Synthèse du *R*-méthyl-2-benzyl-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine-2 carboxylate.

Nous avons déterminé la solubilité de l'aziridine **1** dans l'eau, qui est de 0,1 mM, ce qui rend difficile la détection des différents signaux RMN de l'aziridine **1** lors de son étude de complexation. Dans le but d'obtenir une aziridine plus soluble dans l'eau que l'aziridine **1**, nous avons synthétisé l'aziridine **2**. Pour la synthèse d'aziridine chirale la meilleure approche consiste à partir des aminoalcools

I.2. Synthèse du (*S*)-2-méthyl-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine

Notre choix s'est porté sur le (*S*)-2-amino-1-propanol comme substrat de départ, pour synthétiser l'aziridine **2**. Cette dernière porte un seul groupe méthyle sur le cycle aziridine. La synthèse se déroule en présence de 3 équivalents de chlorure de 2-nitrobenzosulfonyle (*o*)-ClNs dans un mélange 2:1 de CH₂Cl₂/pyridine à température ambiante.

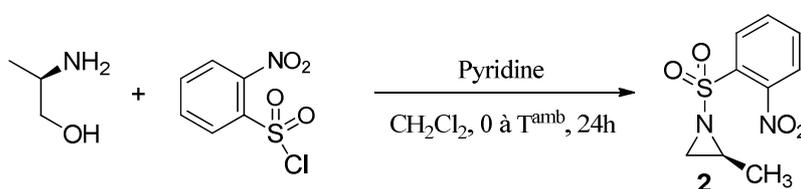


Schéma 2.14 : Synthèse de la (*S*)-2-méthyl-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine.

I.3. Synthèse d'autres molécules invitées

A partir de notre étude de solubilité et de stabilité des deux aziridines **1** et **2**, nous avons observé que l'aziridine **1**, qui se caractérise par une faible solubilité dans l'eau, mais relativement stable. Quant à l'aziridine **2**, elle est complètement soluble dans l'eau et, en même temps, elle s'ouvre plus facilement. A partir de ces observations, nous avons synthétisé d'autres structures d'aziridines qui répondent à ces deux critères primordiaux pour l'étude du complexe, à savoir la solubilité et la stabilité.

Pour cela nous avons pensé à synthétiser des aziridines *N*-protégées avec différents groupes protecteurs, notamment les groupes para-nosyle et ortho-nosyle. Cette différence de position du groupe nitro se traduit par une stabilité du cycle aziridine plus importante pour le dérivé para que pour l'ortho.

D'autre part, nous avons varié le type de substitution sur le cycle aziridine pour aboutir à deux types de dérivés, à savoir le type I, **aziridines doublement substituées** et le type II, **aziridines monosubstituées**, dont la structure générale est représentée sur la figure suivante .

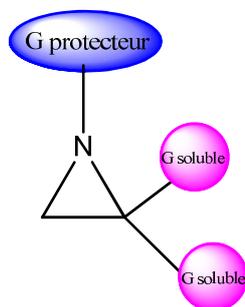


Figure 2.13: Structure générale de l'aziridine cible.

I.3.1. Méthode de synthèse

La méthode adaptée à la synthèse des aziridines démarre à partir des aminoalcools chiraux, dont on protège le groupe amino par l'un des groupes suivants, para, ortho nosyle ou p-toluènesulfonyle. La synthèse se déroule à température ambiante dans un mélange pyridine/CH₂Cl₂ .

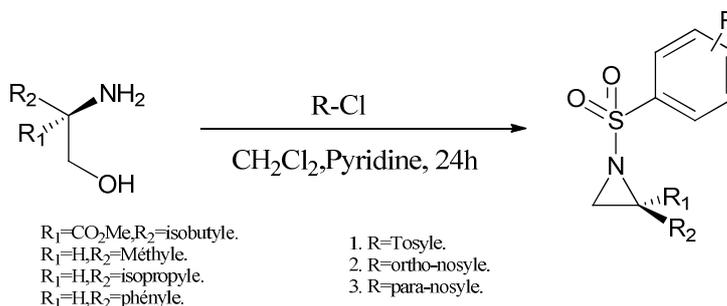


Schéma 2.15: Synthèse générale des aziridines type I et II.

I.3.2. Etude de la solubilité dans l'eau et de la stabilité des aziridines type I et II

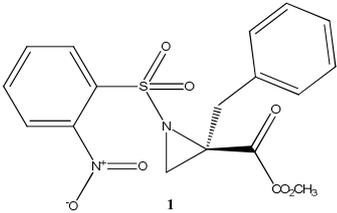
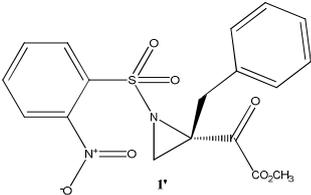
Afin de sélectionner les molécules les mieux adaptées à la complexation, nous avons mené une étude de stabilité et de solubilité dans l'eau de toutes nos aziridines. La détermination de la stabilité de nos aziridines, est réalisées par une étude par RMN dans le

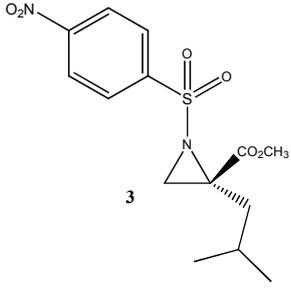
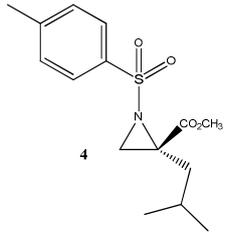
temps, de la structure de l'aziridine dans l'eau en présence et absence de la β -CD, comme on peut le voir dans le tableau 2.1 pour les aziridines de type I. Nous avons synthétisé aussi l'énantiomère **1'** de l'aziridine **1**. Il présente les mêmes caractéristiques de solubilité et stabilité.

L'aziridine **3** possède une structure similaire à celle de l'aziridine **1** à l'exception du groupe isobutyle qui remplace le groupe phényle et le para-nosyle au lieu du groupe ortho-nosyle. Ces substitutions n'augmentent pas l'hydrophilie de la molécule.

Enfin, l'aziridine **4** de structure similaire à celle de l'aziridine **3**, s'en distingue par le fait que le groupe protecteur est ici le *p*-toluènesulfonyl, et le nouveau dérivé est totalement insoluble dans l'eau.

Tableau 2.1. : Structures des aziridines du type I.

<i>Aziridine type I</i>	Etude de solubilité et stabilité dans l'eau.
 <p data-bbox="352 1025 948 1077">(R)-méthyl 2-(2-benzyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridin-2-yl)-2-oxoacétate</p>	<p data-bbox="1023 797 1235 831">1/ Très peu soluble.</p> <p data-bbox="1023 891 1123 925">2/ Stable.</p>
 <p data-bbox="352 1305 948 1357">(S)- méthyl 2-(2-benzyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridin-2-yl)-2-oxoacétate</p>	<p data-bbox="1023 1095 1235 1128">1/ Très peu soluble.</p> <p data-bbox="1023 1189 1123 1223">2/ Stable.</p>
	<p data-bbox="1023 1375 1150 1408">1/ insoluble</p>

 <p>3</p> <p>(R)-méthyl 2-isobutyl-1-((4-nitrobenzène) sulfonyl)aziridine-2-carboxylate</p>	
 <p>4</p> <p>(R)-méthyl 2-isobutyl-1-tosylaziridine-2-carboxylate</p>	<p>1/ insoluble.</p>

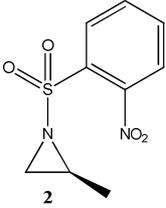
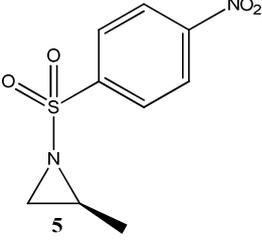
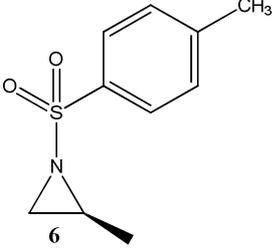
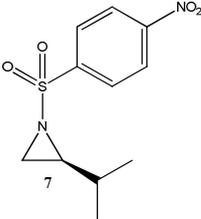
Concernant les aziridines du type II (tableau 2.2), leur synthèse a commencé par la modification du groupe protecteur de l'aziridine. Le groupe para nosyle a été utilisé dans le but d'augmenter la stabilité de l'aziridine **5**. Cependant, lors de la complexation avec la β -CD, il se produit une dégradation partielle du produit, tandis que sa solubilité est tout juste moyenne. A ce stade, on note que le positionnement du groupe nitro influe sur la solubilité.

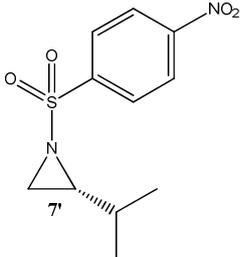
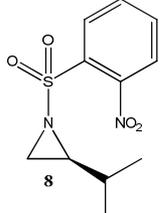
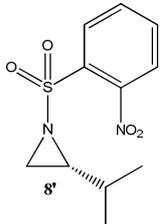
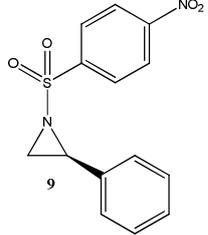
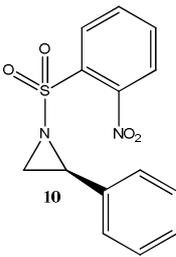
Par la même analogie et dans le but d'augmenter la stabilité de l'aziridine **2**, nous avons synthétisé l'aziridine **6** avec le groupe *p*-toluènesulfonyl. Ceci confère une plus grande stabilité à la nouvelle molécule par rapport au dérivé para et ortho nosyle. Il est à préciser que l'introduction de ce groupe a diminué la solubilité de l'aziridine **6** par rapport aux deux précédentes, **2** et **5**.

De cette première étude, on conclut que le groupe nosyle est indispensable à la solubilité de ces aziridines. Par conséquent, la suite de nos modifications portera sur d'autres substituants, tout en gardant ce groupe nosyle.

Tableau 2.2 : Structures des aziridines types II synthétisées et leur étude de stabilité dans l'eau.

<i>Aziridine type II</i>	Solubilité et stabilité dans
--------------------------	------------------------------

	l'eau.
 <p>2</p> <p>(S)-2-méthyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine</p>	<p>1/ Soluble.</p> <p>2/ Instable.</p>
 <p>5</p> <p>(S)-2- méthyl -1-((4- nitrobenzène)sulfonyl)aziridine</p>	<p>1/ Soluble.</p> <p>2/ Instable.</p>
 <p>6</p> <p>(S)-2- méthyl -1-tosylaziridine</p>	<p>1/ Solubilité partielle.</p> <p>2/ Instable dans l'eau.</p>
 <p>7</p> <p>(S)-2-isopropyl-1-((4-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine</p>	<p>1/ Soluble.</p> <p>2/ Stable.</p>

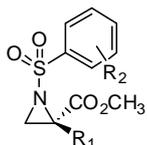
 <p>(R)-2-méthyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine</p>	<p>1/ Soluble.</p> <p>2/ Stable.</p>
 <p>(S)-2-isopropyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine</p>	<p>1/ Soluble</p> <p>2/ Stable.</p>
 <p>(R)-2-isopropyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine</p>	<p>1/ Soluble</p> <p>2/ Stable.</p>
 <p>(S)-1-((4-nitrobenzène)sulfonyl)-2-phénylaziridine</p>	<p>1/ Solubilité partielle.</p> <p>2/ Stable.</p>
 <p>(S)-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)-2-phénylaziridine</p>	<p>1/ Solubilité partielle.</p> <p>2/ Stable.</p>

Conclusion partielle

A partir de cette synthèse des aziridines, et leur étude de solubilité et de stabilité dans l'eau en présence et en absence de la β -CD, nous avons sélectionné nos molécules candidates pour l'étude de leur complexation avec la β -CD, qui est détaillée dans le chapitre suivant.

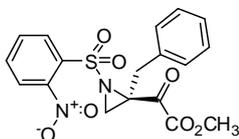
VII. Synthèse des aziridines du type I

Procédé général



Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit l'ester méthylique de la sérine α -substitué et o-nosylé (1eq) dans de l'acétonitrile (15 ml). On y ajoute ensuite du KHCO_3 (5eq), suivi de l'agent protecteur (ortho, para nosyle ou tosylo) (3eq). Le mélange réactionnel est agité sous reflux pendant 16h : la réaction est suivie par ^1H RMN pour confirmer la consommation totale du produit du départ. A la fin de ce temps, et après refroidissement, on ajoute une solution saturée de NaHCO_3 , puis on filtre le solide blanc qui se forme. On procède aux extractions de la phase aqueuse avec l'acétate d'éthyle et les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées, puis évaporées sous vide.

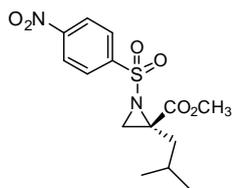
VII.1. (R)-Méthyl-2-benzyl-1-(2-nitrobenzènesulfonyl)aziridine-2-carboxylate²⁰⁷ (1)



Formule brute: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$, **MM** = $404,39\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendement:** 89% ; huile jaune, **IR** (cm^{-1}): 1740,86(C=O ester), 1672,13(C=O cétone), 1539,61(S=O), 1345(S-O), 1165,68(C-O), 781,67-835,49(Nosyl); **RMN ^1H :** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 2,97 (s, 1H, NCH_2), 3,16(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph), 3,48 (s, 1H, NCH_2), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,86(d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph), 7,29-7,25 (m, 5H, H_{arom} , Phe), 8,25-7,75 (m, 4H, H_{arom} , Nosyl); **RMN ^{13}C :** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 37,0, 40,7, 52,5, 53,3, 124,8, 127,3, 128,7, 129,4, 130,6, 132,6, 134,3, 135,7, 167,3.

²⁰⁷ **Aziridine déjà publiée dans:** C.Palomo, Jesus M. Aizpurua, E.Balentova, A.Jimenez, J.Oyarbide, Raluca M. Fratila, Jose.I.Miranda, *Org.Lett.*, **2007**, 9, 101.

VII.2. (R)-Méthyl 2-isobutyl-1-((4-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine-2-carboxylate (3)



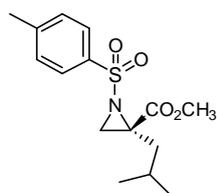
Formule brute: C₁₄H₁₈N₂O₆S, **MM** = 342,37g.mol⁻¹; **Rendement:**

86%; huile jaune ; **IR (cm⁻¹):** 1732,79 (C=O ester), 1675,19(C=O cétone), 1546,62(S=O), 1358(S-O), 1118,74(C-O), 785-883(Nosyl);

RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 0,94 (d, *J* = 6,6Hz, 3H, CH₃), 0,97 (d, *J* = 6,7Hz, 3H, CH₃), 1,47 (d, *J* = 1,2Hz, 2H, CH₂(butyl)), 1,82-

1,72 (m, 1H, CH_(butyl)), 2,65 (s, 1H, CH₂(az)), 3,18 (s, 1H, CH₂(az)), 3,80 (s, 3H, CO₂Me), 8,14 (d, *J* = 8,9Hz, 2H, Nosyl), 8,38 (d, *J* = 8,8Hz, 2H, Nosyl) ; **RMN ¹³C: (CDCl₃,126 MHz) δ (ppm)** 20, 23,5, 24,6, 43,8, 45,8, 53,1, 125, 128,5, 146, 152, 171,5.

VII.3. (R)-Méthyl 2-isobutyl-1-tosylaziridine-2-carboxylate: (4)



Formule brute: C₁₅H₂₁NO₄S, **MM** = 311,40g.mol⁻¹; **Rendement:**

88%; **CCM:** R_f = 0,78 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); huile incolore ; **IR**

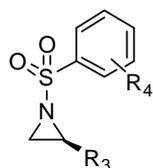
(cm⁻¹): 1732,78(C=O ester), 1672(C=O cétone), 1569(S=O), 1165,89 (C-O), 780,44-845(Tosyl); **RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)**

0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃), 0,94(d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₃), 1,55 (d, *J*

= 1,2 Hz, 2H, CH₂(butyl)), 1,70-1,74 (m, 1H, CH_(butyl)), 2,58 (s, 1H, CH₂(az)), 3,06 (s, 1H, CH₂(az)), 3,76 (s, 3H, CO₂Me), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Tosyl), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Tosyl); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 21,40, 22,89, 25,82, 38,36, 39,12, 50,14, 52,76, 124,23, 129,03, 144,89.

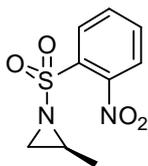
VIII. Synthèse des aziridines du type II

Procédé général



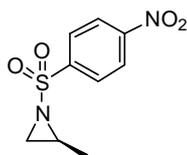
A une solution d'amino-alcool (1eq) dans une solution refroidie à 0°C de CH₂Cl₂/pyridine (1:2), on ajoute en une seule portion l'agent protecteur (ortho, para nosyle ou le tosylo), et le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant 24h. A la fin de la réaction, on dilue avec du CH₂Cl₂ (300ml), puis la phase organique est lavée avec une solution de HCl (1N) (3x100ml). Les eaux de lavage réunies sont est extraites successivement par le CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de KOH 2M (6x200ml), et la phase aqueuse est extraite ensuite avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées, puis évaporées sous vide.

VIII.1 (S)-2-méthyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine²⁰⁸ (2)



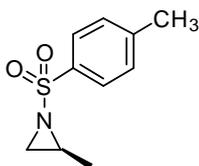
Formule brute: C₉H₁₀N₂O₄S, **MM** = 242,25g.mol⁻¹; **Rendement:** 90% ;
huile jaune; **I.R (cm⁻¹):** 1527(S=O), 1353(S-O),1153(C-O); **RMN ¹H:**
(CDCl₃, 500 MHz) **δ (ppm)** 1,32 (d, *J* = 5,6Hz, 3H, CH₃), 2,22 (d, *J* =
4,5Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,83 (d, *J* = 7,0Hz, 1H, CH_{2(az)}), 3,00-3,04 (m, 1H,
CH_(az)), 8,25-7,68 (m, 4H, H_{arom}, Nosyl); **RMN ¹³C: (126 MHz, CDCl₃) δ** 16,37, 36,13,
38,06, 125,06, 130,30, 132,92, 136,90, 146,42.

VIII.3 (S)-2-méthyl-1-((4-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine²⁰⁹ (5)



Formule brute: C₉H₁₀N₂O₄S, **MM** = 242,25g.mol⁻¹; **Rendement:** 90% ;
CCM: R_f = 0,50 (CH₂Cl₂); [α]₂₀^D = + 24,5 (*c* = 1,0 CHCl₃); solide
blanc; **fusion:** 86°C; **I.R (cm⁻¹):** 1527,71(S=O), 1347,29(S-O),
1153,67(C-O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 1,30 (d, *J* = 5,6
Hz, 3H, CH₃), 2,13 (d, *J* = 4,5Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,73 (d, *J* = 7,0Hz, 1H, CH_{2(az)}), 3,01-2,92
(m, 1H, CH_(az)), 8,15(d, *J* = 8,7Hz, 2H, Nosyl), 8,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Nosyl); **RMN ¹³C:**
(126 MHz, CDCl₃) δ 16,8, 35,5, 36,8, 124,3, 129,1, 144,3, 150,6; **HRMS:** calculé pour
[M+H]⁺ C₉H₁₀N₂O₄S : 243,0440; Trouvé 243,0442.

VIII.4 (S)-2-méthyl-1-tosylaziridine²¹⁰ (6)



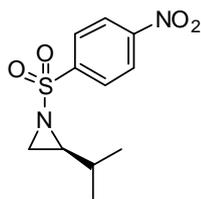
Formule brute: C₁₀H₁₃NO₂S, **MM** = 211,28g.mol⁻¹; **Rendement:**
90% ; **CCM:** R_f = 0,58 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); huile incolore; **I.R**
(cm⁻¹): 1535,87(S=O), 1342,32(S-O), 1159,58(C-O); **RMN ¹H:**
(CDCl₃, 300 MHz) **δ (ppm)** 1,25 (d, *J* = 5,6Hz, 3H, CH₃), 2,01 (d, *J* =
4,6 Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,44 (s, 3H, CH_{3(Tosyl)}), 2,61 (d, *J* = 7,0Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,85-2,79 (m,
1H, CH_(az)), 7,33 (d, *J* = 7,9Hz, 2H, Tosyl), 7,82 (d, *J* = 8,3Hz, 2H, Tosyl); **RMN ¹³C: (126**
MHz, CDCl₃) δ 16,21, 21,01, 34,12, 35,34, 126,41, 127,25, 129,26, 129,92.

²⁰⁸ J.Bornholdt, J.Felding, Rasmus P. Clausen, J.L. Kristensen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12474.

²⁰⁹ J.Farràs, X.Ginesta, P.W.Sutton, J.Taltavull, F.Egeler, P.Romea, F.Urpi, J.Villarrasa, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7665.

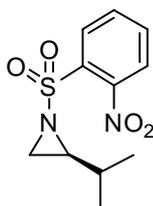
²¹⁰ (a)Valentine G. Nenajdenko,Alexei S. Karpov, Elizabeth S. Balenkova, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2517; (b) Barry, M. B.; Craig, D. *Synlett*, **1992**, 42; (c) B. Moon Kim, Soon Mog So, and Hye Jin Choi, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 949.

VIII.5 (S)-2-isopropyl-1-((4-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine²⁷⁹ (7)



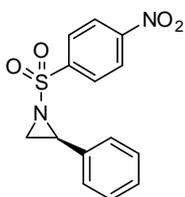
Formule brute: C₁₁H₁₄N₂O₄S, MM = 270,30g.mol⁻¹; **Rendement:** 90% ; [α]₂₀^D = +11,2 (c = 1,0 CHCl₃); solide blanc; **fusion:** 73°C; **I.R** (cm⁻¹): 1526,26(S=O), 1468,86(S-O), 1162,43(C-O); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,84 (d, J = 6,7Hz, 3H, CH₃), 0,94 (d, J = 6,8Hz, 3H, CH₃), 1,51-1,44 (m, 1H, CH_(isopropyl)), 2,20 (d, J = 4,3 Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,70-2,66 (m, 1H, CH_(az)), 2,72 (d, J = 6,9Hz, 1H, CH_{2(az)}), 8,17 (d, J = 8,8Hz, 1H, Nosyl), 8,39 (d, J = 8,8Hz, 1H, Nosyl); **RMN ¹³C:** (126 MHz, CDCl₃) δ 19, 19,5, 30,1, 33,6, 47, 124,2, 129,3, 144,1, 150,6; **HRMS:** calculé pour [M+H]⁺ C₁₁H₁₄N₂O₄S : 271,0753; Trouvé 271,0762.

VIII.6 (S)-2-isopropyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine (8)



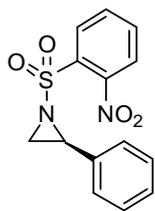
Formule brute: C₁₁H₁₄N₂O₄S, MM = 270,30g.mol⁻¹; **Rendement:** 91% ; [α]₂₀^D = + 12,0 (c = 1,0 CHCl₃); huile jaune; **I.R** (cm⁻¹) 1528,27(S=O), 1468,26(S-O), 1164,52(C-O); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,94 (d, J = 6,7Hz, 3H, CH₃), 0,97 (d, J = 6,8Hz, 3H, CH₃), 1,54-1,58 (m, 1H, CH_(isopropyl)), 2,30 (d, J = 4,3Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,81-2,84 (m, 2H, CH_(az) et CH_{2(az)}), 7,68-8,17 (m, 4H, H_{arom} Nosyl); **RMN ¹³C:** (126 MHz, CDCl₃) δ 18,71, 19,43, 30,01, 35,15, 47,00, 124,08, 130,75, 131,49, 133,94, 134,35, 147,68.

VIII.8 (S)-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)-2-phénylaziridine²⁷⁹ (9)



Formule brute: C₁₄H₁₂N₂O₄S, MM = 304,22g.mol⁻¹; **Rendement:** 92% ; [α]₂₀^D = + 77,8 (c = 1,0 CHCl₃); solide blanc; **fusion** = 120°C; **IR**(cm⁻¹) : 1522,18(S=O), 1329,54(S-O), 759,65(Phe); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2,51 (d, J = 4,6Hz, 1H, CH_{2(az)}), 3,12 (d, J = 7,2Hz, 1H, CH_{2(az)}), 3,90 (dd, J = 7,2Hz, J = 4,6Hz, 1H, CH_(az)), 7,35-7,20 (m, 5H, Phe), 8,19 (d, J = 8,9Hz, 2H, Nosyl), 8,38 (d, J = 8,9Hz, 2H, Nosyl); **RMN ¹³C:** (126 MHz, CDCl₃) δ 36,6, 41,9, 124,4, 126,4, 128,8, 129,2, 134,1, 144,0, 150,6; **HRMS:** calculé pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₂N₂O₄S : 305,0596; Trouvé 305,0594.

VIII.9 (S)-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)-2-phénylaziridine²¹¹ (10)

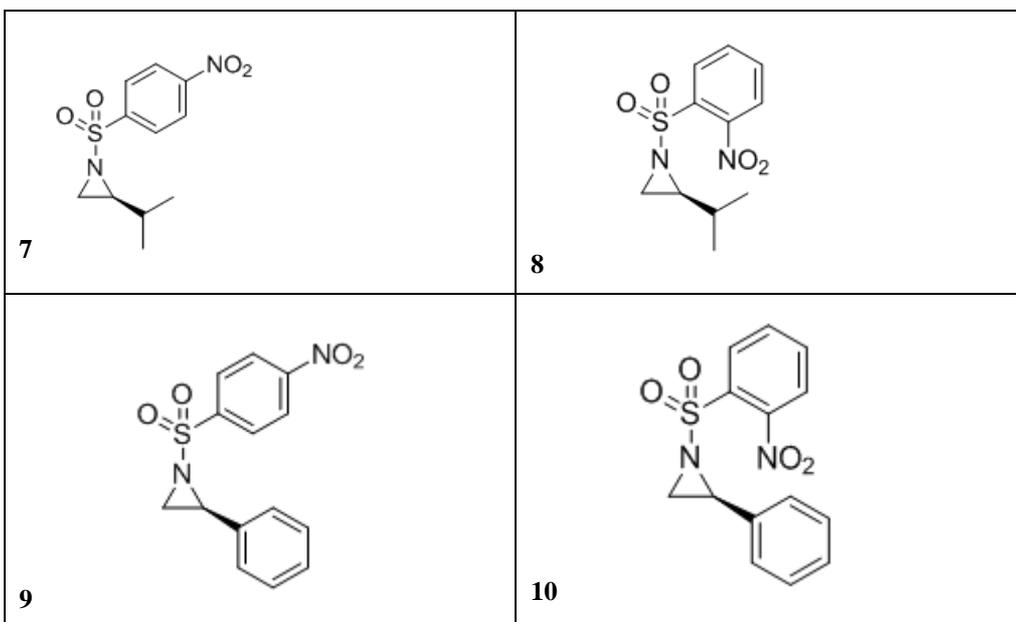


Formule brute: C₁₄H₁₂N₂O₄S, MM = 304,22g.mol⁻¹; **Rendement:** 90% ;
 huile jaune; **I.R(cm⁻¹):** 1538,69(S=O), 1335,59(S-O), 1124,59(C-O),
 773,73(Phe); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** δ 2,61 (d, J = 4,6Hz,
 1H, CH₂(az)), 3,26(d, J = 7,2Hz, 1H, CH₂(az)), 4,02 (dd, J = 7,2, J = 4,6Hz,
 1H, CH(az)), 7,29-7,32(m, 5H, Phe), 7,71-8,23(m, H_{arom} Nosyl); **RMN ¹³C:**
 (126 MHz, CDCl₃) δ 37,64, 42,83, 124,23, 126,47, 128,61, 130,85, 131,93, 134,19, 148,57,
 150,1.

Récapulatif des molécules synthétisées.

<p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">3</p>
<p style="text-align: center;">4</p>	<p style="text-align: center;">2</p>
<p style="text-align: center;">5</p>	<p style="text-align: center;">6</p>

²¹¹ Aziridine déjà publié dans: H.Kawabata, K.Omura, T.Katsuki, *Tetrahedron.Letters*, 2006, 47, 1571.



Chapitre 3 : Etude par RMN des complexes d'inclusion aziridine-CD

Introduction

Dans ce troisième chapitre, nous allons étudier, par RMN, les complexes d'inclusions des aziridines avec la β -CD native et la 6-amino-6-désoxy- β -CD. Notre choix s'est portée sur les aziridines comme molécules invitées pour toutes les raisons que nous avons déjà citées auparavant²¹².

A ce jour, les aziridines que nous avons étudiées n'ont été que partiellement explorées sur l'étendue de leur activité biologique. Il nous a paru opportun d'associer ces deux molécules afin de procéder à l'examen de la structure de nouveaux complexes par RMN. Une évaluation de l'activité biologique des aziridines seules et des complexes d'inclusions est prévue dans l'avenir, afin de mettre en lumière l'apport des cyclodextrines.

I. Etude par RMN du complexe d'inclusion aziridine- β -CD native

Avant d'entamer notre étude proprement dite, il nous faut établir un protocole expérimental avec des substances connues. Nous avons choisi pour cela l'étude de la complexation de l'acide benzoïque pour les raisons suivantes :

- ✓ L'acide benzoïque est un produit commercial courant dans tout laboratoire de chimie organique.

²¹² (a) A.P.Sucre, R.Vicik, M.Schultheis, T.Schimeister, H.Moll, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2006**, 50, 2439; (b) S.S.Murphree, A.Padwa, *Prog. Hete.Chem*, **2001**, 13, 52; (c) V.C.Veders, *Can. J.Chem*, **2006**, 84, 1197.

- ✓ Le complexe acide benzoïque- β -CD est déjà décrit dans la littérature²¹³, ce qui nous permet de comparer nos résultats avec ceux qui sont déjà connus, afin de valider notre protocole.

I.1. Complexe β -cyclodextrine-acide benzoïque

I.1.1. Détermination de la stœchiométrie (méthode de Job)

La méthode des variations continues ou méthode de Job²¹⁴, est utilisée pour déterminer la stœchiométrie des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines. Nous avons préparé deux solutions équimolaires 10 mM de β -CD et d'acide benzoïque. Les solutions à analyser par RMN ont été préparées en mélangeant les solutions mères de β -CD et d'acide benzoïque en différentes proportions pour atteindre un volume total constant de 500 μ l. On aboutit ainsi à une concentration finale constante de 10 mM. Les spectres RMN ¹H de ces différentes solutions ont été enregistrés. On mesure les variations de déplacements chimiques des protons de la β -CD et ceux de l'acide benzoïque. La superposition des spectres des différentes solutions du complexe acide benzoïque- β -CD à différents rapports, permet de suivre le changement des déplacements des différents protons du complexe.

I.1.2. Spectre RMN des molécules cage et invitée libre

Pour cette étude, nos références sont d'une part une solution-mère d'acide benzoïque, et d'autre part une autre de la β -CD, chacune à une concentration de 10mM. Pour cela, on enregistre les spectres RMN à 500MHz de chacune des solutions individuelles dans l'eau. Pour l'acide benzoïque, le spectre RMN nous permet de disposer des déplacements des protons Ho, Hm et Hp respectivement.

²¹³ D.Salvatierra C.Jaime, A.Virgili, F.SaÂnchez-Ferrando, *J.Org.Chem*, **1996**, 61, 9578.

²¹⁴ P.Job, *Ann. Chim*, **1928**, 9, 113.

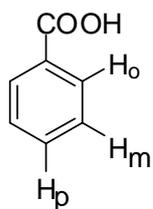


Figure 3.1: Acide benzoïque.

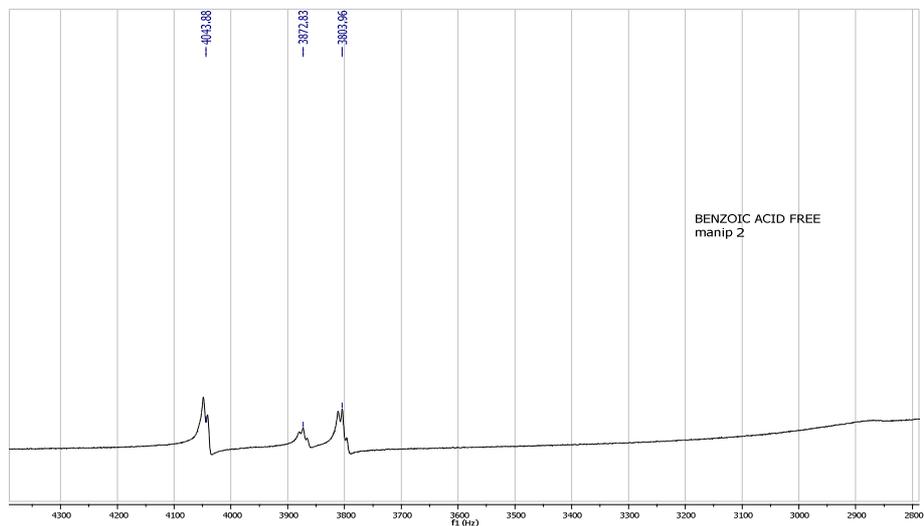


Figure 3.2: Spectre ¹H RMN de l'Acide Benzoïque 10 mM, D₂O.

Pour le β-CD libre, et malgré la complexité de la structure, on voit bien que chaque proton de l'unité glucosidique résonne de la même manière, ce qui conduit à un signal distinct pour chacun de sept espèces protoniques. Le spectre reste assez simple à cause de la symétrie parfaite de la molécule.

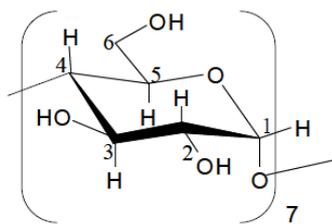


Figure 3.3: Structure de la β-CD.

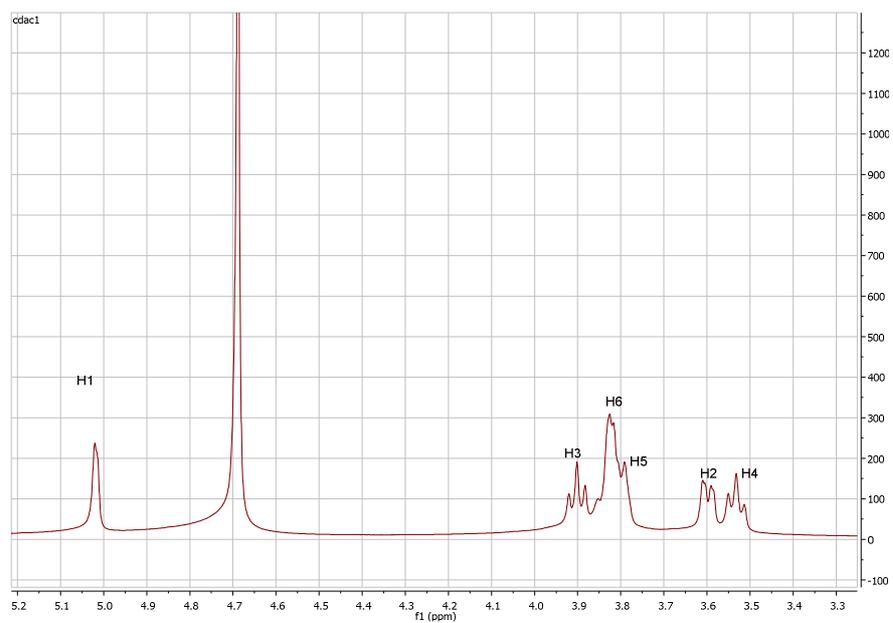


Figure 3.4: Spectre ^1H RMN de la $\beta\text{-CD}$ [10 mM], D_2O .

I.1.2.1. Essai n°1

Les différentes solutions sont préparées en mélangeant des solutions équimolaires de $\beta\text{-CD}$ et de l'acide benzoïque à différents rapports. Chaque solution préparée est soumise à une agitation sous ultra-sons pendant 15 min, puis enfin analysée par RMN.

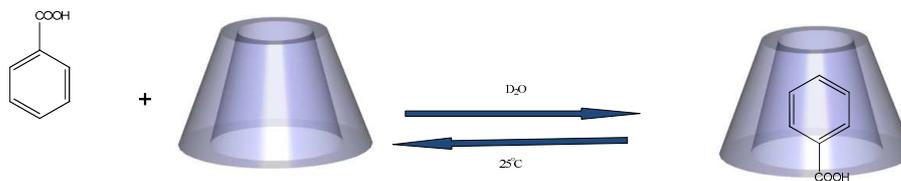


Schéma 3.1: Complexation de l'acide benzoïque avec la $\beta\text{-CD}$.

Les différents spectres RMN du complexe acide benzoïque- $\beta\text{-CD}$, à différents ratio sont illustrés dans la figure suivante.

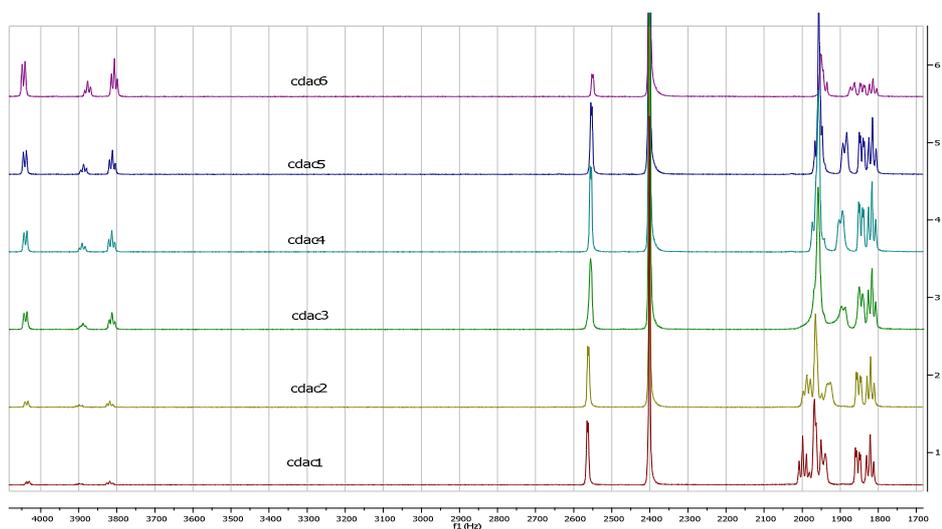


Figure 3.5: Superposition des spectres ^1H RMN dans D_2O , du complexe acide benzoïque- β -CD, [10 mM].

Le suivi de la formation du complexe acide benzoïque- β -CD montre que les protons H_3 et H_5 internes à la cavité de la β -CD ont subi la plus grande variation de leurs déplacements chimiques, ce qui prouve bien la formation du complexe, témoin de l'encapsulation de l'acide benzoïque. Les déplacements chimiques des protons H_1 , H_2 et H_4 de la CD ne varient pas.

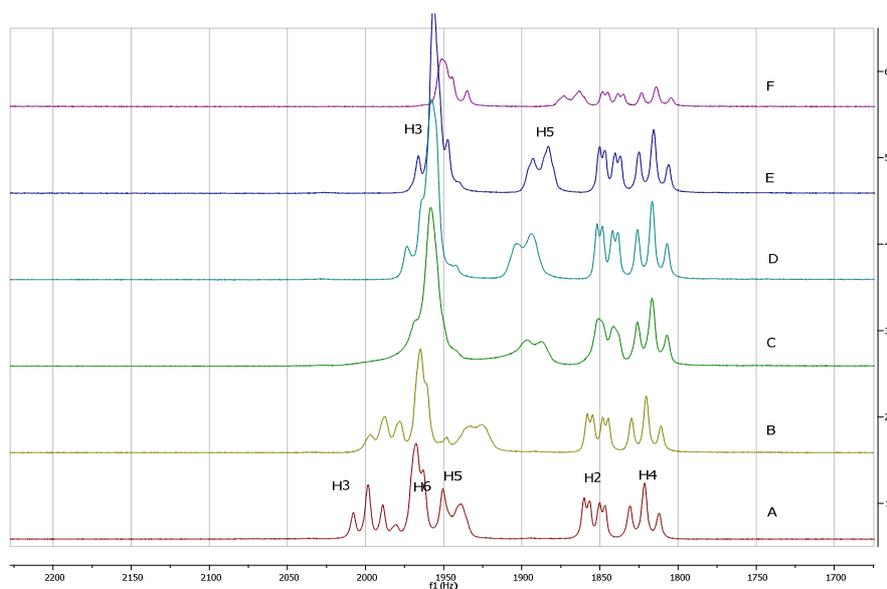


Figure 3.6: Spectre ^1H RMN du complexe acide benzoïque β -CD, [10 mM], D_2O , (partie cyclodextrine).

On peut aussi suivre la formation du complexe par l'examen des variations des déplacements chimiques de l'acide benzoïque dans le complexe. On remarque sur le spectre RMN, que les protons H_o , H_m et H_p du cycle aromatique subissent un changement prononcé dans leur déplacements chimiques avec la variation de la concentration de la β -CD, prouvant bien l'encapsulation de l'acide benzoïque.

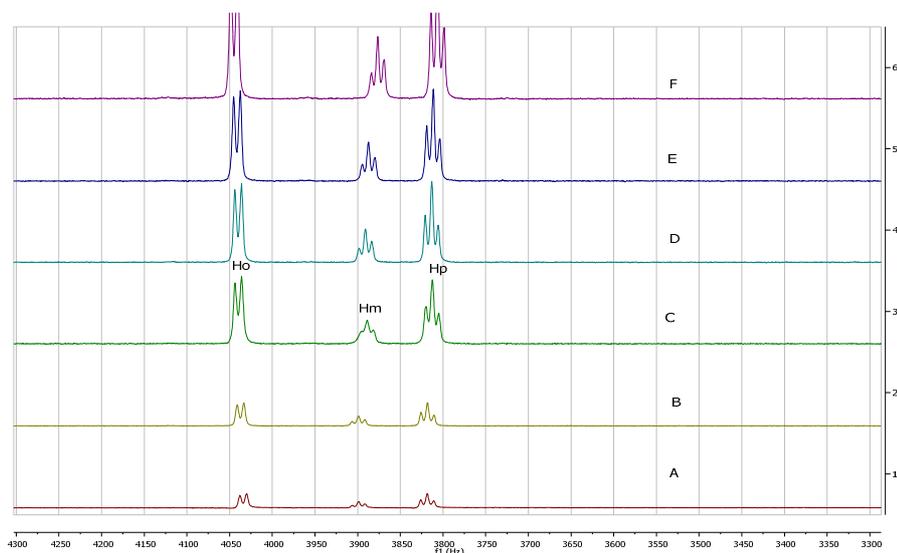


Figure 3.7: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe acide benzoïque- β -CD, [10Mm], D_2O (partie acide benzoïque).

I.1.2.2. Essai n°2

Pour la reproductibilité des résultats et l'étude de l'impact du facteur temps sur la complexation, après agitation sous ultra-sons pendant 20 minutes, nous avons laissé reposer les différentes solutions pendant 24h afin d'arriver à un équilibre de complexation. Au bout de ce temps, on refait une analyse RMN et la superposition des différents spectres est donnée ci-après. De la même façon, on suit le changement des déplacements chimiques des protons H_3 et H_5 de la β -CD.

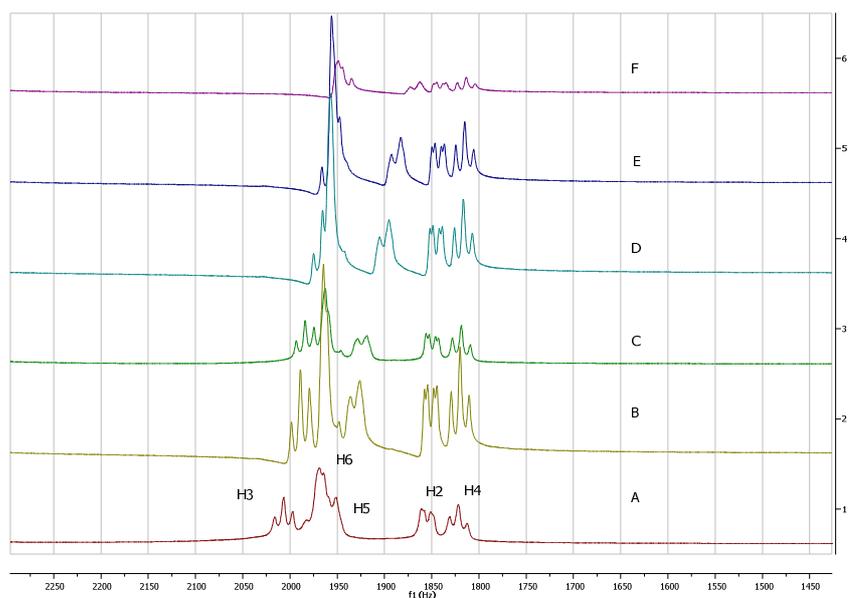


Figure 3.8: superposition des spectres ^1H RMN, du complexe acide benzoïque- β -CD après 24h , [10mM], D_2O (protons de la- β -CD).

On procède de la même manière pour évaluer le changement des déplacements chimiques (δ) des protons aromatiques de l'acide benzoïque, en fonction de sa complexation.

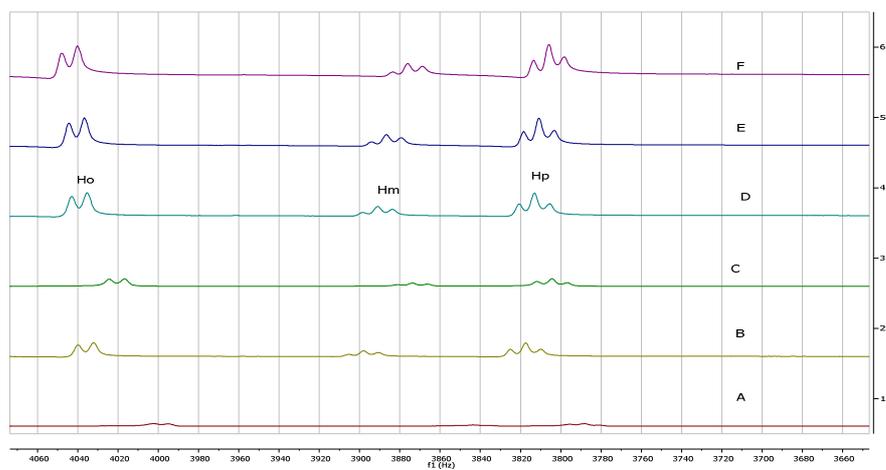


Figure 3.9: Superposition des spectres ^1H RMN, du complexe acide benzoïque- β -CD après 24h, [10 mM], D_2O (partie des protons de l'acide benzoïque).

I.1.2.3. Essai n°3

Selon le même protocole décrit préalablement, on suit la formation du complexe acide benzoïque- β -CD après 20min, et la superposition de tous les spectres NMR des solutions du complexe à différentes concentrations est donnée ci-dessous.

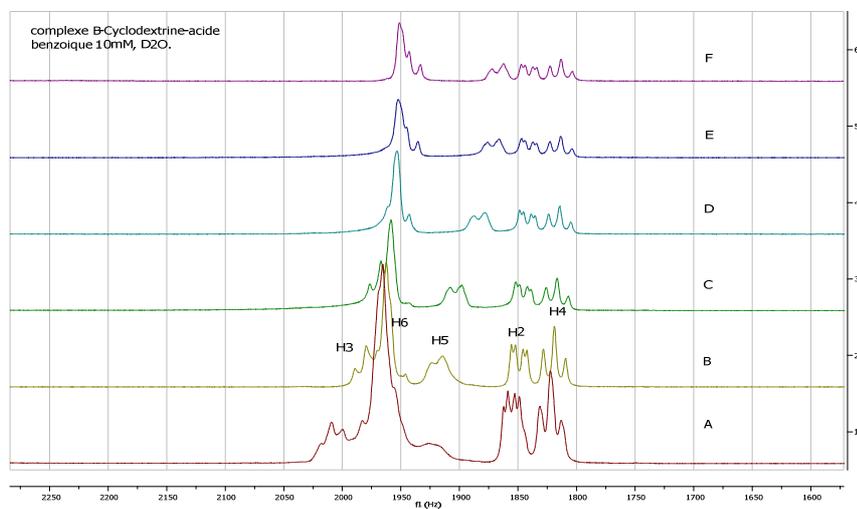


Figure 3.10: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe acide benzoïque- β -CD, [10 mM], D_2O (protons de la β -CD).

Avec la même logique, le suivi peut se faire selon le changement des déplacements chimiques des protons aromatiques de l'acide benzoïque, comme le montre ci-dessous l'enregistrement des spectres RMN de chaque solution.

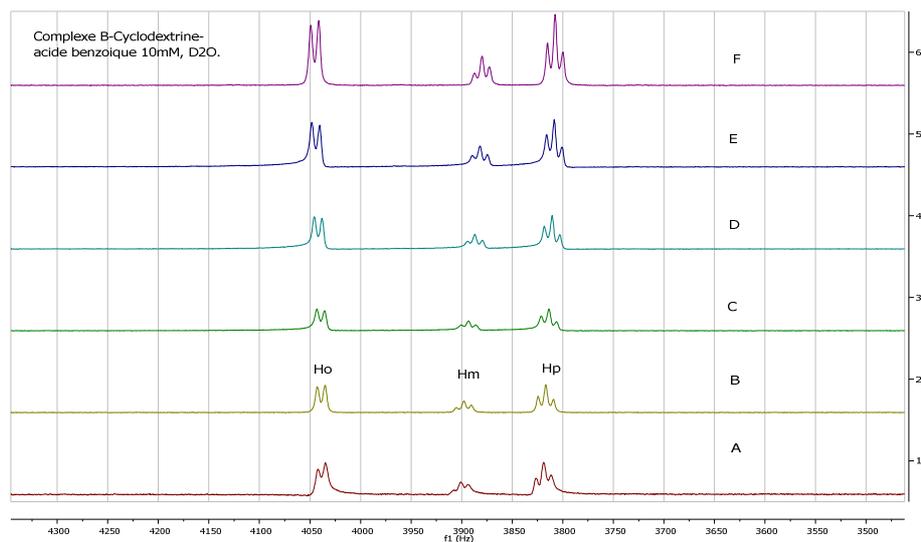


Figure 3.11: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe acide benzoïque- β -CD [10 mM], D_2O (protons de l'acide benzoïque).

I.1.3. Courbe de Job

Le premier paramètre à déterminer dans l'étude d'un complexe est la stœchiométrie du complexe hôte-invité. Ceci est réalisé à partir des données RMN au moyen de la méthode des variations continues (méthode de Job). Le paramètre expérimentalement observé pour la molécule invitée et cage est le δ qui est sensible à la formation du complexe. Les données sont tracées sous la forme $\text{ratio}_{\beta\text{-CD}} \cdot \Delta\delta$ par rapport au $\text{ratio}_{\beta\text{-CD}}$. Le maximum de cette courbe correspond à la stœchiométrie du complexe.

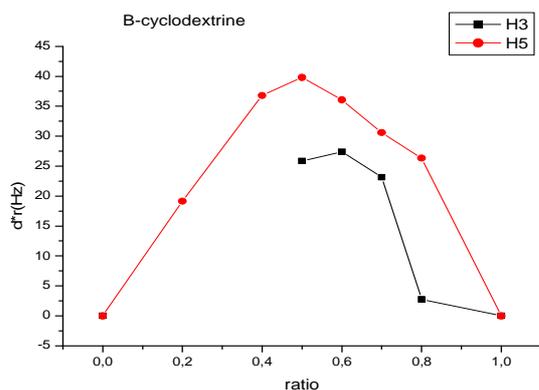


Figure 3.12: Courbe de Job pour H₃ et H₅ de la β -Cyclodextrine.

Selon la courbe de Job, $r = 0,5$, ce qui montre que le complexe est formé selon une stœchiométrie 1:1. Il est à préciser que pour la courbe du proton H₃ de la β -CD n'est pas complète, à cause du chevauchement des signaux H₃ et H₆.

Les tableaux 3.1 et 3.2 regroupent les δ de chaque proton du complexe acide benzoïque - β CD. Les variations observées selon la concentration de chaque constituant du système prouvent la formation du complexe d'inclusion.

Tableau 3.1 : déplacement chimiques des protons de l'acide benzoïque en présence de la β CD.

[Ac. benzoïque] mM	δH_o (ppm)	δH_p (ppm)	δH_m (ppm)
2	8,07	7,80	7,63
3	8,08	7,80	7,63
4	8,09	7,78	7,62
5	8,09	7,78	7,62
6	8,09	7,77	7,62
8	8,09	7,75	7,61

Comme les protons H₃ et H₅ subissent la plus grande variation de leurs déplacements chimiques, il est évident qu'ils se situent à l'intérieur de la cavité de la β -CD où se déroule l'encapsulation de l'acide benzoïque. Quant aux protons H₂ et H₄ leurs déplacements chimiques demeurent pratiquement inchangés, du fait qu'ils sont situés à l'extérieur du cône de la β CD.

Tableau 3.2 : Déplacements chimiques des protons de la β -CD en présence de l'acide benzoïque.

[CD]/ [AZ]mM	δH_2 (ppm)	δH_3 (ppm)	δH_4 (ppm)	δH_5 (ppm)	δH_6 (ppm)
8/2	3,72	4,00	3,64	3,90	3,93
7/3	3,72	3,97	3,64	3,85	3,93
6/4	3,70	/	3,63	3,77	3,92
5/5	3,70	3,95	3,63	3,81	3,91
4/6	3,70	3,93	3,63	3,78	3,91
2/8	3,69	/	3,63	3,74	3,90
10/0	3,72	4,02	3,64	3,92	3,94

I.1.4. Calcul de la constante d'association (K_a)

Le calcul de la constante d'association peut se faire par les méthodes graphiques (ou de linéarisation) ; ces dernières sont conçues pour produire une relation linéaire entre $\Delta\delta_{\text{obs}}$ et K_a , de sorte que les données de RMN puissent être traitées sous forme graphique. Une autre approche plus générale consiste à recourir aux méthodes itératives. Celles-ci permettent de s'affranchir de toutes les conditions restrictives, et d'utiliser les données expérimentales ($\Delta\delta_{\text{obs}}$) acquises pour déterminer la stœchiométrie avec la méthode des variations continues, et les traiter mathématiquement²¹⁵. Afin d'établir notre propre protocole, nous avons testé les deux méthodes pour la détermination de la constante d'association, encore appelée constante de stabilité ou constante d'affinité (K_a).

I.1.4.1 Méthode graphique

I.1.4.1.1 Méthode de Scott

Nous avons préparé une série de mélanges acide benzoïque- β -CD, en gardant la concentration de l'acide benzoïque faible et constante (0,5mM), tout en faisant varier la concentration de la β -CD de 2 à 10 mM. Ensuite, on procède à la mesure des variations des déplacements chimiques des différents protons de l'acide benzoïque (Tableau 3.3).

²¹⁵ L.Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151.

Tableau 3.3 : Variations des déplacements chimiques en fonction de la concentration de la β -CD.

[β CD]mM	δ Ho (Hz)	δ Ho (Hz)	$\Delta\delta$ Ho (Hz)	[β CD]/ $\Delta\delta$ Ho	$\Delta\delta$ Ho(Hz)	[β CD]/ $\Delta\delta$ Ho
0	3925,63	3933,6	0		0	
2	3916,38	3924,26	9,25	0,21621622	9,34	0,21413276
4	3918,91	3926,01	6,72	0,5952381	7,59	0,52700922
5	3919,69	3927,62	5,94	0,84175084	5,98	0,8361204
6	3917,9	3925,53	7,73	0,77619664	8,07	0,74349442
8	3922,28	3929,8	3,35	2,3880597	3,8	2,10526316
10	3922,32	3928,51	3,31	3,02114804	5,09	1,96463654

Nous avons ensuite utilisé le traitement de Scott de l'équation de Benesi-Hildebrand²¹⁶ :

$$\frac{[\beta\text{CD}]_0}{\Delta\delta_{\text{obs}}} = \frac{[\beta\text{CD}]_0}{\Delta\delta_{\text{max}}} + \frac{1}{K_a \cdot \Delta\delta_{\text{max}}} \dots\dots(1)$$

Avec $\Delta\delta_{\text{obs}}$ = Variation des déplacements chimiques de l'acide benzoïque dans le mélange.

Avec $\Delta\delta_{\text{max}}$ = Variation des déplacements chimiques de l'acide benzoïque dans le complexe pur.

En rapportant $[\beta\text{CD}]_0/\Delta\delta_{\text{obs}}$ en fonction de $[\beta\text{CD}]_0$, on obtient une droite. La pente de cette droite correspond à l'inverse de la variation du déplacement chimique maximum $1/\Delta\delta_{\text{max}}$ et l'ordonnée à l'origine est égale à $1/K_a \cdot \Delta\delta_{\text{max}}$. La constante d'association du complexe peut être déduite à partir de ces deux valeurs (pente et ordonnée à l'origine).

Comme on peut s'en rendre compte sur la figure 3.13, nous avons obtenu une courbe de Scott dont les points ne se situent pas tous sur la droite. On ne peut pas réaliser un lissage de tous les points, ce qui augmente l'erreur. Sur le graphe, la droite en bleu représente le maximum des points linéairement lissés, ce qui donne une valeur de l'ordonnée à l'origine

²¹⁶ J.A.Hildebrand, H.A.Benesi, *J.Am.Chem.Soc.*, **1949**, 71, 2703.

négative, impliquant aussi une valeur de K_a négative, ce qui ne permet pas de résoudre l'équation (1)

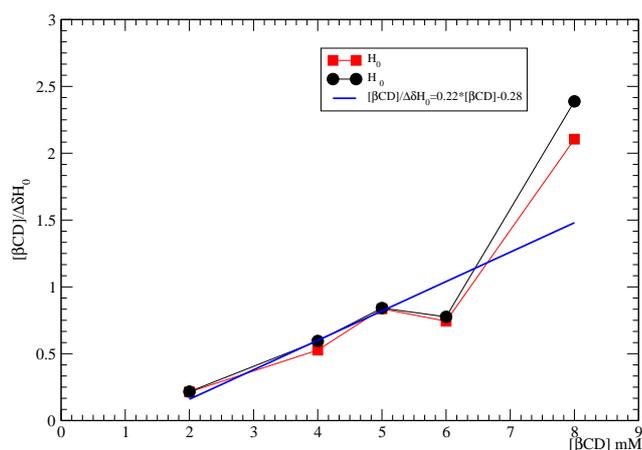


Figure 3.13 : Courbe de Scott du complexe acide benzoïque-βCD.

En plus de cela, un seul proton de l'acide benzoïque est représenté et selon cette méthode, utiliser la valeur d'un seul proton pour obtenir la valeur de K_a de tout le complexe, ne reflète pas la réalité du système.

I.1.4.1.2. Méthode itérative

Comme les méthodes graphiques (ex : Scatchard²¹⁷, Bensi et Hildebrand¹², et Scott²¹⁸) pour le calcul de K_a se basent sur des approximations et considèrent que $[Hôte] \geq [invitée]$, cela n'est pas toujours mathématiquement valable et correct, quand la $[Hôte]$ est de loin supérieure à $[invitée]$. En plus, expérimentalement $\Delta\delta_i$ est déterminé pour chaque proton. Par conséquent, on obtient une valeur de K_a pour chaque proton du complexe, ce qui est illogique en quelque sorte, car l'objectif de la mesure c'est avoir une valeur de K_a qui reflète la stabilité du complexe en prenant en compte tous les protons du système. Afin de palier à cela, on recourt à un programme informatique décrivant le processus global et prenant en considération tous les protons du complexe pour aboutir à une seule valeur de K_a .

²¹⁷ G.Scatchard, *Ann.N.y.Acad.Sci*, **1949**, 51, 660.

²¹⁸ R.LScott, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas*, **1956**, 75, 787.

Nous avons repris le programme nommé CLACK, écrit en Fortran, décrit par *D.Salvatierra et col.*, et le *Pr. J.Miranda (Centro José Maria Korta, San Sebastian, España)* servant à modifier certains paramètres. On utilise en « *input* », le nombre de protons, le nombre d'échantillons pour chaque proton étudié, $\Delta\delta_i$ la concentration de la molécule cage [Hôte]_i et la concentration de la molécule invitée [invitée]_i. La valeur de K_a et $\Delta\delta_c$ pour chaque proton étudié forment le « *output* ».

Pour valider le programme reproduit et modifié, nous avons repris les résultats du complexe acide benzoïque- β -CD²⁰⁸. Nous avons trouvé une valeur de la constante d'association de l'ordre de $K_a = 48,67M^{-1}$, identique à celle publié par le groupe *D.Salvatierra et col.*, ce qui valide parfaitement notre programme et nous permet de l'appliquer à notre future étude concernant la complexation des aziridines avec différents CDs.

I.1.5. Conclusion partielle

L'étude du complexe acide benzoïque- β -CD nous a permis de mettre au point le protocole de la complexation, du plus petit détail au plus grand, générant ainsi des résultats traitables par la suite. Nous tenons à résumer les facteurs déterminant pour une étude précise et correcte de ce genre de système :

- ***Précision dans la préparation des concentrations des solutions***

Pour les solutions mères, on prend soin de solubiliser la totalité de l'acide benzoïque et la β -CD. En effet, si la solution initiale n'est pas homogène, la concentration initiale des solutions mère n'est pas exacte, et l'erreur se répercute sur toute la série des solutions dans les tubes RMN.

- ***Précision dans la préparation du volume des solutions***

L'exactitude dans la préparation des concentrations des solutions dans les tubes de RMN est réalisée par un prélèvement précis des volumes à partir des solutions mères, en utilisant des micropipettes de 200 μ l et 1000 μ l. Le déplacement chimique est en effet sensible à la concentration.

- ***Temps nécessaire à la complexations***

L'enregistrement des spectres RMN se fait après avoir laissé s'établir l'équilibre de la complexation dans les différentes solutions.

- ***Equivalence des conditions opératoires***

La préparation des solutions et l'enregistrement des différents spectres RMN doivent subir les mêmes conditions du point de vue de la température et du temps d'agitation sous ultra-sons durant la préparation. Il en est de même pour les paramètres d'enregistrement des spectres RMN.

Bien que ces détails ne soient pas mentionnés dans la littérature, on se rend compte, à l'expérience, qu'il faut les prendre en considération lors de l'établissement du protocole expérimental.

I.2.Complexe cyclodextrine-aziridine

I.2.1. Complexe (R)-méthyl-2-benzyl-1-((2-nitrophényl)sulphonyl) aziridine-2 carboxylate-β-cyclodextrine

1. Spectre RMN de la molécule invitée : aziridine 1

L'analyse du spectre RMN de l'aziridine **1** est relativement aisée car on repère du premier coup les déplacements des protons aromatiques des groupes phényle et nosyle qui apparaissent sous forme de massif à 7,25-7,30 et 7,80-8,23 ppm respectivement.

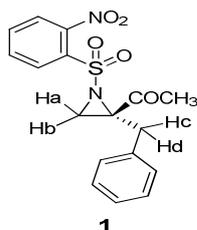


Figure 3.14: Aziridine 1.

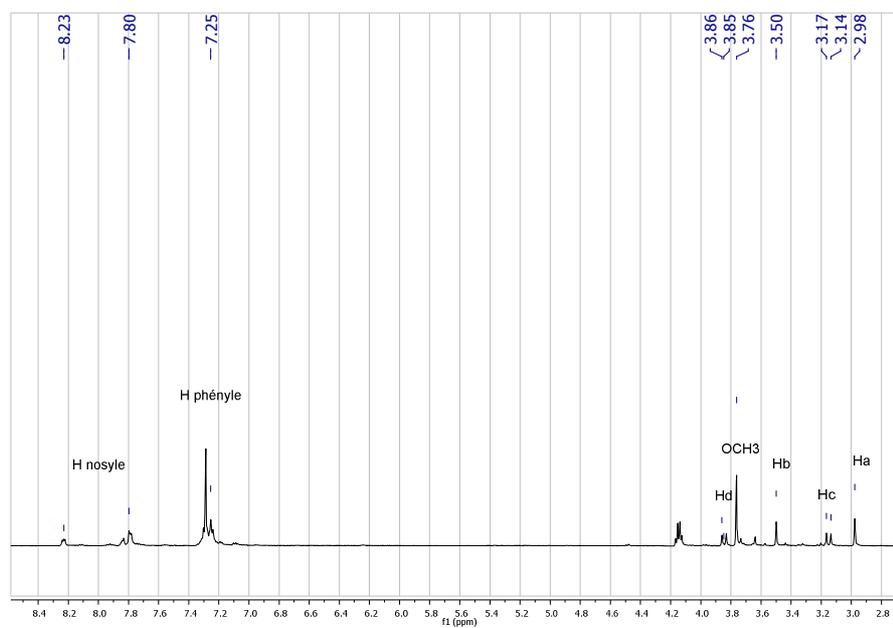


Figure 3.15 : Spectre ^1H RMN Aziridine 1 dans CDCl_3 , 500MHz.

Les signaux des protons Ha et Hb du cycle aziridine résonnent sous forme de singulet à 2,98 et 3,50 ppm respectivement. Ceux qui apparaissent sous forme de doublet sont les protons Hc et Hd (3,17 et 3,86 ppm) alors que le singulet à 3,76 ppm est celui de l'ester méthylique.

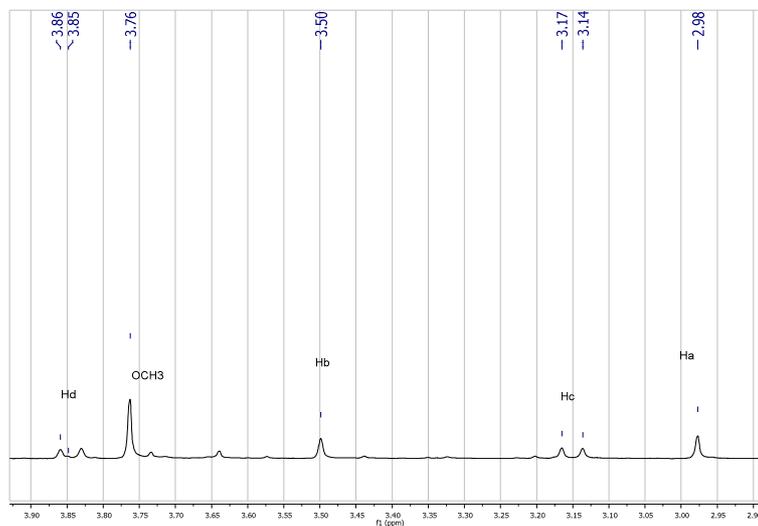


Figure 3.16 : Expansion du Spectre ^1H RMN aziridine **1** dans CDCl_3 , 500MHz.

I.2.2. Etude de la solubilité de l'aziridine en fonction de la concentration de la β -cyclodextrine

A cause de la faible solubilité de l'aziridine **1** dans l'eau, nous avons eu recours à l'utilisation de l'acétate de sodium qui est dissout dans l'eau de manière complète, comme échantillon interne de concentration connue, qui servira à la détermination de la concentration de l'aziridine **1** dans le milieu.

I.2.2.1. Méthode de calcul

Comme le montre le spectre RMN (figure 3.17), l'intégration du pic anomérique de la β -CD par rapport celui de la référence, les concentrations calculées sont en accord avec les concentrations de la β -CD préparées expérimentalement.

I.2.2.2. Spectre RMN

Il est important de différencier le spectre proton normal sur la figure 3.17, et la superposition des autres spectres sur la figure 3.18. Ce dernier est enregistré sous des conditions que nous avons fixées, notamment le temps de relaxation et RG (échelle), pour améliorer le repérage des signaux de l'aziridine **1**

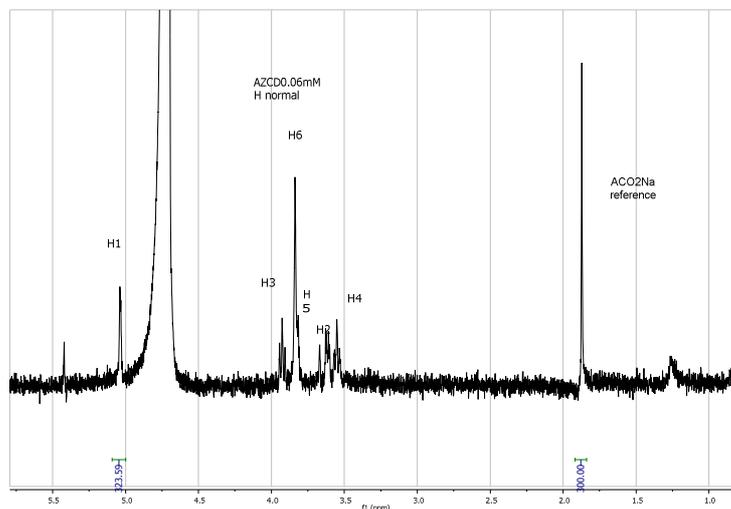


Figure 3.17 : Spectre ^1H RMN du complexe aziridine **1** (0.1mM)- β -CD(0,06mM), D_2O , 500MHz.

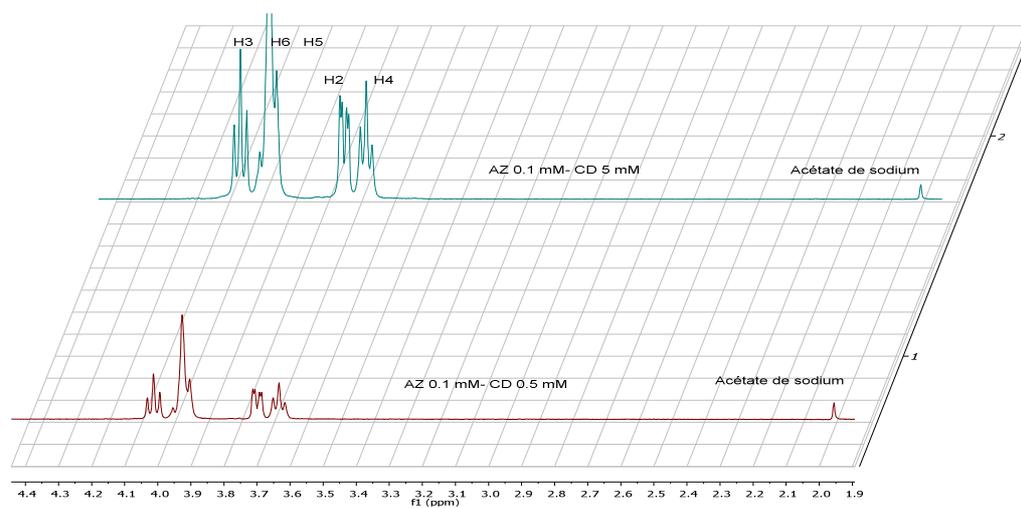


Figure 3.18 : Superposition des spectres ^1H RMN aziridine **1** - βCD dans D_2O en présence de la référence, à 500MHz.

I.2.3. Complexe d'inclusion aziridine 1- $\beta\text{-CD}$ (essai n°1)

Le calcul de la concentration de l'aziridine **1** par la méthode d'intégration par rapport à la référence conduit à une valeur de 0,08mM. Donc de la même façon, nous avons préparé une solution de $\beta\text{-CD}$ de même concentration (0,08Mm). Il est à noter que la solubilisation de la $\beta\text{-CD}$ se fait en chauffant la solution à 40°C, suivi d'une agitation sous ultrasons pendant 15 min. La première étape de l'étude consiste à repérer le δ des protons de la $\beta\text{-CD}$ libre dans D_2O .

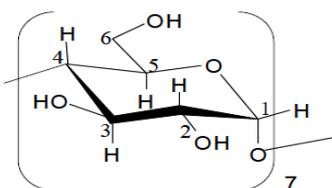


Figure 3.19: Structure de la $\beta\text{-CD}$.

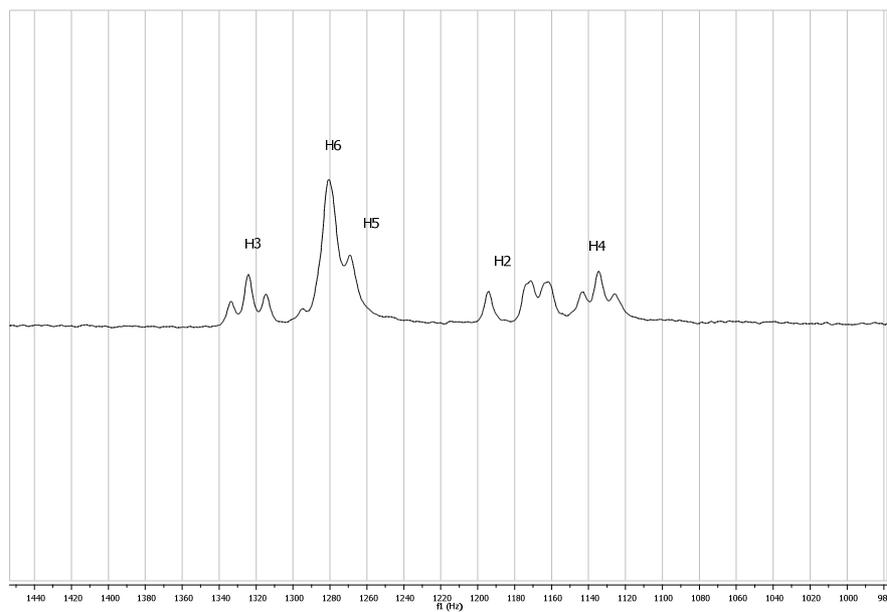


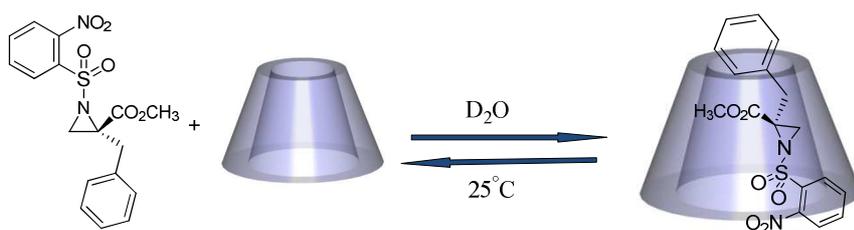
Figure 3.20: Spectre ^1H RMN de la $\beta\text{-CD}$ [0,08 mM] dans 0,4 mL D_2O , 500MHz.

I.2.3.1. Détermination de la stœchiométrie (méthode de Job)

En appliquant la méthode de Job selon le même protocole, nous avons préparé, à partir des solutions équimolaires de concentrations 0,08mM de β -CD d'aziridine **1**, les solutions des tubes RMN, en mélangeant la β -CD et l'aziridine **1** en différentes proportions avec un volume total constant de 360 μ l, et donc une concentration totale constante de 0,08mM. Le tableau 3.4 regroupe les volumes utilisés pour la préparation des solutions des tubes RMN ainsi que leurs respectives concentrations.

Tableau 3.4: Concentrations et volumes des solutions tubes RMN.

[β -CD] mM	Volume β -CD μ l	[Aziridine] mM	Volume Aziridine μ l
0,08	360	0	0
0,06	300	0,012	60
0,05	260	0,02	100
0,03	180	0,036	180
0,02	100	0,052	260
0,01	60	0,06	300
0	0	0,08	360



*Schéma 3.2: Complexation de l'aziridine **1** avec la β -CD dans D_2O .*

Les spectres 1H RMN de ces différentes solutions ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker 500MHz avec une sonde BBO, un nombre de scans de 32 et à 25°C.

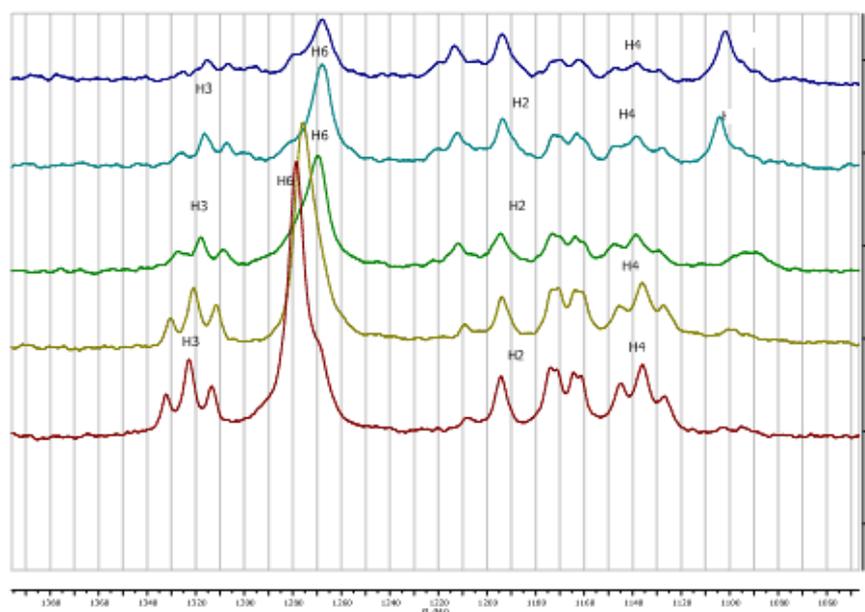


Figure 3.21 : Superposition des spectres ^1H RMN du complexe Aziridine 1- β -CD, D_2O , 500MHz.

Il est important de signaler le chevauchement des protons H_5 et H_6 provoqué par le grand changement du déplacement du proton H_5 .

1.2.3.2. Courbe de Job pour H_3 et H_5 de la β -CD

Le traitement des données expérimentales à partir des spectres RMN de chaque solution dans les tubes RMN nous permet de tracer la courbe de Job : $\Delta\delta_{\text{obs}} \times \text{ratio } \beta\text{-CD}$ en fonction du ratio de la β -CD. Le tableau 3.5 regroupe les δ des protons H_3 et H_6 respectivement. Nous utilisons ces données pour tracer la courbe de Job, car ces protons subissent la variation de δ la plus prononcée.

Tableau 3.5: $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H_3 et H_6 de la β -CD des solutions tubes RMN du complexe **AZ1- β -CD**.

Ratio β -CD = $[\beta\text{-CD}] / [\beta\text{-CD}] + [\text{Az}]$	δH_3 (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}} = \delta - \delta_c$	$\Delta\delta_{\text{obs}} H_3 * \text{ratio } \beta\text{-CD}$	δH_6 (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} H_6 * \text{ratio } \beta\text{-CD}$
1	1324,36	0	0	1280,63	0	0
0.8	1322,62	1,74	1,45	1278,67	1,96	1,6333333
0.7	1320,87	3,49	2,52055556	1276,21	4,42	3,19222222
0.5	1317,60	6,76	3,38	1269,72	10,91	5,455
0.2	1315,66	8,70	2,41666667	1268,26	12,37	3,43611111
0.1	1315,43	8,93	1,48833333	1267,7	12,93	2,155
0	0	0	0	0	0	0

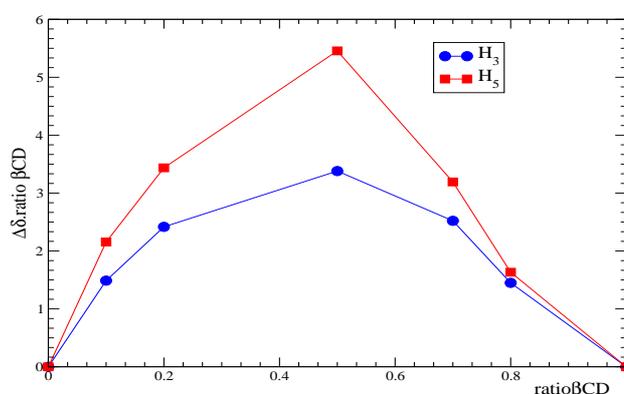


Figure 3.22 : Courbe de Job pour H_3 et H_5 de la β -CD. du complexe **AZ1- β -CD**.

1.2.3.3. Discussion

Il est à relever que les protons qui subissent la plus grande variation de leurs δ sont les protons H_3 et H_5 , situés à l'intérieur de la cavité. Par contre, les protons qui se situent à l'extérieur, H_2 et H_4 ne subissent pas de variations dans leurs déplacements chimiques, ce qui prouve la formation d'un complexe d'inclusion et non pas d'un complexe d'association.

A partir des deux courbes de Job pour H_3 et H_6 , $r = 0,5$, ceci implique la formation d'un complexe de stœchiométrie 1 : 1.

I.2.3.4. Calcul de la constante d'association K_a

Après avoir déterminé la stoechiométrie du complexe, il faut évaluer la constante d'association qui reflète la force d'interaction entre les deux espèces moléculaires (l'aziridine, molécule invitée, et la β -CD, molécule cage).

Un problème se pose cependant : l'aziridine **1** présente une solubilité maximale de 0,1mM, ce qui donne des résultats incohérents dont on ne peut pas tirer de valeur pour K_a . Plus nous avons obtenus des variations des déplacements chimiques sont faibles, plus les incertitudes sont importantes.

Ceci nous a conduits à re préparer le complexe avec un nombre plus élevé de solutions, afin de minimiser l'erreur lors de calcul du K_a qui englobe tous les protons du système aziridine- β -CD.

I.2.3.4. Géométrie du complexe

Pour l'aziridine **1**, le problème de solubilité ne nous permet pas d'effectuer l'expérience Roesy grâce à laquelle la géométrie exacte du complexe peut être connue. En nous basant sur les spectres RMN ^1H , on note que le déplacement chimique est prononcé pour le signal de l'ester méthylique. Cela nous incite à déduire que le cycle aziridine est encapsulé dans la cavité de la β -CD, laissant ainsi de part et d'autre de cette dernière les cycles aromatiques du phényle et du nosyle sous forme de sandwich. Tout ceci aboutirait probablement à un complexe avec une hydrophobicité élevée, expliquant la précipitation du complexe.



Figure 3.23 : Structure suggérée pour la géométrie du complexe aziridine **1**- β -CD.

I.2.4. Complexe d'inclusion aziridine 1- β -CD (essai n°2)

I.2.4.1. Détermination de la stoechiométrie (méthode de Job)

En suivant le même protocole décrit auparavant, nous avons préparé deux solutions mères de l'aziridine **1** et la β -CD de concentration 0,198mM et la série des solutions tubes RMN. Le tableau 3.6 regroupe les volumes utilisés à partir des solutions mères de β -CD et d'aziridine **1** pour la préparation des solutions des tubes RMN.

Tableau 3.6: Volumes et concentrations des solutions des tubes RMN.

[β CD] mM	[Az] mM	V CD μ l	V Az μ l
0,198	0	480	0
0,1584	0,03168	400	80
0,1386	0,05148	350	130
0,12276	0,06732	310	170
0,11088	0,0792	280	200
0,10296	0,08712	260	220
0,09504	0,09504	240	240
0,08712	0,10296	220	260
0,0792	0,11088	200	280
0,06732	0,12276	170	310
0,05148	0,1386	130	350
0,03168	0,1584	80	400
0	0,198	0	480

I.2.4.2. Spectres RMN

Cette fois, les spectres RMN sont enregistrés avec saturation du signal du D₂O, et en utilisant une sonde BBi qui est plus précise que la sonde BBO utilisée précédemment. Nous avons aussi modifié les conditions RMN, en fixant le même RG pour le traitement de tous les spectres et un time delay de 5s.

I.2.4.3. Courbe de Job pour H₃ et H₆ de la β -CD

Par le même procédé, le traitement des données expérimentales qui sont regroupées dans le tableau 3.7, déduit à partir des spectres RMN des différentes solutions, est traduit graphiquement sur la courbe de Job.

Tableau 3.7: $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H_3 et H_6 de la β -CD des solutions tubes RMN.

[β -CD] mM	Ratio β -CD	δ_{H_3} (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}H_3}$ (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}H_3} + \text{ratio}$ β -CD	δ_{H_6} (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ H_6 (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}H_6}$ ratio β CD *
0,198	1	1529,5	0	0	1486	0	0
0,1584	0,83333333	1528,4	1,1	0,91666667	1484,6	1,4	1,16666667
0,1386	0,72916667	1526,8	2,7	1,96875	1482,8	3,2	2,33333333
0,12276	0,64583333	1526,5	3	1,9375	1482,3	3,7	2,38958333
0,11088	0,58333333	1525,3	4,2	2,45	1481	5	2,91666667
0,10296	0,54166667	1525,6	3,9	2,1125	1481,2	4,8	2,6
0,09504	0,5	1524	5,5	2,75	1479	7	3,5
0,08712	0,45833333	1524,4	5,1	2,3375	1479,9	6,1	2,79583333
0,0792	0,41666667	1523,9	5,6	2,33333333	1479	7	2,91666667
0,06732	0,35416667	1523, 2	6,3	2,23125	1477,7	8,3	2,93958333
0,05148	0,27083333	1522, 1	7,4	2,00416667	1476,2	9,8	2,65416667
0,03168	0,16666667	1521, 7	7,8	1,3	1474,9	11,1	1,85
0	0	0	1529,5	0	0	1486	0

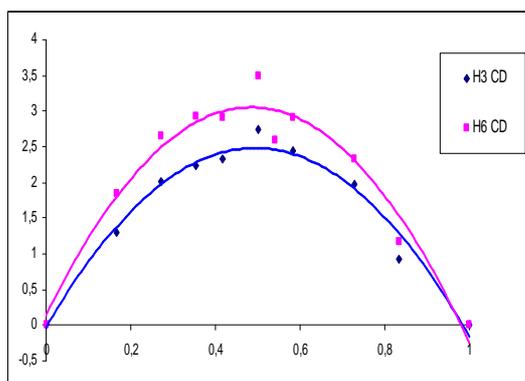


Figure 3.24 : Courbe de Job de H_3 et H_6 de la β -CD du complexe AZI- β CD.

La stœchiométrie 1:1 est confirmée pour le complexe aziridine 1- β CD à partir des deux courbes de Job pour H_3 et H_6 , qui présentent un maximum à $r = 0,5$.

I.2.4.4. Calcul de la constante d'association K_a

Le calcul de la constante d'affinité se fait à l'aide du même programme de calcul, en utilisant les données regroupées dans le tableau 3.8, donnant ainsi une valeur de $K_a=10^3 \text{ M}^{-1}$.

Tableau 3.8: $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H_6 et H_3 de la βCD du complexe **AZ1- βCD** .

[βCD] mM	[Az] mM	$\Delta\delta_{\text{obs H}_6}$	$\Delta\delta_{\text{obs H}_3}$
0,198	0	0	0
0,1584	0,03168	1,4	1,1
0,1386	0,05148	3,2	2,7
0,12276	0,06732	3,7	3
0,11088	0,0792	5	4,2
0,10296	0,08712	4,8	3,9
0,09504	0,09504	7	5,5
0,08712	0,10296	6,1	5,1
0,0792	0,11088	7	5,6
0,06732	0,12276	8,3	6,3
0,05148	0,1386	9,8	7,4
0,03168	0,1584	11,1	7,8
0	0.198	1486	1529, 5

I.2.4.5. Conclusion partielle

Pour ce deuxième complexe, malgré le fait d'avoir apporté des modifications dans les conditions RMN afin d'optimiser au maximum la précision des signaux et obtenir ainsi des résultats cohérents.

La faible concentration utilisée ne nous a pas permis d'effectuer l'étude Roesy, ce qui nous a conduits à proposer une géométrie pour le complexe en nous basant sur les spectres RMN. Le problème majeur dans cette étude reste la faible solubilité de l'aziridine dans l'eau ; ceci nous a emmenés à synthétiser d'autres aziridines portant des groupes plus hydrophiles.

I.2.5. Complexe (S)-2-méthyl-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine et la β -CD

I.2.5.1. Spectres RMN de l'aziridine 2

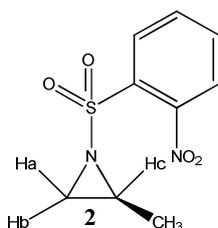


Figure 3.25: Structure de l'aziridine 2.

L'examen du spectre RMN de l'aziridine 2 fait ressortir les protons aromatiques du groupe nosyle sous forme de massif vers 7,80-8,23 ppm. Les signaux relatifs aux protons Ha et Hb du cycle aziridine apparaissent respectivement à 2,04 et 3,63 ppm sous forme de doublet. Quant au proton Hc, il donne un signal sous forme d'un massif à 2,85 ppm, tandis que les protons du groupe méthyle sont visibles à 1,28 ppm sous forme d'un doublet.

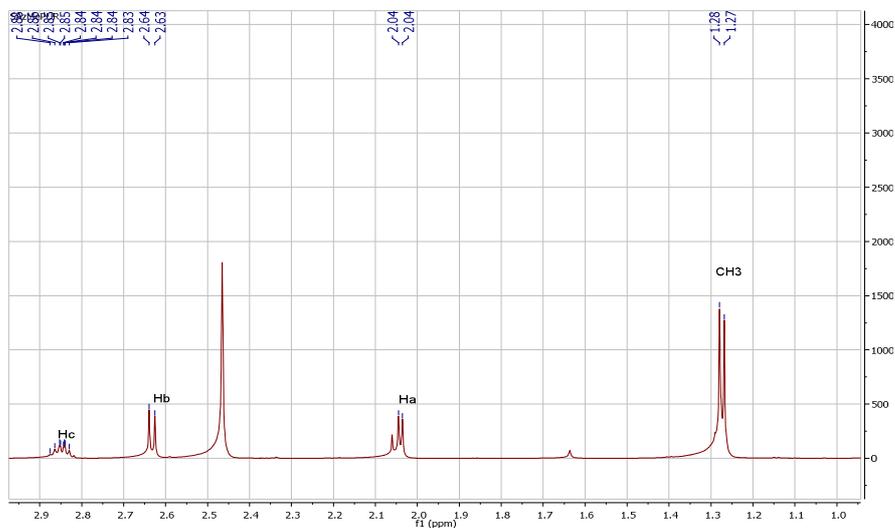


Figure 3.26 : Partie du spectre ^1H RMN aziridine **2** dans CDCl_3 , 500MHz.

I.2.5.2. Détermination de la stœchiométrie (méthode de Job)

Ici aussi, nous appliquons la méthode de Job en vue de déterminer la stœchiométrie de formation du complexe. Deux solutions mères équimolaires de β -CD et de l'aziridine **2** sont préparées (16,48mM). Les solutions des tubes RMN ont été préparées en mélangeant la β -CD et l'aziridine **2** en différentes proportions avec un volume total constant de 500 μl , et aussi une concentration totale constante de 16,48mM.

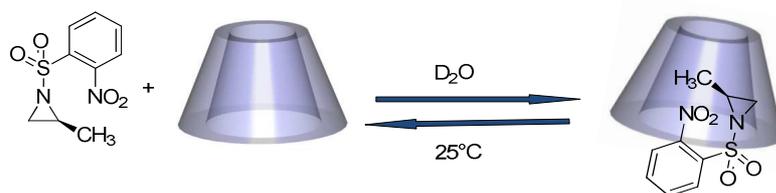


Schéma 3.3: Complexation de l'aziridine **2** avec la β -CD dans D_2O .

I.2.5.2.1. Spectres RMN

Il est à préciser que les spectres ^1H RMN de ces différentes solutions ont été enregistrés sur un appareil Bruker 500MHz avec une sonde BBO et un nombre de scans de 16. Le suivi de la formation du complexe aziridine **2** - β -CD est effectué en observant le changement des déplacements chimiques des protons H_3 et H_5 . Ceux-ci, situés à l'intérieur de la cavité de la β -CD, ont subi la plus grande variation de leurs δ . Cela met en évidence la formation d'un complexe d'inclusion. Pendant ce temps, les autres protons H_1 , H_2 et H_4 de la β -CD ne subissent pas de variations notables de leurs δ . La superposition des spectres enregistrés pour chaque solution tube RMN est illustrée ci après :

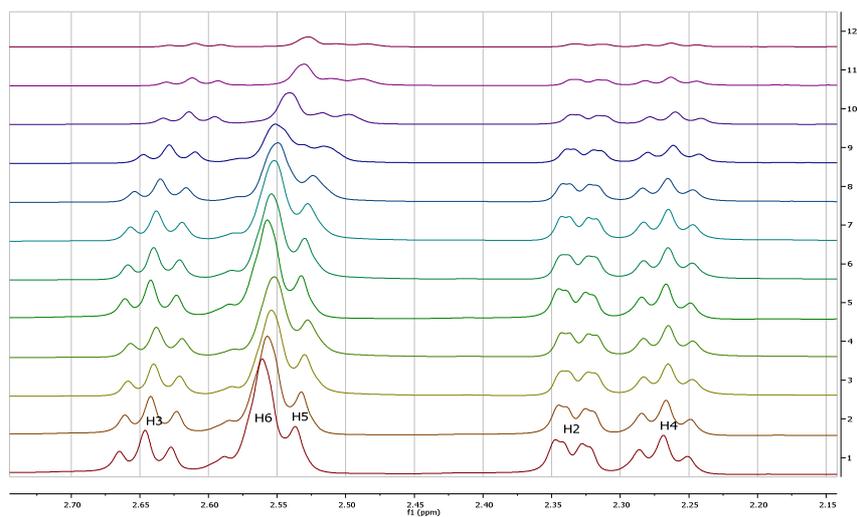


Figure 3.27: Partie du spectre RMN des solutions complexe aziridine- β -cyclodextrine, sur laquelle figurent les protons de la cyclodextrine.

Il faut signaler ici que dans la partie du spectre relative aux protons de l'aziridine, il apparaît d'un nouveau doublet, à 0,07 ppm. Ce dernier correspond au produit issu de l'ouverture de l'aziridine **2** en présence de la β -CD avec l'eau.

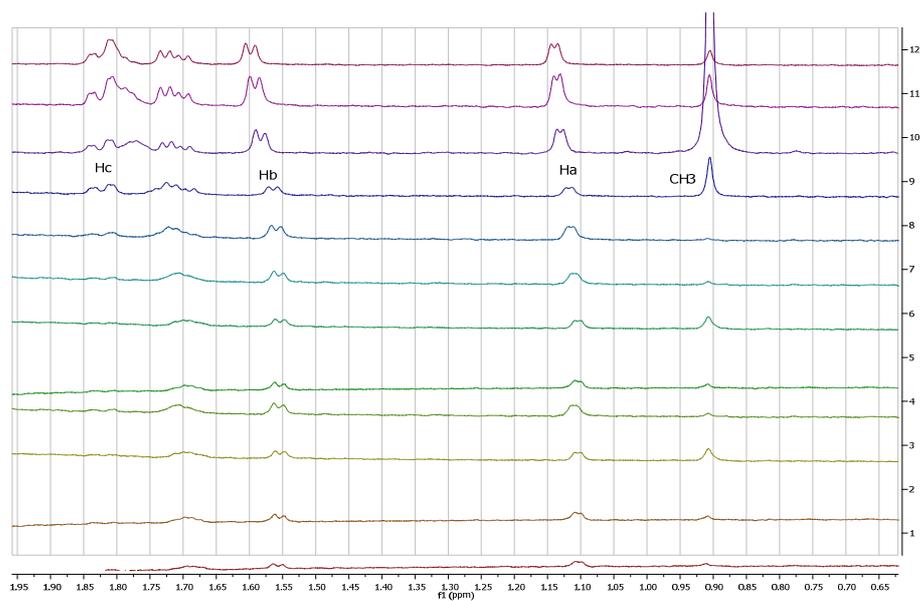


Figure 3.28: Superposition des spectres RMN des du complexe aziridine 2 - β -CD, D₂O 500MHz.

L'étude du complexe aziridine 2 - β CD, se fait aussi par le suivi du changement du déplacement des protons aromatiques du groupe nosyle de l'aziridine, et la superposition des spectres RMN du complexe est donnée ci après.

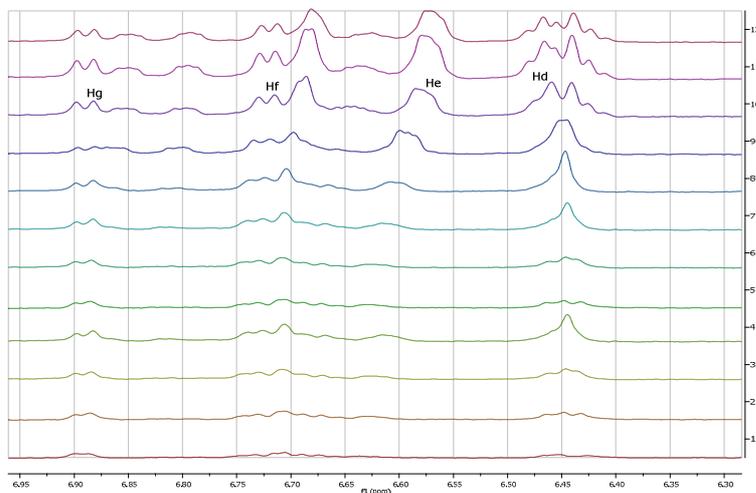


Figure 3.29 : Expansion des spectres RMN des solutions du complexe aziridine 2- β CD, D₂O 500 MHz.

1.2.5.2.3. Courbe de Job pour H₃ et H₅ de la β -CD

Les valeurs des déplacements chimiques des protons H₃ et H₅, ceux qui connaissent la plus grande variation de leur déplacement, sont regroupés dans le tableau 3.9. Ces valeurs sont reportées graphiquement pour construire la courbe de Job.

Tableau 3.9: $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H₃ et H₅ de la β CD du complexe AZ 2- β CD.

ratio β D	δ_{H_3} (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs,H}_3}$ (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs,H}_3} \cdot \text{ratio}\beta\text{CD}$	δ_{H_5} (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs,H}_5}$ (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs,H}_5} \cdot \text{ratio}\beta\text{CD}$
1	1324,9	0	0	1270,6	0	0
0,9	1323,4	1,5	1,35	1268,7	1,9	1,71
0,8	1321,4	3,5	2,8	1266,5	4,1	3,28
0,7	1320,3	4,6	3,22	1265,3	5,3	3,71
0,6	1319,3	5,6	3,36	1264,2	6,4	3,84
0,5	1317,8	7,1	3,55	1262,3	8,3	4,15
0,4	1314,6	10,3	4,12	1258,3	12,3	4,92
0,3	1307,4	17,5	5,25	1249,1	21,5	6,45
0,2	1306,3	18,6	3,72	1244,3	26,3	5,26

0,1	1305,2	19,7	1,97	1242,5	28,1	2,81
0	0	1324,9	0	0	1270,6	0

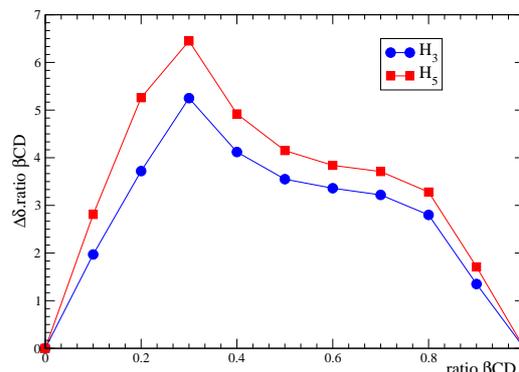


Figure 3.30 : courbe de Job pour H_3 et H_5 de la β CD du complexe aziridine 2- β -CD.

Selon les courbes de Job tracées pour les protons de la β -CD, on a un maximum de $r=0,3$, ce qui implique la formation d'un complexe de stœchiométrie 1:2, cela veut dire qu'il a fallu une molécule de β -CD pour deux molécules invitées, qui sont l'aziridine et le produit d'ouverture.

Il est bien évident que le complexe se forme, car les différents protons de la β -CD subissent une variation dans leur déplacement chimique. Celle-ci est assez importante avec les protons internes de la β -CD, notamment H_3 et H_5 , et moins prononcée pour les protons qui se situent à l'extérieur de la cavité, H_2 et H_4 . Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, cela signifie qu'il se forme un complexe d'inclusion et non pas juste une association entre l'aziridine 2 et la β -CD. Le tableau 3.10 regroupe les déplacements chimiques des protons de la β -CD des différentes solutions des tubes RMN.

Tableau 3.10: $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H_3 et H_5 de la β CD du complexe AZ 2- β CD.

ratio β CD	δH_1 (Hz)	δH_3 (Hz)	δH_6 (Hz)	δH_5 (Hz)	δH_2 (Hz)	δH_4 (Hz)
1	1879,5	1324,9	1281,7	1270,6	1174,4	1134,6
0,9	1879,0	1323,4	1280,8	1268,7	1173,9	1134,6
0,8	1877,8	1321,4	1278,9	1266,5	1170,3	1133,6
0,7	1876,7	1320,3	1277,4	1265,3	1171,4	1132,9
0,6	1876,8	1319,3	1276,3	1264,2	1171,6	1132,8

0,5	1876,3	1317,8	1275,0	1262,3	1168,8	1132,9
0,4	1874,5	1314,6	1276,0	1258,3	1169,6	1131,0
0,3	1872,2	1307,4	1270,7	1249,1	1168,0	1130,2
0,2	1872,0	1306,3	1265,5	1244,3	1168,0	1131,8
0,1	1871,6	1305,2	1263,9	1242,5	1167,7	1131,7
0	0	0	0	0	0	0

I.2.5.2.4. Courbe de Job pour Ha, Hb et Hc de l'aziridine

Les valeurs des déplacements chimiques des protons Ha, Hb et Hc du cycle aziridine qui subissent une variation assez importante sont regroupés dans le tableau 3.11. Ces valeurs sont portées sur un graphique afin de construire la courbe de Job.

Tableau 3.11: $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour Ha, Hb et Hc de l'aziridine **2** du complexe **AZ 2- β CD**.

Ratio Az	$\delta\text{Ha(Hz)}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}\text{Ha (Hz)}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}\text{Ha}^* \text{ratioAz}$	$\delta\text{Hb(Hz)}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}\text{Hb(Hz)}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}\text{Hb}^*\text{ratioAz}$	$\delta\text{Hc(Hz)}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}\text{Hc(Hz)}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}\text{Hc}^*\text{ratioAz}$
0	0	580,5	0	0	816,7	0	0	928,6	0
0,1	552,66	27,84	2,784	778,7	38	3,8	844,8	83,8	8,38
0,2	551,71	28,79	5,758	777,6	39,1	7,82	843,2	85,4	17,08
0,3	554,6	25,9	7,77	780,7	36	10,8	850,2	78,4	23,52
0,4	554	26,5	10,6	781,7	35	14	853,1	75,5	30,2
0,5	559,6	20,9	10,45	783,5	33,2	16,6	861,1	67,5	33,75
0,6	561	19,5	11,7	785,7	31	18,6	862,8	65,8	39,48
0,7	568	12,5	8,75	795,5	21,2	14,84	885,7	42,9	30,03
0,8	570,4	10,1	8,08	799,8	16,9	13,52	903,5	25,1	20,08
0,9	572,3	8,2	7,38	803	13,7	12,33	906,4	22,2	19,98
1	580,5	0	0	816,7	0	0	928,6	0	0

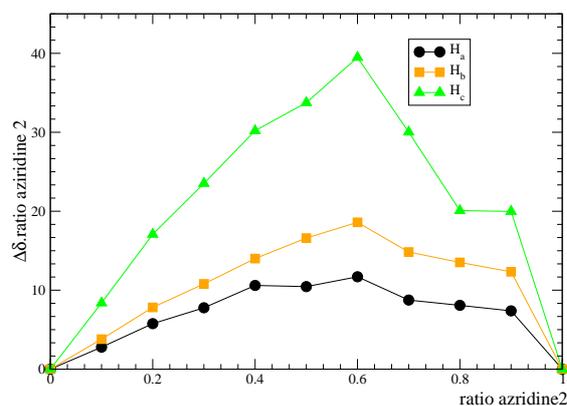


Figure 3.31 : Courbe de Job pour H_a , H_b et H_c de l'aziridine **2** du complexe AZ **2**- β -CD.

Selon les courbes de Job tracées pour les protons H_a , H_b et H_c de l'aziridine **2**, on a un maximum complémentaire à celui de la courbe de Job des protons de la β -CD, avec $r = 0,6$, ce qui confirme la stœchiométrie 1:2.

Par ailleurs, il est à noter que les protons du cycle aromatique du groupe ortho-nosyle connaissent aussi une variation de δ pour chaque solution en tube RMN, suite à la formation du complexe d'inclusion avec la β -CD.

Tableau 3.12 : Les déplacements chimiques des protons du groupe nosyle et le méthyle de l'aziridine **2** en présence de la β -CD.

δH_g (Hz)	δH_f (Hz)	δH_e (Hz)	δH_d (Hz)	δCH_3 (Hz)
0	0	0	0	0
3511,8	3450,5	3353,7	3226,62	35,2
3511,2	3450,1	3353,6	3224,8	34,3
3507,0	3443,1	3355,2	3223,9	33,2
3508,8	3442,2	3353,9	3223,2	32,7
/	3442,1	3353,0	3224,2	31,5
3400,5	3349,6	3300,5	3223,6	27,6
3399,2	3343,8	3230,5	3221,2	21,5
3398,3	3341,2	3233,9	3221,1	17,2
3397,2	3341,5	3234,3	3220,4	14,7
3531,8	3335,9	3221,5	3116,2	9,8

I.2.5.3. Détermination de la constante d'association

Pour ce complexe le programme de calcul « CLAK » ne s'applique qu'aux composés de stoechiométrie 1:1. Par conséquent, il faut appliquer un programme spécifique à la stoechiométrie 1:2.

I.2.5.4. Conclusion partielle

Pour ce complexe, nous avons fait le bon choix concernant la solubilité complète de l'aziridine **2**, mais la propriété catalytique de la β -CD sur l'ouverture de l'aziridine se manifeste. Désormais, l'idée est de synthétiser une aziridine qui réponde aux deux critères déterminants, par modification des substituants portés par le cycle, à savoir la stabilité vis-à-vis la β -CD et une bonne solubilité dans l'eau.

I.2.6.Complexe 2-isopropyl-2-méthyl-1-(4-nitrophénylsulfonyl) aziridine - β -CD

I.2.6.1. Détermination de la stoechiométrie (méthode de Job)

Par le même protocole décrit auparavant, nous avons préparé les solutions mères et les solutions des tubes RMN. L'étude de la complexation de l'aziridine **7** avec la β -CD, se déroule à température ambiante dans l'eau, en mélangeant les solutions mères de l'aziridine **7** et de la β -CD en différents ratios.

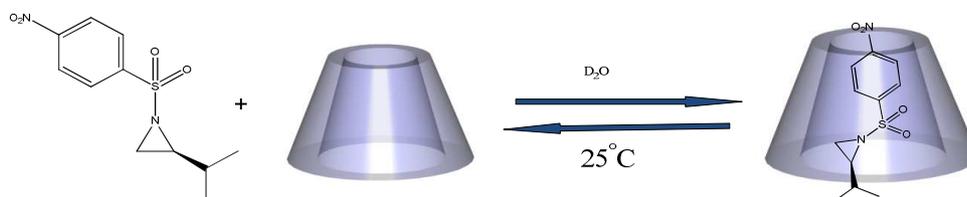


Schéma 3.4: Réaction de la complexation de l'aziridine **7** et la β -CD.

Nous résumons dans le tableau 3.13, les volumes prélevés à partir des solutions mères de β -CD et d'aziridine **7**, pour la préparation des solutions tubes RMN, ainsi que les concentrations correspondantes pour chaque solution analysée.

Tableau 3.13: Volumes et concentrations des solutions du complexe aziridine **7**- β -CD.

Vol β -CD μ l	vol Az μ l	Volume total μ l	[β -CD] mM	[aziridine] mM	Ratio β -CD	Ratio Az
500	0	500	19,29	0	1	0
450	50	500	17,361	1,929	0,9	0,1
400	100	500	15,432	3,858	0,8	0,2
350	150	500	13,503	5,787	0,7	0,3
300	200	500	11,574	7,716	0,6	0,4
250	250	500	9,645	9,645	0,5	0,5
200	300	500	7,716	11,574	0,4	0,6
150	350	500	5,787	13,503	0,3	0,7
100	400	500	3,858	15,432	0,2	0,8
50	450	500	1,929	17,361	0,1	0,9
0	500	500	0	19,29	0	1

I.2.6.2. Spectres RMN

L'enregistrement du spectre RMN de l'aziridine **7** dans l'eau nous donne le déplacement chimique de chaque proton libre en absence de β -CD. Sur ce spectre, on note les protons du groupe aromatique para-nosyle qui résonnent sous forme de doublet à 8,26 et 8,53 ppm. Quant aux protons Hd et Hb du cycle aziridine, ils donnent des doublets à 2,50 et 2,82 ppm respectivement, en plus d'un massif du Hc à 2,79 ppm. Finalement les signaux du substituant isopropyle correspondent à un massif pour Ha à 1,41 ppm et deux doublets à 0,71 et 0,89 ppm pour chaque méthyle.

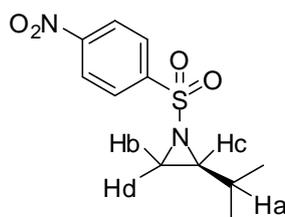


Figure 3.32 : Structure de l'aziridine **7**.

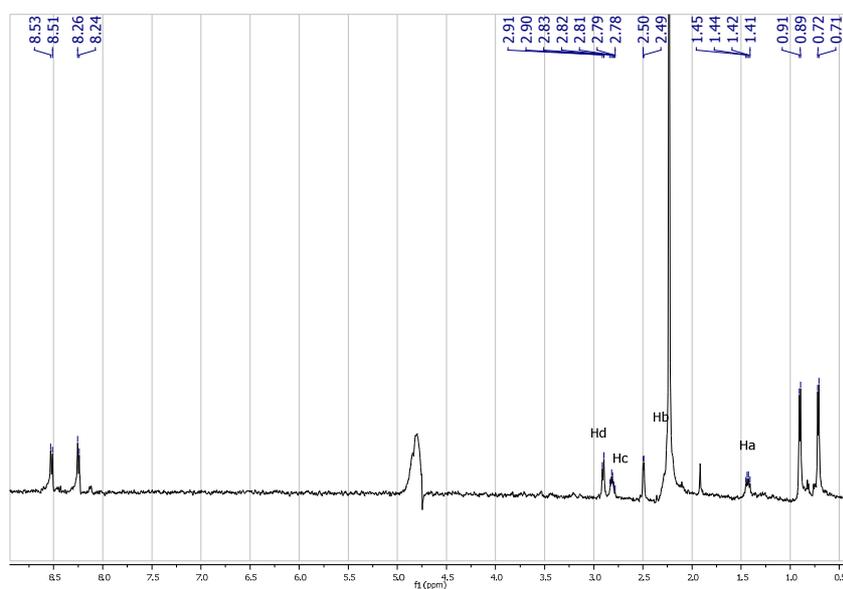


Figure 3.33 : Spectre ^1H RMN de l'aziridine seule [19,29 mM], D_2O , 500MHz.

Les spectres ^1H RMN des solutions tubes RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker 500MHz avec une sonde BBO et un nombre de scans de 16. Le suivi de la formation du complexe aziridine 7- β -CD par le changement des déplacements chimiques des protons H_3 et H_5 internes à la cavité de la β -CD, montre que ces derniers ont subi la plus grande variation de leurs δ . Ceci montre bien la formation d'un complexe d'inclusion. Par contre, les autres protons H_1 , H_2 et H_4 de la β -CD ne connaissent aucune variation notable de leurs δ . La superposition des spectres enregistrés pour chaque solution tube RMN est illustrée ci après :

Figure 3.34 : Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine 7 β -CD, expansion de la partie des protons de la β -CD D_2O , 500MHz.

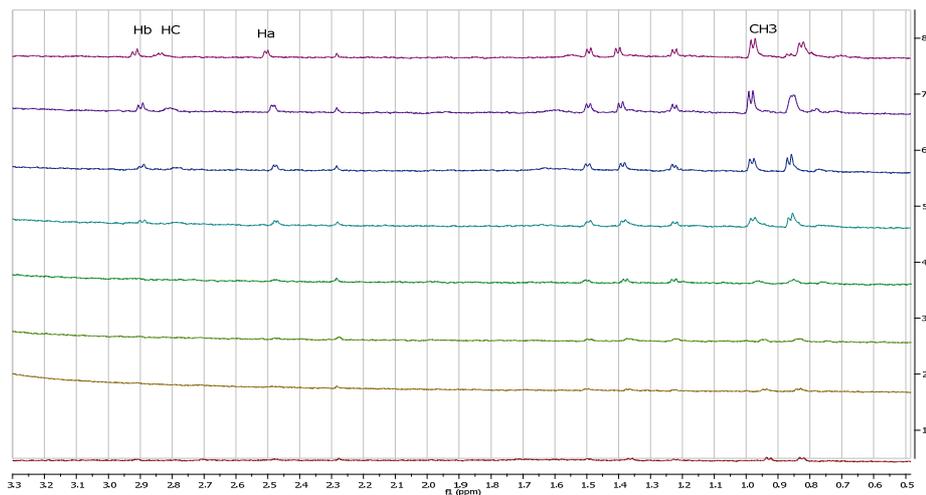


Figure 3.35: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine 7- β -CD, expansion de la partie des protons de l'aziridine 7, D_2O , 500MHz.

I.2.6.3. Courbe de Job des protons de H_5

Le proton qui a subi la variation la plus forte de son déplacement chimique est H_5 . Le tableau 3.14 regroupe les δ pour les différentes solutions tubes RMN. Ces données sont traduites graphiquement sous forme d'une courbe.

Tableau 3.14 : $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H_5 de la βCD du complexe **AZ 7- βCD** .

ratio βCD	$\delta\text{H}_5(\text{Hz})$	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_5$	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_5 * \text{ratio } \beta \text{ CD}$
1	1959,2	0	0
0,9	1270,7	688,5	619,65
0,8	1957,0	2,2	1,76
0,7	1956,1	3,1	2,17
0,6	1952,7	6,5	3,9
0,5	1955,9	3,3	1,65
0,4	1954,9	4,3	1,72
0,3	1953,6	5,6	1,68
0,2	1946,0	13,2	2,64
0,1	1939,4	19,8	1,98
0	0	1959,2	0

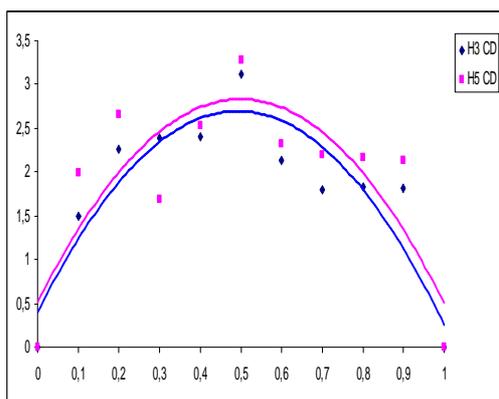


Figure 3.36 : Courbe de Job pour H₅ de la β -Cyclodextrine.

Selon la courbe de Job pour H₅, le maximum est de $r = 0,5$, ce qui correspond à la formation d'un complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1.

I.2.6.4. Calcul de la constante de stabilité Ka

De la même manière, on applique le programme mathématique pour le calcul de la constante de stabilité, on obtient une valeur de $K_a = 10 \text{ M}^{-1}$, ce qui indique une très faible interaction β -CD-AZ 7.

I.2.6.5. Etude de la géométrie du complexe

L'élucidation de la géométrie du complexe ne donne pas de corrélation par l'expérience ROESY, cela est sans doute dû à la très faible valeur de la constante de stabilité, ce qui nous laisse penser que l'aziridine est en mouvement permanent entre l'intérieur et l'extérieur de la cavité de la β -CD. A cela s'ajoute aussi la précipitation du complexe sous forme d'un solide blanc au fond du tube RMN, si bien que ce qui reste en solution c'est à la fois l'aziridine et la β -CD libres sans interaction entre elles.

I.2.7. Complexe (S)-2-isopropyl-1-((2-nitrophényl)sulfonyl)aziridine- β -CD

I.2.7.1. Détermination de la stœchiométrie (méthode de Job)

A partir de notre étude de la stabilité des aziridines à complexer avec la β -CD, notre choix s'est porté sur l'aziridine **8**, la plus stable et la plus soluble. Le mélange des molécules invitées et cage est fait à température ambiante dans l'eau.

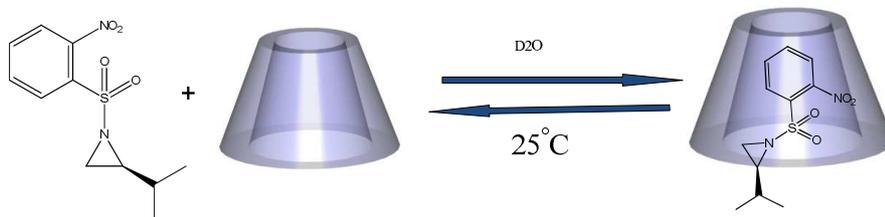


Schéma 3.4: Schéma de la complexation de l'aziridine **8** avec la β -CD.

I.2.7.2. Spectres RMN

L'enregistrement du spectre RMN de **8** est réalisé dans l'eau, afin d'obtenir le déplacement chimique de chaque proton libre en l'absence de la β -CD. Le spectre RMN montre que les protons du groupe aromatique de l'ortho-nosyle résonnent sous forme d'un massif à 7,70-8,17 ppm. Quant aux protons Hd et Hb du cycle aziridine, ils donnent des doublets à 2,88 et 2,51 ppm respectivement, en plus d'un massif à 2,88 ppm pour Hc, qui chevauche avec le doublet de Hb. Enfin les signaux du groupe isopropyle sortent sous forme de massif à 1,50 ppm pour Ha et deux doublets à 0,79 et 0,88 ppm pour chacun des méthyles.

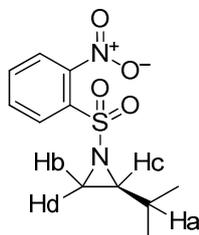


Figure 3.37: aziridine **8**.

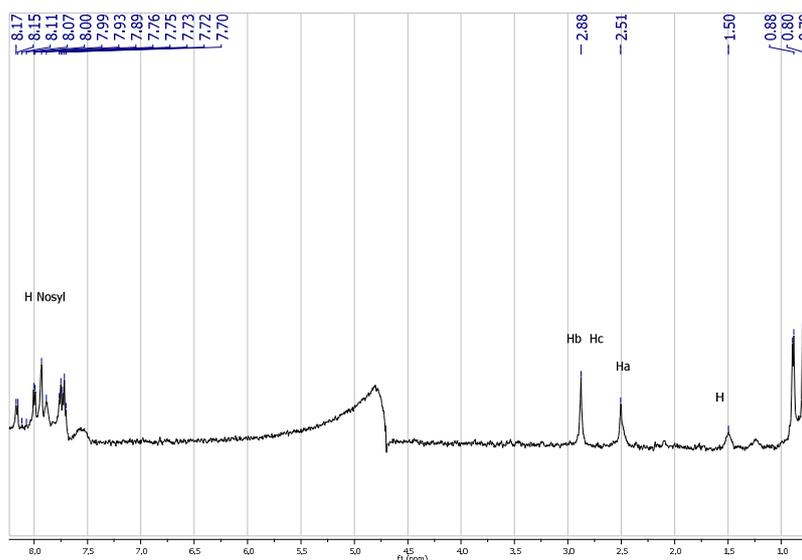


Figure 3.38: Spectre ^1H RMN de l'aziridine **8**, [7,89 mM], D_2O , 500MHz.

En suivant le même protocole décrit auparavant, nous avons préparé les solutions mères de β -CD et d'aziridine **8** de concentrations égales à 7,89 mM. Les solutions des tubes RMN sont préparées à partir des solutions mères en variant les rapports entre β -CD et aziridine de 0 à 1. Les valeurs des volumes utilisés sont mentionnées dans le tableau 3.15.

Tableau 3.15: Volumes et concentrations des solutions tubes RMN du complexe **AZ 8- β -CD**.

Vol β CD μl	vol Az μl	volum totale μl	[CD] mM	[aziridine] mM	ratioCD	ratioAz
500	0	500	7,89	0	1	0
450	50	500	7,101	0,789	0,9	0,1
400	100	500	6,312	1,578	0,8	0,2
350	150	500	5,523	2,367	0,7	0,3
300	200	500	4,734	3,156	0,6	0,4
250	250	500	3,945	3,945	0,5	0,5
200	300	500	3,156	4,734	0,4	0,6
150	350	500	2,367	5,523	0,3	0,7
100	400	500	1,578	6,312	0,2	0,8
50	450	500	0,789	7,101	0,1	0,9

0	500	500	0	7.89	0	1
---	-----	-----	---	------	---	---

Comme dans les cas précédents, les spectres ^1H RMN des solutions tubes RMN ont été enregistrés sur Bruker 500 MHz avec une sonde BBO, le nombre de scans étant fixé à 16.

Le suivi de la formation du complexe aziridine **8** - β -CD montre que les protons H_3 et H_5 , internes à la cavité de la β -CD, ont subi la plus grande variation de leur δ (figure 222).

Figure 3.39: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine **8**- β -CD, expansion de la partie des protons de la β -CD, D_2O , 500MHz.

Par contre, les autres protons H_1 , H_2 et H_4 de la CD ne varient pas. La superposition des spectres enregistrés pour chaque solution tube RMN est illustrée ci après :

I.2.7.3. Courbe de Job pour H_3 et H_5 de la β -CD

Les déplacements chimiques concernant les protons H_3 et H_5 de la β -CD sont repris dans le tableau 3.16. Ils sont ensuite traduits graphiquement sous forme de courbe de Job, pour la détermination de la stœchiométrie du complexe aziridine **8** - β -CD.

Tableau 3.16 : $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H_5 et H_3 de la β CD du complexe **AZ 8**- β CD.

ratio β CD	$\delta\text{H}_3(\text{Hz})$	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_3$	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_3 * \text{ratio } \beta\text{CD}$	$\delta\text{H}_5(\text{Hz})$	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_5$	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_5 * \text{ratio } \beta\text{CD}$
1	2012	0	0	1957,6	0	0
0,9	2008,7	3,3	2,97	1953,1	4,5	4,05
0,8	2001,2	10,8	8,64	1943	14,6	11,68

0,7	2004	8	5,6	1942,9	14,7	10,29
0,6	2000,6	11,4	6,84	1935,9	21,7	13,02
0,5	1990,1	21,9	10,95	1918,1	39,5	19,75
0,4	1987,2	24,8	9,92	1914,1	43,5	17,4
0,3	1987,2	24,8	7,44	1915,7	41,9	12,57
0,2	1985,6	26,4	5,28	1916	41,6	8,32
0,1	1986,2	25,8	2,58	1922,6	35	3,5
0	0	2012	0	0	1957,6	0

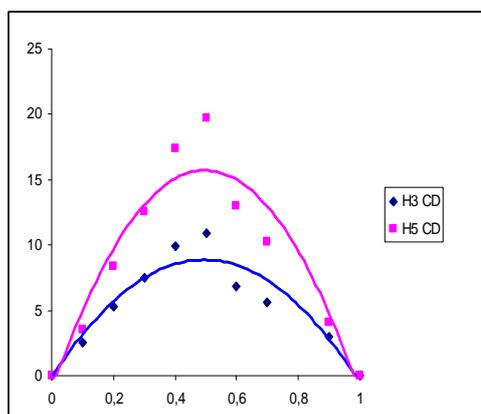


Figure 3.40 : Courbe de Job pour H_3 et H_5 de la β -CD.

A partir de la courbe de Job pour H_3 , $r = 0,5$, ce qui correspond à une stœchiométrie 1:1. Les protons concernés par les variations de leurs δ sont internes à la cavité, ce qui confirme la formation d'un complexe d'inclusion.

Comme les protons de l'aziridine ne subissent pas de variations notables de leurs δ , on ne peut pas les utiliser pour tracer une courbe de Job. Par conséquent, on est réduit à utiliser exclusivement les protons internes de la β -CD, ceux qui sont les plus touchés par ces variations.

I.2.7.4. Calcul de la constante d'association K_a

Afin d'accéder à la constante d'association du complexe, les données figurant dans le tableau 3.17 sont traitées grâce au logiciel CLACK et donnent accès à la constante d'association par le biais d'une méthode itérative. Cette méthode fournit une valeur de K_a de l'ordre de $381,42 \text{ M}^{-1}$.

Tableau 3.17 : Concentrations des solutions tubes RMN du complexe **AZ 8- β -CD** et $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H₅ et H₃ de la β CD.

[β CD] mM	[aziridine] mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ H ₃ (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ H ₅ (Hz)
7,89	0	0	0
7,101	0,789	3,3	4,5
6,312	1,578	10,8	14,6
5,523	2,367	8,0	14,7
4,734	3,156	11,4	21,7
3,945	3,945	21,9	39,5
3,156	4,734	24,8	43,5
2,367	5,523	24,8	41,9
1,578	6,312	26,4	41,6
0,789	7,101	25,8	35
0	7,89	2012	1957,6

I.2.7.5. Géométrie du complexe

Pour l'étude de la géométrie du complexe, on prépare une solution du complexe de volume 1:1 aziridine 8- β -CD, et on enregistre d'abord le spectre RMN 1D.

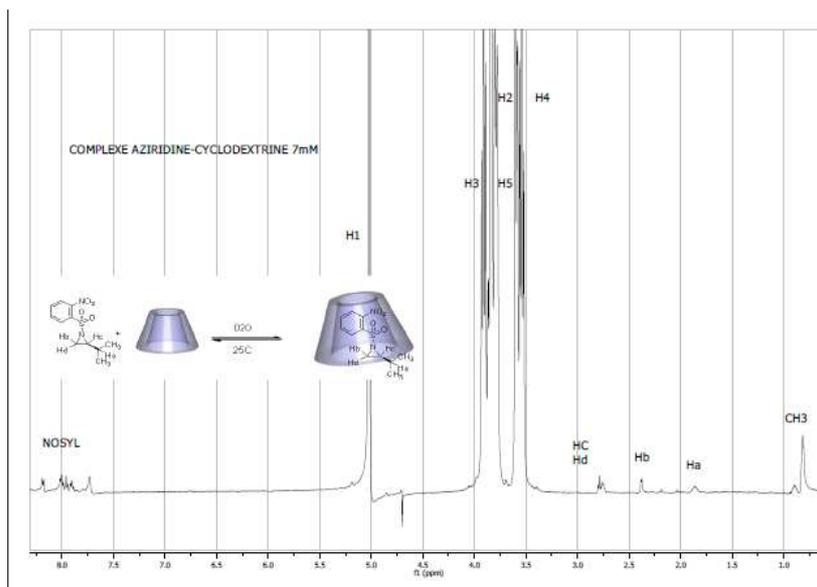


Figure 3.41 : Spectre ^1H -RMN du complexe aziridine aziridine 8- β -CD, D_2O , 500MHz.

La géométrie des complexes d'inclusion est déterminée grâce à la séquence RMN 2D T-ROESY (**ROESY: Rotating Frame Overhauser Effect SpectroscopY**). Cette séquence permet de savoir par quelle face de la cyclodextrine l'inclusion de l'aziridine **8** se fait préférentiellement, en révélant la proximité spatiale entre les protons de l'aziridine **8** et ceux de la cyclodextrine. Chaque tache indique une proximité de deux protons dans l'espace. Sur ce spectre, deux types de signaux nous intéressent : les protons internes H_3 et H_5 de la cyclodextrine, ainsi que les protons du motif aziridinyle (CH_3 , Ha, Hb, Hd et Hc) et les protons du cycle nosyle ($\text{H1}'$, $\text{H2}'$, $\text{H3}'$ et $\text{H4}'$).

On voit sur le spectre que les protons Hc, Hd et CH_3 de l'aziridine corrélient avec deux massifs de protons de la cyclodextrine, notamment les protons H_3 et H_5 . Cette première série de taches indique une inclusion de ce groupement dans la cavité du macrocycle.

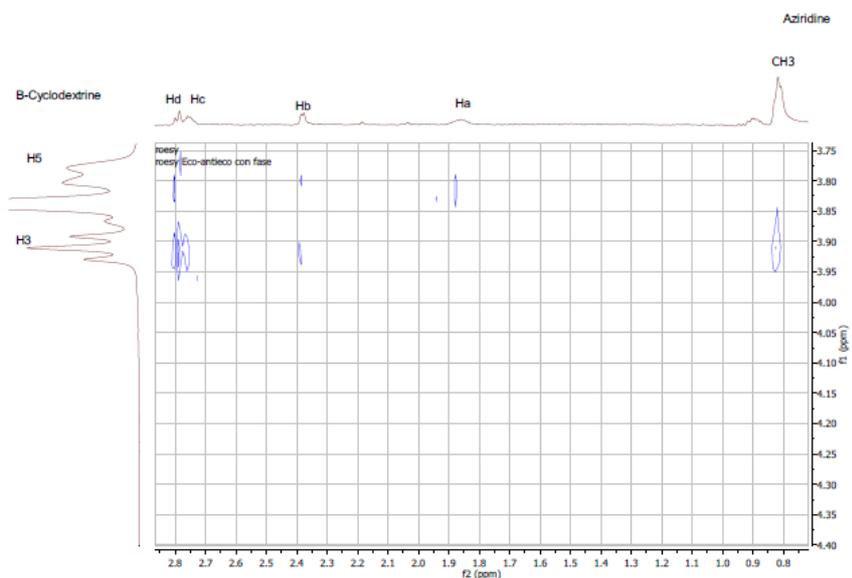


Figure 3.42 : Spectre ROESY du complexe aziridine **8**- β -CD, (partie groupe nosyle de l'aziridine **8**), D_2O , 500MHz.

Cependant, le sens de l'insertion ne peut être catégoriquement établi à ce stade. Pour cela, il convient d'analyser le signal des protons sur le cycle nosyle. Enfin, des taches de corrélation spatiale sont visibles entre les signaux des H1', H2' et H4' de l'aziridine **8** et les protons H₅ et H₃ de la β -CD. La proximité spatiale des protons aromatiques du nosyle et les H₃ et les H₅ de la β -CD prouve sans ambiguïté l'inclusion de l'aziridine par la face secondaire, mettant ainsi le cycle aziridine à proximité des protons de la β -CD. On observe une corrélation exclusive entre les méthyles de l'aziridine et H₃ de la β -CD, et aussi des taches intenses entre Hc et Hd et H₃ de la β -CD.

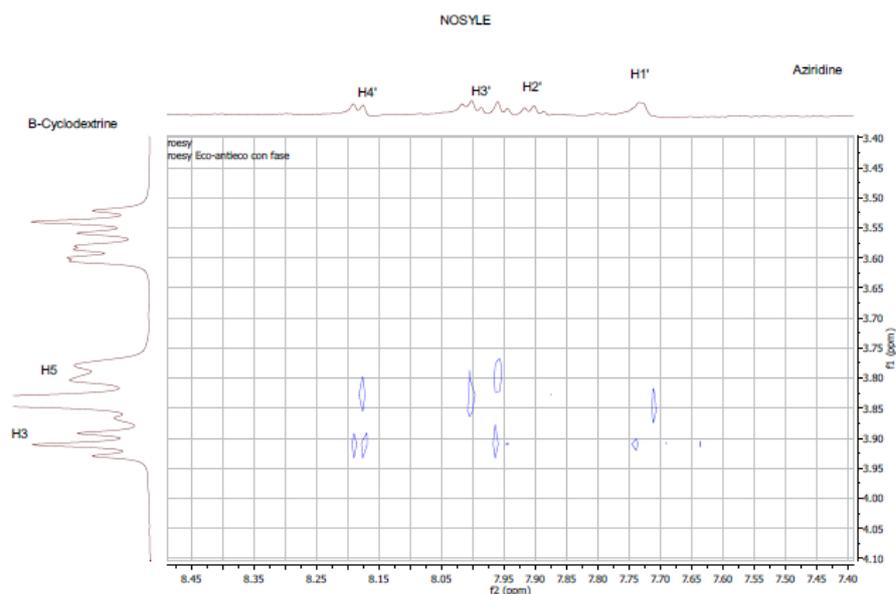


Figure 3.43 : Spectre ROESY du complexe aziridine- β -CD, (partie le cycle de l'aziridine **8**), D_2O , 500MHz.

A partir de cette étude, on peut dire que la géométrie A reflète le phénomène de complexation qui est un processus dynamique, en se basant sur l'intensité des corrélations du groupe nosyle avec les protons H_3 et H_5 de la β -CD.



Figure 3.44 : Géométrie A.

I.2.7.6. Approche théorique de la géométrie du complexe aziridine **8**- β -CD

A l'aide du logiciel Chem3D, nous avons effectué une minimisation de l'énergie (297 itération) de la structure de l'aziridine **8**, et en avons déduit les distances des différents protons, par rapport au proton Hb qui est choisi comme référence (tableau 3.18). Ce dernier est en effet couplé avec la même surface intégrée à partir du Roesy avec Hc et Hd.

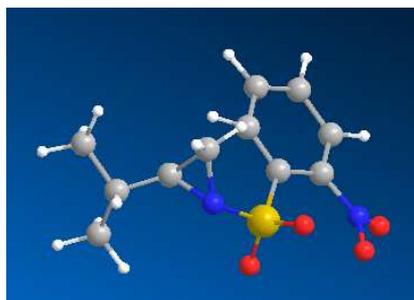


Figure 3.45: Structure spatiale de l'aziridine **8**.

A partir du spectre ROESY du complexe aziridine **8**- β -CD, nous avons intégré les taches de corrélations des différents protons de l'aziridine **8**, et celles qui sont corrélées avec les protons de la β -CD.

Tableau 3.18: Valeurs d'intégration des taches de corrélation.

Protons	Distance Å	Integration cross Peak H ₃ CD	Integration cross Peak H ₅ CD	Integration cross Peak Hd/Hb	Integration cross Peak Hd/Hc	Integration cross Peak Ha/CH ₃
Hb		-81,41				
Hb/Hd	1,875	-96,88	-30,54	-929,25	-263,90	
Hb/Hc	3,216	-73,194	-97,47		-263,90	
Hb/Ha	2,512		-122,87			-270,28 -224,51
Hb/1CH ₃	4,387/4,846/4,893					
Hb/2CH ₃	4,156/4,219/4,980					
Hb/H3'	5,545		-236,09			
Hb/H2'	7,563	-149,05	-174,52			
Hb/H1'	8,356	-143,05	-187,61			
Hb/H4'	7,448	-82,80	-187,61			

A partir de l'équation (2), on calcule r_{ref} pour H_b et selon l'équation de Solomon (3), on calcule les distances entre les protons du groupe nosyle de l'aziridine **8** et les protons H₃ et H₅ de la β -CD.

$$\frac{\sigma_{H_b-H_d}}{r_{ref}^{-6}} = \frac{\sigma_{H_d-H_c}}{r_{H_d-H_c}^{-6}} \dots\dots\dots(2)$$

$$r_{ij} = r_{ref} \sqrt[6]{\dots\dots\dots}(3)$$

Avec : r : Distance entre protons par rapport à Hb .

σ : Surface d'intégration (à partir du spectre Roesy).

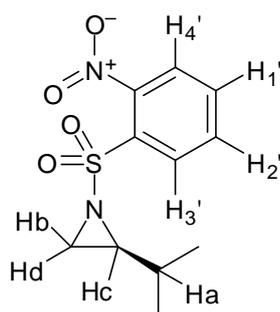


Figure 3.46: structure de l'aziridine 8.

Les valeurs obtenues pour ces distances (tableau 3.19), nous permettent de confirmer que la géométrie **A** est favorisée. On en déduit que les positions des protons H_{4'}, H_{1'} et H_{2'} sont plus éloignées vis-à-vis de H₃ de la β-CD avec une distance de 2,5 Å, que le proton H_{3'} qui est situé à 2,3 Å. De plus, ce dernier ne donne pas de corrélation avec le proton H₅ de la β-CD, ce qui explique l'insertion profonde du groupe nosyle à l'intérieur de la cavité de la β-CD. Ceci est confirmé en mesurant les distances entre les protons H_{4'}, H_{1'} et H_{2'} du groupe nosyle et H₅ de la β-CD. Ils sont plus proches de H₅ (2,4 Å) que de H₃.

Tableau 3.19 : Distances des protons de l'aziridine **8** vis-à-vis la β -CD .

Nosyle				
		H3 CD	Surface avec H3	distance
H _{4'}	8,19	3,9	-141,5	2,56584624
H _{1'}	7,73	3,90	-143,45	2,55999986
H _{2'}	7,96	3,89	-149,05	2,543712575
H _{3'}	8,00	3,81	-236,09	2,356009849
		CD H5	Surface avec H5	distance
H _{4'}	7,71	3,83	-187,61	2,44801479
H _{1'}	7,71	3,83	-187,61	2,44801479
H _{2'}	7,95	3,78	-174,52	2,47770254
H _{3'}				

Pour les éloignements respectifs des protons situés sur l'aziridine **8**, on les retrouvera dans le tableau 3.20.

- Les protons Hb et Hc sont tous les deux à environ 2,8 Å du proton H₃ de la β -CD.
- Quant à Hd, sa distance de H₃ est estimée de 2,7 Å.
- Concernant l'éloignement vis-à-vis de H₅ de la β -CD, Hd est le plus éloigné, à une distance de 3,3 Å, ce qui confirme que ce proton se situe à l'extérieur de la cavité de β -CD.
- Hb ne donne aucune corrélation avec H₅, donc celui-ci est à proximité de H₃ et assez loin de H₅ ce qui justifie encore davantage la géométrie **A** (figure 3.44).

Tableau 3.20 : Distances des protons du cycle aziridine **8** vis-à-vis de la β -CD .

Cycle aziridine	Surface avec H ₃	Distance Å
Hb	-81,41	2,81347941
Hd	-96,88	2,733071617
Hc	-73,194	2,863809465
Ha		
	Surface avec H ₅	Distance Å
Hb		
Hd	-30,54	3,31292696
Hc	-97,47	2,73030736
Ha	-122,87	2,62693337

Nous avons téléchargé la structure cristalline de la β -CD à partir de la PDB (Proteins Data Base), la visualisation se fait par le logiciel Spartan.

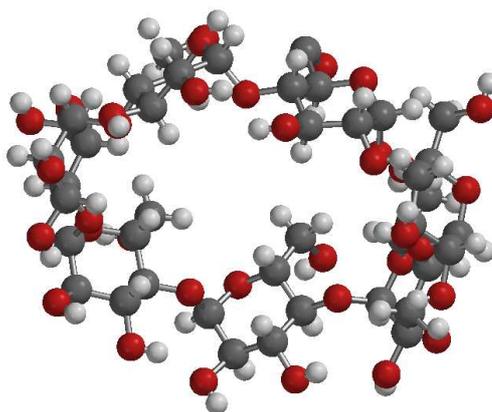


Figure 3.47: Structure cristalline de la β -CD.

Après avoir dessiné l'aziridine à l'aide du logiciel Spartan, elle est introduite aléatoirement à l'intérieur de la cavité de la β -CD. Ensuite le complexe aziridine **8**- β -CD est soumis à une minimisation d'énergie, et la valeur de cette énergie est de 637,44 Kcal.

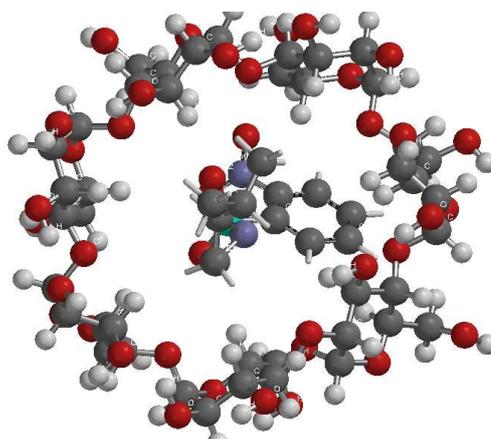


Figure 3.48: Géométrie du complexe aziridine 8- β CD, vue d'en haut.

On voit bien que l'aziridine est incluse au fond de la β -CD et du coté le plus large. La visualisation est aussi réalisée à l'aide du logiciel Spartan, du coté latéral du complexe.

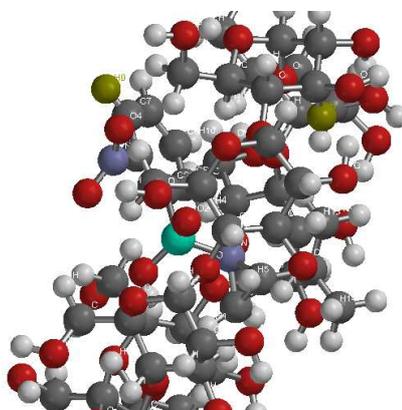


Figure 3.49 : Géométrie du complexe aziridine 8- β -CD, vue latérale.

I.3. Influence de la chiralité sur la complexation de l'aziridine avec la β -CD

Introduction

Une des caractéristiques des cyclodextrines est leur pouvoir de discrimination énantiométrique des substrats, ce qui les prédispose à une utilisation intensive en chromatographie²¹⁹. A cet effet, elles sont utilisées en tant que ligands chimiquement collés

²¹⁹ R.Leventis, J.R.Silvius, *J.Biophys*, **2001**, 81, 2257.

ou absorbés dans la phase stationnaire ou dans la phase mobile²²⁰. Pour mettre en évidence cette caractéristique, nous avons étudié la complexation des énantiomères **7** et **8** ainsi que **7'** et **8'** des aziridines par la β -CD.

I.3.1. Complexe (*R*)-2-isopropyl-1-((4-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine- β -CD

I.3.1.1. Détermination de la stoechiométrie (méthode de Job)

Nous avons précédemment observé que même l'aziridine **7'**, énantiomère **7**, était stable et soluble. Le mélange de molécule invitée (**7'**) - cage (β -CD) se fait à température ambiante et dans l'eau.

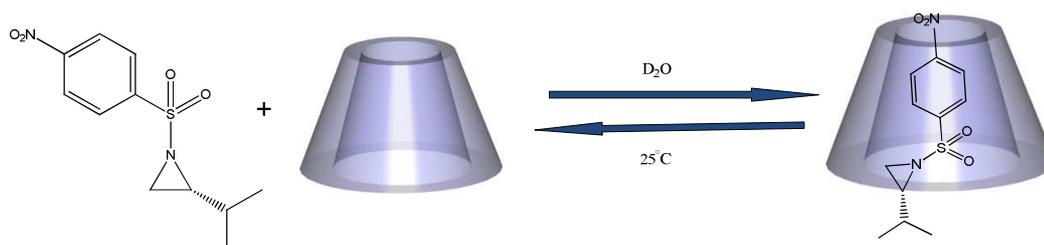


Schéma 3.5: Réaction de complexation de l'aziridine **7'** par la β -CD.

I.3.1.2. Spectres RMN

Le spectre RMN de **7'** dans l'eau nous sert de référence pour le traitement des résultats de la complexation, dans la mesure où ceci nous donne le déplacement chimique de chaque proton libre de l'aziridine **7'** en l'absence de la β -CD. Sur le spectre, on observe les protons du groupe aromatique du para-nosyle qui résonnent, pour H_1 et H_2 , sous forme de doublet à 8,31 et 8,56 ppm respectivement. Quant aux protons du cycle aziridine Hd et Hb, ils donnent des doublets à 2,95 et 2,54 ppm respectivement, sans oublier un massif du Hc à

²²⁰ (a) S.H.Hun, *Biomed Chromatography*, **1997**, *11*, 259; (b) E.Schnederman, A.M.Stalcup, *J.Chromatography.B*, **2000**, *745*, 83; (c) X.Lu, Y.Chen, *J.Chromatography.A*, **2002**, *955*, 133.

2,85ppm. Finalement les signaux du substituant isopropyle sont constitués d'un massif à 1,49 ppm (Ha), et de deux doublets à 0,76 et 0,95 ppm pour les deux groupes méthyle.

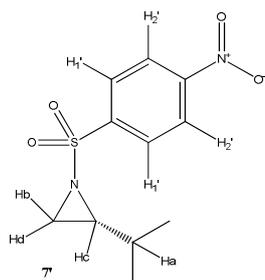


Figure 3.50 : structure de l'aziridine 7'.

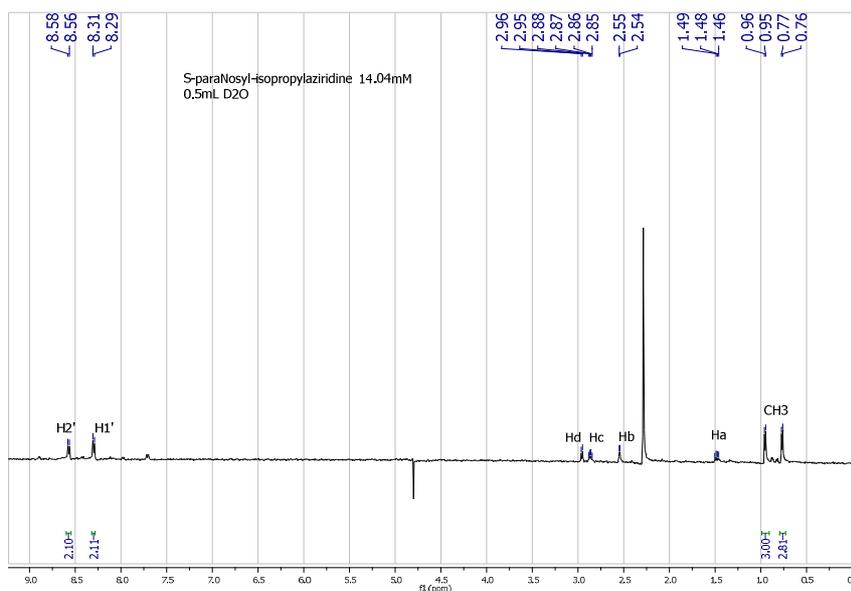


Figure 3.51 : Spectre ^1H RMN de l'aziridine 7', D_2O , 500MHz.

Suivant le même protocole de variation continue, nous avons préparé les solutions mères de β -CD et d'aziridine 7' de concentration unique égale à 14,04mM. Les solutions des tubes RMN sont préparées à partir des solutions mères en variant les proportions de 0 à 1 ; les valeurs des volumes utilisés sont mentionnées dans le tableau 3.21.

Tableau 3.21 : Volumes et concentrations des solutions tubes RMN.

vol β CD μl	vol Az μl	Vol total μl	[β CD] mM	[aziridine] mM	ratioCD	ratioAz
500	0	500	14,04	0	1	0

450	50	500	12,636	1,404	0,9	0,1
400	100	500	11,232	2,808	0,8	0,2
350	150	500	9,828	4,212	0,7	0,3
300	200	500	8,424	5,616	0,6	0,4
250	250	500	7,02	7,02	0,5	0,5
200	300	500	5,616	8,424	0,4	0,6
150	350	500	4,212	9,828	0,3	0,7
100	400	500	2,808	11,232	0,2	0,8
50	450	500	1,404	12,636	0,1	0,9
0	500	500	0	14,04	0	1

Le suivi de la formation du complexe aziridine **7'**- β -CD est effectué par l'observation des variations des déplacements chimiques des protons H₃ et H₅ internes à la cavité de la β -CD. Ces derniers ont subi la plus grande variation de leurs δ , ce qui prouve la formation d'un complexe d'inclusion. Par contre, les autres protons (H₁, H₂ et H₄) de la CD ne subissent aucune variation. La superposition des spectres enregistrés pour chaque solution tube RMN est illustrée ci après :

Figure 3.52 : Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine **7'**- β -cyclodextrine, D_2O , 500MHz, (partie des protons de la β -CD).

Le suivi de la formation du complexe aziridine **7'**- β -CD est effectué de la même manière en observant la variation des δ des protons H_b, H_c et H_d du cycle aziridine **7'**. La superposition des spectres enregistrés pour chaque solution tube RMN est illustrée ci-après, concernant la partie des protons de l'aziridine **7'** :

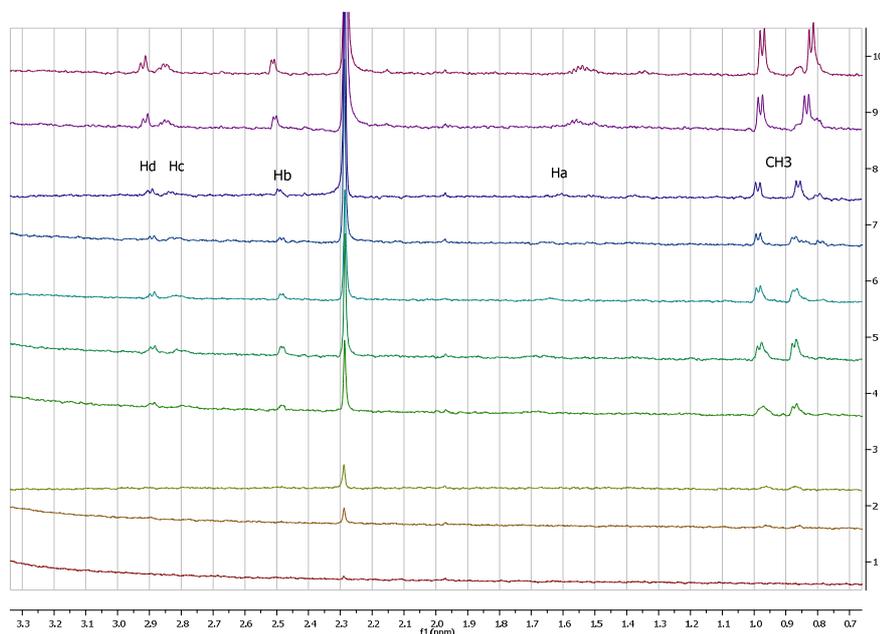


Figure 3.53: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine **7'**- β -CD, D_2O , 500MHz, (partie des protons de l'aziridine **7'**).

1.3.1.3. Courbe de Job H₅ de la cyclodextrine

Les δ sont repris dans le tableau 3.22. Les valeurs des protons H₃ et H₅ de la β -CD sont traduites graphiquement sous forme de courbe de Job, pour la détermination de la stœchiométrie du complexe aziridine **7'**- β -CD.

Tableau 3.22 : $\Delta\delta_{\text{obs}}$ pour H₅ et H₃ de la β -CD.

Ratio β -CD	δH_3 (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_3$ (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_3^* \text{ ratio } \beta\text{-CD}$	δH_5 (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_5$ (Hz)	$\Delta\delta_{\text{obs}} \text{H}_5^* \text{ ratio } \beta\text{-CD}$
1	2014,7	0	0	1960,3	0	0
0,9	2014,5	0,2	0,18	1959,9	0,4	0,36
0,8	2014,4	0,3	0,24	1959,8	0,5	0,4
0,7	2013,4	1,3	0,91	1958,3	2	1,4
0,6	2012	2,7	1,62	1957,2	3,1	1,86

0,5	2009,1	5,6	2,8	1956,1	4,2	2,1
0,4	2009	5,7	2,28	1957,4	2,9	1,16
0,3	2010,2	4,5	1,35	1955,5	4,8	1,44
0,2	2005,9	8,8	1,76	1953,8	6,5	1,3
0,1	2002	12,7	1,27	1953,6	6,7	0,67
0	0	2014,7	0	0	1960,3	0

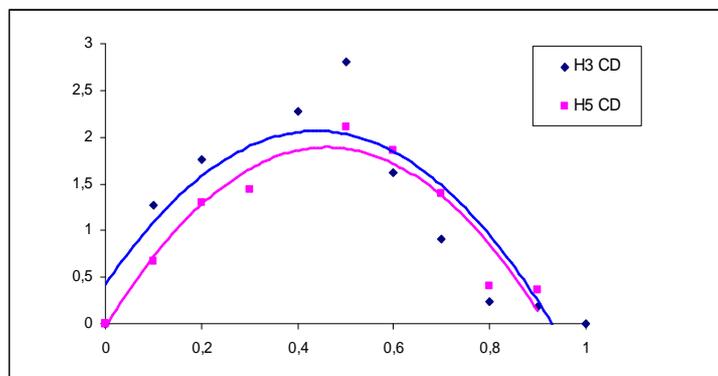


Figure 3.54 : Courbe de Job des protons H_3 et H_5 de la β -CD.

Sur la courbe de Job pour H_5 , $r = 0,5$, ce qui correspond à la formation d'un complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1, signe qu'on a un complexe d'inclusion.

Il est aussi utile de relever que les protons du groupe nosyle de l'aziridine 7' subissent des changements en présence de la β -CD.

Tableau 3.23: Les déplacements chimiques des protons du para-nosyle de l'aziridine 7'.

Ratio az	δ_{H_1} (Hz)	δ_{H_1} (Hz)	δ_{H_2} (Hz)	δ_{H_2} (Hz)
0	/	/	4154,6	4146,3
0,1	/	/	/	/
0,2	/	/	/	/
0,3	4292,7	4283,7	4152,4	4144,1
0,4	4295,3	4286,9	4150,4	4141,6
0,5	4298	4289,5	4149,5	4140,7
0,6	4298,2	4287,6	4149,4	4140,9
0,7	4299,7	4290,3	4148,5	4139,9
0,8	4299,2	4291,4	4148,9	4140,2
0,9	4298,9	4290,4	4150,0	4141,5

1	4291,6	4282,8	4146,3	4154,6
---	--------	--------	--------	--------

I.3.1.4. Calcul de la constante d'association K_a

Par le même programme, on calcule la constante d'association du complexe aziridine 7'- β -CD, en utilisant les $\Delta\delta_{\text{obs}}$ des protons H₅, H₃ et H₆ de la cyclodextrine, regroupés dans le tableau 3.24. La valeur de K_a est de 30 M⁻¹

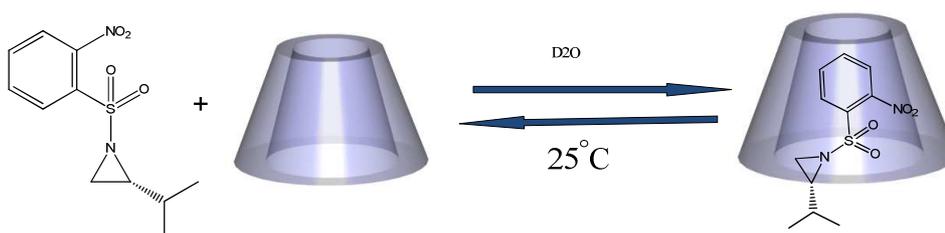
Tableau 3.24: Les $\Delta\delta_{\text{obs}}$ de H₅, H₃ et H₆ de la β -CD du complexe aziridine 7'- β CD.

[β CD] mM	$\Delta\delta$ H ₅ (Hz)	$\Delta\delta$ H ₃ (Hz)	$\Delta\delta$ H ₆ (Hz)
14,04	0	0	0
12,636	0,4	0,2	0
11,232	0,5	0,3	-0,08
9,828	2	1,3	0,49
8,424	3,1	2,7	0,66
7,02	4,2	5,6	1
5,616	2,9	5,7	0,4
4,212	4,8	4,5	0,66
2,808	6,5	8,8	0,54
1,404	6,7	12,7	1,82
0	1960,3	2014,7	0

I.3.2. Complexe (*R*)-2-isopropyl-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl)aziridine - β -CD

I.3.2.1. Détermination de la stœchiométrie (méthode de Job)

L'aziridine **8'**, énantiomère de **8**, répond aux deux critères de stabilité et de solubilité dans l'eau. Sa complexation par la β -CD se déroule à température ambiante dans l'eau deutériée.



I.3.2.2. Spectre RMN

Le spectre RMN de 8' dans l'eau sert de référence pour le traitement des résultats de la complexation. Ceci nous permet d'observer le δ de chaque proton libre de 8' en absence de la β -CD. Sur le spectre, on observe que les protons aromatiques du groupe ortho-nosyle résonnent sous forme d'un massif à 7,61-8,25 ppm. Quant aux protons Hd et Hc de l'aziridine, ils sont superposés à 2,91-3,02 ppm, tandis que Ha sort sous forme d'un massif à 1,28-1,33. Enfin, les signaux du groupe isopropyle sont visibles sous forme de deux doublets à 0,69 et 0,97 ppm.

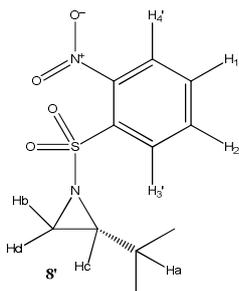


Figure 3.55: Structure de l'aziridine 8'.

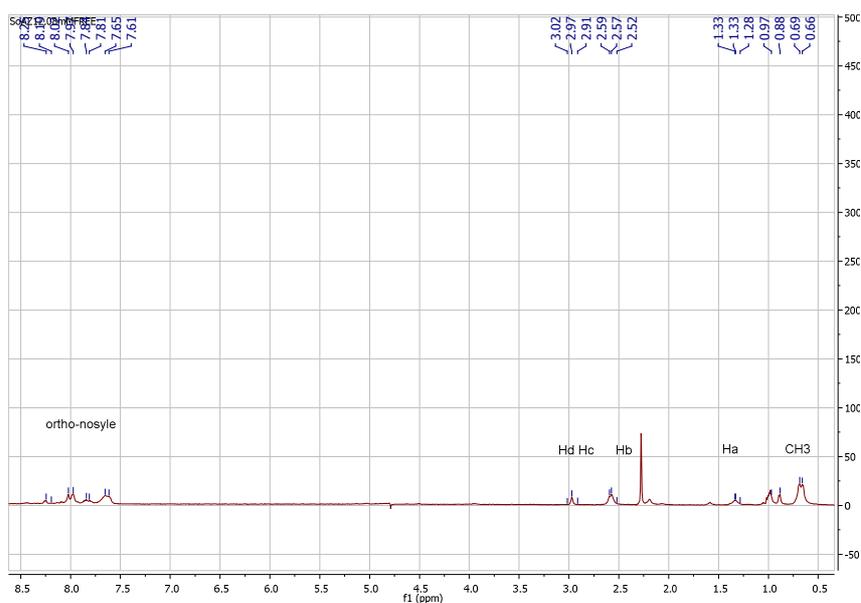


Figure 3.56: Spectre ¹H RMN de 8', D₂O, 500MHz.

Selon le même protocole, on procède à la détermination de la stœchiométrie du complexe aziridine **8'**- β -CD. On prépare deux solutions mères pour la β -CD et l'aziridine **8'** de mêmes concentrations. A partir de ces deux solutions, on prépare les solution tubes RMN, en variant les proportions d'un ratio de 0 à 1, en gardant la concentration totale constante de 12,08 mM, et un volume constant de 500 μ l.

Tableau 3.25 : Concentrations et volumes des solutions tubes RMN, concentrations et volumes des solutions de β -CD et d'aziridine **8'**.

vol β CD μ l	vol Az μ l	Vol total μ l	[β CD] mM	[aziridine]mM	ratioCD	ratioAz
500	0	500	12,08	0	1	0
450	50	500	10,872	1,208	0,9	0,1
400	100	500	9,664	2,416	0,8	0,2
350	150	500	8,456	3,624	0,7	0,3
300	200	500	7,248	4,832	0,6	0,4
250	250	500	6,04	6,04	0,5	0,5
200	300	500	4,832	7,248	0,4	0,6
150	350	500	3,624	8,456	0,3	0,7
100	400	500	2,416	9,664	0,2	0,8
50	450	500	1,208	10,872	0,1	0,9
0	500	500	0	12,08	0	1

L'enregistrement du spectre RMN de chaque solution tube RMN se fait avec pré-saturation du signal de l'eau, avec un nombre de scans égal à 16 et avec le même RG. La superposition des spectres enregistrés pour chaque solution tube RMN est donnée ci après :

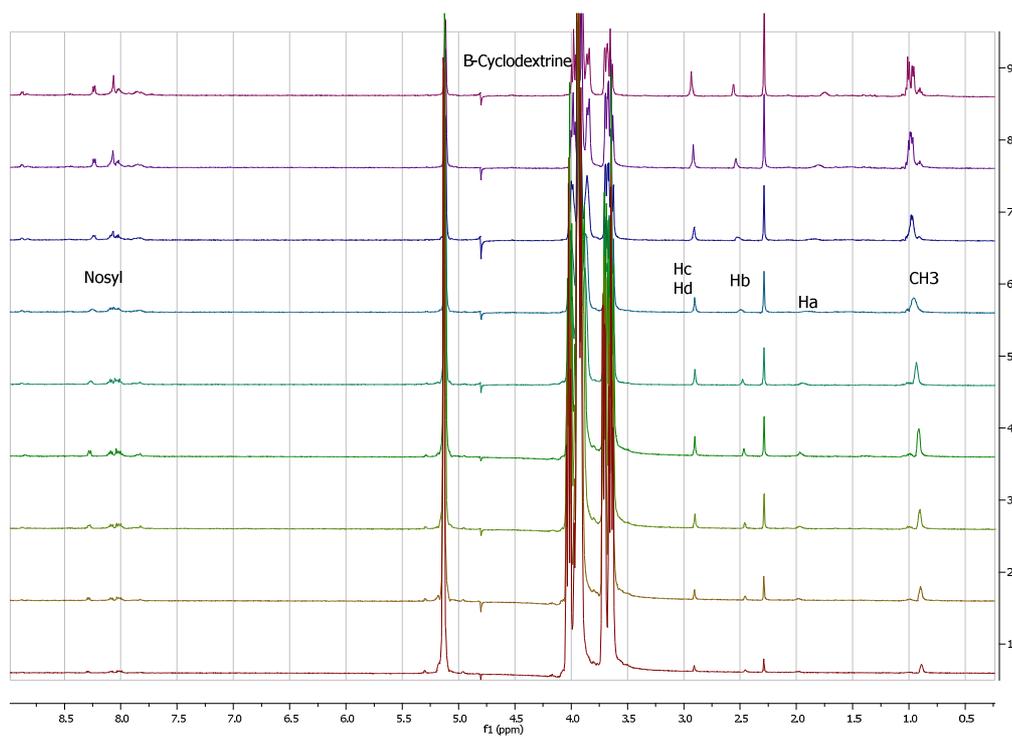


Figure 3.56: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine $8'$ - β -CD, D_2O , 500MHz.

Le suivi de la formation du complexe aziridine $8'$ - β -CD est réalisé par l'observation des variations des déplacements chimiques des protons H_3 et H_5 internes à la cavité de la β -CD. Ces derniers subissent en effet la plus grande variation de leurs δ (figure 3.57), ce qui montre la formation d'un complexe d'inclusion, alors que les autres protons H_1 , H_2 et H_4 de la β -CD ne subissent pas autant de variation.

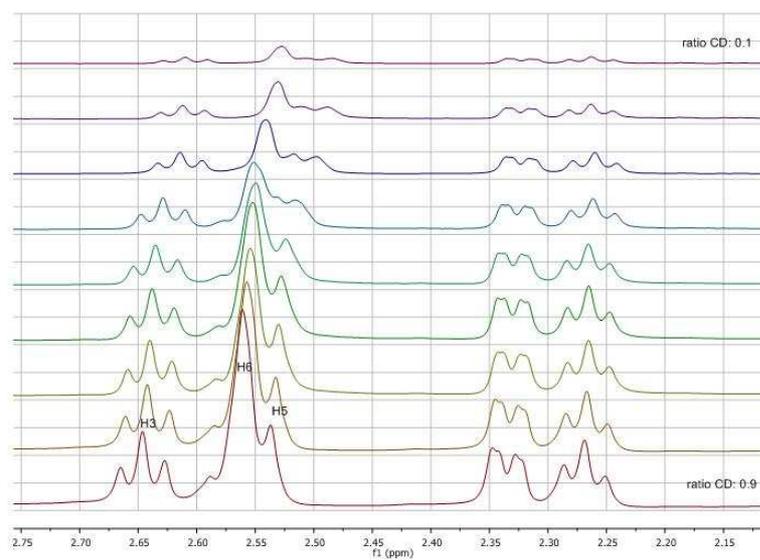


Figure 3.57: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine $\mathbf{8}'$ - β -CD, D_2O , 500MHz, expansion partie des protons de la β -CD.

La formation du complexe aziridine $\mathbf{8}'$ - β -CD, influe aussi sur les δ des protons de l'aziridine $\mathbf{8}'$. Les protons du cycle et ceux du substituant isopropyle connaissent eux aussi une variation notable de leurs δ , comme le montrent les spectres RMN des différentes solutions.

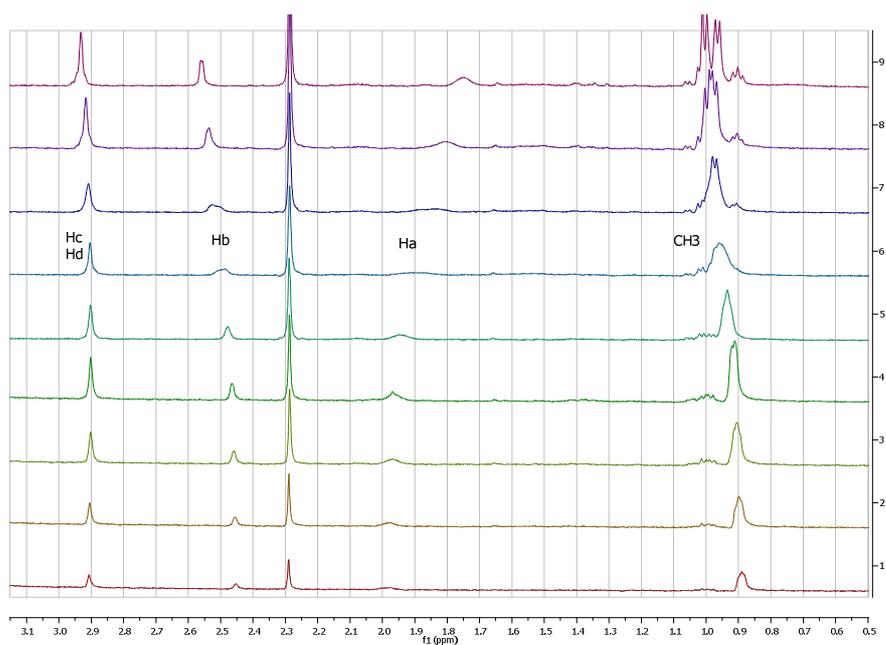


Figure 3.58 : Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine $8'$ - β -CD, D_2O , 500MHz, expansion partie des protons de l'aziridine $8'$.

De même, les déplacements chimiques des différents protons du substituant nosyle de $8'$ subissent des variations, suite à la complexation de la molécule invitée avec la β -CD. Les spectres RMN des différentes solutions sont donnés sur la figure suivante :

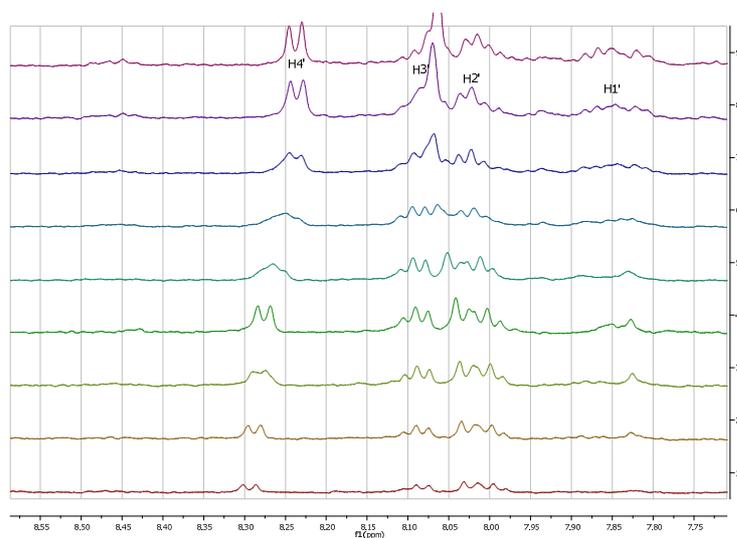


Figure 3.59: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine $8'$ - β -CD, D_2O , 500MHz, expansion de la partie des protons du groupe nosyle de l'aziridine $8'$.

I.3.2.3. Courbe de Job des protons H_3 de la β -CD

Les déplacements chimiques figurant dans le tableau 3.26, concernent les protons H_3 de la β -CD, et sont traduits graphiquement sous forme de courbe de Job, et servent à la détermination de la stœchiométrie du complexe aziridine $8'$ - β -CD.

Tableau 3.26 : $\Delta\delta_{\text{obs}}$ H_3 de la β -CD.

ratio β -CD	δH_3 (Hz)	$\Delta\delta \text{H}_3$ (Hz)	$\Delta\delta \text{H}_3 \cdot \text{ratio } \beta\text{-CD}$ (Hz)
1	2011	0	0
0,9	2010,8	0,2	0,18
0,8	2010,4	0,6	0,48
0,7	2009,5	1,5	1,05
0,6	2007	4	2,4
0,5	2004,5	6,5	3,25
0,4	2003	8	3,2
0,3	2001,1	9,9	2,97
0,2	1991,5	19,5	3,9
0,1	1989,6	21,4	2,14
0	0	2011	0

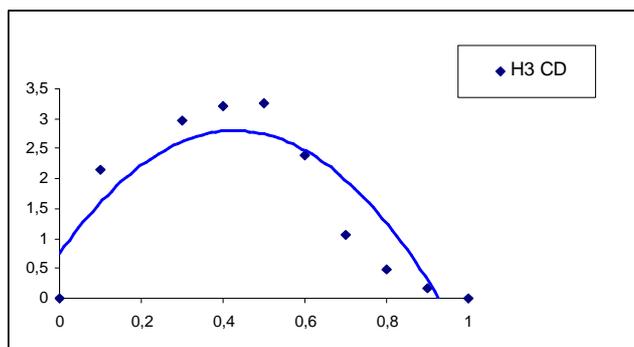


Figure 3.60 : Courbe de job du proton H_3 de la β -CD du complexe aziridine $8'$ - β -CD.

I.3.2.3. Courbe de Job pour les proton Ha et Hb de l'aziridine $8'$

Les déplacements chimiques des protons Ha et Hb de l'aziridine $8'$ qui sont donnés dans le tableau 3.27, sont traduits graphiquement sous forme de courbe de Job, pour la détermination de la stœchiométrie du complexe aziridine $8'$ - β -CD.

Tableau 3.27: $\Delta\delta_{\text{obs}}$ Ha et Hb de l'aziridine $8'$.

ratio AZ	δ Hb (Hz)	$\Delta\delta$ Hb (Hz)	$\Delta\delta$ Hb* ratio AZ (Hz)	δ Ha (Hz)	$\Delta\delta$ Ha (Hz)	$\Delta\delta$ Ha*ratio AZ(Hz)
0	0	1293	0	0	798,4	0
0,1	1225,1	67,9	6,79	985,43	-187,03	-18,703
0,2	1226,9	66,1	13,22	985,4	-187	-37,4
0,3	1230	63	18,9	984,6	-186,2	-55,86
0,4	1232,5	60,5	24,2	984,5	-186,1	-74,44
0,5	1241,3	51,7	25,85	974,2	-175,8	-87,9
0,6	1256,2	36,8	22,08	931,6	-133,2	-79,92
0,7	1263,8	29,2	20,44	899,2	-100,8	-70,56
0,8	1270,3	22,7	18,16	891	-92,6	-74,08
0,9	1279,6	13,4	12,06	876,4	-78	-70,2
1	1293	0	0	798,4	0	0

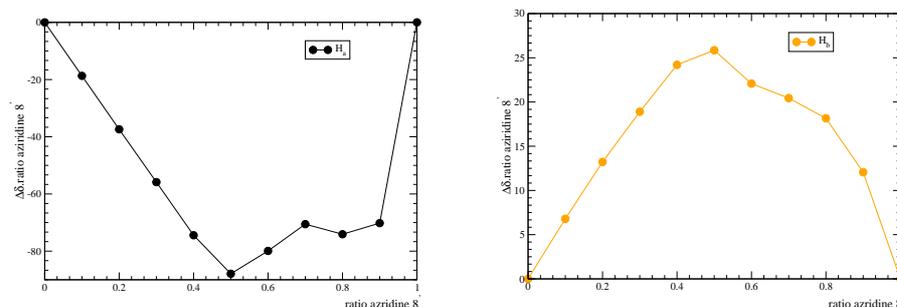


Figure 3.61: Courbe de Job du proton H_a et H_b de Aziridine $8'$ du complexe aziridine $8'$ - β -CD.

I.3.2.4. Déplacements chimiques des protons de la β -CD du complexe aziridine $8'$ - β -CD

Suite à la formation du complexe aziridine $8'$ - β -CD, les protons de la β -CD subissent une variation des déplacements chimiques (tableau 3.28), dont la plus prononcée est enregistrée pour les protons H_3 et H_5 , internes à la cavité où s'effectue l'encapsulation de l'aziridine $8'$. Quant aux protons H_4 et H_2 , se situant à l'extérieur de cette cavité, la variation de leur déplacement chimique est quasiment nulle.

Tableau 3.28 : δ_{obs} des protons de la β -CD du complexe aziridine $8'$ - β -CD.

ratio CD	δH_1 (Hz)	δH_3 (Hz)	δH_6 (Hz)	δH_5 (Hz)	δH_2 (Hz)	δH_4 (Hz)
1	2567,9/2565,0	2011,0	1970,5/1967,9	1957,5	1850,1	1822,4
0,9	2566,9	2010,8	1967,0	1955,3	1847,6	1822,2
0,8	2565,9	2010,4	1966,9	1954,0	1845,6	1821,9
0,7	2562,9	2009,5	1967,7	1956,5	1845,0	1821,8
0,6	2560,3/2563,2	2007,0	1967,1	1953,6/1841,6	1841,0	1820,8
0,5	2560,1	2004,5	1969,1	1954,3/1937,8	1839,2	1820,5
0,4	2558,8	2003,0	1966,2	1928,8	1831,6	1821,9
0,3	/	2001,1	1970,4	1927,4	1939,9	1820,6
0,2	2558,5/255,7	1991,5	1952,5	1927,3/1917,6	1834,2	1823,8
0,1	2559,9/2557,0	1989,6	1948,5	1929,8/1919,5	1835,8	1826,0
0		0	0	0	0	0

I.3.2.5. Déplacements chimiques des protons de l'aziridine **8'** dans le complexe aziridine **8'**- β -CD

De même les protons de aziridine **8'**, subissent un changement de leurs δ , dont le plus prononcé est enregistré pour les protons Ha et Hb du cycle.

Tableau 3.29 : $\Delta\delta_{\text{obs}}$ δ_{obs} des protons de l'aziridine **8'** du complexe aziridine **8'**- β -CD.

δ CH ₃ (Hz)	δ Ha(Hz)	δ Hb(Hz)	δ Hd/Hc(Hz)	δ H ₁ (Hz)	δ H ₂ (Hz)	δ H ₃ (Hz)	δ H ₄ (Hz)
443,1	985,43	1225,1	1452,3	3989,7	4006,9	4044,5	4142,6
447,9	985,4	1226,9	1451,3	3913,3	4008,6	4037,0	4139,8
452,1	984,6	1230,0	1451,2	3913,9	4011,1	4045,5	4138,3
455,3/459,3	984,5	1232,5	1450,7	3914,2	4013,3	4045,9	4134,8
469,2	974,2	1241,3	1450,9	3914,0	4015,7	4047,5	4131,9
488,9/482,5	931,6	1256,2	1453,0	3912,6	4011,6	4034,0	4116,5
490,1/483,9	899,2	1263,8	1252,2	3912,7/3922,9	4012,4	4035,0	4116,2
487,6/481,5/495	891,0	1270,3	1459,2	3924,5	4009,8	4034,0	4113,9
479,2/483,1/497,7/504,6	876,4	1279,6	1465,4	3910,3/3925,2	4007,4	4031,9	4115,0
336,5/349,0	798,4	1293,0	1492,0	3831,7	3928,1	3994,2	4129,9

I.3.2.6. Calcul de Ka

Le calcul de la constante de stabilité du complexe aziridine **8'**- β -CD est effectué avec les données. La valeur de Ka est estimée à 10 M^{-1}

Tableau 3.30 : $\Delta\delta_{\text{obs}}$ des protons Ha et Hb de **8'** et du proton H₃ de la β CD du complexe aziridine **8'**- β CD.

[β -CD] mM	$\Delta\delta$ H ₃ (Hz)	[aziridine] mM	$\Delta\delta$ Hb (Hz)	$\Delta\delta$ Ha (Hz)
12,08	0	0	1293	798,4
10,872	0,2	1,208	67,9	-187,03
9,664	0,6	2,416	66,1	-187
8,456	1,5	3,624	63	-186,2
7,248	4	4,832	60,5	-186,1
6,04	6,5	6,04	51,7	-175,8
4,832	8	7,248	36,8	-133,2

3,624	9,9	8,456	29,2	-100,8
2,416	/	9,664	22,7	-92,6
1,208	21,4	10,872	13,4	-78
0	2011	12,08	0	0

I.3.2.7. Effet de chiralité aziridine/CD

On sait que les spectres RMN des énantiomères sont identiques, ceci s'applique à nos aziridines **7** et **8** de la série « *S* » et « *R* ». En revanche ces aziridines, sous leur forme complexée, forment des diastérisomères car la cavité de la β -CD est chirale. A tous cela, s'ajoute le caractère discriminatoire de la β -CD, nous obtenons ainsi des spectres RMN différents ainsi que les interactions aziridine- β -CD différentes, et par conséquent, des valeurs différentes aussi de la constante de stabilité.

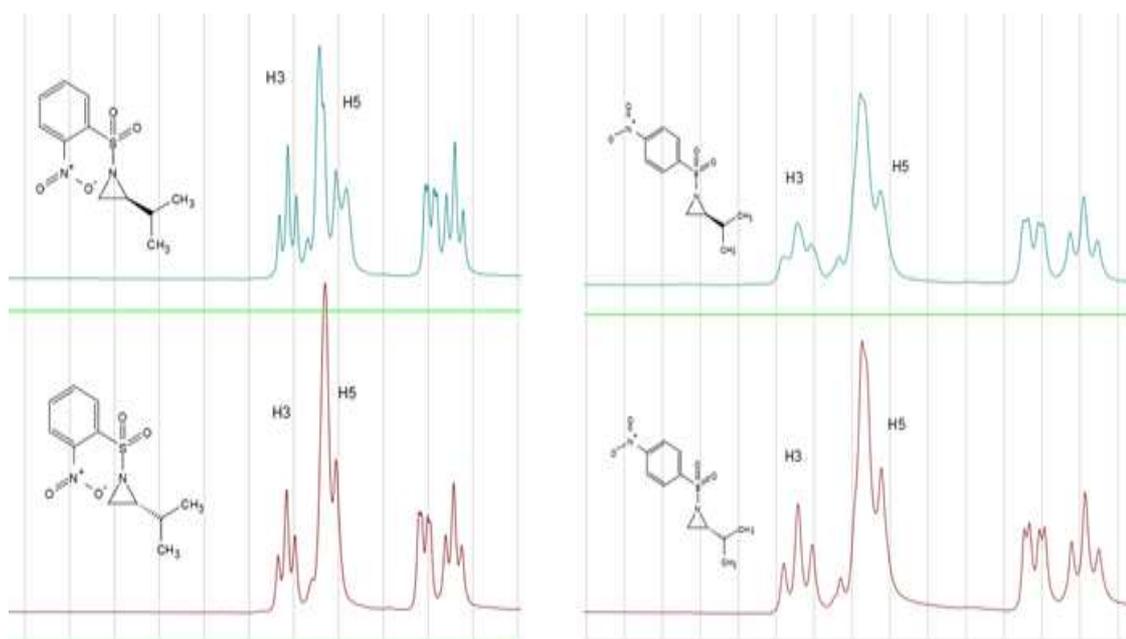


Figure 3.62: Spectre RMN des complexes CD et les séries « *S* » et « *R* » des aziridine **7** et **8**.

A partir de ces spectres RMN, il est bien clair que pour la série *S*, AZ 7 interagit beaucoup plus fortement avec la β -CD, si on la compare avec son énantiomère. On tire cette observation en comparant le déplacement chimique du proton H₅ de la β -CD qui est beaucoup plus prononcé avec AZ8-*S* que AZ-8'*R*. Sur les courbes suivantes, nous représentons pour chaque série d'aziridines complexées, la série *S* en couleur rouge et la série *R* en couleur noire, et on remarque que la série *S* des deux analogues d'aziridine ortho et para interagissent plus fortement que la série *R*.

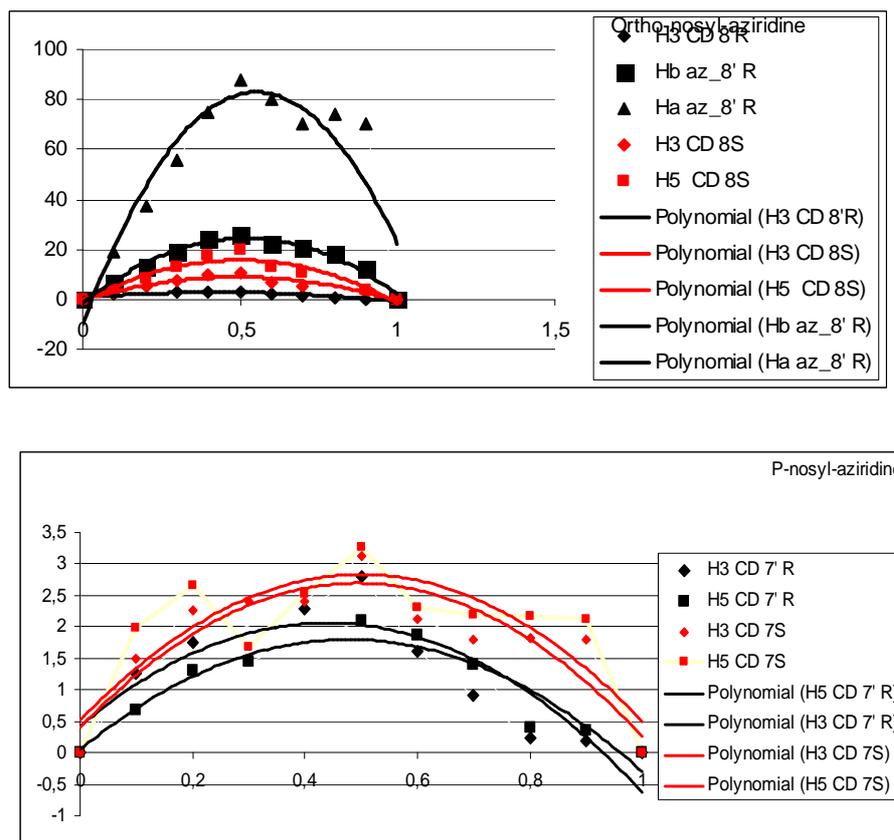


Figure 3.63 : Diagramme de Job des complexes diastérisomères des molécules AZ-8'*R*, AZ-8 *S*, AZ-7'*R* et AZ-7 *S* avec la β -CD.

II. Etude par RMN du complexe d'inclusion aziridine-6-amino-6-désoxy- β -CD

Après avoir réalisé des complexes d'inclusion avec la β -CD native, et obtenu des complexes insolubles dans l'eau, nous avons pensé à remplacer la β -CD native par l'un de ses dérivés plus solubles. Notre choix s'est porté sur la 6-amino-6-désoxy- β -cyclodextrine (β -CDNH₂) que nous allons utiliser pour complexer les aziridines synthétisées précédemment.

II.1. Complexe *R*-méthyl-2-benzyl-1-((2-nitrophényl)sulphonyl)aziridine-2-carboxylate- β -CDNH₂

II.1.1. Détermination de la stœchiométrie (méthode de Job)

La complexation de l'aziridine **1** par la β -CDNH₂ se fait à température ambiante dans l'eau deutérée.

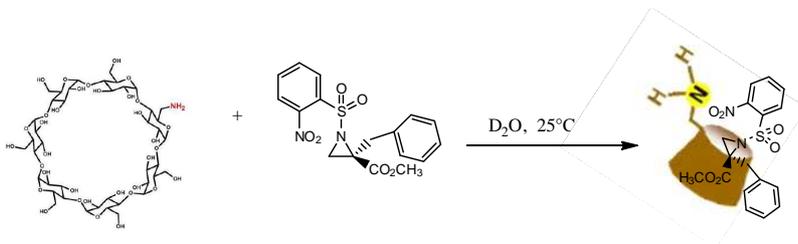


Schéma 3.7: Réaction de complexation de l'aziridine **1**- β -CDNH₂.

A partir des deux solutions mères équimolaires de concentration 0,198mM (aziridine **1** et β -CDNH₂), on prépare les solutions tubes RMN, en variant les proportions des deux réactifs dans un ratio variant de 0 à 1, tout en gardant constants aussi bien la concentration totale que le volume. Après avoir soumis ces tubes aux ultrasons pendant 10min, on procède aux analyses par RMN.

Tableau 3.31: Concentrations et volumes des solutions tubes RMN, concentrations et volumes de β -CD et d'aziridine **1**.

vol β -CDNH ₂ μ l	vol Az μ l	Vol total μ l	[β CDNH ₂] mM	[aziridine] mM	ratio CD	ratioAz
450	50	500	0,1782	0,0198	0,9	0,1
420	80	500	0,16632	0,03168	0,84	0,16
400	100	500	0,1584	0,0396	0,8	0,2
350	150	500	0,1386	0,0594	0,7	0,3
300	200	500	0,1188	0,0792	0,6	0,4
250	250	500	0,099	0,099	0,5	0,5
200	300	500	0,0792	0,1188	0,4	0,6
150	350	500	0,0594	0,1386	0,3	0,7
100	400	500	0,0396	0,1584	0,2	0,8
80	420	500	0,03168	0,16632	0,16	0,84
50	450	500	0,0198	0,1782	0,1	0,9

II.1.2. Spectres RMN

Il est à préciser que la symétrie de la β -CD est perdue dès que l'un des groupes est modifié sur l'une des unités glucose. En effet, les signaux des protons H3' et H5' de l'unité glucose qui porte le groupe amino, chevauchent avec les signaux des protons H3 et H5 des unités qui ne portent pas ce substituant. L'étude COSY montre bien les différentes interactions.

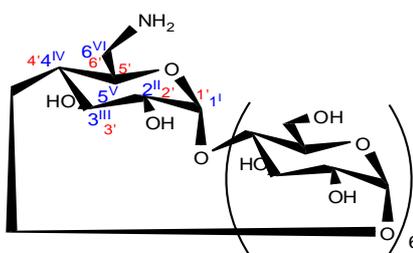


Figure 3.64: structure de la β -CDNH₂.

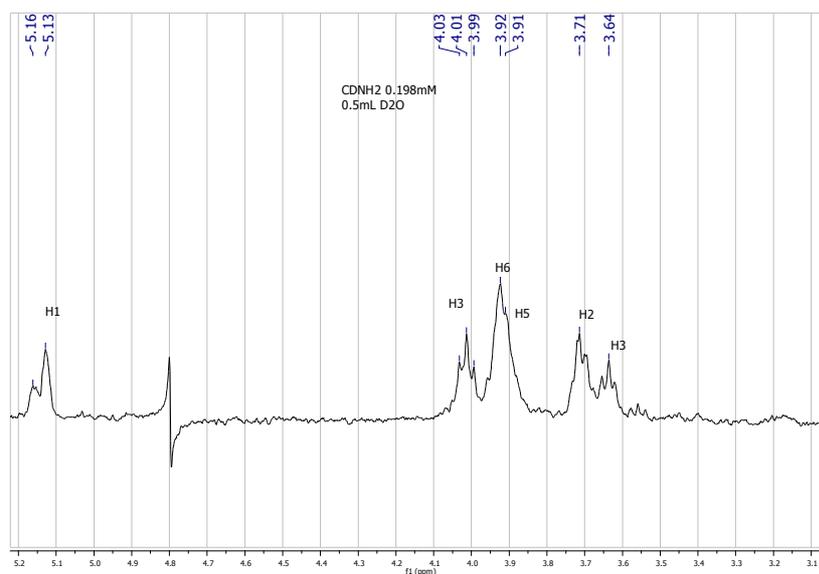


Figure 3.65: Spectre ^1H RMN la $\beta\text{-CDNH}_2$ [0,198mM] seule dans D_2O , 500MHz,

L'enregistrement du spectre RMN de chaque solution tube RMN se fait avec pré-saturation du signal de l'eau, avec un nombre de scans de 16 et avec le même RG. Les variations des déplacements chimiques des protons H_3 et H_5 , internes à la cavité de la $\beta\text{-CDNH}_2$, permet de suivre la formation du complexe aziridine **1** - $\beta\text{-CDNH}_2$. Ces protons subissent en effet la plus grande variation de leurs δ , ce qui prouve la formation d'un complexe d'inclusion, alors que les autres protons H_1 , H_2 et H_4 de la $\beta\text{-CDNH}_2$ ne subissent aucune variation sensible.

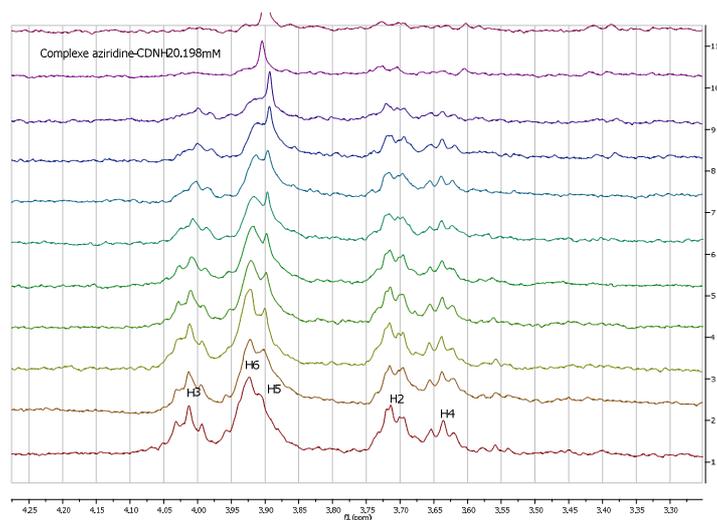


Figure 3.66: Superposition des spectres ^1H RMN du complexe aziridine **1**- $\beta\text{-CDNH}_2$, D_2O , 500MHz, expansion partie des protons de la $\beta\text{-CDNH}_2$.

Toutes les protons de la $\beta\text{-CDNH}_2$ subissent des modifications de leurs δ suite à la complexation avec l'aziridine **1**; cet effet influe différemment sur les protons de la $\beta\text{-CDNH}_2$, et affecte principalement les protons H_3 et H_6 .

Tableau 3.32 : Déplacements chimiques des protons de la $\beta\text{-CDNH}_2$ dans le complexe.

Déplacements chimiques en Hz						
H_1	H_1	H_3	H_6	H_5	H_2	H_4
2581,6	2564,7	2007	1962,2	1955,3	1857,4	1818,4
2578,9	2565,3	2007,1	1961,7	1951,9	1857,4	1818,4
2579,8	2565,2	2006,6	1961,3	1950,7	1857,4	1818,4
2579,1	2564,8	2005,6	1961	1949,7	1857,4	1818,4
2582,6	2564,6	2005,1	1959,5	1949,4	1857,4	1818,4
2587,6	2564,4	2004,1	1959,1	1948,7	1857,4	1818,4
2587,9	2562,4	2001,6	1955,3	1948,6	1857,4	1818,4
2577	2563,3	2000,7	1955,3	1947,3	1857,4	1818,4
2578	2564,4	2000,2	1955,3	1947	1857,4	1818,4
/	/	/	/	/	/	/
2573,6	2568,6	/	1952,8	1857,4	1857,4	1818,4
/	/	/	1950,5	/	/	/

II.1.3. Courbe de Job des protons H_3 et H_6 de la β -CDNH₂ du complexe aziridine1- β -CDNH₂

On représente graphiquement les données dans le tableau 3.33, sous forme de la courbe de Job pour la détermination de la stoechiométrie de ce complexe.

Tableau 3.33 : variations des déplacement chimiques (Hz) des protons de la β -CDNH₂ dans le complexe.

ratio β CDNH ₂	δH_6 Hz	$\Delta\delta H_6$ Hz	$\Delta\delta H_6^*$ ratio β CDNH ₂ Hz	δH_3 Hz	$\Delta\delta H_3$ Hz	$\Delta\delta H_3^*$ ratio β CDNH ₂ Hz
1	1962,2	0	0	2007,1	0	0
0,9	1961,7	0,5	0,45	2007	0,1	0,09
0,84	1961,3	0,9	0,756	2006,6	0,5	0,42
0,8	1961	1,2	0,96	2005,6	1,5	1,2
0,7	1959,5	2,7	1,89	2005,1	2	1,4
0,6	1959,1	3,1	1,86	2004,1	3	1,8
0,5	1955,3	6,9	3,45	2001,6	5,5	2,75
0,4	1955,3	6,9	2,76	2000,7	6,4	2,56
0,3	1955,3	6,9	2,07	2000,2	6,9	2,07
0,2			/			/
0,16	1952,8	9,4	1,504			/
0,1	1950,5	11,7	1,17			/
0	0	1962,2	0	0	0	0

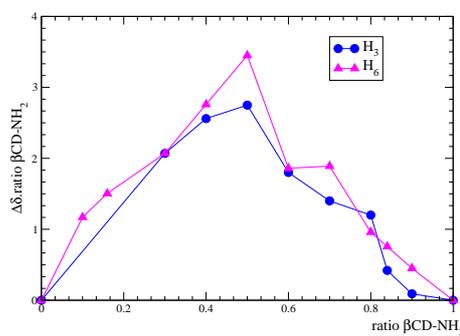


Figure 3.67: Courbe de Job des protons H_3 et H_6 du complexe aziridine 1- β -CDNH₂.

D'après la courbe de Job, la stoechiométrie du complexe aziridine 1 - β -CDNH₂ est de 1:1, car le maximum est de 0,5.

II.1.4. Calcul de la constante d'affinité

Le traitement des données expérimentales (tableau 3.34) par le programme de calcul « CLACK » donne une valeur de K_a de 289 M^{-1} .

Tableau 3.34: Concentrations et $\Delta\delta$ H_3 et H_6 des solutions tubes RMN complexe aziridine 1- β -CDNH₂.

[β CDNH ₂] mM	$\Delta\delta$ H_3 Hz	$\Delta\delta$ H_6 Hz
0.198	0	0
0,1782	0,1	0,45
0,16632	0,5	0,756
0,1584	1,5	0,96
0,1386	2	1,89
0,1188	3	1,86
0,099	5,5	3,45
0,0792	6,4	2,76
0,0594	6,9	2,07
0,0396	/	/
0,03168	/	1,504
0,0198	/	1,17
0	0	0

II.1.5. Géométrie du complexe

En se basant sur les déplacements chimiques des protons H_3 et H_5 de la cavité de la β -CD, on en tire qu'il s'agit bien d'un complexe d'inclusion. Mais la question qui se pose est celle de savoir de quel côté de la β -CDNH₂ cette encapsulation se produit. Nous pouvons suggérer que cela a lieu par la face primaire de la β -CDNH₂, du côté de la fonction amino, vu la grande variation dans le δ du proton H_6 du méthylène qui se situe en C6 de l'unité glucosidique, et aussi celle de H_6' du méthylène porté par le C6 adjacent à la fonction amine.

Cette géométrie est fort probable du fait que les deux protons de la fonction amine sont blindés par l'anisotropie du motif nosyle.

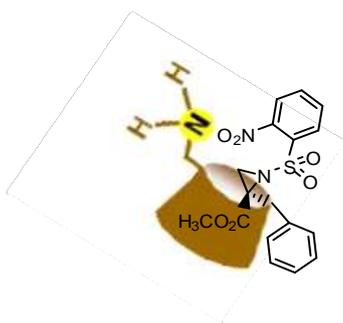
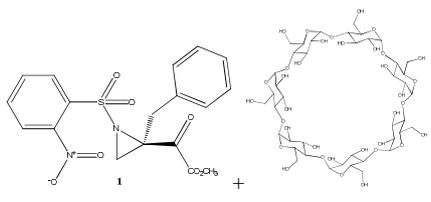
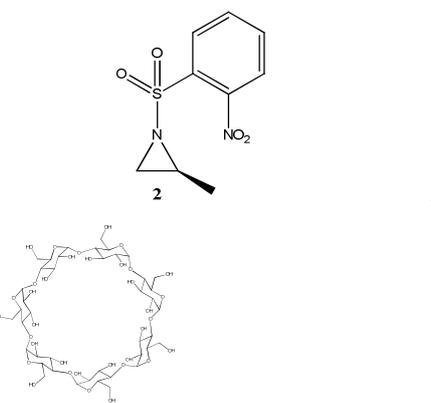
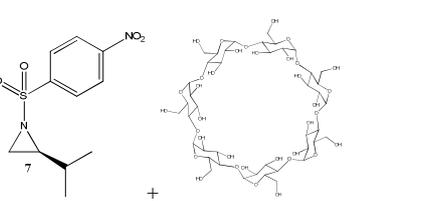


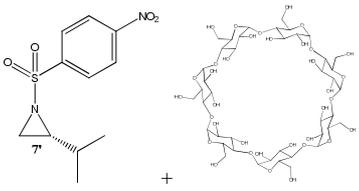
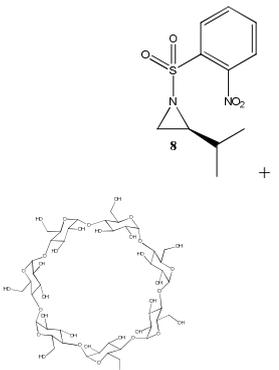
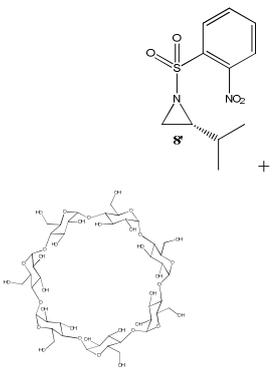
Figure 3.68: Géométrie proposée du complexe aziridine 1 - β -CDNH₂.

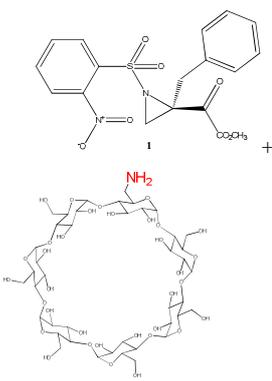
Conclusion partielle

Nous avons réussi à élaborer une série de complexes d'inclusion solubles aziridine-cyclodextrine, lorsque la cyclodextrine engagée dans la complexation est la 6-amino-6-désoxy- β -cyclodextrine. Dans le cas de la cyclodextrine native, les complexes précipitent comme déjà souligné auparavant.

Tableau récapitulatif: complexes d'inclusion aziridine- β -CD

Complexe aziridine- β -CD	Stœchiométrie	Solubilité du complexe
 Complex Aziridine 1- β CD	1 : 1	Précipité blanc insoluble dans l'eau, après 18h.
 Complex Aziridine 2- β CD	1 : 2	Précipité blanc insoluble dans l'eau.
	1:2	Précipité blanc insoluble dans l'eau, après 24h.

<p style="text-align: center;">Complex Aziridine 7-βCD</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Complex Aziridine 7'-βCD</p> </div>	1 : 1	Précipité blanc insoluble dans l'eau, après 24h.
<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Complex Aziridine 8-βCD</p> </div>	1 : 1	Précipité blanc insoluble dans l'eau, après 72h.
<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Complex Aziridine 8'-βCD</p> </div>	1 : 1	Soluble dans l'eau.

<i>Complexe aziridine-β-CDNH₂</i>	Stœchiométrie	Solubilité du complexe
 <p data-bbox="430 672 702 705">Complex Aziridine 1-β-CDNH₂</p>	1 : 1	Soluble dans l'eau.

IX. Complexation des aziridines-cyclodextrines

Protocole général.



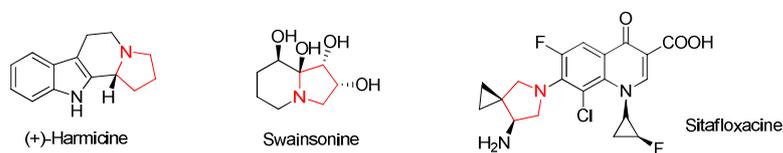
La complexation des aziridines avec la β -CD, se déroule dans D₂O à température ambiante (25°C). On prépare deux solutions mère d'aziridine et de β -CD, de même concentrations, puis elles sont soumises aux ultra-sons afin de les homogénéiser et solubiliser la totalité des deux produits. On prépare ensuite les solutions dans des tubes RMN en mélangeant les deux solutions mère des molécules hôtes et invitées à des ratio allant de 0 à 1, en gardant le volume total constant. Enfin, les solutions tubes RMN sont soumises aux analyses correspondantes.

Chapitre 4 : Autres aziridines et applications

A. Données bibliographiques

Introduction

La chimie hétérocyclique est une partie importante de la chimie organique puisque les hétérocycles, qu'ils soient naturels ou synthétiques, sont présents dans de nombreux domaines de la vie (biologie, médecine, pharmacie, industrie, etc^{221,222}). L'utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire permet la formation d'hétérocycles à cinq chaînons hautement fonctionnalisés²²³.



²²¹ K.Kumaraswamy, K.Ankamma, A.Pitchaiah, *J.Org.Chem.* **2007**, 72, 9822.

²²² M.Baumann, I.R.Baxendale, S.V.Ley, N.Nikbin, *Beilstein.J.Org.Chem.* **2011**, 7, 442; (b) G.Pourceau, A.Myer, J.J.Vasseur, F.Morvan, *Methods.Mol.Biol.* **2011**, 751, 167.

²²³ (a) H.C.Kolb, K.B.Sharpless, *Drug.DiscoV.Today*, **2003**, 8, 1128; (b) M.Malkoch, K.Schleicher, E.Drockenmuller, C.J.Hawker, T.P.Russell, P.Wu, V.V.Fokin, *Macromolecules*, **2005**, 38, 3663; (c) V.D.Bock, H.Hiemstra, J.H.Van Maarse Veen, *Eur.J.Org.Chem.* **2006**, 1, 51; (d) A.Brik, J.Alexandratos, Y.C.Lin, J.H.Elder, A.J.Olson, A.Wlodawer, D.S.Goodsell, C.-H.Wong, *Chem.Bio.Chem.* **2005**, 6, 1167.

Figure 4.1 : Exemple de pyrolidines dotées d'activité thérapeutique²²⁴.

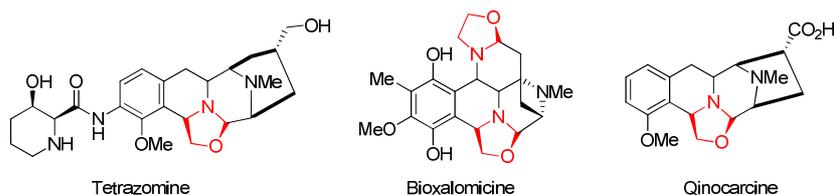


Figure 4.2 : Exemple d'oxazolidines biologiquement actives²²⁵.

I. Généralités sur la cycloaddition 1,3-dipolaire

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés *a-b-c*, représentés par des structures zwitterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition avec des systèmes à liaisons multiples, les dipolarophiles.

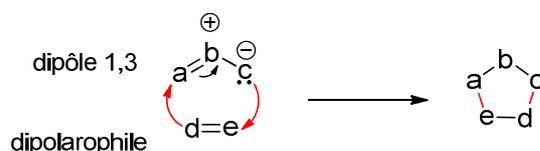


Figure 4.3 : Cycloaddition 1,3 dipolaire : schéma descriptif général.

Le mécanisme de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 a suscité beaucoup d'intérêt des chimistes expérimentateurs^(226,227) et théoriciens²²⁸. Néanmoins, deux cas de figure se présentent en général :

²²⁴ F.Mo, F.Li Qiu, D. Wang, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1274; (a) S.G.Li, J.W. Jin, Y.Wu, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 846; (b) L. Williams, Z.Zhang, F.Shao, P.C.Carroll, M.Joullié, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11673; (c) J.Sélambarom, S.Monge, F.Carré, J.P.Roque, A.Pavia, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9559; (a) K.Ii, S.Ichikawa, B.Al-Dabbagh, A.Bouhss, A.Matsuda, *J.Med.Chem.*, **2010**, 53, 3793.

²²⁵ J.D.Scott, M.R.Williams, *J.Am.Chem.Soc.*, **2002**, 24, 2951; (a) K.Suzuki, T.Sato, M.Morioka, K.Nagai, K.Abe, H.Yamaguchi, T.Saito, *J.Antibiot.*, **1991**, 44, 479; (b) T.Sato, F.Hirayama, T.Saito, *J.Antibiot.*, **1991**, 44, 1367; (c) J.Zaccardi, M.Alluri, J.Ashcroft, V.Bernan, J.D.Korshalla, G.O.Morton, M.Siegel, R.Tsao, D.R.Williams, W.Maiese, G.A.Ellestad, *J.Org.Chem.*, **1994**, 59, 4045; (d) V.S.Bernan, D.A.Montenegro, J.D.Korshalla, W.M.Maiese, D.A.Steinberg, M.Greenstein, *J.Antibiot.*, **1994**, 47, 1417; (e) F.Tomita, K.Takahashi, K.Shimuzu, *J.Antibiot.*, **1983**, 36, 463; (f) K.Takahashi, F.Tomita, *J.Antibiot.*, **1983**, 36, 468; (f) A.Hazra, P.Paira, K.B.Sahu, S.Naskar, P.Saha, R.Paira, S.Mondal, A.Maity, P.Luger, M.Weber, N.B.Mondal, S.Banerjee, *Tetrahedron.Letters*, **2010**, 51, 1585.

²²⁶ M.R.Gholami, A.H.Yangheh, *Int.J.Chem.Kinet.*, **2001**, 33, 118.

²²⁷ K.Elender, P.Riebel, A.Weber, J.Sauer, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4261.

²²⁸ (a) M.P.Pekasky, W.L.Jorgensen, *Faraday.Discuss.*, **1998**, 110, 379; (b) L.R.Domingo, *Eur.J.Org.Chem.*, **2000**, 65, 2265; (c) F.Mendez, J.Tamariz, P.Geerlings, *J.Phys.Chem.A.*, **1998**, 102, 6292; (d) A.Rastelli, R.Gandolfi, M.S.Amade, *J.Org.Chem.*, **1998**, 63, 7425.

- un mécanisme concerté caractérisé par la formation simultanée de deux liaisons σ (réaction à 4 centres) avec un degré d'asynchronicité qui dépend des substituants portés par le dipôle et/ou le dipolarophile²²⁹.

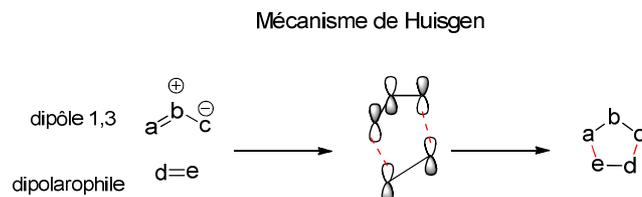


Figure 4.4: Mécanisme proposé pour la cycloaddition 1,3 dipolaire par Huisgen²³⁰.

- un mécanisme en deux étapes passant par un intermédiaire biradicalaire ou zwitterionique²³¹.

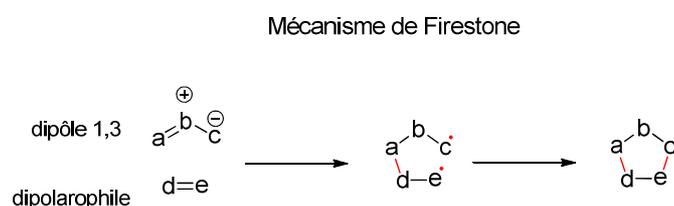


Figure 4.5: Mécanisme proposé pour la cycloaddition 1,3 dipolaire par Firestone²³².

Ces réactions sont influencées par plusieurs facteurs comme l'effet des substituants, la polarité du solvant²³³, la présence d'un catalyseur type acides de Lewis²³⁴ ou les catalyseurs enzymatiques²³⁵.

I.1. Interaction des orbitales moléculaires frontières

L'état de transition d'une cycloaddition concertée thermique est contrôlé principalement par les orbitales moléculaires frontières (OMF) des substrats. La BV du dipôle interagit avec la HO du dipolarophile tandis que la HO du dipôle interagit avec la BV

²²⁹ R.Huisgen, W.Scheer, H.Huber, *J.Am.Chem.Soc.*, **1967**, 89,1753.

²³⁰ R.Huisgen, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1963**, 2, 633.

²³¹ K.N.Houk, J.Gonzalez, Y.Li, *Acc.Chem.Res.*, **1995**, 28, 81.

²³² (a) R.A.Firestone, *J.Org.Chem.*, **1968**, 33, 2285; (b) R.A.Firestone, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 3009; (c) R. A.Firestone, *J.Chem.Soc.A*, **1970**, 33, 1570.

²³³ Y.Hu, K.N.Houk, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8239.

²³⁴ L.R.Domingo, *Eur.J.Org.Chem.*, **2000**, 65, 2265.

²³⁵ (a) S.Laschat, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **1996**, 35, 289; (b) K.R.Rao, T.N.Srinivasan, N.Bhanumathi, *Tetrahedron.Lett.*, **1990**, 31,5959.

du dipolarophile. Sustman a divisé la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en trois types, basés sur les énergies relatives des OMF entre dipôle et dipolarophile²³⁶.

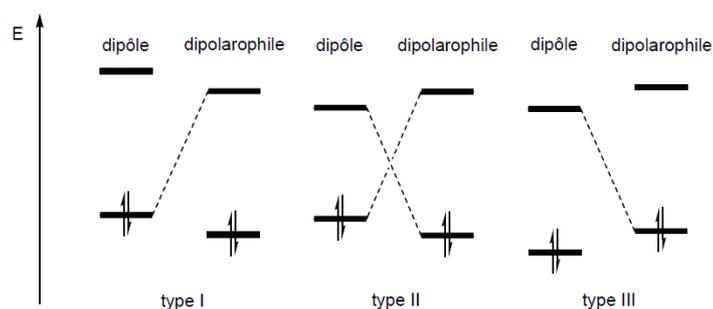


Figure 4.6: Classification des réactions 1,3 dipolaires sur la base des orbitales moléculaires frontières.

II. Les ylures d'azométhine

Les ylures d'azométhines existent seulement comme intermédiaires réactifs, ils réagissent après leur génération *in situ* avec des dipolarophiles portant des groupes électroattracteurs²³⁷. L'ylure d'azométhine est en général une entité instable, qui est générée *in situ* et qui réagit en présence d'un dipolarophile²³⁸ pour conduire à différentes structures^{239,240}.

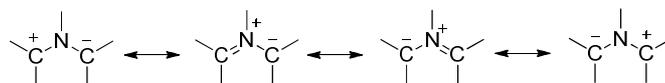


Figure 4.7: Les quatre formes limites proposées de l'ylure d'azométhine.

²³⁶ (a) R.Sustmann, *Pure.Appl.Chem*, **1974**, *40*, 569; (b) R.Sustmann, *Tetrahedron.Lett*, **1971**, *12*, 2717.

²³⁷ (a) O.Tsuge, S.Kanemasa, A.L.Katritzky, In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed.; Academic: New York, **1989**, *5*, pp 231; (b) S.Kanemasa, O.Tsuge, C.D.P.Curran, In *Advances in Cycloaddition*, Ed.; JAI: London, **1993**, *3*, pp 99; (c) R.Grigg, V.Sridhan, In *Advances in Cycloaddition*, Ed.; JAI: London, **1993**, *3*, pp 161.

²³⁸ A.Padwa, « *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* », Ed. Wiley-Interscience, New York, **1984**, p.2.

²³⁹ (a) C.Najera, J.M.Sansano, *Angew.Chem.Int.Ed*, **2005**, *44*, 6272; (b) S.Husinec, V.Savic, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2047; (c) I.Coldham, R.Hufton, *Chem.Rev*, **2005**, *105*, 2765; (d) C.Najera, J.M.Sansano, *Curr. Org. Chem*, **2003**, *7*, 1105; (e) S.Kanemasa, *Synlett*, **2002**, *11*, 1371; (f) K.V.Gothelf, In *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, pp 211.

²⁴⁰ (a) W.H.Pearson, P.Stoy, *Synlett*, **2003**, *14*, 903; (b) L.M.Harwood, R.J.Vickers, In *Synthetic Applications of 1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, **2003**, p.169.

Les ylures d'azométhines peuvent adopter trois conformations : **W**, **U** et **S**. Il est convenu que les interactions stériques gouvernent la préférence conformationnelle. Ainsi, la conformation **U** est généralement exclue à cause de la trop grande interaction stérique (de type allylique-1,3) entre les groupements **R** et **R'**. On constate que, selon la conformation de l'ylure, la stéréochimie relative des deux substituants de la pyrrolidine sera soit *syn*, soit *anti*²⁴¹.

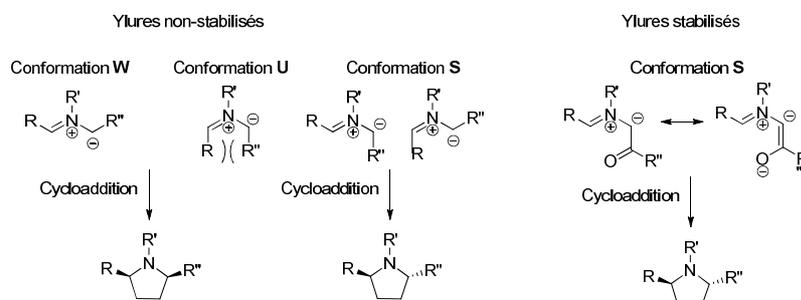


Schéma 4.1 : Conformations possibles de l'ylure^{242, 243}.

III. Génération de l'ylure d'azométhine à partir des aziridines

Les aziridines sont largement utilisées en synthèse organique comme entités de base et/ou comme intermédiaires synthétiques²⁴⁴. La tension du cycle liée à la structure de ces hétérocycles leur confère une très grande réactivité en présence de nucléophiles divers (réaction d'ouverture)²⁴⁵. L'aziridine, qui masque un dipôle 1,3, peut aussi faire l'objet de

²⁴¹ W.H.Pearson, Y.Mi, *Tetrahedron.Letters*, **1997**, 38, 5441.

²⁴² H.Xie, J.Zhu, Z.Chen, S.Li, Y.Wu, *J.Org.Chem*, **2010**, 75, 7468.

²⁴³ (a) O.Tsuge, S.Kanemasa, *Adv.Heterocycl.Chem*, **1989**, 45, 231; (b) O.Tsuge, S.Kanemasa, S.Takenaka, *Chem.Lett.*, **1985**, 11, 355;

²⁴⁴ (a) D.Tanner, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **1994**, 33, 599; (b) D.Tanner, L.Tedenborg, A.Almario, I.Pettersson, I.Csöreg, N.M.Kelly, P.G.Andersson, T.Högberg, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4857; (c) R.S.Coleman, J.S.Kong, T.E.Richardson, *J.Am.Chem.Soc.*, **1999**, 121, 9088; (d) P.Wipf, Y.Uto, *J.Org.Chem.*, **2000**, 65, 1037; (e) D.J.Lapinsky, S.C.Bergmeier, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7109; (f) J.M.Concellon, E.Riego, I.A.Rivero, A.Ochoa, *J.Org.Chem.*, **2004**, 69, 6244; (g) M.G.Banwell, D.W.Lupton, *Org. Biomol.Chem.*, **2005**, 3, 213; (h) P.Li, C.D.Evans, M.M.Joullie, *Org.Lett.*, **2005**, 7, 5325.

²⁴⁵ (a) X.E.Hu, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2701; (b) S.Minakata, Y.Okada, Y.Oderaotoshi, M.Komatsu, *Org.Lett.*, **2005**, 7, 3509; (c) C.H.Ding, L.X.Dai, X.L.Hou, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9586; (d) W.Zhu, G.Cai, D.Ma, *Org.Lett.*, **2005**, 7, 5545; (e) J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, B.Jyothirmai, M.S.R.Murty, *Tetrahedron.Lett.*, **2005**, 46, 6385.

réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire²⁴⁶ de type [3+2] avec une large variété de dipolarophiles²⁴⁷ pour conduire à la formation de cycles à cinq chaînons azotés²⁴⁸.

La première méthode utilisée remonte à 1965, et consiste en l'ouverture par le rupture de la liaison carbone-carbone d'une aziridine²⁴⁹. L'une des grandes limitations de cette approche provient du fait qu'il est nécessaire de chauffer le substrat à des températures élevées. Par contre, il est possible d'abaisser l'énergie d'activation de cette transformation en ayant recours à des groupements électroattracteurs. Ainsi, dans le cas où le groupement R est donneur, la génération de l'ylure est possible à 200 °C, et lorsque les groupements R et R' sont des esters, l'ylure est généré à 100 °C²⁵⁰.

La cycloaddition peut être effectuée selon deux voies : soit par une rupture de la liaison carbone-carbone²⁵¹, soit par une rupture de la liaison C-N²⁵² de l'aziridine, comme illustré dans le schéma qui suit.

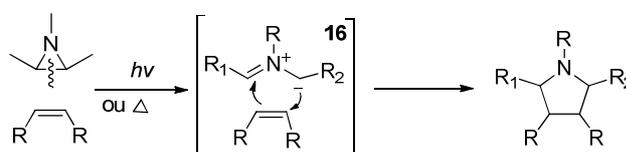


Schéma 4.2: Cycloaddition 1,3 dipolaire de l'ylure d'azométhine généré à partir de l'aziridine.

²⁴⁶ (a) R.J.Madhusaw, C.C.Hu, R.S.Liu, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4151; (b) I.Prathap, P.S.Srihari, K.Pandey, B.V. S. Reddy, J.S.Yadav, *Tetrahedron.Lett.*, **2001**, *42*, 9089; (c) M.Nakagawa, M.Kawahara, *Org.Lett.*, **2000**, *2*, 953; (d) I.Ungureanu, P.Klotz, A.Mann, *Angew.Chem.Int.Ed.*, **2000**, *39*, 4615.

²⁴⁷ (a) S.Gandhi, A.Bisai, A.B.Prasad, V.K.Singh, *J.Org.Chem.*, **2007**, *72*, 2133; (b) M.K.Ghorai, K.Ghosh, *Tetrahedron.Lett.*, **2007**, *48*, 3191; (c) V.K.Yadav, V.Sriramurthy, *J.Am.Chem.Soc.*, **2005**, *127*, 16366; (d) A.Sudo, Y.Morioko, E.Koizumi, F.Sanda, T.Endo, *Tetrahedron.Lett.*, **2003**, *44*, 7889; (e) J.O.Baeg, C.Bensimon, H.Alper, *J.Am.Chem.Soc.*, **1995**, *117*, 4700; (f) J.O.Baeg, H. Alper, *J.Org.Chem.*, **1992**, *57*, 157.

²⁴⁸ (a) T.Hiyama, H.Koide, S.Fujita, H.Noizaki, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3137; (b) M.Bucciarelli, A.Forni, I.Moretti, F.Prati, G.Torre, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2073; (c) J.M.Concellon, E.Riego, J.R.Suarez, S.Garcia-Granda, M.R.Diaz, *Org.Lett.*, **2004**, *6*, 4499; (d) B.A.Prasad, G.Pandey, V.K.Singh, *Tetrahedron.Lett.*, **2004**, *45*, 1137; (e) V.K.Yadav, V.Sriramurthy, *J.Am.Chem.Soc.*, **2005**, *127*, 16366; (f) I.Ungureanu, P.Klotz, A.Mann, *Angew.Chem. Int.Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 4615; (g) I.Ungureanu, P.Klotz, A.Schoenfelder, A.Mann, *Tetrahedron.Lett.*, **2001**, *42*, 6087; (h) W.R.Dolbier, Z.Zheng, *J.Org.Chem.*, **2009**, *74*, 5626.

²⁴⁹ H.W.Heine, R.Peavy, *Tetrahedron.Lett.*, **1965**, *6*, 3123.

²⁵⁰ R.Huisgen, W.Scheer, G.Szeimies, H.Huber, *Tetrahedron.Lett.*, **1966**, *7*, 397.

²⁵¹ (a) T.Masahiro, N.Youichi, F.Keiichiro, *Heterocycles*, **1994**, *39*, 39; (b) C.Gaebert, J.Mattay, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14297.

²⁵² (a) Y.Sugita, Y.Kimura, I.Yokoe, *Tetrahedron.Lett.*, **1999**, *40*, 5877; (b) M.R.Schneider, A.Mann, M.Taddei, *Tetrahedron.Lett.*, **1996**, *37*, 8493.

Une autre approche consiste à produire l'intermédiaire zwitterionique par l'utilisation d'un acide de Lewis²⁵³. Cette méthode reste limitée à l'utilisation d'oléfines riches en électrons tels l'allylsilane ou l'énamine.

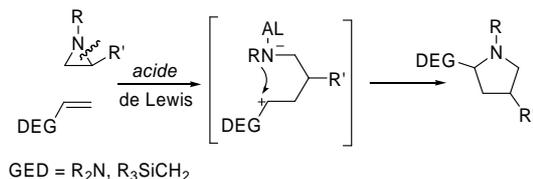


Schéma 4.3: Cycladdition en présence d'acide de Lewis.

En 1965, H. Heine et coll.²⁵⁴ ont montré, pour la première fois, que le chauffage de l'aziridine **1** en présence d'acétylène dicarboxylate de diéthyle, au reflux du toluène, donne un produit cristallisé supposé être la pyrrolidine **2**. Son hydrolyse, sans isolation, suivie d'une oxydation puis d'une décarboxylation à l'aide du chloranil donne le pyrrole **3**.

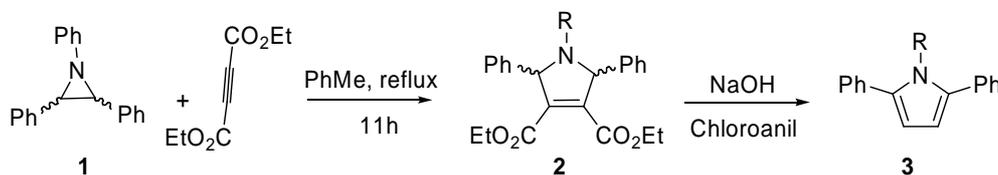


Schéma 4.4: synthèse de pyrrole.

Une année plus tard, Huisgen et coll.²⁵⁵ ont établi que la thermolyse des aziridines *cis* **4** et *trans* **5** générant un intermédiaire, l'ylure d'azométhine. L'étude de cette réaction a également démontré qu'il existait une relation entre la méthode utilisée pour la génération de l'ylure d'azométhine et la stéréochimie de l'adduit formé après ajout du dipolarophile. En effet, pour confirmer l'existence de l'ylure, R. Huisgen et Coll. ont placé les aziridines *cis* **4** et *trans* **5** (rapport 1 :1), dissoutes dans le CCl₄ dans un tube RMN. Après chauffage du mélange à 100°C et analyse du brut réactionnel, ils observent un changement dans le rapport des aziridines initiales qui devient 1 :4. Ce résultat indique qu'il s'est produit une

²⁵³ (a) M.Nakagawa, M.Kawahara, *Org.Lett.*, **2000**, 2, 953 ; (b) J.Reniguntala, H.Chu-Chen, R.Liu, *Org.Lett.*, **2002**, 4, 4151.

²⁵⁴ H.W.Heine, R.Peavy, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3, 3123.

²⁵⁵ (a) R.Huisgen, W.Scheer, G.Szeimies, H.Huber, *Tetrahedron.Lett.* **1966**, 14, 397; (b) R.Huisgen, W.Scheer, H.Huber, *J.Am.Chem.Soc.*, **1967**, 89, 1753.

interconversion entre les deux aziridines (rapport de 1:1 à 1:4) et que cette conversion se fait via un intermédiaire, à savoir l'ylure d'azométhine.

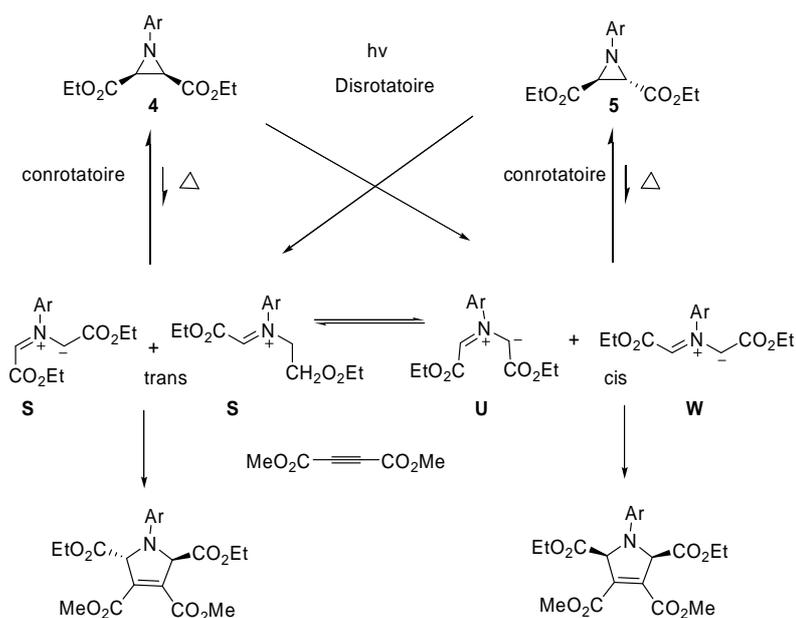


Schéma 4.5: cycloaddition 1,3 dipolaire du mélange trans-cis des aziridines.

L'ouverture du cycle d'aziridine étant l'étape cinétiquement déterminante de la réaction, elle se trouve facilitée dans le cas d'aziridines porteuses de substituants attracteurs d'électrons. Un exemple de l'ouverture thermique de l'aziridine en ylure d'azométhine suivie de la réaction de cycloaddition est représenté dans le schéma ci-dessous²⁵⁶.

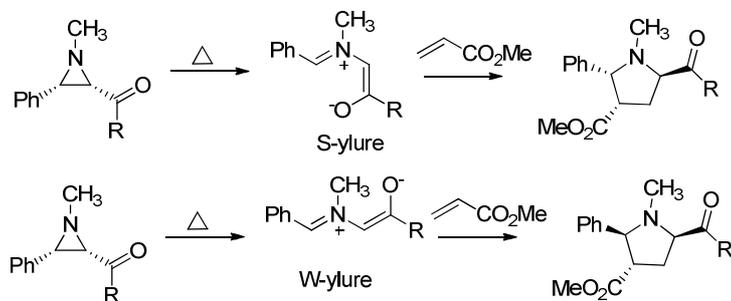


Schéma 4.6: formation de pyrrolidine à partir d'aziridine via la cycloaddition 1,3 dipolaire.

²⁵⁶ E. Vedejs, J.W. Grissom, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1882.

La photolyse de la 3-phénylaziridine-2-carboxylate d'éthyle **6** en présence du DMAD donne, après irradiation à l'aide d'une lampe à mercure à $\lambda=254$ nm durant 1h, le 5-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrrole-2,3,4-tricarboxylate **7** avec 69% de rendement. Soumis à une irradiation à $\lambda=380$ nm (20°C), le même produit conduit au même cycloadduit avec un rendement similaire (68%) mais avec un temps de réaction plus court (25 minutes)²⁵⁷.

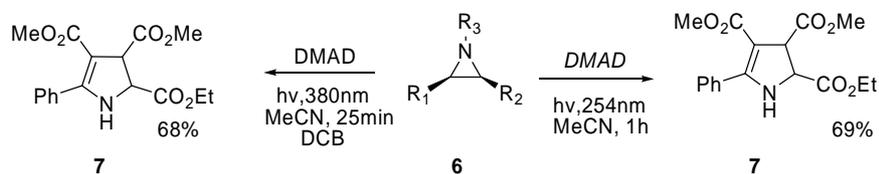


Schéma 4.7: ouverture d'aziridine **6** sous UV.

D'autres études montrent que le chauffage de l'aziridine **8** dans l'*ortho* dichlorobenzène dans un tube scellé à 320°C conduit à la formation des lactames **9** de manière stéréospécifique, mais avec des rendements faibles. Le choix du groupement protecteur de l'atome d'oxygène terminal de la chaîne, ainsi que celui porté par l'azote de l'amide influent de manière significative sur le rendement de la réaction. En effet un rendement de 82% est obtenu en présence de PMB comme groupement protecteur de l'atome d'oxygène et du benzyle lié à l'azote de la fonction amide. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit²⁵⁸.

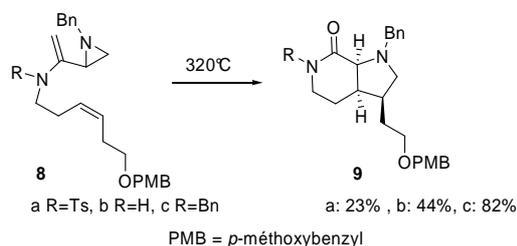


Schéma 4.8: Cycloaddition- 1,3 dipolaire intramoléculaire d'aziridine.

²⁵⁷ P.J.S.Gomes, C.M.Nunes, A.A.C.Pais, T.M.V.Pinhoe Melo, L.G.Arnaut, *Tetrahedron.Lett*, **2006**, 47, 5475.

²⁵⁸ J.Sisko, J.R.Henry, S.M.Weinreb, *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 4945.

Outre les alcènes, les allénoates constituent des dipolarophiles intéressants à cause de la présence de deux insaturations cumulées²⁵⁹. L'ouverture thermique de l'aziridine **10**, en présence de benzylbuta-2,3-dienoate sous reflux dans le toluène, engendre la 4-méthylène-pyrrolidine **12** sous forme d'un seul stéréoisomère avec un rendement moyen de 31%²⁶⁰. En revanche, l'ouverture conrotatoire de l'aziridine **10** sous irradiation-microondes, générant l'ylure **11** qui subit la cycloaddition 1,3 dipolaire subséquente avec benzyle buta-2,3-dienoate, semble plus efficace que le chauffage conventionnel²⁶¹.

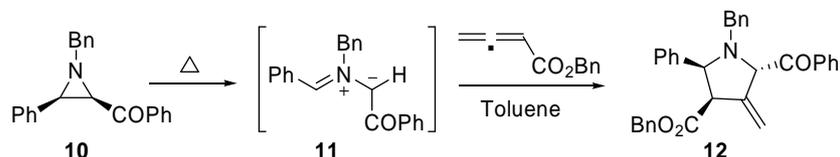


Schéma 4.9: Synthèse de la 4-méthylène-pyrrolidine **12** via [3+2] cycloaddition de l'ylure d'azométhane **11** et l'allénoate.

Différentes conditions opératoires ont été mises en œuvre (Tableau 4.1). Le cycloadduit **12** est obtenu d'une façon régio- et stéréosélective sous une irradiation à 150°C pendant 15min, avec un rendement de 73%²⁶².

Tableau 4.1 : Conditions opératoires de la cycloaddition 1,3 dipolaire de l'aziridine **10**.

Conditions réactionnels			Rendement
Reflux	1.5h		31.5%
MW,	120°C,	15min	19%
MW,	150°C,	10min	59%
MW,	150°C,	15min	73%
MW,	160°C,	5 min	58%
MW,	160°C,	15min	67%

Toujours en relation avec ces réactions, Padwa et Ku ont employé l'ouverture thermique de l'aziridine **13** ou **14** pour obtenir la même pyrrolidine **15** sous forme d'un seul

²⁵⁹ (a) T.M.V.Pinho e Melo, *Curr.Org.Chem*, **2009**, 13, 1406; (b) H.A.M. Hassan, *Curr.Org.Chem*, **2007**, 4, 413.

²⁶⁰ F.M.Ribeiro Laia, M.V.D.Pinho e Melo, *Tetrahedron.Letters*, **2009**, 50, 6180.

²⁶¹ S.M.Lopes, A.M.Beja, M.R.Silva, J.A.Paixão, F.Palacios, M.V.D.Pinho e Melo, *Synthesis*, **2009**, 5, 2403.

²⁶² F.M.Ribeiro Laia, M.V.D.Pinho e Melo, *Tetrahedron.Letters*, **2009**, 50, 6180.

stéréoisomère avec un rendement de 73% et de 81% respectivement. L'identification par RMN du cycloadduit **15** a permis d'analyser la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire intermoléculaire entre l'aziridine **16** ou **17** avec l'alcène **18**. Cette réaction engendre également le même produit **15**. L'obtention d'un seul stéréoisomère s'explique par la conformation **S** qu'adopte l'intermédiaire ylore d'azométhine²⁶³.

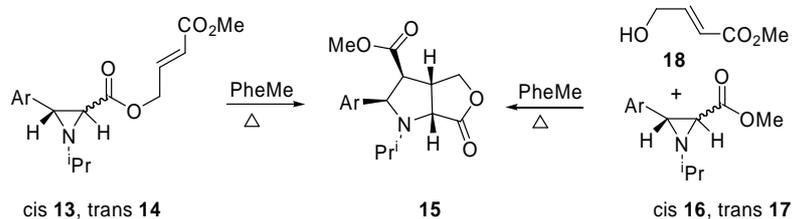


Schéma 4.10: Cycloaddition 1,3 dipolaire intra- et intermoléculaire.

Wenkert et al, ont décrit l'étude d'une série de 2-acylaziridines : de cette manière, l'ouverture thermique de l'aziridine **19** se déroule dans un tube de RMN scellé, dans le *d*⁶-benzène à une température de 200°C. Aucune cyclisation ne se produit, même après une longue période de chauffage.

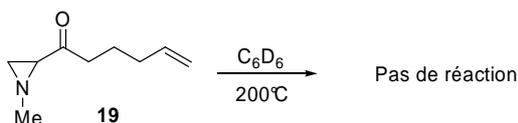


Schéma 4.11: Pas de cycloaddition 1,3 dipolaire.

En revanche, la substitution à la position 3 du cycle aziridine avec un groupe phényle (les aziridines **20** et **21**), induit une cycloaddition intramoléculaire générant ainsi le cycloadduit **22**, à une température moins élevée et pendant un temps largement réduit²⁶⁴. Ces résultats suggèrent que la présence de groupes aromatiques sur l'aziridine favorise l'ouverture thermique du cycle. De plus, ces groupes contribuent à stabiliser les ylures intermédiaires par des effets de conjugaison.

²⁶³ A.Padwa, H.Ku, *J.Org.Chem*, **1979**, *44*, 255.

²⁶⁴ D.Wenkert, S.B.Ferguson, B.Porter, A.Qvarnstrom, A.T.McPhail, *J.Org.Chem*, **1985**, *50*, 4114.

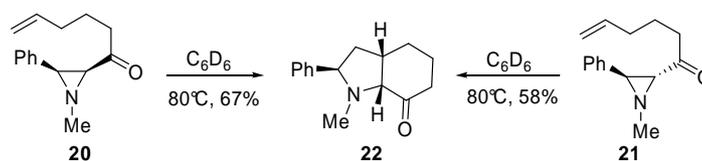


Schéma 4.12: Cycloaddition intramoléculaire de l'aziridine 2,3 substituée.

Il existe une technique, nommée Flash Vacuum Pyrolysis (FVP), dans laquelle une très haute température est utilisée sans provoquer aucune dégradation ni des réactifs, encore moins celle des produits. De Shong et coll, a décrit la cycloaddition intramoléculaire de l'aziridine **23**, sans la présence du groupe activant aromatique, et qui engendre une seule pyrrolidine **24**²⁶⁵.

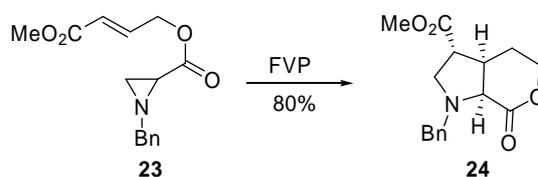


Schéma 4.13: Cycloaddition 1,3 dipolaire intramoléculaire de l'aziridine **23** sous FVP.

La littérature est riche en exemple de cycloaddition 1,3 dipolaire à partir des aziridines en vue d'obtenir des pyrrolidines. Cependant, il existe aussi de nombreux exemples de synthèse d'autres hétérocycles, comme les imidazoles. O.A. Attanasi et al, ont réussi à synthétiser l'imidazole **26** à partir de l'ouverture thermique de l'aziridine **25**, dans le toluène sous reflux pendant 6.5h de chauffage²⁶⁶.

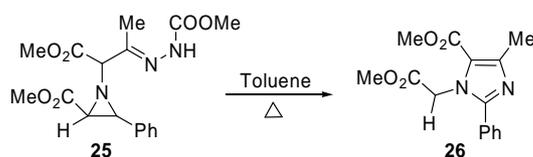


Schéma 4.14: Synthèse d'imidazole par cycloaddition 1,3 dipolaire.

²⁶⁵ P.DeShong, D.A.Kell, D.R.Sidler, *J.Org.Chem*, **1985**, 50, 2309.

²⁶⁶ O.A. Attanasi, P.Davoli, G.Favi, P.Fillippone, A.Forni, G.Moscatelli, F.Prati, *Org.Lett*, **2007**, 9, 3461.

Conclusion partielle

En conclusion, dans ce chapitre nous avons exposé les différentes réactions qui utilisent les aziridines comme précurseurs d'ylures d'azométhine, ainsi que les différents facteurs et autres conditions qui influent, d'une part, sur le mode de génération de cet intermédiaire et d'autre part, sur la stéréochimie des cycloadduits formés.

Inspirés par les travaux de Huisgen et guidés par notre volonté de concevoir une nouvelle classe de cycloadduits ayant des applications en synthèse organique, nous avons envisagé d'ajouter les ylures d'azométhines générés par ouverture thermique de nos aziridines à une série de dipolarophiles, à savoir des imines, des aldéhydes et des éthyléniques. Et c'est la méthode de préparation d'ylure d'azométhine par ouverture thermique des aziridines que nous avons retenue pour accéder aux ylures d'azométhine.

B.Synthèse, cycloaddition et tests biologiques des aziridines

B.I. Synthèse d'autres aziridines

Introduction

L'intérêt biologique et la grande diversité structurale des aziridines en font une cible de choix pour notre recherche, après les résultats significatifs déjà obtenus dans notre laboratoire sur le plan de l'activité antinéoplasique²⁶⁷.

I. Stratégies de synthèse des *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines

Le schéma synthétique retenu dans notre travail constitue la suite logique d'un travail développé auparavant au sein de notre équipe, dans lequel une nouvelle classe d'aziridines avait été synthétisée, et qui possèdent le caractère immunomodulateur dont certaines sont immunostimulantes et d'autres immunosuppressives^{268,269}. En suivant la même méthode, il nous a été possible d'aboutir aux structures envisagées dans le Tableau 4.2.

Notre méthode utilise la fonction acide de l'acide α -aminé²⁶² ou bien l'acide à motif phosphorylé pour générer des *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines à motif peptidomimétique ou bien un motif phosphonate²⁷⁰, par le biais d'une réaction entre un iminophosphorane du dérivé de l'acide et le glycidol.

²⁶⁷ W.Medjahed, A.Tabet Zatl, J. Kajima Mulengi, F.Z.Baba Ahmed, H.Merzouk, *Tetrahedron Lett*, **2004**, 45, 1211.

²⁶⁸ F.Baba Ahmed, W.Medjahed, H.Merzouk, J.Kajima Mulengi, J.Belleville, J.Prost, *Gen Physiol Biophys*, **2006**, 25, 277.

²⁶⁹ F.Z.Baba Ahmed, S.Bouanane, S.A.Merzouk, H.Merzouk, W.Medjahed, J.Kajima Mulengi, J.Prost, *Pathologie Biologie*, **2008**, 56, 137.

²⁷⁰ A.Keniche, A.Mezrai, J.Kajima Mulengi, *The Open Conference Proceedings Journal*, **2011**, 2, 28.

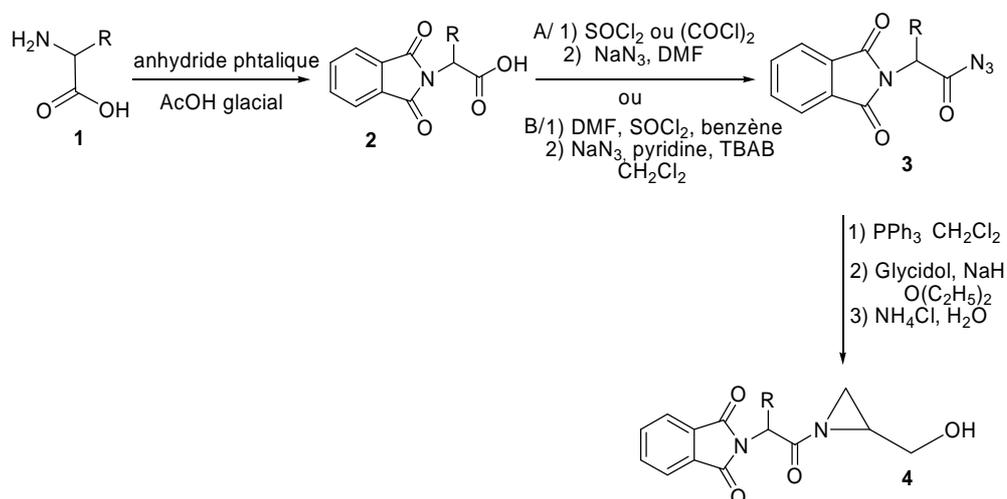


Schéma 4.15: Schéma réactionnel de la synthèse des aziridines.

Tableau 4.2: Les aziridinylpeptides synthétisés.

Entrée	Aziridinylpeptides	structures	Résultats
5	N-Ft-tryptylaziridine		Rdt = 96%
6	N-Ft-phénylalanylaziridine		Rdt = 98%,
7	N-Ft-valinylaziridine		Rdt = 52%
8	N-Ft-leucylaziridine		Rdt = 50%

A partir de cette valeur thérapeutique inédite de ces aziridines, nous nous sommes consacrés par la suite à synthétiser une série d'analogues, avec comme objectif d'amplifier

éventuellement l'activité biologique et d'en réduire la toxicité. Ces analogues auront comme profil général :

- le motif *N*-acylaziridine,
- les substituants **G1** et **G2** différents, selon que le groupe hydroxyle est protégé par le groupe **G1** qui peut être un tosylyle **I**, un phosphonate **II** ou bien substitué par l'iode **III**, ou portant une glucosamine **IV**.
- D'une autre part, concernant le substituant **G2**, les aziridines sont protégées à l'azote soit par des aminoacides **V**, un motif phosphonate **VI**, ou encore un biphénol **VII** du type acide gallique. Le choix de chaque substituant pour générer les différents analogues n'a pas été fait au hasard, nous verrons pour chaque analogue les raisons du choix retenu lors de notre synthèse.

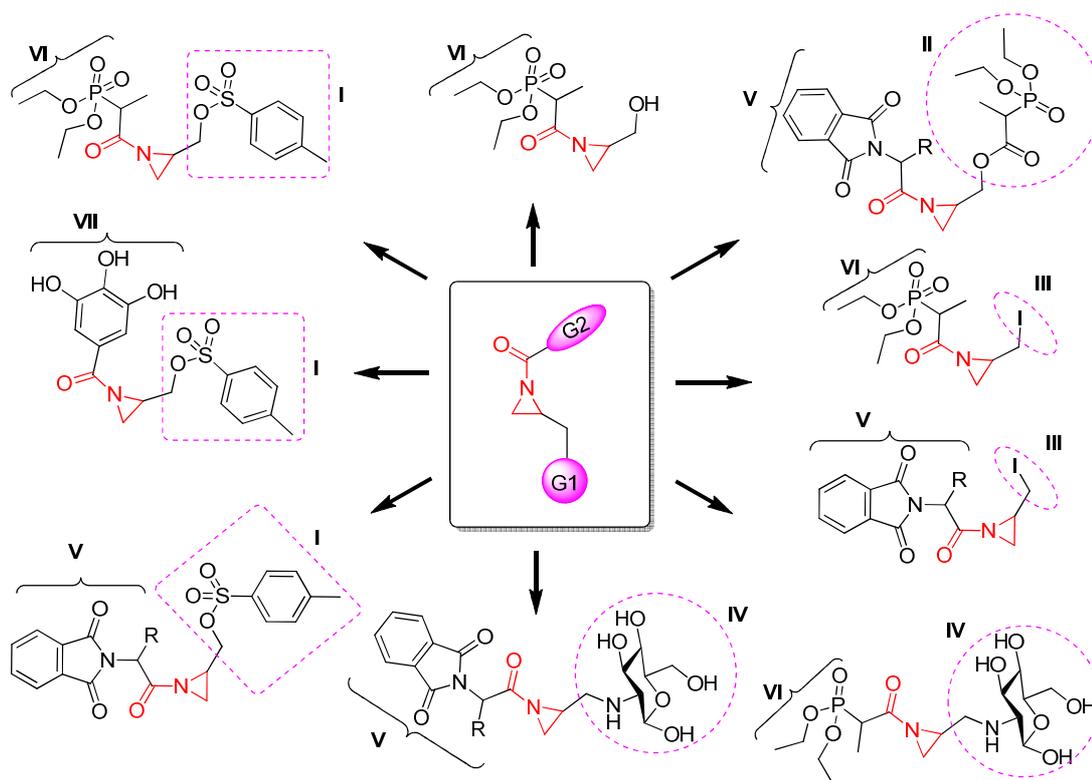


Figure 4.8: Quelques analogues.

II.Stratégie de synthèse des *phosphono*-aziridines

II.1.Stratégie de synthèse de la *N*-acyl-2-hydroxyméthyl-phosphonylaziridine

En raison du nombre limité d'études décrites dans la littérature sur la synthèse des aziridinylphosphonates, il y a un besoin pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse de nouveaux aziridinylphosphonates. Pour cela, nous nous sommes impliqués dans la synthèse de nouveaux aziridinylphosphonates ²⁷¹, en nous basant sur une stratégie efficace pour la synthèse de la *N*-2-hydroxyméthylaziridinylphosphonate.

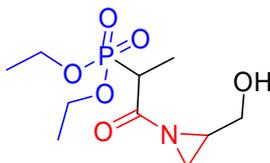


Figure 4.9: Structure de la *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridinylphosphonate.

L'ensemble de notre processus se décrit de la manière suivante :

- Estérification de l'acide carboxylique de l'acide 2-bromopropionique.
- Synthèse du phosphonate (réaction d'Arbuzov).
- Déprotection (hydrolyse).
- Synthèse du *N*-acylazide.
- Synthèse de la *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridinylphosphonate.

II.1.1 Synthèse du 2-bromopropionate de méthyle

La première étape de notre schéma réactionnel consiste à estérifier le réactif de base, en l'occurrence, l'acide 2-bromopropionique, sous forme d'ester méthylique. Cette exigence est justifiée pour la réussite de la réaction d'Arbuzov ultérieure.

²⁷¹ (a) A.Keniche, A.Mezrai, J.Kajima Mulengi, *The Open Conference Proceedings Journal*, **2011**, 2, 28; (b) A.Keniche, A.Mezrai, J.Kajima Mulengi, *Current Medicinal Chemistry*, **2011**, *Special Issue Abstract*, 130.

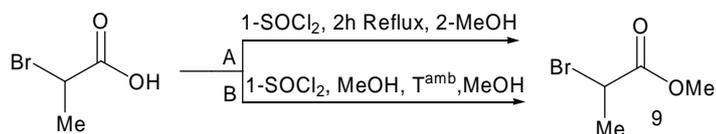


Schéma 4.16 : Estérification de l'acide 2-bromopropionique.

II.1.2. Synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle

L'introduction du motif phosphonate dans notre substrat est réalisée selon la réaction de Michaelis-Arbuzov. La réaction s'effectue par addition du triéthylphosphite sur le 2-bromopropionate de méthyle à 110°C, en absence de solvant, puis en maintenant la température à 160°C pendant 6h. Après cela, nous avons procédé à la purification du phosphonate par distillation sous vide, qui a abouti au produit pur confirmé par le chromatogramme suivant.

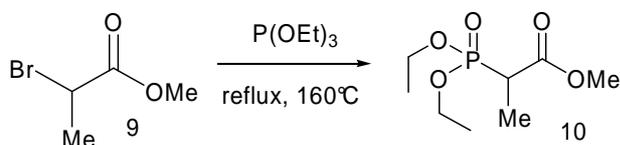


Schéma 4.17 : Synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle .

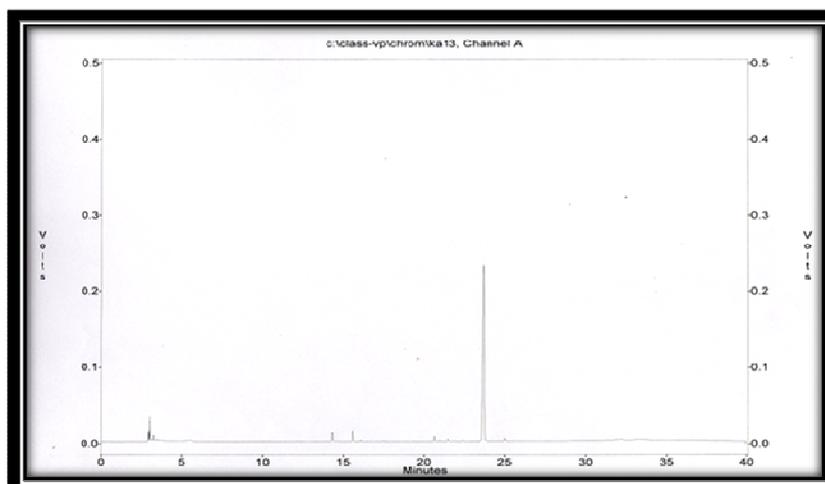


Figure 4.10: Chromatogramme du diéthylphosphonopropionate de méthyle après purification.

II.1.3. Synthèse de l'acide diéthylphosphonopropionique

L'ester méthylique est simplement utilisé comme groupe protecteur temporaire de la fonction carboxyle. La synthèse d'azide qui suit nécessite la libération de la fonction C-terminale. Par conséquent, nous avons effectué une hydrolyse de l'ester en présence de LiOH, en utilisant le THF comme solvant. Ce dernier était partiellement soluble en phase aqueuse, ce qui nous a obligés à procéder à une extraction en continue.

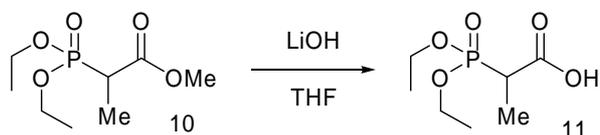


Schéma 4.17 : Hydrolyse de diéthylphosphonopropionate de méthyle .

II.1.4. Synthèse du N-acylazide

II.1.4.1. Synthèse via le chlorure d'acyle (voie a)

La synthèse du chlorure d'acyle est réalisée par traitement de l'acide diéthylphosphonopropionique avec le chlorure d'oxalyle, en solution dans le dichlorométhane sec, et en présence d'une quantité catalytique de DMF. Ensuite, on additionne goutte à goutte le chlorure d'oxalyle à température ambiante. Enfin, ce dernier subit une réaction de substitution de l'halogène par l'azoture de sodium dans le DMF.

II.1.4.2. Synthèse via la méthode de PALOMO (voie b) : passage direct de l'acide vers l'azide

Le *N,N*-diméthylchlorosulfite de méthaniminium constitue l'intermédiaire clé dans cette synthèse, car c'est en effet lui qui sert d'activant de la fonction carboxyle. Ensuite, on fait réagir ce réactif avec l'acide carboxylique.

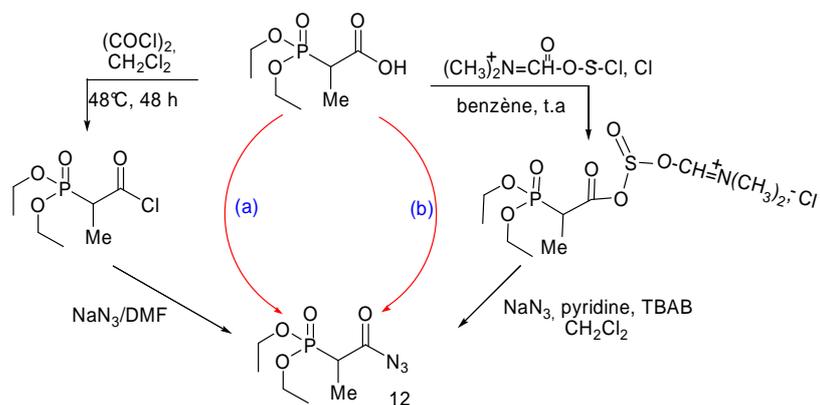


Schéma 4.18 : Synthèse du diéthyle (1-azido-1-oxopropan-2-yl)phosphonate.

II.1.5. Synthèse de la *N*-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine

La synthèse de la *N*-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine consiste à faire réagir le mélange réactionnel formé par l'iminophosphorane provenant de l'acide avec l'alcoolate du glycidol déjà préparé en maintenant la température à 0°C pendant toute l'addition ; l'ensemble est ensuite chauffé sous reflux pendant 90 min.

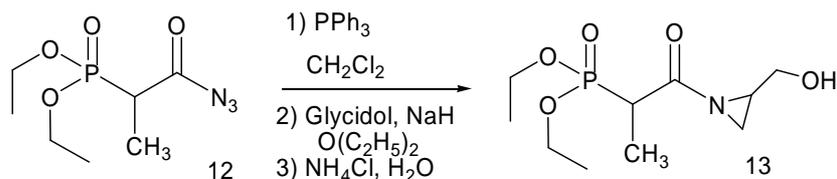


Schéma 4.19: Synthèse de la *N*-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine.

II.2. Stratégies de synthèse de phosphonoaziridines

Nous avons poursuivi notre synthèse dans le but de réaliser les analogues des aziridines peptidomimétiques Tableau 4.2, par l'introduction du motif phosphonate via la réaction d'estérification entre l'alcool porté par les *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines et l'acide diéthylphosphonopropionique, en présence du dicyclohexycarbodiimide (DCC) dans le THF.

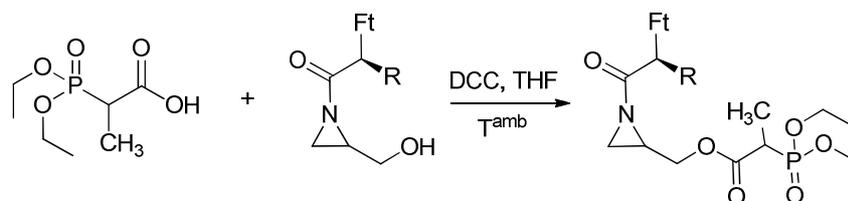


Schéma 4.20: Synthèse des phosphono aziridines.

Les réactions d'estérification ont été suivies par CCM, et pour chaque aziridine un temps de réaction a été défini. Les nouvelles aziridines portant un motif phosphonate sont rassemblées dans le tableau suivant.

Tableau 4.3: Phosphonoaziridinylpeptidomimétiques.

Entrée	Aziridinylpeptides	structures	Résultats
14	N-Ft-tryptyl-2-phosphonylaziridine		Rdt= 68% t = 48h
15	N-Ft-phénylalanyl-2-phosphonylaziridine		Rdt=70%, t = 48h
16	N-Ft-valinyl-2-phosphonylaziridine		Rdt= 64% t = 18h
17	N-Ft-leucyl-2-phosphonylaziridine		Rdt= 50% t = 24h

En plus de ces aziridines, nous avons envisagé d'associer un deuxième motif phosphonate à la *N*-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine qui présente une

activité antibactérienne assez importante vis-à-vis de différentes souches bactériennes. Cet ajout augmente l'activité du nouveau composé.

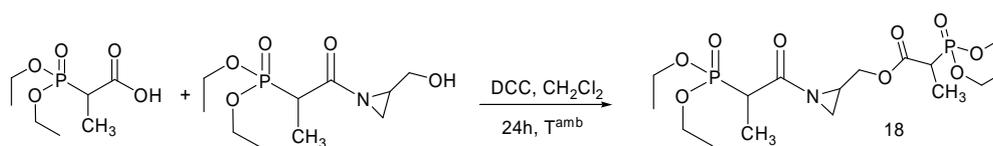


Schéma 4.21: Synthèse du bisphosphonylaziridine.

D'autre part, nous avons également envisagé d'associer la phosphono-2-hydroxyméthylaziridine avec l'acide bromopyruvique. Ce dernier n'a pas été choisi au hasard, en effet il est connu pour ces activités antitumorales⁴⁴. La plupart des cellules cancéreuses s'appuient sur la glycolyse pour générer l'énergie. L'effet du bromopyruvate antiglycolytique sur les paramètres respiratoires et la viabilité des cellules néoplasique les affaiblit et provoque l'asphyxie de la tumeur²⁷².

En premier, on procède à la synthèse de l'acide 3-bromo-2-oxopropanoïque : ceci est réalisé par addition (1eq) du dibrome à l'acide pyruvique, qui est chauffé préalablement à 50°C. Le mélange résultant est séché, en le plaçant dans un dessiccateur sur des pastilles de NaOH.

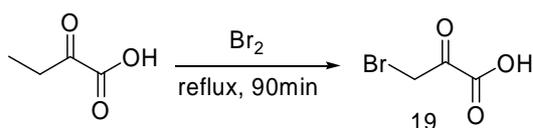


Schéma 4.22: Synthèse de l'acide 3-bromo-2-oxopropanoïque.

En deuxième lieu, on procède au couplage de l'acide avec la *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridine, en présence du DCC dans du CH₂Cl₂.

²⁷² L.Macchioni, M.Davidescu, M.Sciacaluga, C.Marchetti, G.Migliorati, S.Coaccioli, R.Roberti, L.Corazzi, E.Castigli, *J.Bioenerg.Biomembr*, **2011**, 43, 507.

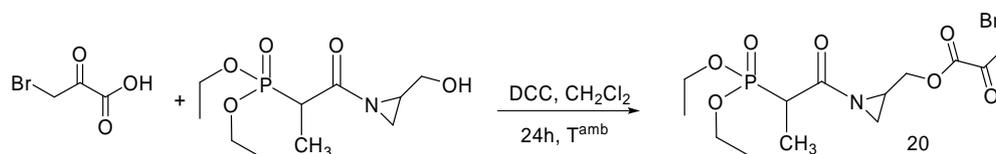


Schéma 4.23: Synthèse du (1-(2-(diéthoxyphosphoryl)propanoyl)aziridine-2-yl)méthyl 3-bromo-2-oxopropanoate.

Dans une autre approche, nous avons réalisé la réaction entre la phosphono-2-hydroxyméthyl-aziridine et les N-Ft amino-acides, dans du CH₂Cl₂ en présence du DCC, ce qui nous a fournis une nouvelle classe de phosphonoaziridines.

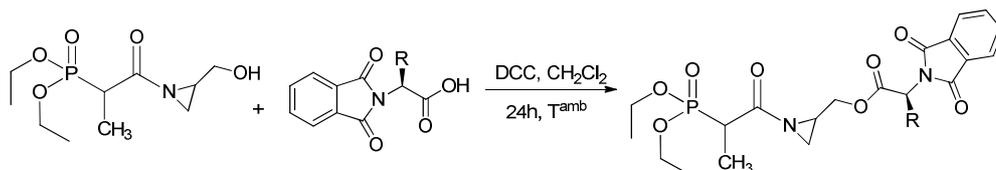
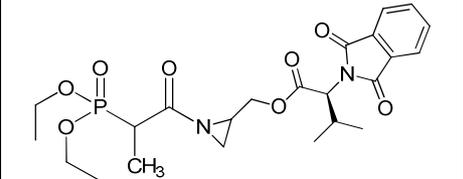
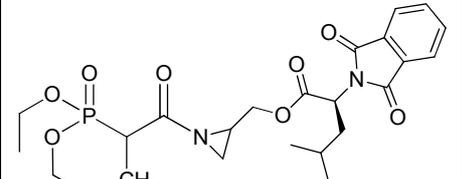


Schéma 4.24: Synthèse des N-Ftalimidophosphonylaziridine.

Le tableau suivant regroupe toutes les phosphonylaziridines que nous avons obtenues.

Tableau 4.4 : N-phosphonylaziridines -2-Ft-amino acides.

Entrée	Aziridinylpeptides	structures	Résultats
21	N-phosphonyl-aziridine - 2-Ft-tryptyl		Rdt= 59% t = 48h
22	N-phosphonyl-aziridine - 2-Ft-phénylalanine		Rdt=68%, t = 48h

23	N-phosphonyl-aziridine - 2-Ft-valinyl		Rdt= 56% t = 24h
24	N-phosphonyl-aziridine - 2-Ft-leucyl		Rdt= 63% t = 24h

III.Stratégie de synthèse des N-acyl-2-tosylméthylaziridines

III.1. Synthèse du tosylate de l'aziridine

L'importance croissante de l'utilisation des azidoalcools comme intermédiaires dans la synthèse des aziridines²⁷³. En règle générale, ils sont synthétisés par réduction des azido-cétones²⁷⁴, la conversion des diols par les sulfates ou sulfites cycliques²⁷⁵, et l'ouverture asymétrique des oxiranes par l'anion azoture²⁷⁶.

Au cours de nos recherches, nous nous sommes intéressés à la synthèse du 3-azido-2-hydroxypropyl-4-méthylbenzosulfonate par ouverture du glycidol avec l'azide.

²⁷³ (a) D.Tanner, *Angew.Chem.Int. Ed*, **1994**, 33, 599; (b) H.M.L.Osborn, J.Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1693.

²⁷⁴ (a) J.S.Yadav, P.T.Reddy, S.Nanda, A.B.Rao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 63; (b) A.Kamal, A.A.Shaik, M.Sandbhor, M.S.Malik, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 935; (c) H.Ankati, Y.Yang, D.Zhu, E.R.Biehl, L.Hua, *J.Org.Chem*, **2008**, 73, 6433.

²⁷⁵ (a) A.Guy, J.Doussot, A.Dallamaggiore, R.Garreau, *Can.J.Chem*, **1995**, 73, 599; (b) A.Archelas, R.Furstoss, *Annu.Rev.Microbiol.*, **1997**, 51, 491; (c) H.L.Spelberg, J.E.T.Hylckama Vlieg, L.Tang, D.B.Janssen, R. M. Kellogg, *Org.Lett.*, **2001**, 3, 41; (d) J.H.Lutje, Spelberg, L.Tang, M.Gelder, R.M.Kellogg, D.B.Janssen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1083.

²⁷⁶ (a) J.F.Farrow, S.E.Schaus, E.N.Jacobsen, *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, 118, 7420; (b) H.Lebel, E.N.Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7303.; (c) M.Elenkov, H.W.Hoeffken, L.Tang, B.Hauer, D.B.Janssen, *Adv.Synth.Catal.*, **2007**, 349, 2279.

L'ouverture des époxydes est l'une des méthodes les plus fréquemment utilisées pour la formation d'azidoalcools²⁷⁷, mais il est à préciser qu'aucune des méthodes déjà décrites ne cite d'exemple identique à notre azide.

Dans cette partie, nous présentons la préparation d'azidodialcools à travers l'azidolyse de l'oxirane-2-ylméthylbenzensulfonate, suivie par la suite de la préparation des aziridines et azétidines portant un groupe hydroxyle, tosyle ou mésyle. Tout dépend de la réactivité de chaque oxygène. Nous avons d'abord étudié la réactivité du mélange des deux régioisomères d'azidoalcools en présence de la triphénylphosphine et la tributylphosphine.

Il est important de noter que, beaucoup d'azidoalcools servent à synthétiser des aziridines à partir du glycidol ou de ses dérivés, mais dans chaque cas, le deuxième oxygène du glycidol est protégé ou converti en un autre groupe, avant de faire réagir avec la phosphine. Mais aucune étude n'a été entreprise pour explorer la réactivité de l'ensemble lorsque le premier hydroxyle est converti en tosyle, ou bien lorsque les deux sont protégés.

III.1.1 Réaction de Staudinger du 3-azido-2-hydroxypropyl-4-méthyl benzosulfonate **27a** et 2-azido-3-hydroxypropyl-4méthylbenzosulfonate **27b**

Ici, nous décrivons, pour la première fois, l'étude de la réaction de Staudinger de ce type d'azidoalcool, y compris la mise en œuvre d'une méthode simple qui permet la séparation des deux régioisomères issus de l'ouverture de l'époxyde et l'étude de leur réactivité envers deux phosphines.

Notre démarche consiste à synthétiser l'azidoalcool : la première étape est la O-protection de l'hydroxyle de l'époxyde **25** avec le chlorure de p-toluènesulfonyle (TsCl) en présence de triéthylamine (TEA), pour obtenir le glycidol protégé **26**. Le glycidol protégé dissous dans l'éthanol a été traité avec le chlorure d'ammonium et l'azoture de sodium pour donner un mélange inséparable de deux régioisomères d'azidoalcools **27a** et **27b**. Du fait que l'attaque nucléophile sur le glycidol se fait exclusivement sur le carbone secondaire C-2, on obtient majoritairement le régioisomère **27a**.

²⁷⁷ (a) J.H.Lutje Spelberg, R.Rink, R.M.Kellogg, D.B.Janssen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 459; (b) T.Sone, G.Lu, S.Matsunaga, M.Shibasaki, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2009**, 48, 1677.

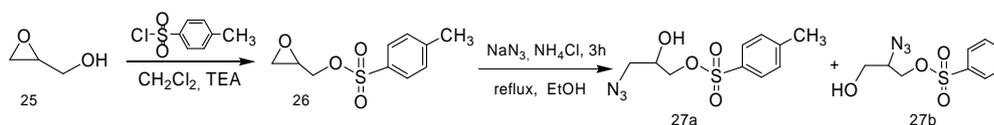


Schéma 4.25: Synthèse d'azidoalcools à partir du glycol.

L'étape suivante est la formation de l'aziridine, qui implique la réaction de Staudinger entre le mélange de azotures **27a** et **27b** et la triphénylphosphine. La réaction a été suivie par la ^1H -RMN et la spectrométrie de masse.

Il est utile de signaler la complexité de la réaction : d'abord les deux azides réagissent pour conduire au même tosylate de l'aziridine **30**. La formation de l'aziridine **30** se produit lorsque l'oxygène libre réagit avec le phosphore de la triphénylphosphine dans les deux oxaphospholidines **29a** et **29b**. Le clivage thermique de la liaison P-N conduit à la substitution intramoléculaire, pour donner comme produit secondaire l'oxyde de triphénylphosphine.

Dans le cas de l'azido **27a**, le produit formé est une azétidine **31** résultant de la décomposition de l'intermédiaire **28a**, lorsque l'oxygène du groupe tosylé réagit avec le phosphore de la triphénylphosphine.

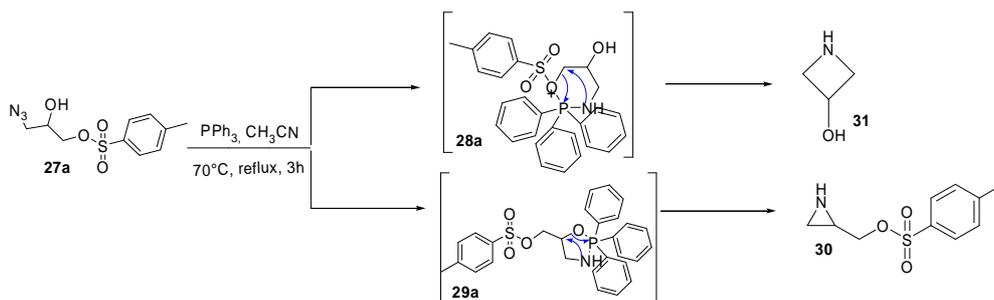


Schéma 4.26: Réactivité de l'azido-alcool **27a** vis-à-vis la triphénylphosphine.

Quant à l'autre régioisomère, il est formé suite à la réaction de l'azido **27b** avec la triphénylphosphine pour conduire à une aziridinéméthanol **32** résultant de la réaction de l'oxygène du groupe tosylé avec le phosphore de la PPh_3 pour former l'intermédiaire **28b**.

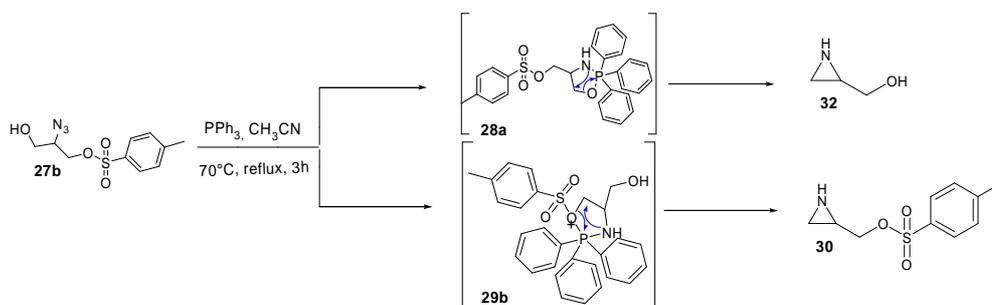


Schéma 4.27: Réactivité de l'azidoalcool **27b** vis-à-vis la triphenylphosphine.

La réaction de Staudinger du mélange des deux azidoalcools **27a** et **27b** se déroule avec 30-72% de rendement et entraîne un mélange de produit aziridines et azétidine suite à une réactivité différente de chaque oxygène dans chaque régioisomère d'azidoalcools.

Nous avons réalisé la réaction dans différents solvants afin d'évaluer l'impact du solvant. Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.5. Cette réaction s'est produite plus rapidement dans des solvants aprotiques polaires, et le meilleur était l'acétonitrile. D'autre part, l'étude de l'effet des phosphines différentes, portant les groupes aryle ou butyle pour mettre en évidence le rôle de l'effet stérique dans le processus.

Tableau 4.5: Effets de solvants sur la réaction de Staudinger du mélange azido **27a** et **27b**.

Solvants	Température	Temps	Phosphines	Rendement ^a
Acétonitrile	Reflux 70°C	2.5h	PBu ₃	72%
	Reflux 70°C	3h	PPh ₃	65%
THF	Reflux 70°C	10h	PBu ₃	67%
	Reflux 70°C	16h	PPh ₃	51%
Toluène	Reflux 90°C	6.5h	PBu ₃	59%
	Reflux 90°C	6h	PPh ₃	55%
DCM	0°C à T ^{amb}	24h	PBu ₃	69%
	0°C à T ^{amb}	18h	PPh ₃	58%
Ethere	0°C à T ^{amb}	48h	PBu ₃	62%
	0°C à T ^{amb}	48h	PPh ₃	60%
DMF	0°C à T ^{amb}	16h	PBu ₃	48%
	0°C à T ^{amb}	12h	PPh ₃	30%

^a Déterminé pour le produit majoritaire l'aziridinetosylate **30**.

Tout d'abord, nous avons observé la formation des mêmes produits, avec cependant des temps de réaction qui sont plus courts avec la tributylphosphine qu'avec la triphénylphosphine. De ce fait, nous avons conclu que l'encombrement stérique des groupes sur les deux phosphines n'a aucun effet sur la chimiosélectivité de la réaction dans les deux régioisomères **27a** et **27b**. L'avantage dans l'utilisation du PBU_3 est le rendement élevé en aziridinetosylate **30**. En effet, la purification est plus facile à cause de l'élimination aisée de l'oxyde OPBU_3 , alors qu'avec la PPh_3 , des traces du OPPh_3 persistent même après des précipitations de l'oxyde dans l'éther froid, suivies d'une seconde purification sur colonne qui, d'ailleurs, fait chuter le rendement.

III.1.2. Réaction de Staudinger du 3-azidopropane-1,2-diyl bis(4-méthylbenzènesulfonate) **27a**

Puisque la séparation des deux régioisomères des azidoalcools n'est pas possible par colonne, nous avons eu recours à la tosylation du deuxième hydroxyle des deux azido **27a** et **27b** en présence de TsCl et de la TEA. Cette méthode nous fournit le 3-azidopropane-1,2-diyl bis-(4-méthylbenzènesulfonate) **33a** et le 2-azidopropane-1,3-diyl bis-(4-méthylbenzènesulfonate) **33b** qui sont séparables par chromatographie sur colonne, en utilisant comme éluant le mélange dichlorométhane : MeOH 9:1.

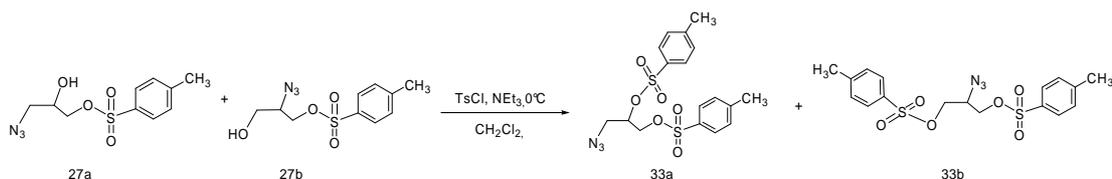


Schéma 4.28 : Tosylation du mélange des azidoalcools.

L'azidoalcool **33a** a été facilement converti en **30** par traitement avec la triphénylphosphine, via l'oxaphospholidine **35a**. Le tosylate d'azétidine **36** est formé comme produit secondaire résultant de la réaction du deuxième oxygène avec le phosphore de la PPh_3 via l'intermédiaire **34a**.

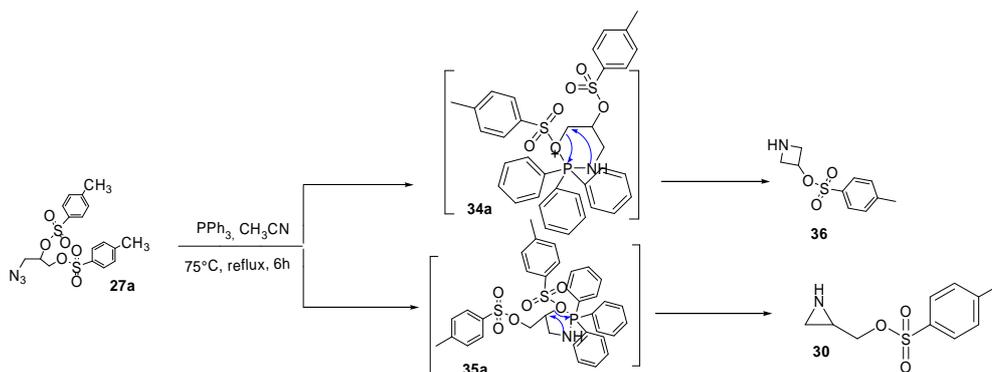


Schéma 4.29 : Réaction de Staudinger pour l'azido-ditosylate.

Nous avons aussi examiné l'effet de solvants sur cette réaction. Elle s'est produite plus rapidement dans des solvants aprotiques polaires, dont le meilleur était l'acétonitrile. Et les meilleurs rendements sont obtenus avec les processus utilisant la tributylphosphine PBu_3 . Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 4.6.

Tableau 4.6: Effets de solvants sur la réaction de Staudinger de l'azido **33a**.

Solvants	Température	Temps	Phosphines	Rendement ^a
Acétonitrile	Reflux 70°C	3h	PBu_3	82%
	Reflux 70°C	3h	PPh_3	70%
THF	Reflux 70°C	16h	PBu_3	77%
	Reflux 70°C	18h	PPh_3	71%
Toluène	Reflux 90°C	8h	PBu_3	69%
	Reflux 90°C	8.5h	PPh_3	60%
DCM	0°C à T^{am}	24h	PBu_3	72%
	0°C à T^{am}	18h	PPh_3	68%
Ether	0°C à T^{am}	48h	PBu_3	68%
	0°C à T^{am}	48h	PPh_3	61%
DMF	0°C à T^{am}	16h	PBu_3	45%
	0°C à T^{am}	12h	PPh_3	40%

^a Déterminé pour le produit majoritaire qui l'aziridinetosylate **30**.

III.1.3. Réaction de Staudinger du 3-azido-2-((méthylsulfonyl)oxy)propyl-4-méthylbenzènesulfonate) **37a**

Dans le but de séparer le mélange des régioisomères **27a** et **27b**, leur brut a subi la méthylation du groupe hydroxyle libre, ce qui a permis de séparer le 3-azido-2-

((méthylsulfonyl) oxy) propyl-4-méthylbenzènesulfonate) **37a** et le 2-azido-propane-1, 3 diyl bis (4-méthylbenzènesulfonate) **37b** par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant le mélange dichlorométhane: MeOH 9:1.

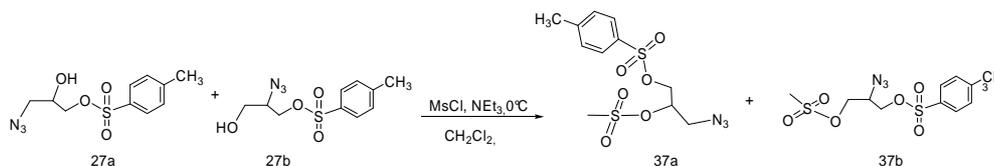


Schéma 4.30: Méthylation de l'azidosylate.

La conversion de l'azidoalcool **37a** en aziridine **30** se déroule sous reflux dans l'acétonitrile sur une période de 3h. Avec le même mécanisme vu précédemment, la réaction de l'oxygène avec le groupe mésyle est plus rapide que celle avec le groupe tosylo. On obtient ainsi le tosylate d'aziridine **30** comme produit majoritaire via l'intermédiaire **39a**. La formation du produit mineur **40** provient de la réactivité de l'oxygène du tosylate avec le PPh₃ via l'intermédiaire **38a**.

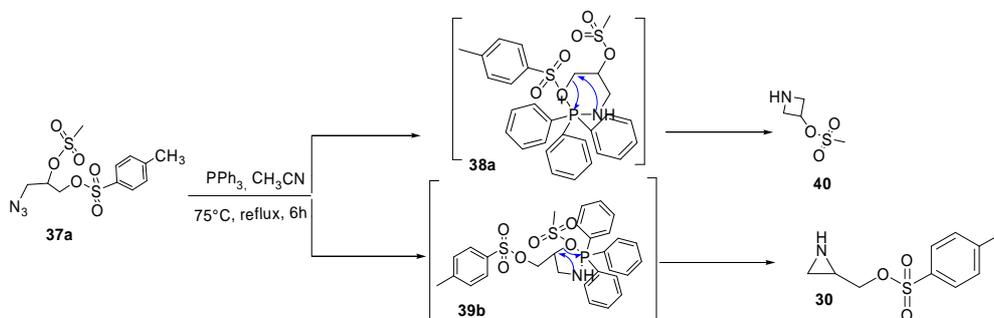


Schéma 4.31 : Réaction de Staudinger pour l'azidomésyltosylate.

Nous avons également étudié la réaction de l'azido **37a** avec la tributylphosphine afin de vérifier s'il y avait une préférence entre les deux oxygènes de l'azido à réagir avec la phosphine. Aucune préférence n'a été observée dans les produits. Concernant, selon les conditions opératoires, nous avons noté que la réaction se déroulait plus vite avec la tributylphosphine qu'avec la triphénylphosphine.

Tableau 4.7: Effets de solvants sur la réaction de Staudinger de l'azido **37a**.

Solvants	Température	Temps	Phosphines	Rendement ^a
Acétonitrile	Reflux 70°C	3h	PBu ₃	78%
	Reflux 70°C	3h	PPh ₃	71%
THF	Reflux 70°C	16h	PBu ₃	76%
	Reflux 70°C	18h	PPh ₃	74%
Toluène	Reflux 90°C	8h	PBu ₃	66%
	Reflux 90°C	8h	PPh ₃	61%
DCM	0°C à T ^{amb}	24h	PBu ₃	70%
	0°C à T ^{amb}	18h	PPh ₃	65%
Ether	0°C à T ^{amb}	48h	PBu ₃	65%
	0°C à T ^{amb}	48h	PPh ₃	62%
DMF	0°C à T ^{amb}	16h	PBu ₃	41%
	0°C à T ^{amb}	12h	PPh ₃	39%

^a Déterminé pour le produit majoritaire, l'aziridinetosylate **30**.

III.2. Synthèse des tosylates d'aziridines peptidomimétiques

Afin de contourner le problème de l'utilisation des azides, comme nous l'avons présenté lors de la première méthode de synthèse des *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines, nous illustrons ici une autre méthode de synthèse des aziridines, qui se distingue de la première, par deux méthodes de couplages. Dans la voie (a), on trouve le couplage peptidique entre la fonction carboxylique des différents dérivés acides et la fonction amine du tosylate d'aziridine, générant ainsi des aziridines avec la fonction hydroxyle protégée sous forme d'éther sulfonate. Quant à la voie (b), le couplage se déroule via le chlorure formé in situ à partir de l'acide en réaction avec l'amine du tosylate d'aziridine.

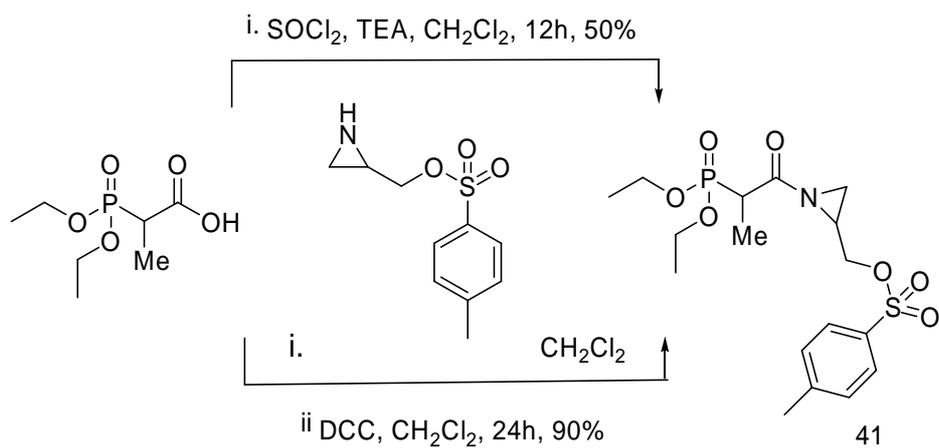


Schéma 4.32 : Synthèse du diéthylphosphonopropionyl-2-tosylméthylaziridine.

En appliquant cette même méthode aux aminoacides protégés, on a accès aux aziridines peptidomimétiques avec la fonction hydroxyle protégée sous forme d'éther sulfonate.

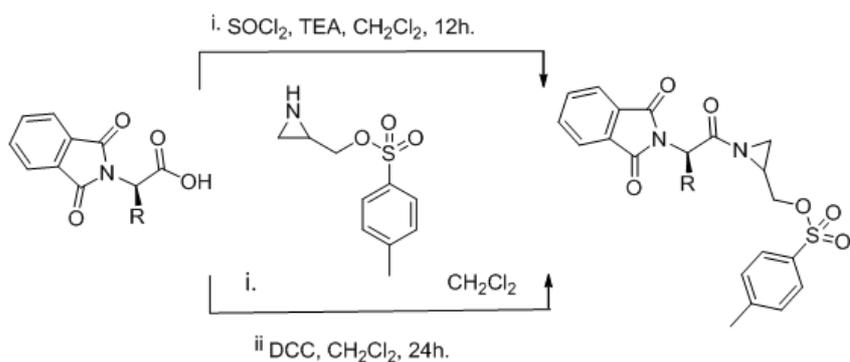
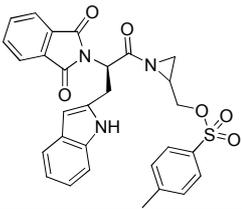
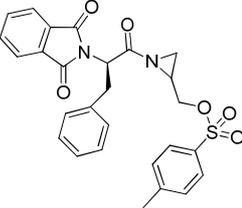
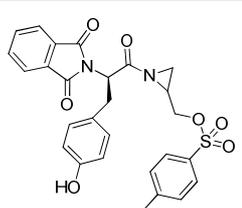
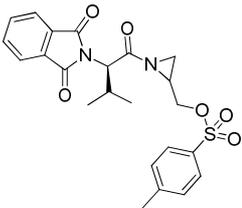
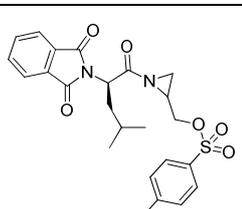


Schéma 4.33: Synthèse des tosylates d'aziridines peptidomimétiques.

Tableau 4.8 : Les N- Ft-amino-aziridine-2- tosylate synthétisées.

Entrée	Aziridinylpeptides	structures	Résultats
42	N-phtalimidotryptophyl-aziridine -2-tosylate		(a) 86% (b) 51% t = 96h
43	N-phtalimido phénylalanyl-aziridine -2-tosylate		(a) 94.8% (b) 52% t = 48h
44	N-phtalimidotyrosyl-aziridine -2-tosylate		(a) 94.8% (b) 52% t = 48h
45	N-phtalimidovanyl-aziridine -2-tosylate		(a) 84% (b) 51% t = 24h
46	N-phtalimidoleucyl-aziridine -2-tosylate		(a) 82.35% (b) 55% t = 48h

Dans le but de générer d'autres analogues, le couplage de l'acide gallique avec le tosylate d'aziridine donne la nouvelle aziridine qui porte un motif phénolique. La réaction se déroule à température ambiante dans le THF, et le rendement est assez élevé (90%).

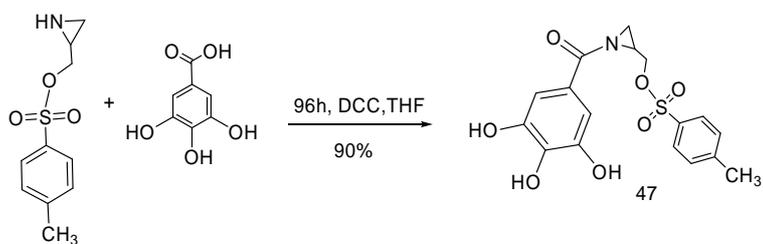


Schéma 4.34: Synthèse gallyltosylate d'aziridine.

Afin de générer un autre dérivé phénolique, nous avons réalisé le couplage entre la *N*- phtalimido phénylalanyl- hydroxyméthylaziridine et l'acide gallique sous les mêmes conditions précédentes.

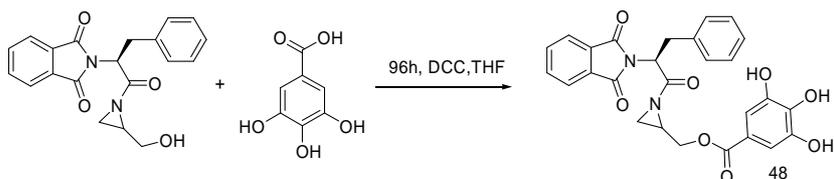


Schéma 4.35: Synthèse d'aziridine.

IV. Stratégie de synthèse des *N*-acyl-2-iodométhylaziridines

Dans une autre approche, le groupe tosylate est substitué par l'iode et cette réaction se déroule dans l'acétone à température ambiante et dans l'obscurité. On obtient ainsi une nouvelle classe d'aziridines 2-iodées, qui seront évaluées par la suite sur le plan de l'activité biologique.

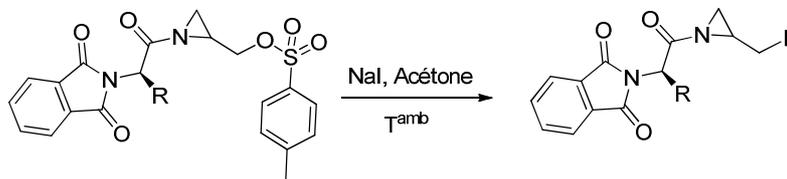
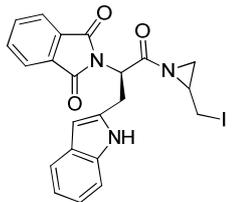
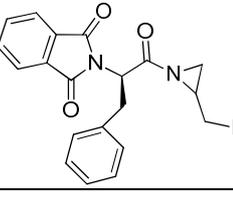
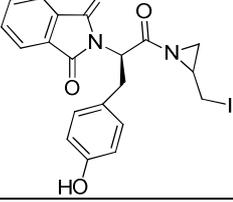
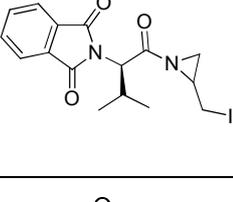
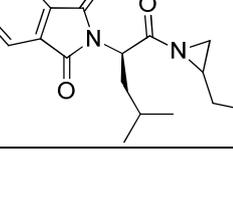


Schéma 4.36: Synthèse des aziridines 2-iodées.

Tableau 4.9: Les *N*- Ft-amino-aziridine-2- iodo synthétisées. .

Entrée	Aziridinylpeptides	structures	Résultats
49	N-phtalimidotryptophyl-aziridine -2-iodo		Rdt= 58% t = 96h
50	N-phtalimidophénylalanyl-Aziridine -2-iodo		Rdt= 70% t = 48h
51	N-phtalimidotyrosyl-aziridine -2-iodo		Rdt= 66% t = 48h
52	N-phtalimidovanyl-aziridine -2-iodo		Rdt= 78% t = 24h
53	N-phtalimidoleucyl-aziridine -2-iodo		Rdt= 72% t = 48h

Nous avons envisagé aussi la synthèse des aziridines 2-iodées selon la même méthode suivie pour l'obtention de l'aziridine phosphonate, en substituant le tosyle par l'iode dans l'acétone à température ambiante, et dans l'obscurité.

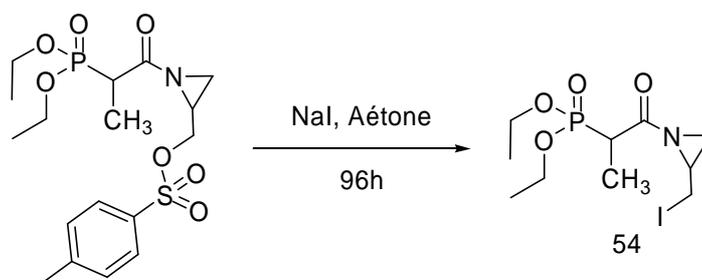


Schéma 4.37: Synthèse de l'iodo-phosphonolaziridine.

V.Stratégie de synthèse des *N*-acyl-2-glycosylaziridines

Les monosaccharides représentent une classe importante de produits naturels et constituent avec les acides aminés des briques de construction des polymères naturels. Leurs caractéristiques structurales les conduisent à être largement utilisés dans l'architecture d'édifices moléculaires naturels. En effet, leur structure cyclique leur garantit une certaine rigidité. La présence de multiples fonctions hydroxyle correspond à autant de positions de fonctionnalisation. Leur chiralité procure différentes orientations aux fonctions hydroxyle et donc aux substances liées à ces fonctions. Ces trois avantages majeurs permettent aux motifs saccharidiques d'être utilisés en tant que plateformes pour la synthèse de composés susceptibles de présenter une activité biologique²⁷⁸.

Intéressés par ces multiples propriétés, et du fait que très peu sont les exemples cités dans la littérature sur les dérivés aziridines-sucres²⁷⁹, nous avons développé une méthodologie très simple pour avoir accès aux aziridines à motif glucosidique. En premier lieu, la phosphonoaziridine 2-iodée a été traitée dans le MeOH par la glucosamine en présence de triéthylamine (TEA). La réaction a été suivie par CCM jusqu'à la disparition des deux produits de départ, puis nous avons terminé par une purification sur colonne.

²⁷⁸ L.Kroger, D.Henkensmeier, A.Schafer, J.Thiem, *Bio.Med. Chem.Lett.*, **2004**, 14 73.

²⁷⁹(a) M.J.Robins, S.D.Hawrelak, T.Kanai, J.M.Siefert, R.Mengel, *J.Org.Chem.*, **1979**, 4, 1317; (b) V.D. Bussolo, M.R.Romano, L.Favero, M.Pineschi, P.Crotti, *J.Org.Chem.*, **2006**, 71, 1696.

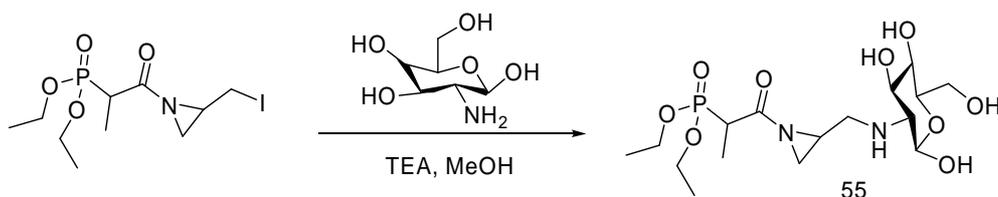


Schéma 4.38: Synthèse de la 2-glycosyl- N-acyl-phosphonoaziridine.

En deuxième lieu, nous avons soumis les aziridines 2-iodées au même processus de substitution de l'iode par la glucosamine, pour obtenir ainsi une nouvelle série de 2-glycosylaziridines peptidomimétiques.

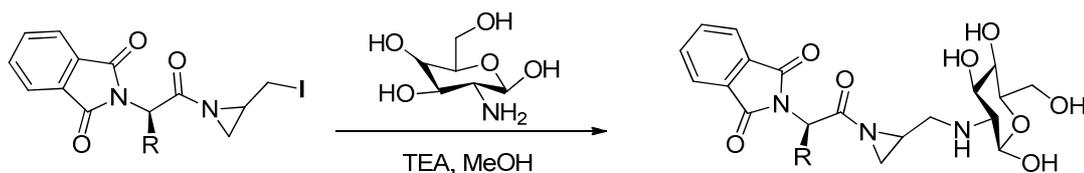
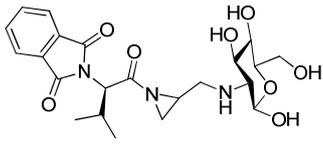
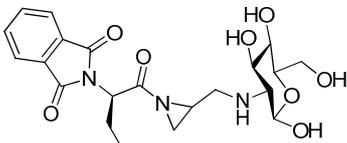


Schéma 4.39: Synthèse de 2-glycosyl- N-acylaziridines peptidomimétiques.

Tableau 4.10 : Les N- Ft-amino-aziridine-2- glycosyl synthétisées.

Entrée	Aziridinylpeptides	structures	Résultats
56	N-phtalimidotryptophyl-aziridine -2-glycosyl		Rdt= 38% t = 96h
57	N-phtalimidophénylalanyl-Aziridine -2-glycosyl		Rdt= 45% t = 48h
58	N-phtalimidotyrosyl-aziridine -2-glycosyl		Rdt= 41% t = 48h

59	N-phtalimidovanyl-aziridine -2-glycosyl	 <p>The structure shows a phthalimide ring system connected via its nitrogen atom to a chiral center. This chiral center is also bonded to a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is further connected to an aziridine ring. The nitrogen atom of the aziridine ring is linked to a glycosyl moiety, which is a six-membered ring with four hydroxyl groups in a specific stereochemical arrangement.</p>	Rdt= 40% t = 24h
60	N-phtalimidoleucyl-aziridine -2-glycosyl	 <p>The structure is similar to the one in row 59, but the chiral center is bonded to an isopropyl group instead of a methyl group. The rest of the molecule, including the phthalimide, carbonyl, aziridine, and glycosyl moieties, remains the same.</p>	Rdt= 42% t = 48h

Conclusion partielle

D'après les résultats obtenus, l'aziridine représente un cycle très réactif même sous des conditions douces. Par conséquent, c'est une véritable gageure que de réussir à garder ce motif intact au cours de diverses transformations. En jouant sur ces données, nous avons pu réaliser notre objectif selon plusieurs voies suivies lors de nos synthèses.

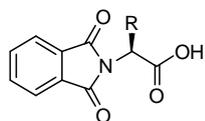
Nous pouvons dire que l'exploration de la réaction d'aziridination nous a beaucoup servi dans ce travail. Non seulement elle constitue une approche efficace et rapide dans l'obtention de cet hétérocycle, mais ce dernier constitue un synthon pour accéder à des candidats variés pour leur évaluation sur le plan thérapeutique.

Comme nous l'avons signalé dans ce chapitre, ce travail a été mis au point grâce aux résultats encourageants des tests biologiques sur l'activité antitumorale des *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines, synthétisées au sein d'équipe. Ceci a constitué un tremplin pour pouvoir synthétiser une série d'aziridines de structures nouvelles. Cette dernière série englobe des motifs phosphonates, acides aminés, biophénol, glucose et iode. Cette diversité sera étudiée sur le plan de l'activité antibactérienne vis-à-vis différentes souches bactériennes, comme il sera discuté dans la partie consacrée aux tests biologiques.

X. Synthèse d'autres aziridines

X.1. Protection des acides aminés par le groupe phthaloyle (Ft)

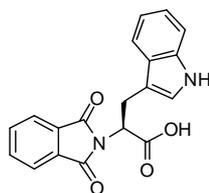
X.1.1. Procédé général



Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit l'acide aminé (1eq), l'anhydride phtalique (1eq) dans l'acide acétique glacial (50ml), et on porte à reflux pendant 2h jusqu'à dissolution complète des réactifs.

Ensuite, on laisse refroidir le mélange et le solide cristallisé est filtré sous vide en faisant des lavages à l'eau froide. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange eau-éthanol.

X.1.2. N-phthalimido-L-tryptophane (1a)

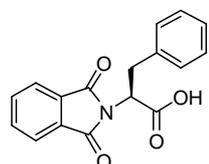


Formule brute: $C_{19}H_{14}N_2O_4$, **MM** = $334,33g.mol^{-1}$; **Rendement:** 75%; solide blanc; **fusion** : $179\text{ }^{\circ}C$ (recristallisation : eau-éthanol 4:1).

I.R (cm^{-1}): 3500-2500(O-H de l'acide), 1780(C=O phthalimido), 1730(C=O carboxyle), 1669-1580(NH de l'amine), 720(aromatique);

RMN 1H : (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 1,5(s, 1H, NH) 3,02(d, J = 7Hz, 2H, CH_2), 4,3(t, J = 7Hz, 1H, CH), 7,01(m, 1H, =CH), 7,39(m, 4H, Ph), 7,79(m, 4H, Ft), 10,72(s, large, 1H, CO_2H); **MN ^{13}C :** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 26,2, 55,4, 111,9, 113,2, 118,5, 121,2, 122,9, 128, 132,5, 166,5, 175,9.

X.1.3. N-phthalimido-L-phénylalanine (1b)

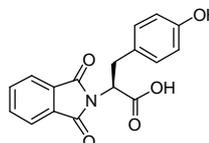


Formule brute: $C_{17}H_{13}NO_4$, **MM** = $295,29g.mol^{-1}$; **Rendement:** 94%; solide blanc; **fusion** : $183\text{ }^{\circ}C$ (recristallisation : eau-éthanol 1:4). **I.R**

(cm^{-1}): 3269,43(O-H), 1771,5(C=O phthaloyl), 1748,50(C=O) 1102,05(C-O); **RMN 1H :** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 3, 6(d, J = 7,5,

2H, CH_2), 5, 24 (t, J = 7,5, 1H, CH), 7,25(m, 5H, Ph), 7, 79(m, 4H, Ft), 9,71(s, 1H, CO_2H); **RMN ^{13}C :** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 32,8, 50,6, 111,5, 126, 128,3, 132, 133, 166,2, 174,3.

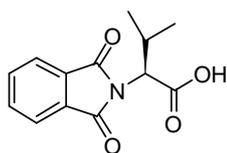
X.1.4. N-phthalimido-L-tyrosine (1c)



Formule brute: $C_{17}H_{13}NO_5$, **MM** = $311,29g.mol^{-1}$; **Rendement:** 94%; solide blanc; **fusion** : $162\text{ }^{\circ}C$ (recristallisation : eau-éthanol 1:4)

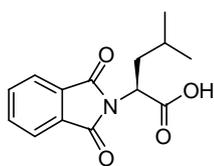
IR (cm⁻¹): 3269,43 (O–H), 1781,55(C=O phtalimido), 1748,50(C=O) 1102,05 (C–O); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) **δ (ppm)** 3,21(dd, *J* = 8,5Hz, *J* = 4,1Hz, 1H, NCH-CH₂), 3,46(dd, *J* = 8,5Hz, *J* = 4,1Hz, 1H, NCH-CH₂), 4,80(m, 1H, NCH), 5,30(s, 1H, OH), 6,65(d, *J* = 6,5Hz, 2H, Tyr), 7,08(d, *J* = 6,5Hz, 2H, Tyr), 7,80-7,84 (m, 4H, Ft); **RMN ¹³C:** (CDCl₃,75 MHz) **δ (ppm)** 33,48, 60,86, 112,75, 126,19, 120,64,127,18, 128,17, 152,65, 171,69.

X.1.5. N-phtalimido-L-valine (1d)



Formule brute: C₁₃H₁₃NO₄, **MM** = 247,25g.mol⁻¹; **Rendement:** 80%; solide blanc; **fusion** : 116 °C (recristallisation : eau-éthanol 3:1). **IR (cm⁻¹):** 3000-2400 (O-H de l'acide), 1780 (C=O phtalimido), 1700 (C=O carboxyle); **RMN ¹H:** (Ace-d₆, 300 MHz) **δ (ppm)** 0,98(d, *J* = 6Hz, 3H, CH₃), 1,21(d, *J* = 6Hz, 3H, CH₃), 2,82(m, 1H, CH), 4,66(d, *J* = 8Hz, 1H, CH), 7,99(m, 4H, Ft), 10,62(s, 1H, CO₂H); **RMN ¹³C:** (CDCl₃,75 MHz) **δ (ppm)** 18, 27,5, 62,2, 127, 133, 167, 173,5.

X.1.6. N-phtalimido-L-leucine (1e)

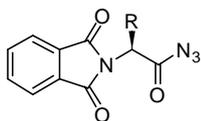


Formule brute: C₁₄H₁₅NO₄, **MM** = 261,27g.mol⁻¹; **Rendement:** 75%; solide blanc; **fusion** : 124 °C (recristallisation : eau-éthanol 1:1). **IR (cm⁻¹)** : 3500-2500(O-H de l'acide), 1780(C=O phtalimido), 1730(C=O carboxyle), 720(aromatique). **RMN ¹H:** (Ace-d₆, 300 MHz) **δ (ppm)** 0,98(d, *J* = 6Hz, 3H, CH₃), 1,21(d, *J* = 6Hz, 3H, CH₃), 2,82(m, 1H, CH), 4,66(d, *J* = 8Hz, 1H, CH), 7,99(m, 4H, Ft), 10,62(s, 1H, CO₂H); **RMN ¹³C:** (CDCl₃,75 MHz) **δ (ppm)** 21, 22,5, 36, 55, 128, 132, 167,5, 175,2.

X.2. Synthèse des N-acylazides

X.2.1. Procédé général

X.2.2. Synthèse à partir d'un chlorure d'acyle (procédé A)



Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant et sous courant d'azote, le chlorure de thionyle ou d'oxalyle (0,074 mol) est ajouté à une suspension d'acide aminé (0,015 mol) dans le toluène. Le mélange est porté à reflux pendant 2h30; le toluène et l'excès de chlorure de thionyle ou d'oxalyle sont évaporés à l'aide d'un dispositif de distillation relié directement au ballon réactionnel. Le résidu obtenu est refroidi à 0°C pour lui additionner du NaN₃ (0,0165 mol) et le DMF anhydre (20ml). On laisse le mélange agiter à 40°C pendant une nuit. Le lendemain, on ajoute de l'eau (50 ml) au mélange refroidi puis, on extrait avec le dichlorométhane (3x40ml), puis on lave successivement les extraits organiques réunis avec une solution à 5% d'HCl (3x25ml) et de l'eau saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur CaSO₄ et le solvant est chassé sous vide.

X.2.3. Synthèse par la méthode de Palomo (procédé B)²⁸⁰

Etape 1 : préparation du réactif de PALOMO

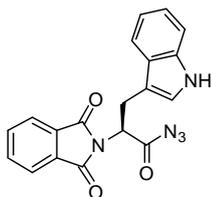
Ce premier réactif est préparé *in situ* dans une ampoule à décanter de 50 ml à partir d'un mélange de benzène sec (15 ml), DMF (0,03 mol), et de SOCl₂ (0,033 mol), le tout sous la hotte. Les différents réactifs sont additionnés dans l'ordre indiqué ci-dessus. Après 5 min, deux phases se séparent et le réactif d'activation du carboxyle se trouve dans la phase inférieure.

Etape 2 :

L'acylazide est préparé en additionnant le réactif obtenu ci-dessus à une suspension contenant l'acide aminé *N*-protégé (0,03 mol), l'azoture de sodium (0,06 mol), le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) (0,003 mol) et la pyridine (0,06 mol) dans le dichlorométhane sec. On laisse agiter toute une nuit à température ambiante. On ajoute de l'eau (50 ml) au mélange refroidi, puis on lave la phase organique successivement avec une solution à 5% d'HCl (3x25ml) et de l'eau saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur CaSO₄ et le solvant chassé sous vide.

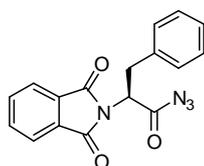
²⁸⁰ W. Medjahed, A. Tabet Zatl, J. Kajima Mulengi, F. Z. Baba Ahmed and H. Merzouk, *Tetrahedron.Lett*, **2004**, 45, 1211.

X.2.4. *N*-acylazide de *N*-phtalimido-*L*-tryptyle (2a)



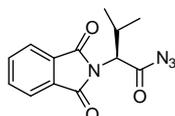
Formule brute: $C_{19}H_{13}N_5O_3$, **MM** = $359,10g.mol^{-1}$;
Rendement: 45% procédé B; solide blanc; **fusion** : $90\text{ }^{\circ}C$
(recristallisation : eau-éthanol 1:2). **I.R** (cm^{-1}): 2360(N_3), 1772(C=O phtalimido), 1717(C=O acyle); **RMN** 1H : ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 2,85(dd, $J = 3,2$, $J = 5,7$, 1H, CHCH $_2$), 3,11(dd, $J = 4,1$, $J = 5,7$, 1H, CHCH $_2$), 4,62(t, $J = 5,7$, 1H, CHCH $_2$), 7,39(m, 4H, Ph), 7,52-8,22(m, 4H $_{arom}$ Ft); **RMN** ^{13}C : ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 27,5, 51, 111,2, 112,6, 118,4, 122,5, 128, 133, 136, 168, 200,1.

X.2.5. *N*-acylazide de *N*-phtalimido-*L*-phénylalanyle (2b)



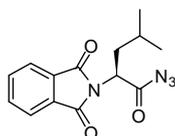
Formule brute: $C_{17}H_{12}N_4O_3$, **MM** = $320,30g.mol^{-1}$; **Rendement:**
procédé A: 45%, procédé B: 95%; solide blanc; **fusion** : $70\text{ }^{\circ}C$
(recristallisation : eau-éthanol 1:1); **I.R** (cm^{-1}) : 2145,54(N_3),
1776(C=O phtalimido), 1718 (C=O acyle); **RMN** 1H : ($CDCl_3$, 300
MHz) δ (ppm) 3,66(d, $J = 8Hz$, 2H, CH $_2$), 5,14(t, $J = 8Hz$, 1H, CH), 7,20(m, 5H, Ph),
7,75(m, 4H, Ft); **RMN** ^{13}C : ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 33,2, 54, 126, 127, 128, 133, 168,
200.

X.2.6. *N*-acylazide de *N*-phtalimido-*L*-valinyle (2c)



Formule brute: $C_{13}H_{12}N_4O_3$, **MM** = $272,26g.mol^{-1}$; **Rendement:** 86%
procédé B; produit pâteux; **I.R** (cm^{-1}) : 2360,44 (N_3), 1778(C=O
phtalimido), 1716(C=O acyle); **RMN** 1H : ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm)
0,94(d, $J = 6Hz$, 3H, CH $_3$), 1,17(d, $J = 6Hz$, 3H, CH $_3$), 2,85(m, 1H, CH), 4,58(d, $J = 4Hz$,
1H, CH), 7,85(m, 4H, Ft); **RMN** ^{13}C : ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 20, 33,2, 69,2, 127, 133,
169, 200,3.

X.2.7. *N*-acylazide de *N*-phtalimido-*L*-leucyle (2d)

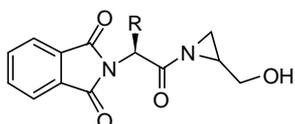


Formule brute: $C_{14}H_{14}N_4O_3$, **MM** = $286,29g.mol^{-1}$; **Rendement:** 82%
procédé B; produit pâteux; **I.R** (cm^{-1}) : 2360(N_3), 1779(C=O phtalimido),

1717(C=O acyle); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) **δ (ppm)** 0,94(d, *J* = 6Hz 3H, CH₃), 1,19(d, *J* = 6Hz, 3H, CH₃), 2,70(m, 1H, CH), 4,55(d, *J* = 8Hz, 1H, CH), 7,99(m, 4H, Ft); **RMN ¹³C:** (CDCl₃, 75 MHz) **δ (ppm)** 29, 35,4, 40, 60, 128, 133, 167,5, 200,6.

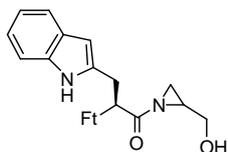
X.3. Synthèse des *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines

X.3.1. Procédé général⁴⁵⁰



Dans un ballon sec et sous courant d'azote, le *N*-acylaziride (0,025mol) est placé en solution dans le dichlorométhane sec (100ml). La solution est refroidie à 0C°, puis la triphénylphosphine (0,025mol) est ajoutée par petites fractions. On laisse la température remonter au niveau ambiant et on agite pendant 2h. Dans un autre ballon et sous atmosphère inerte, on introduit l'hydrure de sodium à 50% (0,027mol), en suspension dans l'éther anhydre (50ml); on agite pendant 45 min à froid, puis on ajoute goutte à goutte du glycidol (0,025mol) et on laisse agiter pendant 30min. On transvase, sous courant d'azote, le contenu du deuxième ballon dans une ampoule à addition et on l'ajoute goutte à goutte au mélange réactionnel précédent, en maintenant la température à 0C° pendant toute l'addition. Ensuite l'ensemble est chauffé à reflux pendant 90 min, puis on refroidit. On ajoute au mélange une solution de chlorure d'ammonium à 10%, puis on extrait avec du dichlorométhane (3x25ml). Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaSO₄. On évapore le solvant et on redissout le mélange dans l'éther anhydre et froid, l'oxyde de triphénylphosphine précipite et il est éliminé par filtration. On recommence l'opération trois à six fois pour éliminer le reste de l'oxyde. L'élimination de l'oxyde est contrôlée par CCM, en utilisant le mélange éther de pétrole-dichlorométhane (4:1), et l'ultime purification des *N*-acylaziridines est faite par chromatographie sur colonne en utilisant le même éluant.

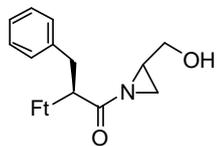
X.3.2. *N*-phtalimidotryptyl-2-hydroxyméthylaziridine (5)



Formule brute: C₂₂H₁₉N₃O₄, **MM** = 391,42g.mol⁻¹; **Rendement:** 92%; solide jaune; **fusion** : 61°C; **I.R (cm⁻¹)** : 3441(O-H), 1778(C=O phtalimido), 1723(C=O amide); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) **δ (ppm)** 1,7(s, 1H, NH), 2,8 (dd, *J* = 15Hz, *J* = 0,5Hz, 2H, CH₂-OH), 3,2(d, *J* = 7Hz, 2H, CH₂), 3,45(m, 1H, CH aziridine), 4,7(t, *J* = 7Hz, 1H, CH), 3,89(dd, *J* =

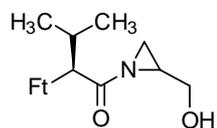
8,5Hz, $J = 4,9\text{Hz}$, 2H, CH_2 aziridine), 7,01(m, 1H, =CH), 7,39(m, 4H, Ph), 7,79(m, 4H, Ft);
RMN ^{13}C : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 29,4, 29,57, 52,08, 52,5, 128, 137.

X.3.3. *N*-phtalimidophénylalanyl-2-hydroxyméthylaziridine (6)



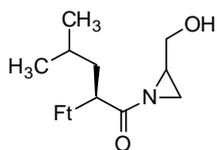
Formule brute: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, **MM** = 352,20g.mol $^{-1}$; **Rendement**: 95%; cristaux blanches; **fusion** : 51 °C; **I.R (cm $^{-1}$)** : 3457 (O-H), 1781 (C=O phtalimido), 1711 (C=O), 741 (aromatique); **RMN ^1H** : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 2,9 (dd, 2H, $J = 15\text{Hz}$, $J = 0,5\text{Hz}$, 2H, CH_2 -OH), 3,57 (m, 1H, CH aziridine), 3,8(d, $J = 7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3,9(dd, $J = 8,5\text{Hz}$, $J = 4,9\text{Hz}$, 2H, CH_2 aziridine), 5,1(t, $J = 7\text{Hz}$, 1H, CH), 7,1(m, 5H, Ph), 7,4(m, 4H, Ft); **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 30,5, 32,2, 36,1, 50,8, 65,2, 126, 127, 128, 131, 133, 1667, 174,2.

X.3.4. *N*-phtalimidovalinyl-2-hydroxyméthylaziridine (7)



Formule brute: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$, **MM** = 303,76 g.mol $^{-1}$; **Rendement**: 52%; cristaux blanches; **fusion** : 52 °C; **I.R (cm $^{-1}$)**: 3383 (O-H), 1772 (C=O phtalimido), 1713 (C=O amide); **RMN ^1H** : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 0,8 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,1(d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H, CH_3) 1,2(dd, $J = 10\text{Hz}$, $J = 6,35\text{Hz}$, 2H, CH_2 aziridine) 2(m, 1H, CH(Me) $_2$), 2,4(m, 1H, CH aziridine), 3,57(d, $J = 17\text{Hz}$, 1H, CH), 3,65(dd, $J = 6,35\text{Hz}$, $J = 4,6\text{Hz}$, 2H, CH_2 -OH), 7,2 (m, 4H, Ft); **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 18,2, 27,4, 29,1, 32, 55,3, 67,5, 128, 132, 169,3, 175.

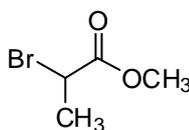
X.3.5. *N*-phtalimidoleucyl-2-hydroxyméthylaziridine (8)



Formule brute: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, **MM** = 317,87g.mol $^{-1}$; **Rendement**: 50%; produit pâteux; **I.R (cm $^{-1}$)**: 3446 (O-H), 1778 (C=O phtalimido), 1716 (C=O); **RMN ^1H** : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 0,8(d, $J = 4,4\text{Hz}$, 6H, 2Me), 1,15(m, 2H, CH_2 aziridine), 2,3(dt, $J = 4,7\text{Hz}$, $J = 14\text{Hz}$, 2H, CH- CH_2 -CHMe $_2$), 2,5(m, 1H, CH aziridine), 3,0(m, 2H, CH_2 -OH), 3,5(m, 1H, CHMe $_2$), 4,9(t, $J = 11,5\text{Hz}$, 1H, Ft-CH-CO), 7,2(m, 4H, Ft); **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 16, 27, 29,56, 38, 52,09, 52,5, 122, 130, 137, 168, 179.

X.4. Synthèse des *N*-acylphosphonoaziridines

X.4.1. 2-bromopropionate de méthyle (9)



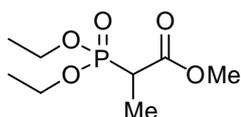
Avant la synthèse du 2-bromopropionate de méthyle, le chlorure de thionyle est préalablement distillé à pression atmosphérique, sous courant d'azote en protégeant le montage de l'humidité atmosphérique.

Procédé A : A l'acide 2-bromopropionique (130,73mmol) placé dans un bicol de 250ml sous courant d'azote, et muni d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant à reflux surmonté d'une garde de chlorure de calcium, est ajouté sous agitation magnétique à température ambiante le chlorure de thionyle fraîchement distillé (196,05mmol). En fin d'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux durant 2h, à 150°C. Une fois refroidi, on lui ajoute du méthanol (261,14mmol) goutte à goutte sous agitation magnétique, en prenant soin de ne pas laisser s'emballer la réaction exothermique qui a lieu dans le ballon. On évapore l'excès de méthanol et de chlorure de thionyle; on transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décanter, et on y ajoute le dichlorométhane (50ml). La phase organique est lavée successivement avec une solution de bicarbonate de sodium à 5% (20ml), puis une solution saturée de chlorure de sodium (20ml), et enfin elle est séchée sur sulfate de calcium. Ensuite on filtre, évapore sous vide, et le résidu est enfin distillé sous pression réduite à la trompe à eau.

Procédé B : Après avoir introduit le MeOH anhydre (200ml) dans un ballon de 250 ml, on y ajoute l'acide 2-bromopropionique (65,36mmol) à température ambiante sous agitation magnétique. On laisse barboter l'azote dans le milieu réactionnel et on obture le ballon avec un bouchon à jupe. A l'aide d'une seringue, on ajoute le chlorure de thionyle (9,59mmol). Cette réaction dure 24h à température ambiante. Après ce temps, on ajoute le dichlorométhane (50ml), puis on transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée successivement avec une solution de bicarbonate de sodium à 5% (30ml), puis une solution saturée de chlorure de sodium (30ml); elle est ensuite séchée sur sulfate de calcium, filtrée, évaporée sous vide, et le résidu est enfin distillé.

Formule brute: C₄H₇BrO₂, **MM** = 167g.mol⁻¹; **Rendement:** 80% procédé A, 35% procédé B; Produit extrêmement lacrymogène, incolore, Odeur suffocante; **Température d'ébullition:** 50°C sous 12mmHg; t_R = 7,22 mn CPG sur une colonne DB 35; **I.R (cm⁻¹) :** 1743,95 (C=O), 1160,03(C-O), 673,81(C-Br); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 1,95(d, J = 6,5Hz, 3H, CH₃CH), 3,69(s, 3H, OCH₃), 4,49(s, 2H, BrCH₂CO); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 23,90, 50,87, 160,02, 190,90.

X.4.2. Diéthylphosphonopropionate de méthyle (10)



Avant la synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle, le triéthylphosphite est distillé à pression atmosphérique sur sodium, sous conditions anhydres.

Procédé : Dans un tricol sec de 250ml balayé par un courant d'azote, on introduit le 2-bromopropionate de méthyle (35,9mmol). Le ballon est muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition contenant le triéthylphosphite fraîchement distillé (35,9mmol). On porte d'abord l'ester à 120°C avec un chauffe ballon, puis le triéthylphosphite est additionné lentement sur une durée de 35 min. Il se déclenche une réaction exothermique. En fin d'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux. Afin de trouver les meilleures conditions opératoires à la réalisation de la réaction d'Arbuzov, la manipulation a été reconduite trois fois. La première a été portée à une température de 150°C pendant 5h, après avoir au préalable chauffé ce mélange réactionnel pendant trois heures à la même température. La seconde, a duré 6h à une température située entre 140-150°C, alors que la troisième a été maintenue à 160°C pendant 6h. D'après l'analyse CPG, le procédé retenu est le troisième. En fin de réaction, on distille le mélange réactionnel sous vide.

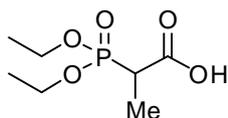
Formule brute: C₄H₁₇O₅P, **MM** = 224,19g.mol⁻¹; **Rendement:** 90,23% (essai 1), 79,13% (essai 2), 94,90% (essai 2); **CCM:** R_f =0,32 (éluant: AcOEt/CH₂Cl₂ (5:1); huile incolore; Odeur piquante; **Température d'ébullition:**140°C /12mmHg; t_R = 24,25 mn sur une colonne CPG DB 35; **I.R(cm⁻¹) :** 1740,16(C=O), 1165,95(C-O), 1024,98(P=O), 965,51(P-O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 1,29(t J = 1,5Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1,39(d, J =

7,5Hz, 3H, CH₃CH), 3,68(s, OCH₃), 4,06 (q, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H, CH₃CH), 4,11(q, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H, POCH₂CH₃); RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 3,45, 16,29, 43,98, 50,99, 62,19, 169,97 ; RMN ³¹P:(CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) -1 (³¹P).

Suivi de la réaction d'Arbuzov par CPG: paramètres d'analyse

Press unit KPA. Gaz vecteur: N ₂ Inject.Mode :Split Temperatures: injecteur: 60°C ; four: 60°C; colonne : 60°C : programamtion : de 60-200C° avec un gradient croissant de 60 à 200C°		
Column Parameters	Column Calaktor	Velocity 18 cm/sec
Type : DB-35	Set.P.Press 100	Col flow: 0,7 ml /min
Length: 35m	Set.P.Flow 3,0	Split Ratio : 32
ID: 0,25nm	Septum Purge 1,8ml/min	Split flow 23 ml /min
Film: 0,25 μm		Detector: Fid

X.4.3. L'acide diéthylphosphonopropionique (11)



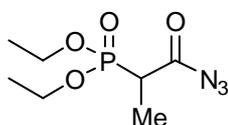
Procédé A : Dans un ballon de 250ml placé dans un bain de glace, on introduit l'ester (23,9mmol) dans un mélange THF/eau (81ml : 40ml). Sous agitation magnétique, on y ajoute une solution de LiOH 1N (24,4mmol). Après agitation de ce mélange à 0°C pendant 1h, on laisse reposer toute une nuit à température ambiante. Puis le tout est lavé à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est prélevée, et acidifiée avec une solution de HCl 1N jusqu'à obtention d'un pH=2; elle est ensuite extraite avec l'acétate d'éthyle, puis saturée avec une solution NaCl, et extraite une dernière fois. Les phases organiques combinées sont séchées sur CaSO₄, filtrées puis évaporées à sec sous vide.

Procédé B : Cette méthode est la même que la précédente (procédéA) sauf qu'elle dure trois jours.

Formule brute: C₇H₁₅O₅P, **MM** = 210,16g.mol⁻¹; **Rendement:** 81,06% procédé A, 73,60% procédé B ; **CCM:** R_f =0,30 (éluant: AcOEt/CH₂Cl₂ (5:1); liquide huileux, Odeur piquante **I.R(cm⁻¹) :** 3405,66(O-H) ; 1735,64(C=O), 1456,64(C-O), 1024,33(P=O), 973,51(P-O);

RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,28(t, $J = 1,5$ Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1,33(d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃CH), 3,68(q, $J = 1,5$ Hz, 1H, CH₃CH), 4,06(q, $J = 6,9$ Hz, 2H, POCH₂CH₃), 9,95(s, OH); **RMN ¹³C:** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 3,19, 16,29, 46,48, 176,99.

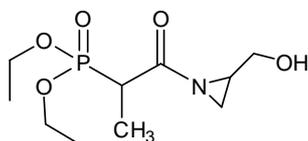
X.4.4. L'azidoacyl-diéthylphosphonopropionate (12)



Protocole identique à la méthodologie de synthèse des N-acylazide.

Formule brute: C₇H₁₄N₃O₄P, **MM** = 235,18g.mol⁻¹; **Rendement:** 73,90%; huile jaune; odeur piquante; **I.R (cm⁻¹):** 2137,62(N₃), 1712,14(C=O); 1025,29(P=O); 968,14(P-O); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,30(d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 1,39(t, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3,95 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, O=P-CH(CH₃)-CON₃), 4,10(q, $J = 6,9$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); **RMN ¹³C:** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 3,79, 16,29, 42,98, 61,77, 179,78.

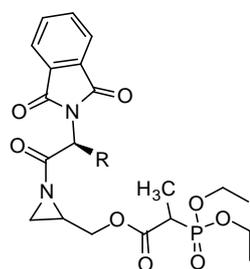
X.4.5. Diéthyl 1-(2-hydroxyméthyl)aziridin-1-yl)-1-oxopropan-2-ylphosphonate (13)



Protocole identique à celui de la synthèse des N-acyl-2-hydroxyméthylaziridines; **Formule brute:** C₁₀H₂₀NO₅P, **MM** = 265,24g.mol⁻¹; **Rendement:** 62%; **CCM:** R_f = 0,29 (éluant: Ether/CH₂Cl₂ (4:1); cristaux jaunâtre; **fusion** : 83 °C; **I.R(cm⁻¹):**

3473,52 (O-H), 1669,65(C=O), 1022,52(P=O); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,22(d, $J = 3,3$ Hz, 3H, CH₃), 1,27 (t, $J = 4,2$ Hz, 3H, CH₃CH₂OP), 1,34(d, $J = 9$ Hz, 2H, CHCH₂N), 2,99(m, CH), 3,29(dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H, CH₂OH), 3,31(dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H, CH₂OH), 3,64(s, OH), 4,11(q, $J = 3,9$ Hz, 1H, CH₃CH), 4,18(q, $J = 2,1$ Hz, 2H, POCH₂); **RMN ¹³C:** (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13,89, 14,47, 29,06, 34,87, 53,9, 62,38, 77,09, 170,63; **Analyse élémentaire:** calculé pour C₁₀H₂₀NO₅P: C 45.28%, H 7.60% N 5.28%. Trouvé: C 45.24%, H 7.59, N 5.25%.

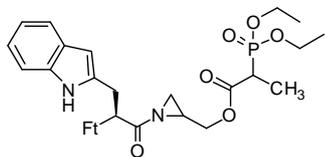
X.5.1. Procédé général



A une solution d'aziridine (1eq), et d'acide diéthylphosphonopropionique (1eq) dans le THF, placé dans un bicol de 250ml, est ajouté sous agitation magnétique à 0°C, le

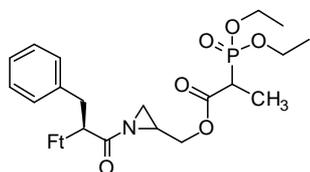
dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1eq). Le mélange est agité pendant 96h, à 0°C. Au bout de ce temps, la dicyclohexylurée (DCU) qui se dépose est filtrée et lavée avec du THF froid. La phase organique ainsi obtenue est séchée sur le sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide.

X.5.2. N-Ft-tryptyl-2-phosphonylaziridine (14)



t = 48h; **Formule brute:** C₂₉H₃₂N₃O₈P, **MM**=581,55g.mol⁻¹;
Rendement: 68% ; **CCM:** R_f = 0,35(CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); solide jaune; **fusion** : 95 °C; **IR (cm⁻¹)** : 1773,85(C=O Ft), 1716,45(C=O ester), 1665,92(C=O aziridine), 1370,19(S=O), 1113,52 (C–O), 1095,46(P=O), 966,51(P–O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 1,27(d, J = 3,6Hz, 3H, 1CH₃), 1,29(t, J = 6,8Hz, 6H, 2CH₃), 2,45(dd, J = 3,2Hz, J = 6,8Hz, 1H, CH₂(az)), 2,70 (dd, J = 3,9Hz, J = 6,8Hz, 1H, CH₂(az)), 2,82-2,95(m, 1H, CH_(az)), 3,10(dd, J = 4,2Hz, J = 7,8Hz, 1H, CH₂(arom)), 3,32(dd, J = 3,9Hz, J = 7,8Hz, 1H, CH₂(arom)), 3,90(q, J = 3,10Hz, 1H, CHP), 4,10(q, J = 2,6Hz, 4H, 2CH₂), 4,20(dd, J = 2,1Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,45(dd, J = 2,1Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 5,20 (t, J = 4,4Hz, 1H, CH-NFt), 6,18(s, 1H, =CH-(Try)), 7,05-7,35(m, 4H, Ph_(Try)), 7,81-7,88(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 13,89, 16,3, 28,5, 29,6, 30, 44., 61,0, 62,2, 70, 99,2, 111,1, 119,8, 121,7, 123,7, 128,1, 129,7, 133, 133,3, 136,5, 168,4, 170,6, 175,7.

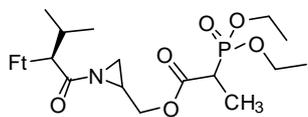
X.5.3. N-Ft-phénylalanyl-2-phosphonylaziridine (15)



t = 48h; **Formule brute:** C₂₇H₃₁N₂O₈P, **MM** = 542,20g.mol⁻¹;
Rendement: 70% ; **CCM:** R_f = 0,45(CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); huile jaune; **IR (cm⁻¹):**1774,96(C=O Ft), 1717,06(C=O ester), 1655,95(C=O aziridine), 1366,79(S=O), 1117,82(C–O), 1087,36 (P=O), 965,51(P–O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 1,27(d, J = 3,6Hz, 3H, 1CH₃), 1,29(t, J = 6,8Hz, 6H, 2CH₃), 2,67(dd, J = 3,3Hz, J = 6,9Hz, 1H, CH₂(az)), 2,72 (dd, J = 3,8Hz, J = 6,9Hz, 1H, CH₂(az)), 2,84-2,93(m, 1H, CH_(az)), 3,28(dd, J = 4,8Hz, J = 8,2Hz, 1H, CH₂(arom)), 3,56(dd, J = 4,1Hz, J = 8,2Hz, 1H, CH₂(arom)), 3,90(q, J = 3,10Hz, 1H, CHP), 4,10(q, J = 2,6Hz, 4H, 2CH₂), 4,19(dd, J = 2,1Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,43(dd, J = 2,3Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 5,25(t, J = 4,5Hz, 1H, CH-NFt), 7,30-7,40(m, 4H, Ph_(Phe)), 7,83-7,88(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)**

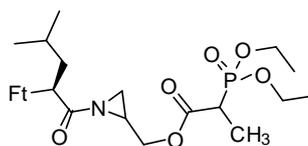
14,0, 16,5, 29,6, 30,0, 35,7, 44,5, 60,5 , 62,4 , 70,0, 123,7, 125,9, 127,7, 128,6, 133, 133,3, 134,1, 168,8 ,173,5, 174,7(C=O)_(az).

X.5.4. N-Ft-valinyl-2-phosphonylaziridine (16)



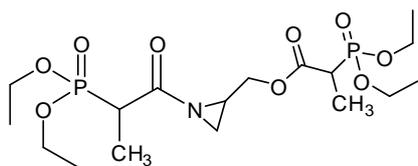
t = 18h; **Formule brute:** C₂₃H₃₁N₂O₈P, **MM** = 494,47g.mol⁻¹;
Rendement: 64% ; **CCM:** R_f = 0,58 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); produit pâteux; **LR (cm⁻¹):**1772,16(C=O Ft), 1718,06 (C=O ester), 1664,15(C=O aziridine), 1369,02(S=O), 1117,16 (C–O), 1082,32 (P=O), 965,23(P–O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 0,91 (d, J = 2,8Hz, 6H, 2CH₃_(val)), 1,27 (d, J = 3,6Hz, 3H, 1CH₃), 1,29(t, J = 6,8Hz, 6H, 2CH₃), 2,68(dd, J = 3,3Hz, J = 6,9Hz, 1H, CH₂_(az)), 2,78 (dd, J = 3,8Hz, J = 6,9Hz, 1H, CH₂_(az)), 2,87-2,99(m, 1H, CH_(az)), 3,10-3,21(m, 1H, CH_(val)), 3,95(q, J = 3,1Hz, 1H, CHP), 4,14(q, J = 2,6Hz, 4H, 2CH₂), 4,25(dd, J = 2,6Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,43(dd, J = 2,8Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,68(d, J = 4,5Hz, 1H, CH-NFt), 7,84-7,89(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 14,0, 16,5, 19,2, 28,9, 29,7, 30,8, 45,8, 62,4, 66, 71,2, 124,1, 133, 133,3, 168,4, 172,5, 173,1.

X.5.5. N-Ft-leucyl-2-phosphonylaziridine (17)



t = 24h; **Formule brute:** C₂₄H₃₃N₂O₈P, **MM** = 508,20g.mol⁻¹;
Rendement: 50% ; **CCM:** R_f = 0,59 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); huile incolore; **LR (cm⁻¹):** 1774,96(C=O Ft), 1717,06(C=O ester), 1655,95(C=O aziridine),1366,79(S=O), 1117,82(C–O), 1087,36(P=O), 965,51 (P–O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 0,93(d, J = 3,2Hz, 6H, 2CH₃_(Leu)), 1,27(d, J = 3,7Hz, 3H, 1CH₃), 1,29(t, J = 6,8Hz, 6H, 2CH₃), 1,58(m, 1H, CH_(Leu)), 2,62 (dd, J = 3,5Hz, J = 6,9Hz, 1H, CH₂_(az)), 2,81 (dd, J = 3,8Hz, J = 6,9Hz, 1H, CH₂_(az)), 2,70-280(m, 2H, CH₂_(Leu)), 2,85-2,98 (m, 1H, CH_(az)), 3,95(q, J = 3,2Hz, 1H, CHP), 4,20(q, J = 2,8Hz, 4H, 2CH₂), 4,35(dd, J = 2,6Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,50(dd, J = 2,9Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,88 (d, J = 4,8Hz, 1H, CH-NFt), 7,84-7,92(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 14,0, 16,5, 22,5, 25,0, 29,7, 30,8, 44,1, 45,5, 55, 62,4, 73,5, 124,1, 133, 133,3, 167,9, 173,5, 173,9.

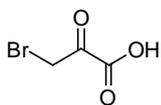
X.6. Bis-phosphonylaziridine (18)



t=24h ; **Formule brute:** $C_{17}H_{33}NO_9P_2$, **MM** = $457,39g.mol^{-1}$; **Rendement:** 50% ; **CCM:** $R_f = 0,32$ (CH_2Cl_2 /ether 6:4 (v/v)); cristaux jaunâtre; **fusion:** $102\text{ }^\circ C$; **IR** (cm^{-1}): 1729,28(C=O ester), 11702,86

(C=O aziridine), 1118,49(C-O), 1086,94(P=O), 967,13(P-O); **RMN 1H :** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1,26(d, $J = 3,9Hz$, 6H, 2 CH_3), 1,31(t, $J = 4,5Hz$, 12H, 4 CH_3), 2,55(dd, $J = 3,5Hz$, $J = 6,9Hz$, 1H, $CH_{2(az)}$), 2,68 (dd, $J = 3,8Hz$, $J = 6,9Hz$, 1H, $CH_{2(az)}$), 2,75-2,86 (m, 1H, $CH_{(az)}$), 3,91(q, $J = 3,9Hz$, 1H, CH-P), 4,10(q, $J = 4,1Hz$, 1H, CH-P), 4,23(q, $J = 3,2Hz$, 8H, 4 CH_2), 4,43(dd, $J = 3,6Hz$, $J = 15Hz$, 1H, CH_2O -ester), 4,66(dd, $J = 3,2Hz$, $J = 15Hz$, 1H, CH_2O -ester); **RMN ^{13}C :** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 13,0, 15,0, 17,4, 29,2, 32, 43,2, 45,7, 63,8, 74,8, 175,4, 178,2.

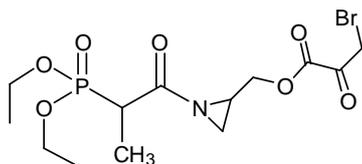
X.7. Acide 3-bromo-2-oxopropanoïque (19)



Le processus commence par l'addition le brome (1mol) (préalablement séché par lavage avec l'acide sulfurique concentré) à l'acide pyruvique (1mol) chauffé préalablement à $50^\circ C$. Le mélange résultant est séché, en le plaçant dans un dessiccateur à vide sur des pastilles NaOH pendant 24h. Le mélange est préservé dans le dessiccateur sous vide, jusqu'à disparition des fumés de HBr. Le produit est cristallisé dans le chloroforme.

Formule brute: $C_3H_3O_3Br$, **MM**= $166,9g.mol^{-1}$; **Rendement:** 71%; solide rose; **fusion** : $79\text{ }^\circ C$; **IR** (cm^{-1}) : 3520,22(O-H) 1700,18(C=O cétone), 1772,06(C=O acide), 1110,45(C-O), 678,13(C-Br); **RMN 1H :** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm); 5,8(s, 2H, CH_2), 11,8(bande large, 1H, OH); **RMN ^{13}C :** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 27, 165,5, 191,5.

X.8. 1-(2-(diéthoxyphosphoryl)propanoyl)aziridine-2-yl)méthyl 3-bromo-2-oxopropanoate (20)

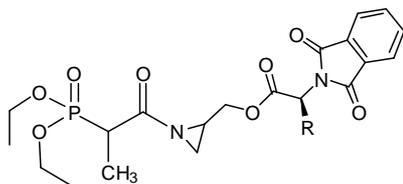


A une solution d'aziridine (1eq), et d'acide bromopyruvique (1eq) dans le CH_2Cl_2 , placée dans un bicol de 250ml, est ajouté le DCC (1eq) sous agitation magnétique à 0°C . Le mélange est agité pendant 24h à 0°C . Au bout de ce temps, la dicyclohexylurée (DCU)

est filtrée et lavée avec du CH_2Cl_2 froid. La phase organique obtenue est séchée sur le sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide. **Formule brute:** $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{PBr}$, **MM** = $414,19\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendement:** 61% ; **CCM:** $R_f = 0,41$ (AcOEt/Hexane 5:1 (v/v)); huile rose; **LR (cm^{-1}) :** 1735,54(C=O ester), 11710,01(C=O aziridine), 1700,18(C=O cétone), 1111,74 (C–O), 1081,75 (P=O), 981,41(P–O), 670,15(C–Br); **RMN ^1H : (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm);** 1,28 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,30(t, $J = 4,2\text{Hz}$, 6H, 2CH_3), 2,49(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,59 (dd, $J = 3,7\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,79-2,89 (m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 4,11(q, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H, CH-P), 4,34(q, $J = 3,5\text{Hz}$, 4H, 2CH_2), 4,56(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{O-ester}$), 4,68(dd, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{O-ester}$), 5,8 (s, 2H, CH_2); **RMN ^{13}C : (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm)** 13,0, 15,0, 25, 29,2, 32, 42,8, 61,8, 69,9 162,4, 177,2, 192,4.

X.9. Synthèse des phosphonylpeptidylaziridines

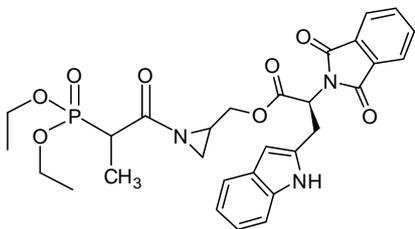
X.9.1. Procédé général



A une solution d'aziridine (1eq) dans du CH_2Cl_2 anhydre, placée dans un bicol de 250ml, est ajouté sous agitation magnétique 1équivalent d'acide aminé *N*-protégé. Ensuite, on y ajoute une solution de DCC (1eq) dans du DCM à 0°C . Le mélange est agité

pendant un temps spécifique pour chaque type d'acide aminé. Au bout de ce temps, la DCU est filtrée et lavée avec du CH_2Cl_2 froid. La phase organique résultante est séchée sur le sulfate de calcium, filtrée, et évaporée sous vide.

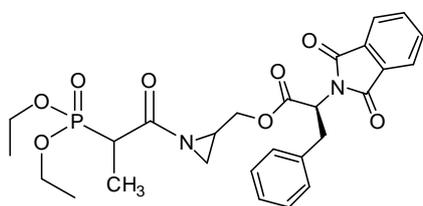
X.9.2. 2-Ft-tryptyl *N*-phosphonylaziridine (21)



$t=48\text{h}$, **Formule brute:** $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{P}$, **MM** = $581,55\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendement:** 59% ; **CCM:** $R_f = 0,36$

(AcOEt/Hexane 3:7 (v/v)); solide jaunâtre; **fusion** : 91°C; **LR (cm⁻¹)**: 3056,20 ((N-H), 1775,45(C=O Ft), 1716,85(C=O aziridine), 1180,07(C-O) 1089,08(P=O), 953,62(P-O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)**; 1,26(d, *J* = 2,9Hz, 3H, CH₃), 1,32(t, *J* = 4,6Hz, 6H, 2CH₃), 2,31(dd, *J* = 3,9Hz, *J* = 7,2Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,48(dd, *J* = 2,9Hz, *J* = 7,2Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,69-2,76 (m, 1H, CH_(az)), 3,19(dd, *J* = 4,7Hz, *J* = 7,6Hz, 1H, CH_{2(arom)}), 3,48(dd, *J* = 4,3Hz, *J* = 7,6Hz, 1H, CH_{2(arom)}), 3,90(q, *J* = 3,10Hz, 1H, CHP), 4,12(q, *J* = 2,9Hz, 4H, 2CH₂), 4,19(dd, *J* = 2,3Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,41(dd, *J* = 2,9Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,89 (t, *J* = 5,2Hz, 1H, CH-NFt), 6,19(s, 1H, =CH-(Try)), 7,25-7,36(m, 4H, Ph_(Try)), 7,81-7,88(m, 4H, Ft_(arom)), 12,56(s, 1H, NH); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 14,5, 16,3, 28,5, 29,6, 30, 44, 61, 62,2, 70,0, 99,2, 111,1, 119,4, 121,5, 124,8, 128,9, 129,7, 133,2 134,3, 137,6, 167,9, 171,6, 177,7.

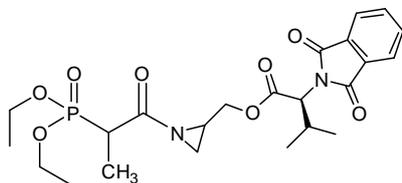
X.9.3. 2-Ft-phénylalanyl N-phosphonylaziridine (22)



t=48h, **Formule brute:** C₂₇H₃₁N₂O₈P, **MM** = 542,18g.mol⁻¹; **Rendement:** 68% ; **CCM:** R_f = 0,41 (AcOEt/Hexane 3:7 (v/v)) ; produit pâteux; **LR (cm⁻¹):** 1776,63(C=O Ft), 1742,01(C=O ester), 1717,23 (C=O aziridine), 1184,51(C-O),

1026,73(P=O), 953,80(P-O). **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 1,26(d, *J* = 3,6Hz, 3H, 1CH₃), 1,28(t, *J* = 4,2Hz, 6H, 2CH₃), 2,54(dd, *J* = 3,1Hz, *J* = 8,2Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,64 (dd, *J* = 3,8Hz, *J* = 8,2Hz, 1H, CH_{2(az)}), 2,81-2,94(m, 1H, CH_(az)), 3,32(dd, *J* = 4,4Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH_{2(arom)}), 3,66(dd, *J* = 4,1Hz, *J* = 8,2Hz, 1H, CH_{2(arom)}), 3,91(q, *J* = 3,5Hz, 1H, CH-P), 4,16(q, *J* = 2,8Hz, 4H, 2CH₂), 4,31(dd, *J* = 3,8Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,49(dd, *J* = 3,3Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,98 (t, *J* = 4,9Hz, 1H, CH-NFt), 7,35-7,43(m, 4H, Ph_(Phe)), 7,81-7,89(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 14,0, 16,5, 28,5 , 31,2, 35,8, 44,5, 61,5, 62,6 , 71,5, 124,7, 126,9, 128,7, 129,6, 135,1, 133, 134,3, 169,8, 175,5, 177,5.

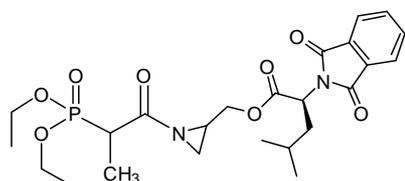
X.9.4. 2-Ft-valinyl-N-phosphonylaziridine (23)



t=24h ; **Formule brute:** C₂₃H₃₁N₂O₈P, **MM** = 494,47g.mol⁻¹; **Rendement:** 56% ; **CCM:** R_f = 0,58

(CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); produit pâteux; **I.R**(cm⁻¹): 1771,13(C=O Ft), 1735,12(C=O ester), 1725,15(C=O aziridine), 1175,22(C-O), 1028,53 (P=O), 949,90(P-O); **RMN** ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) **δ** (ppm) 0,95(d, *J* = 2,2Hz, 6H, 2CH₃(val)), 1,25 (d, *J* = 3,8Hz, 3H, 1CH₃), 1,31 (t, *J* = 6,3Hz, 6H, 2CH₃), 2,45 (dd, *J* = 3,1Hz, *J* = 6,9Hz, 1H, CH₂(az)), 2,67 (dd, *J* = 3,6Hz, *J* = 6,9Hz, 1H, CH₂(az)), 2,85-2,99(m, 1H, CH_(az)), 3,11-3,20(m, 1H, CH_(val)), 3,92(q, *J* = 3,1Hz, 1H, CH-P), 4,19(q, *J* = 2,8Hz, 4H, 2CH₂), 4,32(dd, *J* = 2,8Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,49(dd, *J* = 2,1Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 5,24 (d, *J* = 4,9Hz, 1H, CH-NFt), 7,84-7,90(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN** ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) **δ** (ppm) 14,0, 16,5, 21,2, 28,9, 29,5, 31,8, 46,8, 63,4, 66, 72,2, 124,1, 133, 134,3, 168,2, 172,8, 177,4.

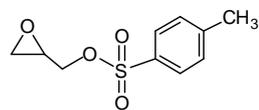
X.9.5. 2-Ft-leucyl *N*-phosphonylaziridine (24)



t=24h ; **Formule brute**: C₂₄H₃₃N₂O₈P, **MM** = 508,20 g.mol⁻¹ ; **Rendement**: 63% ; **CCM**: R_f = 0,61 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); huile jaune; **I.R** (cm⁻¹): 1773,58(C=O Ft), 1776,52(C=O ester), 1720,11 (C=O aziridine), 1171,12(C-O), 1036,55(P=O), 958,41(P-O); **RMN** ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) **δ** (ppm) 0,98(d, *J* = 3,3Hz, 6H, 2CH₃(Leu)), 1,26(d, *J* = 3,6Hz, 3H, 1CH₃), 1,28(t, *J* = 6,7Hz, 6H, 2CH₃), 1,48(m, 1H, CH_(Leu)), 2,59 (dd, *J* = 3,1Hz, *J* = 6,9Hz, 1H, CH₂(az)), 2,79(dd, *J* = 3,4Hz, *J* = 6,9Hz, 1H, CH₂(az)), 2,72-2,82(m, 2H, CH₂(Leu)), 2,85-2,98 (m, 1H, CH_(az)), 3,99(q, *J* = 3,4Hz, 1H, CH-P), 4,28(q, *J* = 3,2Hz, 4H, 2CH₂), 4,48(dd, *J* = 2,9Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,56(dd, *J* = 3,2Hz, *J* = 15Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,81(d, *J* = 4,6Hz, 1H, CH-NFt), 7,84-7,92(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN** ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) **δ** (ppm) 14,0, 17,5, 22,5, 25,0, 29,7, 31,8, 45,1, 46,5, 58, 65,4, 72,5, 124,1, 133, 134,3, 168,9, 175,4, 177,5.

X.10. Synthèse des *N*-acyl-2-tosylméthylaziridines

X.10.1. Oxirane-2-ylméthyl 4-méthylbenzènesulfonate (26)



Procédé A : A une solution de glycidol (4g, 54,05mmol) dans la pyridine sèche (20ml), placée dans un bicol de 250ml sous courant d'azote, est ajouté le chlorure de p-toluènesulfonyle (14,42g,

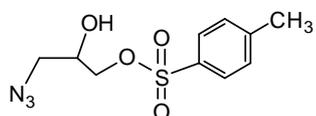
64,86mmol) sous agitation magnétique à -5°C et par petites fractions. En fin d'addition, on laisse reposer pendant 14h dans un réfrigérateur. Le mélange réactionnel est dilué avec l'éther anhydre (100 ml), puis lavé avec une solution aqueuse froide de HCl à 8%. La phase organique est lavée trois fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide.

N.B. L'ajout du chlorure de *p*-toluènesulfonyl au mélange réactionnel doit se faire strictement par petites fractions, à une température de -5°C, afin d'éviter tout emballement de la réaction.

Procédé B : A une solution de glycidol (2g, 27,02mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre et placée dans un bicol de 250ml sous courant d'azote, est ajouté la triéthylamine sèche (10,9g, 0,1081mol) sous agitation magnétique à 0°C, puis le chlorure de *p*-toluènesulfonyl (20,61g, 0,11mol) par petites fractions. Après agitation à 0°C pendant 1h, on laisse reposer toute une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec le dichlorométhane (100ml), puis lavé avec une solution aqueuse de NH₄Cl. La phase organique est lavée trois fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide.

Formule brute: C₁₀H₁₂O₄S, **MM** = 228,05 g.mol⁻¹; **Rendement:** 38,28% procédé A, 81,16% procédé B ; **CCM:** Rf = 0,32; AcOEt/cyclohexane (2:8); produit pâteux ; **I.R (cm⁻¹)** : 1366,22(S=O), 1176,69(C-O), 915,22 (S-O), 687,75-665,05 (OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)** 2,41(s, CH₃), 2,55(d, *J* = 13,8Hz, 2H, CH₂), 2,75 (m, 1H, CH), 3,89(dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 5,1 Hz, CH₂OTs), 4,2(dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 5,1 Hz, CH₂OTs), 7,3(d, *J* = 8Hz, 2H, Ts), 7,70(d, *J* = 8Hz, 2H, Ts) ; **RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm)** 21,29, 43,89, 50,66, 128,20, 130,49, 139,98, 144,39 ; **ESI-MS : m/z** mesuré à 250,8 pour [M+Na⁺], calculé à 251 pour C₁₀H₁₂O₄SNa.

X.10.2. 3-azido-2-hydroxypropyl-4-méthylbenzènesulfonate et 2-azido-3-hydroxypropyl-4-méthylbenzosulfonate (27a)

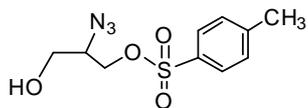


Dans un ballon de 250ml, on introduit du glycidol (2g, 8,8mmol) dans un mélange éthanol/eau (20ml:18ml). Sous

agitation magnétique, on y ajoute à température ambiante successivement, le chlorure d'ammonium (0,5g, 9,61mmol) et l'azide de sodium (0,62g, 9,62mmol). En fin d'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux durant 18h, à 70-75°C. Après refroidissement, on y ajoute une solution de NaHCO₃ à 5% (20ml), puis on évapore l'excès d'éthanol. La phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle, puis saturée avec une solution saturée de NaCl, et extraite une dernière fois. Les phases organiques combinées sont séchées sur CaSO₄, filtrées puis évaporées à sec sous vide.

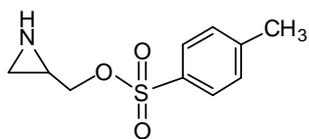
Formule brute: C₁₀H₁₃N₃O₄S; **MM** = 271,29g.mol⁻¹; **Rendement:** 85,23% **CCM:** Rf = 0.32; AcOEt/ Cyclohexane 2:8 ; huile jaune ; **I.R (cm⁻¹)** : 3387,31 (O–H), 1356,78(S=O), 1177,09 (C–O), 932,53 (S–O), 714.5-667,07 (OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)** **3a** 2,36(s, 3H, CH₃), 3,28(dd, J = 5,3Hz, J = 9,2Hz, 1H, CH₂N₃), 3,29(m, 1H, HCOH), 3,31(dd, J = 4,8Hz, J = 9,2Hz, 1H, CH₂N₃), 3,48(s, large OH), 3,94(dd, J = 5Hz, J = 10Hz, 1H, CH₂OTs), 3,96(dd, J = 5Hz, J = 10Hz, 1H, CH₂OTs), 7,30(d, J = 6,2Hz, 2H, Ts), 7,73(d, J = 6,2Hz, 2H, Ts); **RMN ¹³C: (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm)** 21,17, 53,44, 67,93, 70,41, 127,54, 129,73, 131,65, 145,18 **ESI-MS** : m/z mesuré à 293,9 pour [M+Na⁺], calculé à 294 pour C₁₀H₁₃N₃O₄SNa.

X.10.3. 2-azido-3-hydroxypropyl-4-méthylbenzosulfonate (27b)



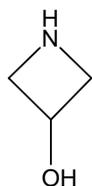
Formule brute: C₁₀H₁₃N₃O₄S; **MM** = 271,29g.mol⁻¹; **Rendement:** 85,23% **CCM:** Rf = 0.32; AcOEt/ Cyclohexane 2:8 ; huile jaune ; **I.R (cm⁻¹)**: 3387,31 (O–H),1356,78(S=O), 1177,09(C–O), 932,53(S–O), 714,5-667,07(OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)** 2,36(s, 3H, CH₃), 3,38(m, 1H, HCN₃), 3,84(dd, J = 4,7Hz, J = 9,2Hz, 1H, CH₂OH), 3,86(dd, J = 4,1Hz, J = 9,2Hz, 1H, CH₂OH), 3,48(s, large OH), 3,94(dd, J = 4,8Hz, J = 11,4Hz, 1H, CH₂OTs), 3,98(dd, J = 5,7Hz, J = 11,4Hz, 1H, CH₂OTs), 7,30(d, J = 6,2Hz, 2H, Ts), 7,73(d, J = 6,2Hz, 2H, Ts) **RMN ¹³C: (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm)** 21,17, 52,27, 69,26, 70,41, 127,54, 129,73, 131,65, 45,18; **ESI-MS** : m/z mesuré à 293,9 pour [M+Na⁺], calculé à 294 pour C₁₀H₁₃N₃O₄SNa.

X.10.4. Réaction de Staudinger des deux azides: le 3-azido-2-hydroxypropyl-4-méthylbenzènesulfonate et le 2-azido-3-hydroxypropyl-4méthylbenzosulfonate (30)

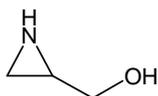


A une solution des deux azidoalcools (1,25 g, 4,99 mmol) dans l'acétonitrile MeCN (50 ml) anhydre, placé dans un bicol de 250ml sous courant d'azote, est ajouté goutte à goutte et à 0°C, sous agitation magnétique, une solution de phosphine (PPh₃ ou PBu₃) (5,06 mmol) dans du MeCN anhydre. L'addition est suivie par le contrôle du dégagement d'azote. Une fois le dégagement d'azote terminé, le mélange réactionnel est porté à reflux durant 3h à 70°C. Après refroidissement, le solvant est évaporé pour obtenir l'aziridine cible sous forme d'une huile qui est purifiée par solubilisation dans de l'éther froid. La solution est filtrée pour éliminer l'oxyde de phosphine qui précipite, et enfin purifiée par chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant CH₂Cl₂-MeOH (9:1) pour éliminer les deux sous produits formés, à savoir l'azétidin-3-ol et aziridin-2-ylméthanol.

Formule brute: C₁₀H₁₃NO₃S; **MM** = 227,28g.mol⁻¹; **Rendement:** 85,23% **CCM:** Rf = 0,94 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); huile jaune; **LR (cm⁻¹)** : 3362,53(N-H), 1363,15(S=O), 1119,20(C-O), 931,10(S-O), 722,28-696,32(OTs); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 500 MHz) **δ (ppm)** 1,24(s, NH), 1,36(dd, J = 4,8Hz, J = 11,8Hz, 1H, CH₂), 1,79-1,83 (m, CH), 1,82(dd, J = 4,9Hz, J = 11,8Hz, 1H, CH₂), 2,35(s, CH₃), 3,26(dd, J = 5,2Hz, J = 9,2Hz, 1H, CH₂OTs), 3,48(dd, J = 5,8Hz, J = 9,2Hz, 1H, CH₂OTs), 7,67(d, J = 6,2Hz, 2H, Ts), 7,48(d, J = 6,2Hz, 2H, Ts); **RMN ¹³C:** (CDCl₃, 126 MHz) **δ (ppm)** 21,29, 22,68, 29,79, 76,28, 128,27, 130,48, 140,29, 144,39; **ESI-MS** : m/z mesuré à 249,8 pour [M+H⁺], calculé à 250 C₁₀H₁₃NO₃SNa.



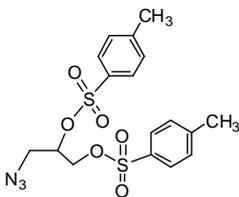
Azétidin-3-ol; Formule brute: (31) C₃H₇NO; MM = 73,09g.mol⁻¹; **CCM:** Rf = 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); huile incolore; **LR (cm⁻¹)**: 3362,53(N-H), 1363,15(S=O), 1119,20(C-O), 931,10(S-O), 722,28-696,32(OTs); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 500 MHz) **δ (ppm)** 2,44(s, NH), 3,92(dd, J = 5,1Hz, J = 13,8Hz, 1H, CH₂NH), 3,98 (dd, J = 5,8Hz, J = 13,8Hz, 1H, CH₂NH), 4,09 (m, CHOH), 4,55(s, OH); **RMN ¹³C:** (CDCl₃, 126 MHz) **δ (ppm)** 56,52, 63,56; **ESI-MS:** m/z mesuré à 74,3 pour [M+H⁺], calculé à 74 C₃H₇NOH.



Aziridin-2-ylméthanol; Formule brute: (32) C₃H₇NO; MM = 73,09g.mol⁻¹; CCM: Rf = 0,73 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); huile jaune; I.R (cm⁻¹): 3362,53(N-H), 1363,15 (S=O), 1119,20(C-O), 931,10(S-O), 722,28-696,32(OTs); RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) 1,24(s, NH), 1,32(dd, J = 3,4Hz, J = 11,2Hz, 1H, CH₂), 1,60-1,64 (m, CH), 1,79(dd, J = 3,9Hz, J = 11,2Hz, 1H, CH₂), 3,10(dd, J = 4,8Hz, J = 9,6Hz, 1H, CH₂OH), 3,22(dd, J = 4,9Hz, J = 9,6Hz, 1H, CH₂OH), 4,16(s, OH); RMN ¹³C: (CDCl₃, 126 MHz) δ 22,68, 32,6, 72,3; ESI-MS : m/z mesuré à 74.1 pour [M⁺H⁺], calculé à 74 C₄H₁₁NOH.

X.11. Séparation des deux azides: 3-azido-2-hydroxypropyl-4-méthylbenzènesulfonate et 2-azido-3-hydroxypropyl-4-méthylbenzosulfonate

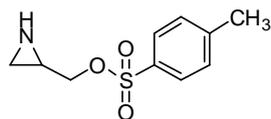
X.11.1. 1,2-diyl- bis(4-méthylbenzènesulfonate) 3-azidopropane (33a)



La triéthylamine (TEA) sèche (0,26 g, 2,6mmol) et le chlorure de *p*-toluènesulfonyle (0,3 g, 1,7mmol) sont ajoutés à 0°C, à une solution des azidoalcools (0,23g, 0,86mmol) dans CH₂Cl₂ sec, sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h. Après ce temps, le mélange résultant est dilué avec le CH₂Cl₂ et lavée une fois avec une solution aqueuse de NH₄Cl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, et le solvant éliminé sous pression réduite. Le produit brut est purifié par CCM préparative (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 9:1). L'extraction des zones les plus intenses donne l'azido-alcool ditosylé.

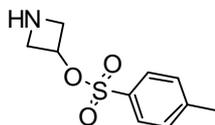
Formule brute: C₁₀H₁₃NO₃S; **MM** = 424,48g.mol⁻¹; **Rendement** : 65%; **CCM:** Rf = 0,87 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); huile jaune; **I.R (cm⁻¹):** 2103,38(N₃), 1364,63(S=O), 1172,67(C-O), 911,83(S-O), 687,17-661,00(OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) δ** 2,44(s, 6H, 2CH₃), 3,38(dd, J = 5Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂N₃), 3,43(dd, J = 5Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂N₃), 3,91(dd, J = 5Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂OTs), 3,99(dd, J = 5Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂OTs), 4,03-4,06(m, 1H, HCOTs), 7,36(d, J = 5 Hz, 4H, 2Ts), 7,79(d, J = 5 Hz, 4H, 2Ts), **RMN ¹³C: (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm)** 21,51, 50,18, 53,34, 67,05, 128,29, 128,38, 129,81, 131,78, 131,86, 132,38, 136,27; **ESI-MS** : m/z mesuré à 447,9 pour [M⁺Na⁺], calculé à 448 pour C₁₇H₁₉N₃O₆S₂Na.

X.11.2. Réaction de Staudinger du 3-azidopropane-1,2-diyl-bis (4-méthyl benzènesulfonate)



Protocole identique à la réaction de Staudinger des deux azido-alcools; **Rendement** : 70%; purification sur colonne en utilisant comme éluant 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, et le sous produit obtenu est

l'azétidin-3-yl-4-méthylbenzènesulfonate.

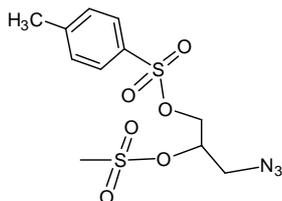


Azétidin-3-yl-4-méthylbenzènesulfonate; (36) Formule brute:

C₁₀H₁₃NO₃S; **MM** = 227,28g.mol⁻¹; **CCM**: Rf = 0,90 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); huile jaune ; **LR (cm⁻¹)**: 3362,53(N-H), 1363,15(S=O),

1119,20(C-O), 935,52(S-O), 721,11-699,12(OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)** 2,5(s, NH), 3,81(dd, J = 3Hz, J = 13,2Hz, 1H, CH₂NH), 3,52(dd, J = 3Hz, J = 13,2Hz, 1H, CH₂NH), 5,49 (m, CHOTs), 7,69(d, J = 8,1Hz, 2H, Ts), 7,37(d, J = 8,1Hz, 2H, Ts); **RMN ¹³C: (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm)** 21,3, 50,60, 61,91, 128,29, 131,86, 140,29, 144,38 ;**SI-MS** : m/z mesuré à 228,6 pour [M⁺H⁺], calculé à 228,06 pour C₁₀H₁₃NO₃SH.

X.11.3. 3-azido-2-((méthylsulfonyl)oxy)propyl-4-méthylbenzènesulfonate (37)



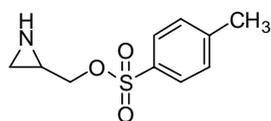
La triéthylamine anhydre (0,18g, 1,7mmol) et le chlorure de *p*-toluenesulfonyle (0,14g, 1,19mmol) sont ajoutés à une solution du mélange des deux azides (0,16g, 0,6mmol) dans du CH₂Cl₂ sec, sous atmosphère d'argon à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h. A la fin de la

réaction, le mélange résultant est filtré et dilué avec du CH₂Cl₂ et lavé une fois avec une solution aqueuse de NH₄Cl. La couche organique est séchée sur Na₂SO₄, et le solvant éliminé sous pression réduite. Le produit brut est obtenu sous forme d'une pâte. Le produit brut est soumis à CCM préparative (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Formule brute: C₁₁H₁₅N₃O₆S₂; **MM** = 349,38g.mol⁻¹; **Rendement** : 80%; **CCM**: Rf = 0,85 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); huile marron ; **LR (cm⁻¹)** : 2103,95(N₃), 1364,72(S=O), 1174,48(C-O), 912,46(S-O), 703,03-687,29 (OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)** 2,36(s, 3H, CH₃), 3,38(m, 1H, HCN₃), 3,48(s, large OH), 3,84(dd, J = 4,6, J = 11,2, 1H, CH₂N₃), 3,86(dd, J = 4,1, J = 11,2, 1H, CH₂N₃), 3,94(dd, J = 4,5, J = 9,8, 1H, CH₂OTs), 3,96(dd, J =

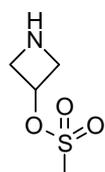
4,3, $J = 9,8$, 1H, CH₂OTs), 7,30(d, $J = 6,9$ Hz, 2H, Ts), 7,73(d, $J = 6,8$ Hz, 2H, Ts) ; **RMN**¹³C: (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) 21,17, 52,27, 69,26, 70,41, 127,54, 129,73, 131,65, 145,18 ; **ESI-MS** : m/z mesuré à 371.8 for [M⁺Na⁺], calculé à 372 C₁₁H₁₅N₃O₆S₂Na.

X.11.4. Réaction de Staudinger de 3-azido-2-((méthylsulfonyl)oxy)propyl-4-méthyl benzènesulfonate



Protocole identique à la réaction de Staudinger des deux azido-alcools; Rendement : 78%; purification sur colonne en utilisant comme éluant 9:1 CH₂Cl₂/MeOH, et le sous produit obtenu est

l'azétidin-3-yl-4-méthanesulfonate.



Azétidin-3-yl méthanesulfonate; (40) Formule brute: C₄H₉NO₃S, **MM** = 151,18 g.mol⁻¹ ; **CCM:** R_f = 0,65 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 (v/v)); huile jaune; **IR** (cm⁻¹) : 3350,22(N-H), 1350,18(S=O), 1133,20(C-O), 925,18(S-O); **RMN**¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,03(s, NH), 2,89(s, 3H, CH₃), 3,10(dd, $J = 3$ Hz, $J = 13,2$ Hz, 1H, CH₂NH), 3,17(dd, $J = 3$ Hz, $J = 13,2$ Hz, 1H, CH₂NH), 4,04(m, 1H, CHOMs); **RMN**¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 38, 51,50, 63,80; **ESI-MS** : m/z mesuré à 173,1 pour [M⁺Na⁺], calculé à 174 C₄H₉NO₃SNa.

X.12. Synthèse des 2-tosylaziridines peptidomimétiques

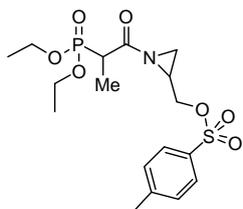
X.12.1. Procédé général

Procédé A : A une solution d'acide (1eq), et de tosylate de 2-méthylaziridine (1eq) dans du CH₂Cl₂, placé dans un bicol de 250ml, est ajouté le DCC (1éq) sous agitation magnétique à 0°C. Le mélange est agité pendant 24h à 0°C. Au bout de ce temps, la DCU est filtrée et lavée avec du CH₂Cl₂ froid. La phase organique est séchée sur sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifiée sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant le mélange éther de pétrole (45-46°C)-MeOH (1:4).

Procédé B : Le chlorure de thionyle est préalablement distillé à pression atmosphérique, sous courant d'azote, en protégeant le montage de l'humidité atmosphérique. A une solution

d'acide (1eq) dans du CH_2Cl_2 , est ajouté sous agitation magnétique à température ambiante le chlorure de thionyle (1eq). En fin d'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux durant 2h, à 150°C . Une fois le mélange refroidi, une solution de tosylate de la 2-méthylaziridine (1eq) dans du CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte sous agitation magnétique, et on laisse réagir pendant 12h à température ambiante. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, puis elle est séchée sur sulfate de calcium. Ensuite, on filtre, puis évapore sous vide.

X.12.2. Diéthylphosphonopropionyl-2-tosylméthylaziridine (41)

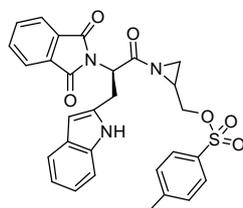


Formule brute: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{SP}$, **MM** = $435,47\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendement:**

(a) 90%; (b) 53%; **CCM:** $R_f = 0,5$ (AcOEt/cyclohexane 4:6 (v/v)); produit pâteux; **IR (KBr):** 1728,87(C=O), 1366,79(S=O), 1119,96 (C-O), 1023,46 (P=O), 932,07(S-O), 723,31-695,46(OTs); **RMN**

^1H : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,27(d, $J = 3,2$, CH_3CH), 1,29(t, $J = 4,6$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OP}$), 1,70(d, $J = 2,6$, CH_2N), 1,75-1,79(m, CHN), 2,34(s, CH_3Ts), 3,68(dd, $J = 5,1\text{Hz}$, $J = 13,2\text{Hz}$, 1H, CH_2OTs), 3,88(dd, $J = 4,5\text{Hz}$, $J = 13,2\text{Hz}$, 1H, CH_2OTs), 4,01(q, $J = 3,9\text{Hz}$, 1H, CHCH_3), 4,09(q, $J = 2,4\text{Hz}$, 2H, POCH_2CH_3), 7,75(d, $J = 6,5\text{Hz}$, 2H, Ts), 7,46(d, $J = 6,5\text{Hz}$, 2H, Ts); **RMN ^{13}C :** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 4,38, 16,29, 21,28, 29,35, 30,56, 42,51, 61,78, 73,58, 128,25, 130,48, 144,76, 177,19.

X.12.3. 2-tosylate N-phtalimidotryptophylaziridine (42)



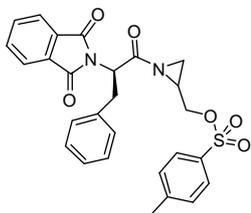
t = 96h; **Formule brute:** $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, **MM** = $543,59\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$;

Rendement: (a) 86%; (b) 51%; **CCM:** $R_f = 0,41$ (AcOEt/cyclohexane 4:6 (v/v)); solide blanc; **fusion** : 187°C ; **IR (cm^{-1}):** 1775,46(C=O Ft), 1714,41(C=O aziridine), 1387,41(S=O), 1188,95(C-O), 930,09(S-O), 748,84-719,41(OTs); **RMN ^1H :**

(CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm); 2,31(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,48 (dd, $J = 3,9\text{Hz}$, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,70-2,79(m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 2,34(s, 3H, $\text{CH}_3(\text{tosyl})$), 3,25(dd, $J = 4,7\text{Hz}$, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{arom})}$), 3,65(dd, $J = 4,2\text{Hz}$, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{arom})}$), 3,75(dd, $J = 2,1\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, CH_2OTs), 3,89(dd, $J = 2,5\text{Hz}$, $J = 15\text{Hz}$, 1H, CH_2OTs), 5,85(t, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H, CH-NFt), 6,54(s, 1H, $=\text{CH}_{(\text{Try})}$), 7,25-7,36(m, 4H, $\text{Ph}_{(\text{Try})}$), 7,75(d, $J = 7,2\text{Hz}$,

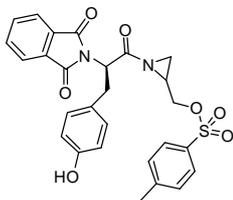
2H, **Ts**), 7,46(d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H, **Ts**), 7,80-7,89(m, 4H, **Ft**_(arom)); **RMN** ¹³**C**: (**CDCl**₃, 75 MHz) δ (ppm) 26, 28,5, 29,6, 30,0, 62,8, 75,0,100, 112,1, 119,4, 121, 122, 124,8, 128,3, 128,9, 129,7, 130,5, 133,2 134,3, 140,3, 144,5, 168,9, 173,7.

X.12.4. 2-tosylate *N*-phtalimidophénylanylaziridine(43)



Formule brute: C₂₇H₂₄N₂O₆S, MM= 504,55g.mol⁻¹; **Rendement:** (a) 94.8%; (b) 52%; **CCM:** R_f = 0,56(AcOEt/cyclohexane 4:6 (v/v)); produit pâteux; **I.R** (cm⁻¹): 1774,45(C=O Ft), 1713,58(C=O aziridine), 1390,02(S=O), 1125,74(C-O), 991,12 (S-O), 720,60-694,02(OTs); **RMN** ¹**H**: (**CDCl**₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,66(dd, $J = 8,7\text{Hz}$, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H, NCH₂), 1,41(dd, $J = 8,7\text{Hz}$, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H, NCH₂), 1,71(m, 1H, NCH), 2,31(s, 3H, CH₃), 3,21-3,84(m, 2H, CH₂Ph), 3,66 (dd, $J = 7,8\text{Hz}$, $J = 3,9\text{Hz}$, 1H, CH₂OTs), 3,93(dd, $J = 7,8\text{Hz}$, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H, CH₂OTs), 5,16(m, 1H, FtN-CH), 7,23-77,26(m, 5H, Ph_(Phe)), 7,78(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, **Ts**), 7,56(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, **Ts**), 7,81-7,86(m, 4H, **Ft**); **RMN** ¹³**C**: (**CDCl**₃, 75 MHz) δ (ppm) 18,29, 26,38, 27,57, 32,01, 57,28, 70,56, 120,65, 122,85, 125,62, 126,55, 129,17, 136,18,141,38, 164,86; **Analyse élémentaire:** calculé pour C₂₇H₂₄N₂O₆S: C 64.27%, H 4.79%, N 5.55%. Trouvé: C 63.87%, H 4.75%, N 6.01%.

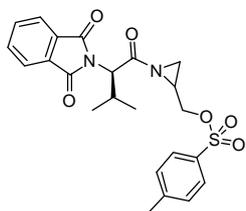
X.12.5. 2-tosylate *N*-phtalimidotyrosylaziridine (44)



Formule brute: C₂₇H₂₄N₂O₇S, MM= 524,55g.mol⁻¹; **Rendement:** (a) 94.8%; (b) 52%; **CCM:** R_f = 0,46 (AcOEt/cyclohexane 4:6 (v/v)); **fusion** = 201°C; **I.R** (cm⁻¹): 3328,41(O-H), 1775,61(C=O Ft), 1626,75(C=O aziridine), 1311,81(S=O), 1127,16(C-O), 972,25(S-O), 723,93-683,38(OTs); **RMN** ¹**H**: (**CDCl**₃, 300 MHz) δ (ppm) 1,36(dd, $J = 8,9\text{Hz}$, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H, NCH₂), 2,64(dd, $J = 8,9\text{Hz}$, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H, NCH₂), 2,70(m, 1H, NCH), 2,96(s, 3H, CH₃Ph), 3,20(dd, $J = 8,5\text{Hz}$, $J = 4,01\text{Hz}$, 1H, CH₂Ph), 3,46(dd, $J = 8,5\text{Hz}$, $J = 4,01\text{Hz}$, 1H, CH₂Ph), 3,59(dd, $J = 7\text{Hz}$, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H, CH₂OTs), 3,83(dd, $J = 7\text{Hz}$, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H, CH₂OTs), 5,15(m, 1H, 1H, FtN-CH), 5,30(s, large, 1H, OH), 7,24-4,26(m, 4H, Ph_(Tyr)), 7,77(d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H, **Ts**), 7,80(d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H, **Ts**), 7,83-7,85(m, 4H, **Ft**); **RMN** ¹³**C**: (**CDCl**₃, 75 MHz) δ (ppm) 18,27, 26,35, 32,19, 57,18, 70,55, 112,75, 115,09, 120,66, 125,29, 127,49, 129,08, 141,39, 151,65, 164,85; **Analyse élémentaire:**

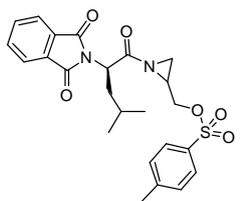
calculé pour C₂₇H₂₄N₂O₇S: C 62.30%, H 4.65%, N 5.38%. **Trouvé:** C 61.99, H 5.01%, N 5.32%.

X.12.6. 2-tosylate *N*-phtalimidovanyl-aziridine (45)



t = 24h; **Formule brute:** C₂₃H₂₄N₂O₆S, **MM** = 456,51g.mol⁻¹;
Rendement: (a) 84,8%; (b) 51%; **CCM:** R_f = 0,57 (AcOEt/
cyclohexane 4:6 (v/v)); produit pâteux; **I.R (cm⁻¹):** 1772,26(C=O
Ft), 1718,31(C=O aziridine), 1382,64(S=O), 1120,74(C-O),
952,41(S-O), 717,61-685,23(OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ**
(ppm) 0,99(d, J = 2,8Hz, 6H, 2CH₃(Val)), 2,58(dd, J = 3,9Hz, J = 6,4Hz, 1H, CH₂(az)),
2,77(dd, J = 3,5Hz, J = 6,4Hz, 1H, CH₂(az)), 2,86-2,99 (m, 1H, CH_(az)), 2,56 (s, 3H,
1CH₃(tosyl)), 3,11-3,19 (m, 1H, CH_(Val)), 3,56(dd, J = 2,8Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂OTs),
3,86(dd, J = 2,3Hz, J = 15Hz, 1H, CH₂OTs), 4,75 (d, J = 5,2Hz, 1H, CH-NFt), 7,68(d, J =
8,6Hz, 2H, Ts), 7,78(d, J = 8,6Hz, 2H, Ts), 7,85-7,88(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃, 75**
MHz) δ (ppm) 19,5, 22,3, 28,9, 20,2, 31,8, 65, 74,5, 124,8, 128,3, 129,3, 131,2, 133,2
134,3, 142,8, 145,5, 168,9, 172,7.

X.12.7. 2-tosylate *N*-phtalimidoleucylaziridine (46)



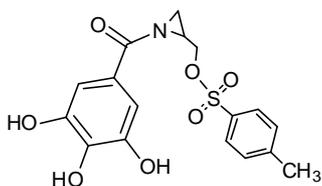
t=48h; **Formule brute:** C₂₄H₂₆N₂O₆S, **MM** = 470,54g.mol⁻¹;
Rendement: (a) 82.35%; (b) 55%; **CCM:** R_f = 0,59 (AcOEt/
cyclohexane 4:6 (v/v)); produit pâteux; **I.R (cm⁻¹):** 1773,16(C=O
Ft), 1716,37(C=O aziridine), 1385,64(S=O), 1119,60(C-O),
926,26(S-O), 720,61-695,23(OTs); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ**
(ppm) 0,94(d, J = 3,9Hz, 6H, 2CH₃(Leu)), 1,88(m, 1H, CH_(Leu)), 2,68(dd, J = 3,8Hz, J =
6,2Hz, 1H, CH₂(az)), 2,75 (dd, J = 3,9Hz, J = 6,2Hz, 1H, CH₂(az)), 2,79-2,86 (m, 1H, CH_(az)),
2,82-2,91(m, 2H, CH₂(Leu)), 2,93 (s, 3H, 1CH₃(tosyl)), 3,69(dd, J = 3,6Hz, J = 11Hz, 1H,
CH₂OTs), 3,85(dd, J = 4,1Hz, J = 11Hz, 1H, CH₂OTs), 4,96(d, J = 5,1Hz, 1H, CH-NFt),
7,78(d, J = 8,2Hz, 2H, Ts), 7,81(d, J = 8,2Hz, 2H, Ts), 7,82-7,89(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN**
¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 22,3, 23,5, 25,6, 29,5, 31,6, 42,1, 58, 76,5, 124,8, 128,3,
129,7, 132,2, 133,2 134,3, 143,1, 144,1, 167,9, 174,7.

X.13. Synthèse des aziridines portant un motif phénolique

X.13.1. Procédé général

A une solution d'aziridine (1eq), et d'acide gallique (gal) (1eq) dans du CH_2Cl_2 , placée dans un bicol de 250ml, est ajouté le DCC (1eq) sous agitation magnétique à 0°C . Le mélange est agité pendant 24h à 0°C . Au bout de ce temps, la DCU est filtrée et lavée avec du CH_2Cl_2 froid. La phase organique est séchée sur le sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant le mélange AcOEt-cyclohexane (7:3).

X.13.2. 1-(3,4,5-trihydroxybenzoyl)aziridin-2-yl)méthyl 4-méthylbenzènesulfonate (47)



Formule brute: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$, **MM** = $379,38\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$;

Rendement: 62%; **CCM:** $R_f = 0,24$ (AcOEt/cyclohexane

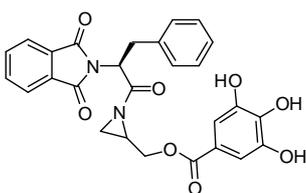
1:9 (v/v)); solide blanc; **fusion** = 232°C **LR** (cm^{-1}):

3339,94(O-H), 1685,23(C=O aziridine), 1323,42(S=O),

1186,55(C-O), 958,85(S-O), 773,83-692,586(OTs); **RMN**

^1H : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,89(dd, $J = 2,3\text{Hz}$, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,13(dd, $J = 2,8\text{Hz}$, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,21-2,30(m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 2,86(s, 3H, $\text{CH}_3(\text{Tosyl})$), 3,75(dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H, CH_2OTs), 3,95(dd, $J = 3,9\text{Hz}$, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H, CH_2Ots), 5,39(s, large, 3H, 3OH), 6,98(s, 2H, C=H_(gal)), 7,49(d, $J = 6\text{Hz}$, 2H, Ts_(arom)), 7,72(d, $J = 6\text{Hz}$, 2H, Ts_(arom)); **RMN ^{13}C :** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 26, 30,2, 33,4, 73,8, 108,5, 128,5, 130,4, 130,7, 138, 141,6, 146, 147,9, 168,8.

X.13.3. 1-((S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phénylpropanoyl) aziridin-2-yl)méthyl 3,4,5-trihydroxybenzoate (48)



Formule brute: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$, **MM** = $502,47\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$;

Rendement: 52%; **CCM:** $R_f = 0,31$ (AcOEt/ cyclohexane 1:1

(v/v)); solide blanc; **fusion** = 241°C ; **LR** (cm^{-1}): 3345,91(O-

H), 1778,48(C=O Ft), 1658,85(C=O aziridine), 1138,55(C-

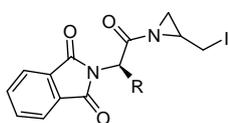
O); **RMN ^1H :** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 2,35(dd, $J =$

3,1Hz, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,42(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,70-2,82(m, 1H,

$\text{CH}_{(\text{az})}$, 3,32(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{arom})$), 3,61(dd, $J = 3,8\text{Hz}$, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{arom})$), 4,55(dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2OTs), 4,76(dd, $J = 2,9\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2OTs), 5,32(t, $J = 4,9\text{Hz}$, 1H, CH-NFt), 5,38(s, large, 3H, 3OH), 6,91(s, 2H, $\text{C}=\text{H}_{(\text{gal})}$), 7,28-7,40(m, 5H, $\text{Ph}_{(\text{Phe})}$), 7,81-7,90(m, 4H, **Ft**); **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 28,6, 32,0, 36,44, 60, 70,5, 109,7, 122, 123,6, 126, 127,8, 132,4, 132,8, 135, 135,8, 141, 147,2, 162,9, 167,9, 178,5.

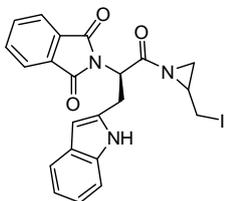
X.14. Synthèse des *N*-acyl-2-iodométhylaziridines

X.14.1. Procédé général



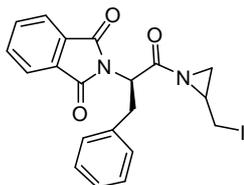
A une solution d'aziridine-tosylate (1eq), dans l'acétone sèche (50ml) placée dans un flacon opaque, on y ajoute sous agitation magnétique à 0°C, l'iodure de sodium (1eq) séché préalablement à l'étuve. A la fin de la réaction, un solide marron est filtré et lavé avec de l'acétone froide. La phase organique est séchée sur le sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant le mélange AcOEt-hexane.

X.14.2. 2-iodo *N*-phtalimidotryptophylaziridine (**49**)



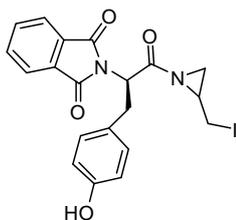
$t = 96\text{h}$; **Formule brute**: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_3$, **MM** = $499,04\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendement**: 58%; **CCM**: $R_f = 0,36$ (AcOEt/ Hexane 4:6 (v/v)); produit pâteux; **LR** (cm^{-1}): 1730,56(C=O aziridine), 1096,13(P=O), 928,87(P-O), 669,85(C-I); **RMN ^1H** : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm); 1,77(dd, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{az})$), 1,99(dd, $J = 6\text{Hz}$, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{az})$), 2,55-2,62 (m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 3,29(dd, $J = 4,1\text{Hz}$, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{arom})$), 3,55(dd, $J = 4,5\text{Hz}$, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{arom})$), 3,85(dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 16,8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-I}$), 3,94(dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 16,8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-I}$), 5,35(t, $J = 4,8\text{Hz}$, 1H, CH-NFt), 6,23(s, 1H, $=\text{CH}_{(\text{Try})}$), 7,35-7,41(m, 4H, $\text{Ph}_{(\text{Try})}$), 7,81-7,89(m, 4H, **Ft**_(arom)); **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 16,5, 28,6, 35,6, 37,2, 63,4, 99,5, 113,1, 119,4, 122, 123, 126,8, 129,5, 128,5, 134,2 136,3, 167,9, 176,5.

X.14.3. 2-iodo *N*-phtalimidophénylanylaziridine (50)



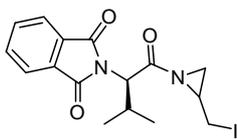
t=48h; **Formule brute:** C₂₀H₁₇N₂O₃, **MM** = 460,27g.mol⁻¹;
Rendement: 70%; **CCM:** R_f = 0,38 (AcOEt/Hexane 1:1 (v/v));
solide marron; **fusion** = 203°C; **LR (cm⁻¹):** 1745,10(C=O
aziridine), 1085,95(P=O), 932,11 (P-O), 663,45(C-I); **RMN ¹H:**
(CDCl₃, 300 MHz) **δ (ppm)** 2,22(dd, *J* = 3,5Hz, *J* = 6,8Hz, 1H,
CH₂(az)), 2,48(dd, *J* = 3,7Hz, *J* = 6,8Hz, 1H, CH₂(az)), 2,61-2,72(m, 1H, CH₂(az)), 3,32(dd, *J* =
4,1Hz, *J* = 6,2Hz, 1H, CH₂(arom)), 3,58(dd, *J* = 4,2Hz, *J* = 6,2Hz, 1H, CH₂(arom)), 3,88(dd, *J* =
5,7Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I), 3,98(dd, *J* = 5,7Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I), 5,24(t, *J* =
4,6Hz, 1H, CH-NFt), 7,30-7,42(m, 5H, Ph), 7,83-7,91(m, 4H, Ft); **RMN ¹³C:** (CDCl₃, 75
MHz) **δ (ppm)** 16,5, 34,4, 35, 36,0, 62, 123,6, 126, 127,8, 132,4, 132,9, 135, 135,9, 162,9,
167,9, 178,5.

X.14.4. 2-iodo *N*-phtalimidotyrosylaziridine (51)



Formule brute: C₂₀H₁₇IN₂O₄, **MM** = 476,26g.mol⁻¹; **Rendement:**
66%; **CCM:** R_f = 0,30(AcOEt/Hexane 7:3 (v/v)); solide blanc;
fusion = 199°C; **LR (cm⁻¹):** 1743,25(C=O aziridine), 1089,45(P=O),
929,75(P-O), 667,20(C-I); **RMN ¹H:** (CDCl₃, 300 MHz) **δ (ppm)**
2,21(dd, *J* = 3,7Hz, *J* = 8,2Hz, 1H, CH₂(az)), 2,38(dd, *J* = 3,9Hz, *J* =
8,2Hz, 1H, CH₂(az)), 2,66-2,77(m, 1H, CH₂(az)), 3,26(dd, *J* = 3,5Hz, *J* = 6,9Hz, 1H, CH₂(arom)),
3,59(dd, *J* = 3,8Hz, *J* = 6,9Hz, 1H, CH₂(arom)), 3,98(dd, *J* = 5,2Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I),
4,25(dd, *J* = 5,2Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I), 5,28(t, *J* = 4,6Hz, 1H, CH-NFt), 5,39(s, 1H,
OH), 6,15(d, *J* = 6Hz, 2H, Tyr_(arom)), 7,18(d, *J* = 6Hz, 2H, Tyr_(arom)), 7,83-7,91(m, 4H, Ft);
RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) **δ (ppm)** 15,9, 35,2, 35,8, 37,2, 63,5, 115,4, 117,7, 123,8,
130,5, 132,2, 132,8, 155,8, 162,9, 168,4, 175,5.

X.14.5. 2-iodo *N*-phtalimidovalinylaziridine (52)



t=24h; **Formule brute:** C₁₆H₁₇IN₂O₃, **MM** = 412,22g.mol⁻¹;

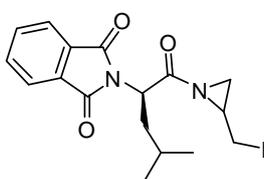
Rendement: 78%; **CCM:** R_f = 0,47(AcOEt/ Hexane 4:6 (v/v));

produit pâteux; **I.R (cm⁻¹):** 1739,75(C=O aziridine), 1081,74(P=O),

936,10(P-O), 662,26(C-I); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)**

0,98(d, *J* = 2,7Hz, 6H, 2CH₃(Val)), 2,28 (dd, *J* = 3,1Hz, *J* = 6,8Hz, 1H, CH₂(az)), 2,52(dd, *J* = 3,5Hz, *J* = 6,8Hz, 1H, CH₂(az)), 2,66-2,75 (m, 1H, CH_(az)), 2,89-2,96 (m, 1H, CH_(az)), 3,35(dd, *J* = 5,7Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I), 3,49(dd, *J* = 5,7Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I), 4,65 (d, 1H, *J* = 5,6Hz, CH-Nft), 7,85-7,88(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 15,4,18,9, 28,9, 34, 35,8, 68, 124,8, 133,1 133,9, 169,1, 174,5.

X.14.6. 2-iodo *N*-phtalimidoleucylaziridine (53)



t=24h; **Formule brute:** C₁₇H₁₉IN₂O₃, **MM** = 426,04g.mol⁻¹;

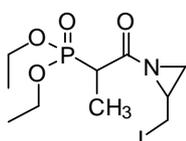
Rendement: 78%; **CCM:** R_f = 0,42 (AcOEt/ Hexane 4:6 (v/v));

produit pâteux; **I.R (cm⁻¹):** 1736,77(C=O aziridine), 1088,42

(P=O), 963,56(P-O), 661,85(C-I); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz)**

δ (ppm) 0,98(d, *J* = 3,2Hz, 6H, 2CH₃(Leu)), 1,94(m, 1H, CH_(Leu)), 2,38(dd, *J* = 3,2Hz, *J* = 6,8Hz, 1H, CH₂(az)), 2,57(dd, *J* = 3,7Hz, *J* = 6,8Hz, 1H, CH₂(az)), 2,71-2,80(m, 1H, CH_(az)), 2,85-2,98(m, 2H, CH₂(Leu)), 3,48(dd, *J* = 5,2Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I), 3,58(dd, *J* = 5,2Hz, *J* = 16,8Hz, 1H, CH₂-I), 4,86 (d, *J* = 4,9Hz, 1H, CH-Nft), 7,81-7,89(m, 4H, Ft_(arom)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 16,1, 24,4, 27,4,35,37,5, 43,5,69, 124,8, 133, 133,8, 167,5, 175,7.

X.14.7. 2-iodo *N*-acylphosphonoaziridine (54)



t=96h, **Formule brute:** C₁₀H₁₉INO₄P, **MM**= 375,14g.mol⁻¹; **Rendement**

: 70% ; **CCM:** R_f = 0,34 (AcOEt / Hexane 5:1 (v/v)); huile marron; **I.R**

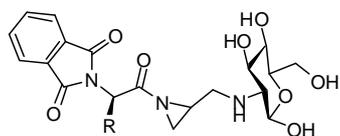
(cm⁻¹): 1732,93(C=O aziridine), 1095,83(P=O), 920,67(P-O), 666,63(C-

I); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm);** 1,28(d, *J* = 2,7Hz, 3H, CH₃),

1,29(t, *J* = 4,6Hz, 6H, 2CH₃), 2,35(dd, *J* = 4,3Hz, *J* = 6,7Hz, 1H, CH₂(az)), 2,45(dd, *J* = 4,7Hz, *J* = 6,7Hz, 1H, CH₂(az)), 2,76-2,88 (m, 1H, CH_(az)), 3,26(dd, *J* = 3,5Hz, *J* = 7,2Hz, 1H, CH₂-I), 3,58(dd, *J* = 3,8Hz, *J* = 7,2Hz, 1H, CH₂O-ester), 4,12(q, *J* = 3,6Hz, 1H, CH-P), 4,44(q, *J* = 3,9Hz, 4H, 2CH₂); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 11,0, 15,0, 18,5, 36,7, 39,5, 49,8, 66, 178,4.

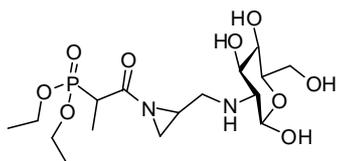
X.15. Synthèse des *N*-acyl-2-glycosylaziridines

X.15.1. Procédé général



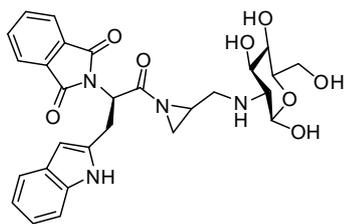
A une solution d'aziridine iodée (1eq), dans le MeOH anhydre (100ml), placé dans un flacon opaque, on ajoute sous agitation magnétique à 0°C, de la TEA sèche (1eq) et la glucosamine (**gluco**) (1eq). Après filtration sous vide et évaporation, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle (10mL) et est de nouveau filtré. La phase organique est alors lavée successivement avec d'une solution aqueuse d'acide citrique (5%) (10mL), une solution aqueuse saturée de NaCl (10mL), une solution aqueuse de carbonate de potassium à 5% (10mL), de l'eau (10mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant le mélange AcOEt-hexane.

X.15.2. 2-glycosyl-*N*-acyl-phosphonoaziridine (**55**)



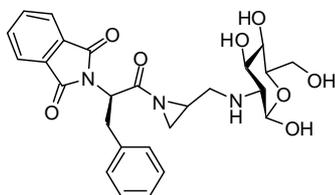
$t=48\text{h}$, **Formule brute:** C₁₆H₃₁N₂O₉P, **MM**= 26,18g.mol⁻¹;
Rendement: 50% ; **CCM:** R_f = 0,38 (AcOEt/Hexane 8:2 (v/v)); solide jaune; **fusion** = 214°C; **I.R (cm⁻¹):** 3371,32 (O-H), 3057,81(N-H), 1736,76(C=O aziridine), 1096,04 (P=O), 920,80(P-O); **RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm);** 1,28 (*J* = 2,9Hz, d, 3H, CH₃), 1,32(t, *J* = 4,8Hz, 6H, 2CH₃), 2,18(s, large, 1H, NH), 2,25(dd, *J* = 3,3Hz, *J* = 6,2Hz, 1H, CH₂(az)), 2,41(dd, *J* = 3,7Hz, *J* = 6,2Hz, 1H, CH₂(az)), 2,76-2,85(m, 1H, CH₂(az)), 2,66(dd, *J* = 2,5Hz, *J* = 6,2Hz, 1H, CH₂NH), 2,88(dd, *J* = 2,8Hz, *J* = 6,2Hz, 1H, CH₂NH), 2,87(dd, *J* = 2,5Hz, *J* = 5,8Hz, 1H, CH₂(gluco)), 3,45(dd, *J* = 3,2Hz, *J* = 5,8Hz, 1H, H₄(gluco)), 3,56(dd, *J* = 3,1Hz, *J* = 9,1Hz, 1H, H₂(gluco)), 3,58(s, large, 2H, 2OH), 3,65(dd, *J* = 3,4Hz, *J* = 5,8Hz, 1H, H₃(gluco)), 3,69(s, large, 2H, 2OH), 3,76(dd, *J* = 3,7Hz, *J* = 5,8Hz, 1H, H₅(gluco)), 3,88(dd, *J* = 3,4Hz, *J* = 9,1Hz, 1H, CH₂OH(gluco)), 4,12(q, *J* = 3,6Hz, 1H, CH-P), 4,44(q, *J* = 3,9Hz, 4H, 2CH₂), 5,58(d, *J* = 2,5Hz, 1H, H₁(gluco)); **RMN ¹³C: (CDCl₃,75 MHz) δ (ppm)** 10,2, 17,4 33,5,38,4, 44,5,55,7, 65, 63,8,65, 66, 68,7, 71, 179,1.

X.15.3. 2-glucosyl-*N*-phtalimidotryptophylaziridine (56)



$t=96\text{h}$; **Formule brute:** $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_3$, **MM**= $499,04\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
; **Rendement:** 38%; **CCM:** $R_f = 0,40$ (AcOEt/Hexane 8:2 (v/v)); solide rose; **fusion** = 238°C ; **LR** (cm^{-1}): 3370,12 (O–H), 3068,85(N–H), 1740,16(C=O aziridine), 1092,54 (P=O), 925,85(P–O); **RMN ^1H :** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm); 1,98(dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,10(dd, $J = 2,9\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,14(s, large, 1H, NH), 2,18-2,25(m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 2,68(dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 2,85(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 2,88(dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{2(\text{gluco})}$), 3,11(dd, $J = 4,1\text{Hz}$, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{arom})}$), 3,35(dd, $J = 4,5\text{Hz}$, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{arom})}$), 3,41(dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4(\text{gluco})}$), 3,51(dd, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 3,58(s, large, 2H, 2OH), 3,63(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{3(\text{gluco})}$), 3,65(s, large, 2H, 2OH), 3,72(dd, $J = 3,7\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{5(\text{gluco})}$), 3,84(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 5,16(t, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H, CH–Nft), 5,51(d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{1(\text{gluco})}$), 6,31(s, 1H, =CH–(Try)), 7,39-7,48(m, 4H, Ph(Try)), 7,79-7,87(m, 4H, Ft(arom)); **RMN ^{13}C :** (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 27,9, 32,4, 37,7, 54,5, 62,8, 61,9, 62,5, 67,2,69, 70,5, 92,7, 99,5, 113,1, 119,4, 122, 123, 126,8, 129,7, 131, 134,2 136,3, 168,7, 173,4.

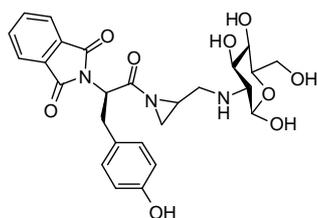
X.15.4. 2-glucosyl-*N*-phtalimidophénylalanylaziridine (57)



$t=48\text{h}$; **Formule brute:** $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$, **MM** = $511,52\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$;
Rendement: 45%; **CCM:** $R_f = 0,56$ (AcOEt/Hexane 9:1(v/v)); solide marron; **fusion** = 229°C ; **LR** (cm^{-1}): 3375,74(O–H), 3070,41(N–H), 1736,85(C=O aziridine), 1098,14(P=O), 928,84(P–O); **RMN ^1H :** (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1,99(dd, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,12(dd, $J = 3,8\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,20-2,28(m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 2,31(s, large, 1H, NH), 2,68(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 2,85 (dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{2(\text{gluco})}$), 2,92(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 3,22(dd, $J = 4,5\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{arom})}$), 3,51(dd, $J = 4,7\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{arom})}$), 3,43 (dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4(\text{gluco})}$), 3,59(s, large, 2H, 2OH), 3,65(s,

large, 2H, 2OH), 3,66(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{3(\text{gluco})}$), 3,68(dd, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 3,65(s, large, 2H, 2OH), 3,75(dd, $J = 3,7\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{5(\text{gluco})}$), 3,79(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 5,23(t, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H, CH-NFt), 5,61(d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{1(\text{gluco})}$), 7,33-7,48(m, 5H, Ph_(Phe)), 7,84-7,96(m, 4H, Ft); **RMN ^{13}C : (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm)** 30,2, 33,4,36,1, 54,5, 61,8, 62,5, 65,9, 67,2, 69, 71,5, 93,6, 123,6, 126, 127,8 132,4, 133,1, 135, 135,8, 167,5, 174,3.

X.15.5. 2-glucosyl-*N*-phtalimidotyrosylaziridine (58)

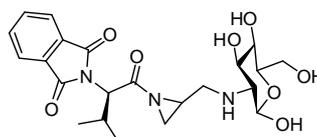


$t=48\text{h}$; **Formule brute:** C₂₆H₂₉N₃O₉, **MM** = 527,52g.mol⁻¹;

Rendement: 41%; **CCM:** R_f = 0,33(AcOEt/cyclohexane 8:2 (v/v)); solide blanc; **fusion**= 219°C, **I.R (cm⁻¹):** 3372,55 (O-H), 3074,55(N-H), 1738,41(C=O aziridine), 1092,52(P=O), 921,56(P-O); **RMN ^1H : (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm)**

1,95(dd, $J = 3,7\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{az})$), 2,11(dd, $J = 3,9\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{az})$), 2,16-2,19(m, 1H, CH_(az)), 2,21(s, large, 1H, NH), 2,69(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 2,88(dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{2(\text{gluco})}$), 2,90(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 3,28(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{arom})$), 3,68(dd, $J = 3,8\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2(\text{arom})$), 3,51 (dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4(\text{gluco})}$), 3,58(s, large, 2H, 2OH), 3,63(s, large, 2H, 2OH), 3,67(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{3(\text{gluco})}$), 3,69(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 3,79 (dd, $J = 3,7\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{5(\text{gluco})}$), 3,82(dd, $J = 3,8\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 5,19(t, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H, CH-NFt), 5,36(s, 1H, OH), 5,63(d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{1(\text{gluco})}$), 6,85(d, $J = 9\text{Hz}$, 2H, Tyr_(arom)), 7,23(d, $J = 9\text{Hz}$, 2H, Tyr_(arom)), 7,81-7,90(m, 4H, Ft); **RMN ^{13}C : (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm)** 30,9, 35,4, 36,5, 58,7, 62,8,63,5, 64,8, 68,5, 69,9, 73,5, 94,6, 116,7, 118,4, 123,8, 131,3, 132,2 132,9, 158,7, 168,5, 172,9.

X.15.6. 2-glucosyl-*N*-phtalimidovalinylaziridine (59)



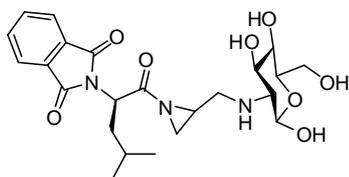
$t=24\text{h}$; **Formule brute:** C₂₂H₂₉N₃O₈, **MM** = 463,20g.mol⁻¹;

Rendement: 40%; **CCM:** R_f = 0,30(AcOEt/Hexane 7:3 (v/v)); produit pâteux; **I.R (cm⁻¹):** 3375,53(O-H), 3073,96 (N-H), 1732,89(C=O aziridine), 1099,43(P=O), 929,32(P-O);

RMN ^1H : (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0,99(d, 6H, 2CH₃(val), $J=2,9\text{Hz}$), 1,98 (dd, $J =$

3,4Hz, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,12(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,18-2,22 (m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 2,25(s, large, 1H, NH), 2,61(dd, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 2,81-2,88 (m, 1H, $\text{CH}_{(\text{val})}$), 2,90(dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{2(\text{gluco})}$), 2,96(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 3,53(dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4(\text{gluco})}$), 3,59(s, large, 2H, 2OH), 3,61(s, large, 2H, 2OH), 3,65(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{3(\text{gluco})}$), 3,69(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 3,79(dd, $J = 3,7\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{5(\text{gluco})}$), 3,82(dd, $J = 3,8\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 4,78(t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H, CH-NFt), 5,69(d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{1(\text{gluco})}$), 7,86-7,89(m, 4H, $\text{Ft}_{(\text{arom})}$); **RMN ^{13}C** : ($\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz}$) δ (ppm) 19,5($\text{CH}_3(\text{val})$), 29,6($\text{CHCH}_3(\text{val})$), 31,4 ($\text{CH}_{2(\text{az})}$), 33,8($\text{CH}_{(\text{az})}$), 56,8, 62,5, 64,8, 65,6,69,7, 70,9,74,2, 93,7, 124,8, 133,1 133,5 , 168,3, 175,7.

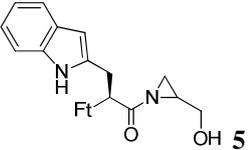
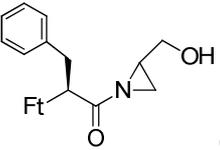
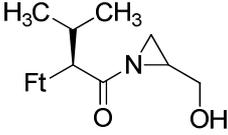
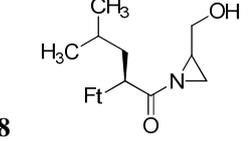
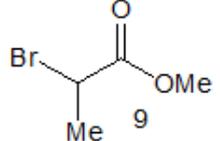
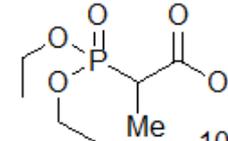
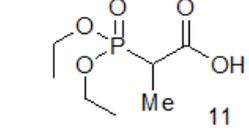
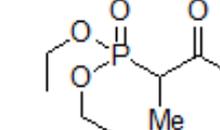
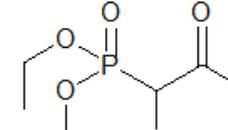
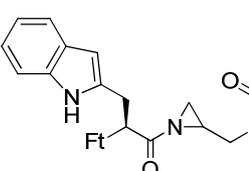
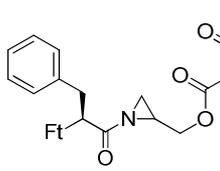
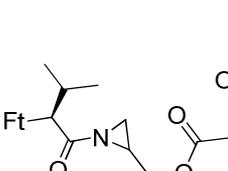
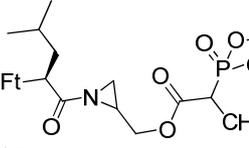
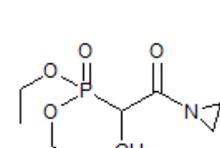
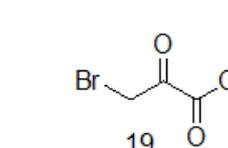
X.15.7. 2-glucosyl-*N*-phthalimido-leucylaziridine (60)

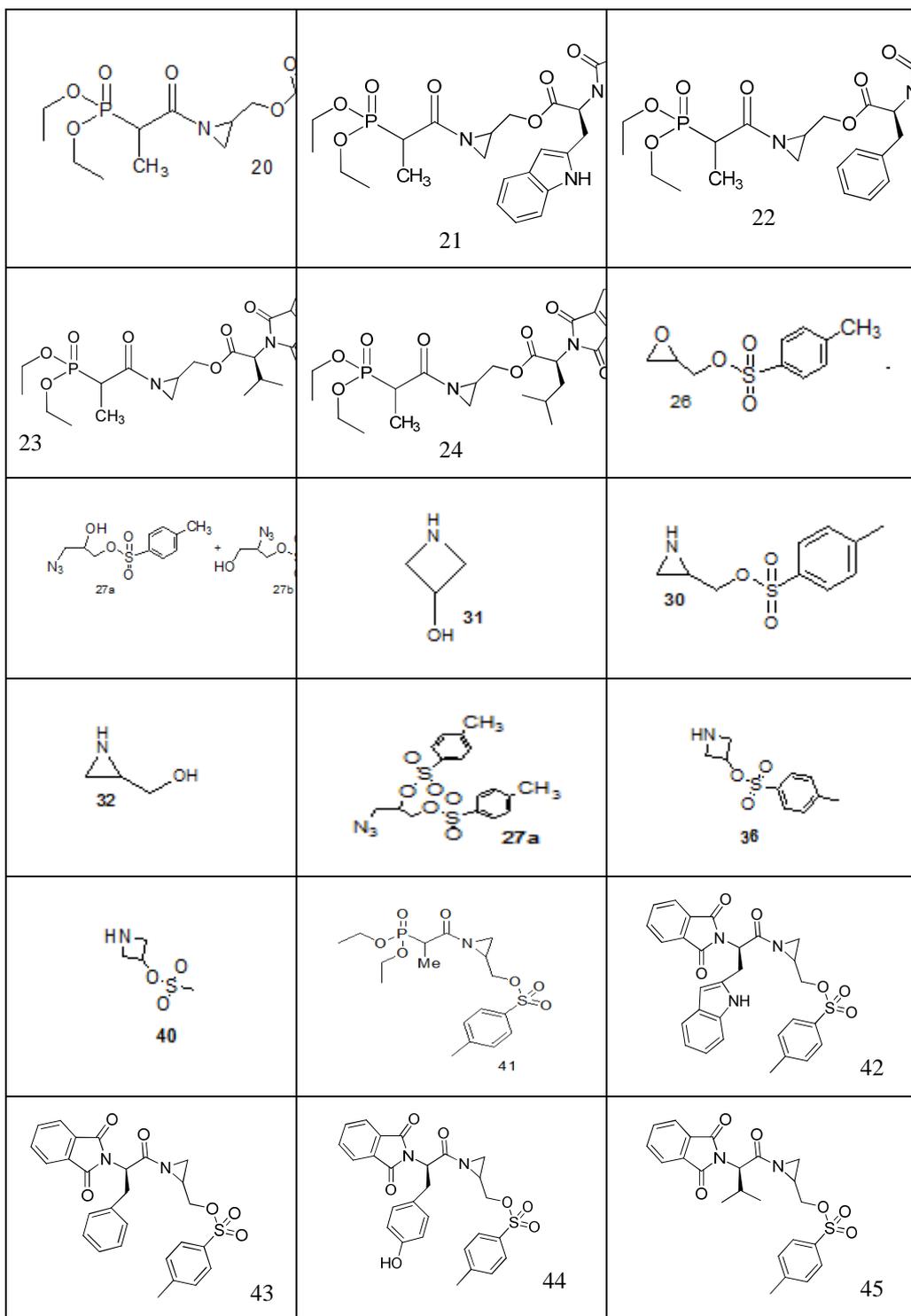


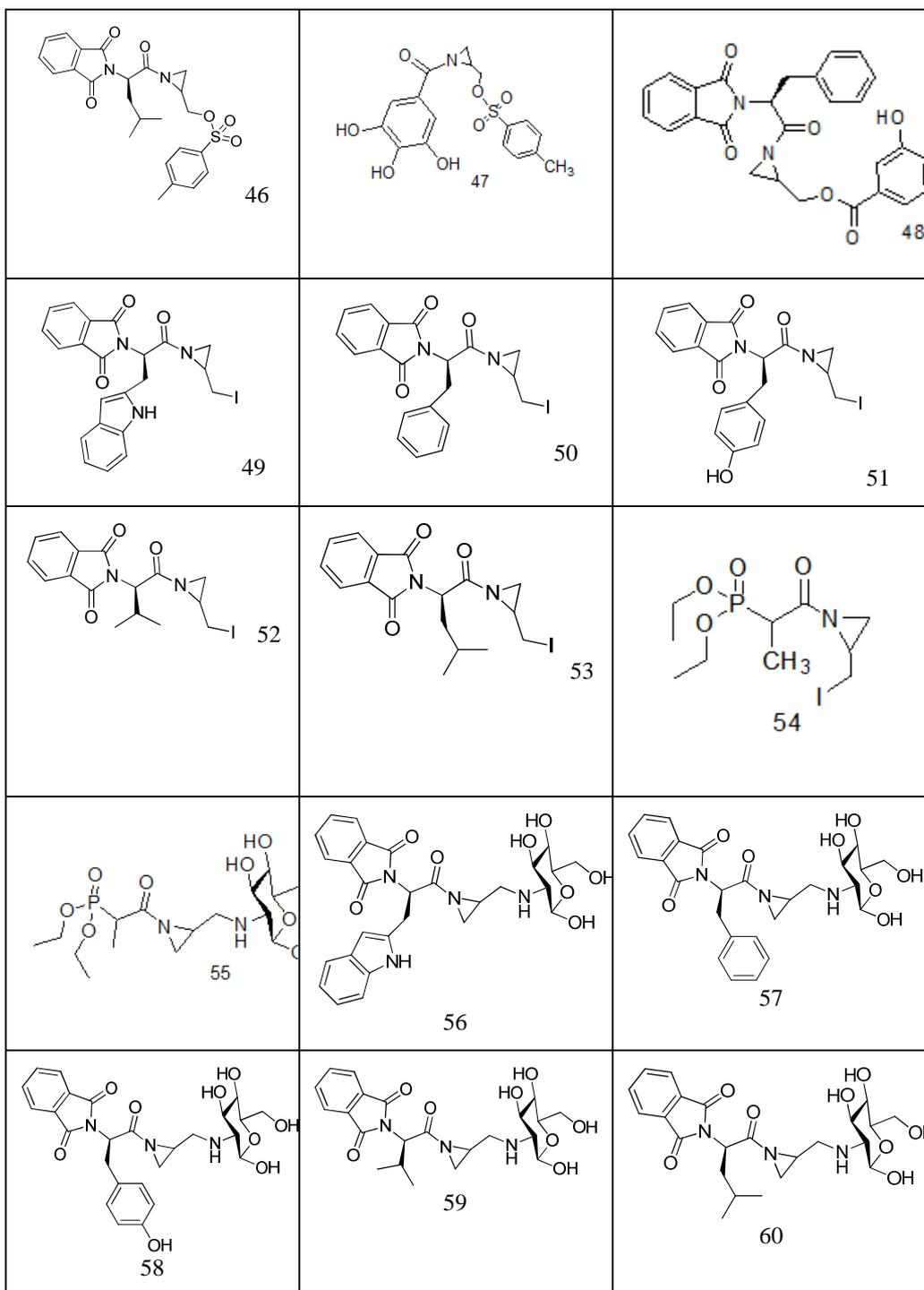
$t=48\text{h}$; **Formule brute**: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$, **MM**=477,51 g.mol $^{-1}$; **Rendement**: 42%; **CCM**: $R_f = 0,25$ (AcOEt / cyclohexane 3:7 (v/v)); produit pâteux; **IR (cm $^{-1}$)**: 3374,23(O-H), 3076,22(N-H), 1738,41(C=O aziridine),

1091,53(P=O), 927,45 (P-O); **RMN ^1H** : ($\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}$) δ (ppm) 0,99(d, $J = 3,5\text{Hz}$, 6H, 2 $\text{CH}_3(\text{Leu})$), 1,94(m, 1H, $\text{CH}_{(\text{Leu})}$), 1,99(dd, $J = 3,1\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,12(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_{2(\text{az})}$), 2,21-2,29(m, 1H, $\text{CH}_{(\text{az})}$), 2,31-2,38(m, 2H, $\text{CH}_2(\text{Leu})$), 2,39(s, large, 1H, NH), 2,65(dd, $J = 3,6\text{Hz}$, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 2,91(dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{2(\text{gluco})}$), 2,95(dd, $J = 3,3\text{Hz}$, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H, CH_2NH), 3,55(dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4(\text{gluco})}$), 3,58(s, large, 2H, 2OH), 3,62(s, large, 2H, 2OH), 3,66(dd, $J = 3,4\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{3(\text{gluco})}$), 3,70(dd, $J = 3,5\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 3,79(dd, $J = 3,7\text{Hz}$, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{5(\text{gluco})}$), 3,81(dd, $J = 3,8\text{Hz}$, $J = 9,1\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}_{(\text{gluco})}$), 4,88(t, $J = 5,2\text{Hz}$, 1H, CH-NFt), 5,75(d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{1(\text{gluco})}$), 7,86-7,89(m, 4H, $\text{Ft}_{(\text{arom})}$); **RMN ^{13}C** : ($\text{CDCl}_3, 75 \text{ MHz}$) δ (ppm) 25,4, 28,4, 33,2, 36,5, 41,5, 53,2, 55,8,63,5, 64,8, 69,7, 72,8, 75,4, 92,9, 124,8, 133,1 133,5 , 169,5, 176,2.

Récapulatif des molécules synthétisées.

 <p>5</p>	 <p>6</p>	 <p>7</p>
 <p>8</p>	 <p>9</p>	 <p>10</p>
 <p>11</p>	 <p>12</p>	 <p>13</p>
 <p>15</p>	 <p>15</p>	 <p>16</p>
 <p>17</p>	 <p>18</p>	 <p>19</p>





B.II. Cycloaddition 1,3 dipolaire des aziridines

I. Ouverture thermique des aziridines

I.1. Synthèse des pyrrolidines

I.2. Cycloaddition 1,3-dipolaire de la (*R*)-méthyl 2-benzyl-1-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl) aziridine-2-carboxylate

Nous avons effectué un premier essai avec l'aziridine **1** (**Type I**), qui porte deux substituants sur le cycle aziridinique. Celle-ci réagit très lentement avec l'acrylate de méthyle dans le toluène sous reflux pendant 72h.

Dans l'optique d'obtenir une conversion plus satisfaisante, nous avons envisagé l'augmentation du nombre d'équivalents de dipolarophile. Ainsi, en passant de 1 à 4, puis à 10 éq. d'acrylate de méthyle, le rendement en cycloadduit ne s'est pas amélioré. Le taux de conversion maximum obtenu étant de 12%.

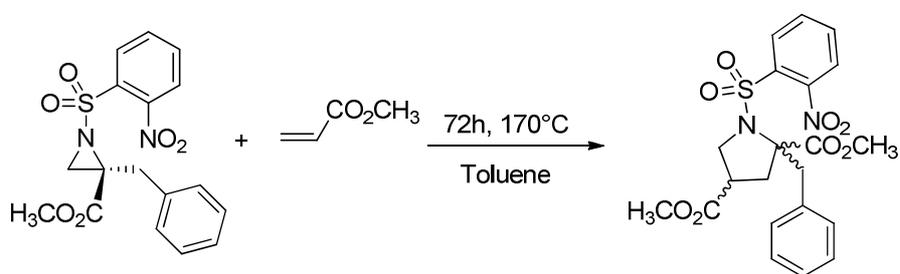


Schéma 4.40: Cycloaddition 1,3 dipolaire de l'aziridine **1**.

L'analyse du spectre ^1H RMN du produit brut montre que le produit majoritaire est l'aziridine du départ. On observe en effet un signal très faible de la pyrrolidine à 3,9ppm, ce qui gêne sa caractérisation. La littérature signale pour les protons de cette structure, en fonction de la substitution, un intervalle de résonance des signaux allant de 2 à 4,5 ppm²⁸¹. Le déplacement chimique est aussi sujet à la substitution ou non de l'atome d'azote²⁸².

²⁸¹ (a) A.Paul, J.Einsiedel, R.Waibel, F.W.Heinemann, K.Meyer, P.Gmeiner, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6156; (b) C.W.Edwards, M.R.Shipton, N.W.Alcock, H.Clase, M.Wills, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6473.

²⁸² (a) D.A.Barr, M.J.Dorrity, R.Grigg, S.Hargreaves, J.F.Malone, J.Montgomery, J.Redpath, P.Stevenson, M.Thornton-Pett, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 273; (b) F.Mo, F.Li, D.Qiu, J.Wang, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1274.

I.3. Cycloaddition 1,3 dipolaire du (S)-méthyl 1-1-((2-nitrobenzène) sulfonyl) aziridine

Nous soumettons ensuite l'aziridine **3** à l'ouverture thermique au reflux du toluène, en présence de 10 équivalents d'acrylate de méthyle pendant 120h, et à une température de 170°C.

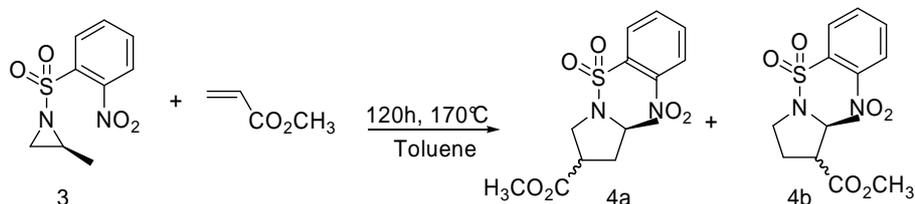


Schéma 4.41: Cycloaddition 1,3 dipolaire de l'aziridine **2** et l'acrylate de méthyle.

I.3.1 Structure relative des cycloadduits

Deux facteurs contrôlent la stéréochimie relative des cycloadduits : la géométrie de l'ylure d'azométhine au moment de la cycloaddition (*S* ou *W*), et l'approche du dipolarophile à l'état de transition.

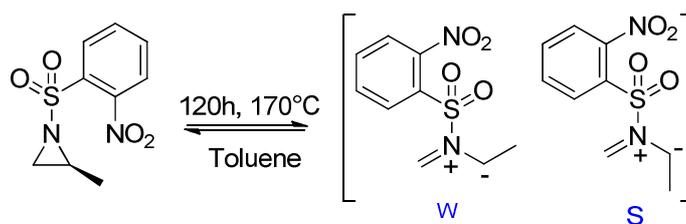


Schéma 4.42: Conformations possibles de l'ylure d'azométhine de l'aziridine **3**.

De l'analyse des spectres RMN 1D du proton et 2D du COSY H-H du produit brut, on retiendra la présence de signaux attribués aux protons Ha, Hb et Hc de l'aziridine de départ et qui sont situés dans l'intervalle attendu : 2,26, 2,92 et 3,10 ppm.

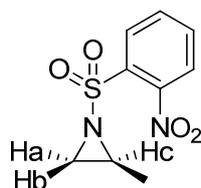


Figure 4.11: Protons de l'aziridine 3.

On observe trois doublets du groupe méthyle, l'un est celui de l'aziridine du départ, tandis que les deux autres sont ceux des deux pyrrolidines régioisomères formées. A l'aide du COSY, on attribue sans ambiguïté le signal du méthyle de l'aziridine **3** qui résonne à 1,45 ppm, à partir de la tâche de corrélation entre le proton Hc et le doublet du méthyle (3,12-1.4ppm).

Malgré le fait d'avoir opéré avec un excès d'acrylate de méthyle et un temps de réaction prolongé, l'aziridine n'a pas complètement réagi, signe que les conditions expérimentales pour une totale ouverture thermique ne sont pas réunies. On retiendra de l'analyse des spectres RMN du proton du brut l'apparition de nouveaux signaux. On identifie en effet à partir du spectre RMN COSY, le proton H₁ du premier adduit, qui s'observe sous forme de massif à 4,80 ppm, grâce à sa tâche de corrélation avec le signal du méthyle qui donne un doublet à 1,64 ppm. Par ailleurs, ce même proton donne une tâche de corrélation avec les deux doublets de doublet (dd) des protons H_{2a} et H_{2b} à 3,79 et 4,02 ppm respectivement.

D'autre part, les protons H₄ et H_{4'} sont visibles sous forme de deux doublets de doublet situés à 3,40 et 3,45 ppm, et corréllent entre eux, mais aussi avec le proton H₃ qui résonne sous forme de massif à 3,30 ppm

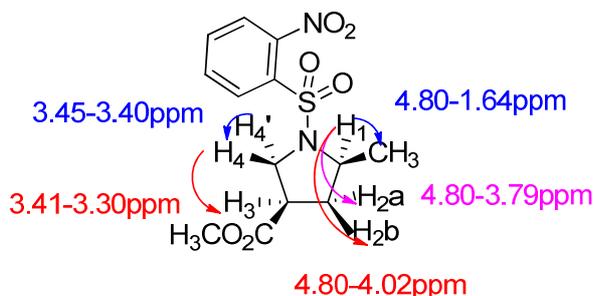


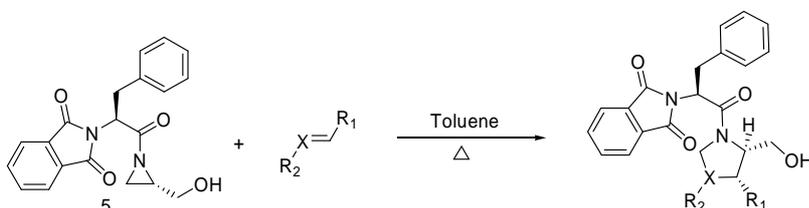
Figure 4.12: Corrélation COSY H-H du cycloadduit majoritaire.

A cause du très faible rendement, la structure du deuxième cycloadduit ne peut être établie. On observe en effet un massif pour H₁ à 4,94ppm qui corrèle avec le doublet du méthyle à 1,51ppm. Quant aux autres signaux, ils chevauchent avec les signaux du premier cycloadduit.

I.4. Cycloaddition 1,3 dipolaire de la 2-((2*S*)-1-(2-(hydroxyméthyl)aziridin-1-yl)1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)isoindoline-1,3-dione

I.4.1 Réactions de cycloaddition

Pour la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire avec différents dipolarophiles, nous avons choisi la *N*-phtalimido phénylalanyl-2-hydroxyméthylaziridine parmi la série de nos aziridines-peptidyles. Dans le répertoire des aziridines synthétisées au sein de notre laboratoire, ce dérivé est celui qui présente l'activité antitumorale la plus prometteuse. Par conséquent, l'expansion de son cycle constitue une voie tout aussi prometteuse à la modulation de l'activité biologique.



7: X=O, R₁=Phe; 11: X=N, R₁=CH₃, R₂=CH₂CO₂CH₃; 12: X=C, R₁=CO₂CH₂CH₃.

Schéma 4.43: Différentes cycloadditions 1,3 dipolaires envisagées pour la *N*-phtalimidophénylalanyl-2-hydroxyméthylaziridine.

Les géométries de l'ylure d'azométhine au moment de la cycloaddition, *S* et/ou *W* sont représentées ci-dessous, et peuvent expliquer la stéréochimie des cycloadduits.

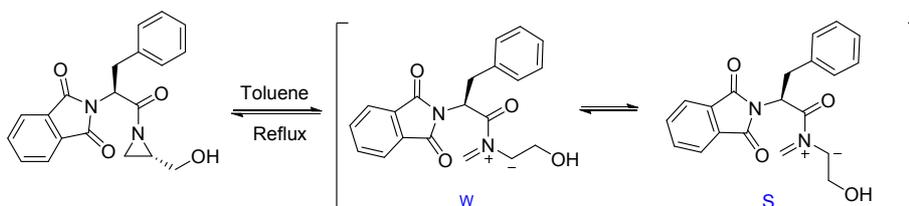


Schéma 4.44: Conformations possibles de l'ylure d'azométhine de l'aziridine.

Pour la possibilité de la formation de la conformation *S* de l'ylure, est éliminée car cette conformation se réalise dans le cas de la présence d'un groupe électroattracteur sur

l'ylure d'azométhine. Pour notre cas la géométrie la plus favorisée est la W, qui se forme suite au clivage conrotatoire de la liaison C-C de l'aziridine **5**.

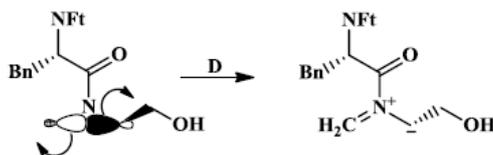


Schéma 4.45: Clivage conrotatoire de la liaison C-C de l'aziridine **5**.

I.4.2. Synthèse et analyse structurale de l'oxazolidine

La thermolyse de la 2-hydroxyméthylaziridine en présence du benzaldéhyde est réalisée dans le toluène à une température de 110°C pendant 50h. L'intermédiaire non isolé de l'ylure d'azométhine, réagit pour conduire à l'oxazolidine avec un rendement de 60,5%.

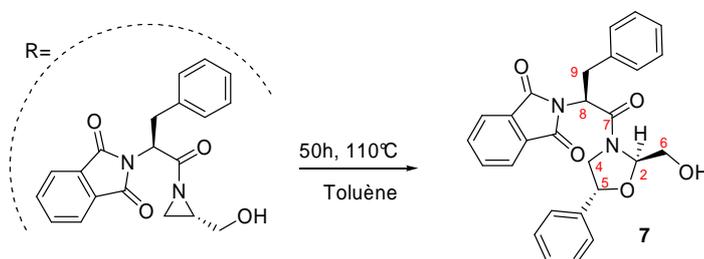


Schéma 4.46: Synthèse de la 2-(1-(2-(hydroxyméthyl)-5-phényloxazolidin-3-yl)-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl) isoindoline-1,3-dione **2**.

Nous nous basons sur les analyses RMN 1D et 2D pour la détermination structurale du cycloadduit. Nous observons que le proton H₅ qui résonne sous forme de doublet de doublet (dd) à 4,20 ($J = 6,0\text{Hz}$, $J = 5,4\text{Hz}$), en plus, les protons H₄ et H_{4'} résonnent sous forme de deux doublets distincts à 3,55 ($J = 8,7\text{Hz}$, $J = 5,4\text{Hz}$) et 3,64 ($J = 8,7\text{Hz}$, $J = 6,0\text{Hz}$), alors que le signal de H₂ apparaît sous forme d'un (dd) à 5,13 ($J = 5,4\text{Hz}$, $J = 3,3\text{Hz}$).

Le spectre COSY H-H révèle uniquement l'interaction vicinale entre H₄ et H₅, ce qui prouve la régiosélectivité de la réaction. L'analyse du spectre HSQC révèle l'observation suivante : une tâche de corrélation H₅ à 4,20 ppm avec le C₅ (77,59) ppm. Finalement, l'analyse du spectre HMBC montre la corrélation entre H₅ et C₄ (62,36 ppm).

De la même façon que précédemment, on détermine les régio- et stéréochimie de l'imidazolidine **4** à partir de l'analyse ^1H -RMN :

- les protons H_4 et H_4 , résonnent sous forme de deux dd, le premier à 3,53 ($J = 8,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H_5), et le deuxième à 3,59 ($J=8,7$ Hz, $J=5,7$ Hz, H_5), ce qui confirme la formation d'un seul régioisomère.
- Les autres signaux significatifs sont le massif du proton H_5 à 3,63-3,70, et le doublet à 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz) pour le groupe méthyle sur le carbone C_4 du cycle.
- En ce qui concerne le spectre ^{13}C -RMN, on note quelques signaux importants : les différents atomes du cycle imidazolidine sortent respectivement à 76,68(C_5), 77,53(C_2), 62,04 (C_4), alors que le carbonyle se situe à 168,79 ppm.

Le spectre COSY H-H pour l'imidazolidine est enregistré, et les interactions sont illustrées sur la figure 265. On note uniquement l'interaction vicinale entre les deux protons H_5 (3,63) et H_4 (3,59), ce qui nous confirme bien la régiosélectivité de la réaction.

A partir du spectre HSQC, on relève une tâche de corrélation entre le signal du proton H_4 à 3,59 ppm et le carbone C_4 à 62,04 ppm. Quant au spectre HMBC, la structure que nous avons proposée est confirmée par les deux corrélations entre le proton H_4 3,59 ppm aussi bien avec le carbone C_5 (76,68 ppm) qu'avec le carbone du méthyle à 14,07ppm. Toutes ces observations montrent que le carbonyle de l'ester n'est pas intervenu dans la réaction en tant qu'hétérodipolarophile.

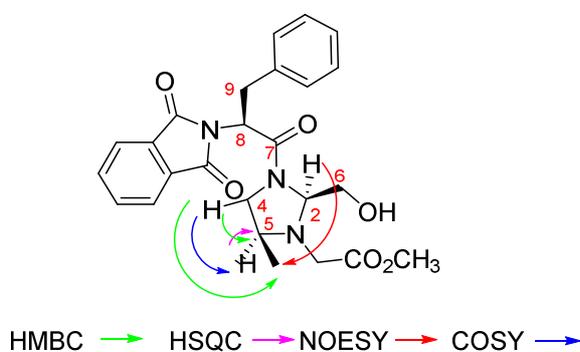


Figure 4.13: Corrélations COSY,NOESY, HSQC et HMBC de l'imidazolidine **11**.

La détermination de la stéréochimie est basée sur le spectre NOESY qui révèle une tache de corrélation entre les protons H₂ (4,29ppm) et le doublet du CH₃ (1,25ppm), ce qui indique le positionnement de ces deux protons du même côté du cycle imidazole pour le cycloadduit **11**.

I.4.4. Synthèse et analyse structurale de la pyrrolidine

Pour accéder aux pyrrolidines cibles de notre synthèse, nous avons soumis la 2-hydroxyméthylaziridine à la cycloaddition, avec comme dipolarophile l'acrylate d'éthyle, dans le toluène anhydre sous reflux pendant 48h.

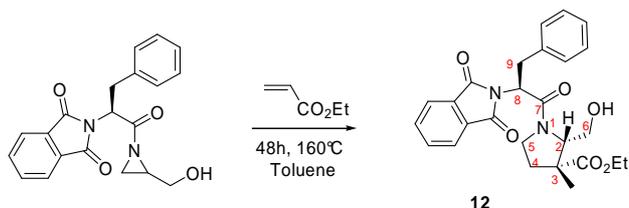


Schéma 4.49: Synthèse de l'éthyl 1-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-phénylpropanoyl)-2(hydroxyméthyl)pyrrolidine-3-carboxylate **12**.

Nous nous basons sur les analyses RMN 1D et 2D pour la détermination structurale du cycloadduit. Nous observons que le proton H₄ résonne à 1,25 ppm sous forme de massif, le proton H₃ résonne 2,58(ddd, $J=6$ Hz, 3,6 Hz, 3,3 Hz), le massif du proton H₅ à 3,63 ppm et le signal du proton H₂ à 4,22(ddd, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz).

A partir du spectre COSY H-H, on relève les corrélations entre H₂ 4,22 ppm avec H₃ 2,58 ppm et H₅ 3,63 ppm avec H₄ 1,25 ppm.

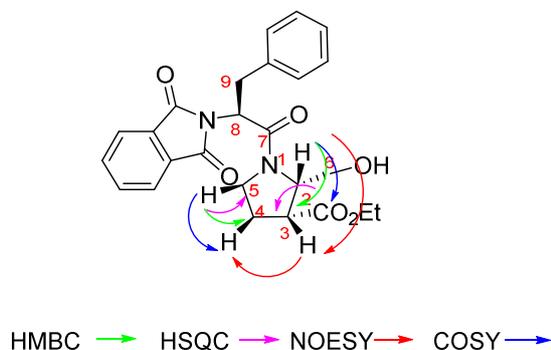


Figure 4.14: Corrélations COSY, NOESY, HSQC et HMBC de la pyrrolidine **12**.

A partir du spectre HSQC, on relève les corrélations suivantes : pour le produit **12**, une tâche de corrélation entre le signal du proton H₃ à 2,58 ppm et C₃, le proton H₅ à 3,63 ppm et le carbone C5. Les structures sont encore plus confirmées avec les corrélations HMBC, dont on enregistre pour la pyrrolidine **5** deux corrélations entre H₂ à 4,22 et C₃, H₅ à 3,63 et C4. La détermination de la stéréochimie est basée sur le spectre NOESY qui révèle une tâche de corrélation entre les protons H₂, H₃ et H₄ ce qui indique leur positionnement du même coté.

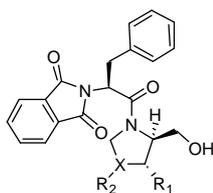
Conclusion partielle

Sous différentes conditions de thermolyse des aziridines, nous avons abouti à des cycloadduits avec des taux de conversions différentes, de très faible à nulle pour les N-nosyl-aziridine.

Le résultat le plus important est celui de la thermolyse de la N-phtalimidophénylalanin-2-hydroxyméthylaziridine, qui donne un ylure d'azométhine qui réagit avec les dipolarophiles suivants : benzaldéhyde, imine et l'acrylate d'éthyle, dans une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire selon un processus régio-stériorélective. Donnant ainsi des cycles à cinq chaînons selon un mécanisme concerté.

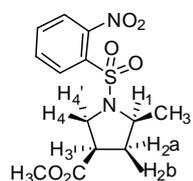
XI. Cycloaddition 1,3 dipolaire des aziridines

XI.1. Procédé général



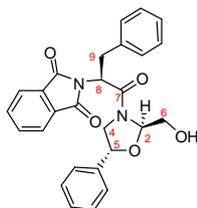
Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit l'aziridine (1eq) et le dipolarophile (1eq) dans le toluène anhydre (50ml), et on porte à reflux pendant un temps adéquat jusqu'à disparition complète des réactifs. Ensuite, on laisse refroidir et le solvant est évaporé sous vide. Le brut réactionnel est cristallisé selon le cas ou bien purifié par chromatographie sur colonne.

XI.2. Réaction de la (S)-méthyl 1-1-((2-nitrobenzène)sulfonyl) aziridine avec l'acrylate de méthyle.



t=120h, **Formule brute:** $C_{14}H_{21}N_2O_6S$, **MM** = $345,11g.mol^{-1}$;
Rendement : 29%; **CCM:** $R_f=0,34$ (AcOEt / Hexane 4:6 (v/v)); produit pâteux; **LR** (cm^{-1}): 1762,75(C=O ester), 1171,52(C-O), 689-755(Nosyl);
RMN 1H : ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 1,64(d, $J = 6,8Hz$, 3H, CH_3), 3,30(m, 1H, H_3), 3,40(dd, $J = 11,4Hz$, $J = 3,8Hz$, 1H, H_4), 3,45(dd, $J = 11,4Hz$, $J = 3,2Hz$, 1H, H_4), 3,79(dd, $J = 9,2Hz$, $J = 4,1Hz$, 1H, H_{2a}), 4,02(dd, $J = 9,2Hz$, $J = 4,6Hz$, 1H, H_{2b}), 4,80(m, H, H_1), 7,69-8,36(m, 4H, Nosyl); **RMN ^{13}C :** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) 18,7, 34,7, 39, 42,8, 49,9, 54, 124,5, 128, 133, 135, 134,4, 147,2, 174.

XI.3. Réaction de la N-hydroxyméthylaziridine avec le benzaldéhyde



t=50h, **Formule brute:** $C_{27}H_{24}N_2O_5$, **MM** = $456,17g.mol^{-1}$;
Rendement : 60,5%; **CCM:** $R_f=0,42$ (ether/MeOH 1:4 (v/v)); produit pâteux; **LR** (cm^{-1}): 3310,10(O-H), 1771,56(C=O Ft), 1715,18(C=O oxazolidine); **RMN 1H :** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) 3,4(dd, $J = 16,5 Hz$, $J = 5,4Hz$, 1H, H9), 3,50(dd, $J = 16,5Hz$, $J = 3,3Hz$, 1H, H9), 3,55(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 5,4Hz$, 1H, H4), 3,64(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 6,0Hz$, 1H, H4), 3,70(s, 1H, OH), 3,79(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 3,3Hz$, 1H, H6), 4,04(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 5,4Hz$, 1H, H6), 4,20(dd, $J = 6,0Hz$, $J = 5,4Hz$, 1H, H5), 5,13(dd, $J = 5,4Hz$, $J = 3,3Hz$, 1H, H2), 5,24(dd, $J = 5,4Hz$, $J = 3,3Hz$, 1H, H8), 7,18(dd, $J = 4,5Hz$, $J = 1,5Hz$ 1H, Ph), 7,43(dd, $J = 7,5Hz$, $J =$

1,5Hz, 2H, Ph), 7,46(dd, $J = 7,5\text{Hz}$, $J = 4,5\text{Hz}$, 2H, Ph), 7,67(d, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H, Ft), 7,70(d, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H, Ft); **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 35,03, 53,79, 62,36, 77,17, 77,59, 78,02, 123,74, 126,90, 126,90, 127,17, 132,37, 128,81, 127,17, 128,98, 132,50, 134,17, 137,89, 169,16, 170,56; **Analyse élémentaire**: Calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 71,04; H, 5,30; N, 6,14. Trouvé: C, 71,25; H, 5,52; N, 6,30.

XI.4. Réaction de la *N*-hydroxyméthylaziridine avec une imine

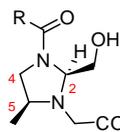
XI.4.1. Synthèse de l'ester méthylique de la glycine

$\text{HCl.H}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ A une solution de glycine (10g, 0,130mol) dans le méthanol (100ml), le chlorure de thionyle fraîchement distillé (23,32g, 0,196mol) est ajouté goutte à goutte à 0°C . Ensuite le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2h. A la fin de ce temps, et après refroidissement, l'excès de chlorure de thionyle est distillé, ensuite le méthanol est évaporé sous vide, pour donner un solide blanc. **Formule brute**: $\text{C}_3\text{H}_8\text{ClNO}_2$, **MM** = $125,55\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendement**: 77,77%; **CCM**: $R_f = 0,42$ (CH_2Cl_2 / MeOH 9:1 (v/v)); solide blanc; **Fusion** = 174°C ; **I.R** (cm^{-1}): 1743,95(C=O ester), 1160,03(C-O).

XI.4.2. L'imine de l'ester méthylique de la glycine

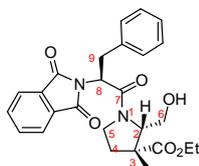
$\text{H}_3\text{C-CH=N-CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ A une solution de l'ester méthylique de la glycine (3g, 0,023mol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (50ml), on ajoute l'acétaldéhyde (0,023mol) et le MgSO_4 (0,033mol). Après solubilisation de tous ces composés, on y ajoute goutte à goutte la TEA (0,023mol) à 0°C , et on laisse sous agitation pendant 12h. A la fin de la réaction, on dilue avec l'éther éthylique (70ml), et on filtre le chlorure de triéthylammonium. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis évaporée sous vide pour donner l'imine cible sous forme d'une huile. **Formule brute**: $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$, **MM** = $115,13\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendement** : 52,77%; **CCM**: $R_f = 0,42$ (CH_2Cl_2 /MeOH 9:1 (v/v)); huile jaune; **I.R** (cm^{-1}): 1744,58(C=O ester), 1631,22(C=N), 1199,66(C-O); **RMN ^1H** : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 0,9(d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H, NCHCH_3), 2,4(s, NCHCO), 3,68(s, 3H, COOCH_3), 7,5(q, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H, NCHCH_3); **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) 15,7, 51,6, 58,6, 158, 170,3.

XI.4.3. Imidazolidine



Formule brute: $C_{25}H_{27}N_3O_6$, **MM** = $465,50g.mol^{-1}$; **Rendement:** 52,77%; **CCM:** $R_f = 0,41$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 4:1 (v/v)); produit pâteux; **I.R** (cm^{-1}): 3322,75(O-H), 1768,28(C=O Ft), 1725,44(C=O imidazolidine); **RMN 1H :** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) 1,25(d, $J = 7,2Hz$, 3H, C5-CH₃), 3,44(s, 2H, CH₂CO₂CH₃), 3,53(dd, $J = 1,5Hz$, $J = 3,3Hz$, 1H, H5'), 3,53(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 3,3Hz$, 1H, H4), 3,55(dd, $J = 13,8Hz$, $J = 4,5Hz$, 1H, H9') 3,59(dd, $J = 5,7Hz$, $J = 2,7Hz$, 1H, H5), 3,59(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 5,7Hz$, 1H, H4), 3,63(m, 1H, H5), 3,65(s, 3H, CO₂CH₃), 3,70(dd, $J = 13,8 Hz$, $J = 6 Hz$, 1H, H9), 3,75(s, OH), 3,77(dd, $J = 11,8Hz$, $J = 5,4Hz$, 1H, CH₂OH), 4,01 (dd, $J = 11,8Hz$, $J = 2,4Hz$, 1H, CH₂OH), 4,29(dd, $J = 5,4Hz$, $J = 2,4Hz$, 1H, H2), 5,15(dd, $J = 6Hz$, $J = 4,5Hz$, 1H, H8), 7,16(dd, $J = 5Hz$, $J = 2Hz$, 1H, Ph), 7,46(dd, $J = 6,7Hz$, $J = 2Hz$, 2H, Ph), 7,48(d, $J = 6,7Hz$, $J = 5Hz$, 2H Ph), 7,63(d, $J = 6,9Hz$, 2H, Ft), 7,70(d, $J = 6,9Hz$, 2H, Ft); **RMN ^{13}C :** ($CDCl_3$, 126 MHz) δ (ppm) 14,13, 34,69, 53,46, 53,80, 62,04, 68,17, 76,68, 77,10, 77,53, 123,43, 126,82, 128,47, 128,63, 132,04, 132,18, 134,09, 167,70, 168,84, 170,80; **Analyse élémentaire:** Calculé pour $C_{25}H_{27}N_3O_6$: C, 64,51; H, 5,85; N, 9,03. Trouvé: C, 64,79; H, 6,18; N, 8,00.

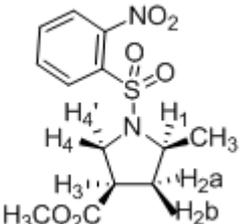
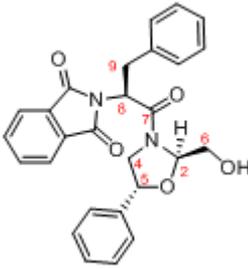
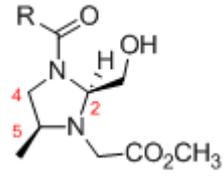
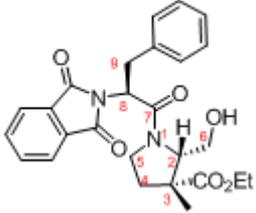
XI.4.4. N-hydroxyméthylaziridine avec l'acrylate d'éthyle



Formule brute: $C_{25}H_{26}N_2O_6$, **MM** = $450,48g.mol^{-1}$; **Rendement** :66%; **CCM:** $R_f = 0,39$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 (v/v)); produit pâteux; **IR** (cm^{-1}): 3332,21(O-H), 1742,74(C=O ester) 1736,32 (C=O Ft), 1720,35(C=O pyrrolidine), **RMN 1H :** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm) 1,22(t, $J = 7,2Hz$, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2,20(m, 2H, H4), 2,58(ddd, $J = 6Hz$, $J = 3,6Hz$, $J = 3,3Hz$, 1H, H3), 3,24(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 2,4Hz$, 1H, H9), 3,35(dd, $J = 11,1Hz$, $J = 5,1Hz$, 1H, CH₂OH), 3,50(dd, $J = 8,7Hz$, $J = 5,4Hz$, 1H, H9), 3,59(dd, $J = 11,1Hz$, $J = 1,8Hz$, 1H, CH₂OH), 3,63(m, 2H, H5), 3,76(s, 1H, OH), 4,22(ddd, $J = 5,1Hz$, $J = 3,6Hz$, $J = 1,8Hz$, 1H, H2), 4,28(q, $J = 7Hz$, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5,17(dd, $J = 5,4Hz$, $J = 2,1Hz$, 1H, H8), 7,16(dd, $J = 4,5Hz$, $J = 1,6 Hz$ 1H, Ph), 7,45(dd, $J = 7,5 Hz$, $J = 1,6 Hz$, 2H, Ph), 7,50(dd, $J = 7,5 Hz$, $J = 4,5 Hz$, 2H, Ph), 7,64(d, $J = 7,2 Hz$, 2H, Ft), 7,70(d, $J = 7,2 Hz$, 2H, Ft); **RMN ^{13}C :** ($CDCl_3$, 126 MHz) δ (ppm) 14,15, 29,69, 34,70, 53,45, 53,64, 62,02, 76,82, 77,25, 77,66,

123,41, 126,83, 128,48, 128,64, 132,02, 132,16, 134,13, 167,47, 168,82, 170,18; **Analyse élémentaire:** Calculé pour $C_{25}H_{26}N_2O_6$: C, 66,66; H, 5,82; N, 6,22. Trouvé: C, 66,90; H, 6,01; N, 8,51.

Récapulatif des molécules synthétisées.

 <p>(4a)</p>	 <p>(7)</p>
<p>(9) $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CO}_2\text{CH}_3$</p>	<p>(10) $\text{H}_3\text{C} \text{---} \text{CH}=\text{N} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CO}_2\text{CH}_3$</p>
<p>(11)</p> 	<p>(12)</p> 

B.III. Test biologique des aziridines

Introduction

De nos jours, beaucoup d'antibiotiques sont connus, mais leur utilisation fréquente et souvent à tort entraîne l'émergence de la résistance bactérienne à leur égard. En effet, malgré tous les progrès réalisés en médecine, on observe une nette émergence et réémergence des maladies infectieuses. Les bactéries ont acquis la capacité de se défendre contre les antibiotiques et beaucoup d'agents pathogènes ont développé une forte résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques traditionnels.

Ce phénomène est en partie le résultat de l'utilisation abusive et non adaptée d'antibiotiques en médecine tant humaine que vétérinaire. L'antibiotique utilisé crée une pression de sélection qui favorise les mutations naturelles. Dans ce contexte, les spécialistes critiquent à la fois la prescription des antibiotiques comme remède passe-partout, et aussi le non respect de la posologie et du dosage.

Par conséquent, la recherche de nouvelles armes anti-infectieuses est plus que jamais nécessaire. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à explorer le potentiel anti infectieux de structures à bases d'aziridines.

I. Test sur la croissance des bactéries

I.1. Principe de la méthode

Pour évaluer l'activité antibactérienne des aziridines, des tests in vitro de sensibilité sont effectués pour déterminer le diamètre d'inhibition de la croissance bactérienne par les aziridines sur un ensemble de bactéries pathogènes, comme *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*.

Nous avons adopté la méthode de diffusion sur milieu gélosé en utilisant des disques stériles. Le principe de la méthode repose sur la diffusion du composé à tester en milieu solide dans une boîte de Pétri avec création d'un gradient de concentration après un certain temps de contact entre le produit et le microorganisme cible. L'effet du produit sur la cible est apprécié par la mesure d'une zone d'inhibition.

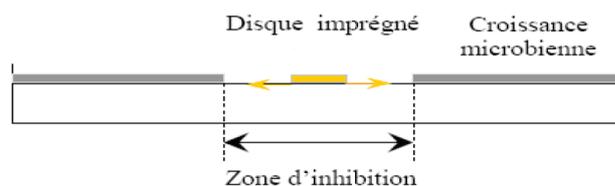


Figure 4.15: Schéma simplifié du principe de la méthode de diffusion.

I.2. Procédure

L'effet des composés synthétisés sur des cultures de bactéries Gram positif tels que *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC11778, et des bactéries Gram négatifs tels que *Escherichia coli* ATCC52922 et *Klebsiella pneumoniae* ATCC70603, a été testé. Des disques de papier imprégnés d'une quantité définie des différentes aziridines sont déposées à la surface d'un milieu gélosé préalablementensemencé avec la suspension bactérienne. Les composés diffusent dans la gélose, y créant un gradient de concentration. Après incubation, chaque disque apparaît entouré d'une zone d'inhibition de croissance. L'efficacité de l'activité antibactérienne d'aziridine est estimée à partir de la mesure du diamètre de la zone d'inhibition. Plus il est grand, plus l'aziridine est efficace.

Nous avons testés les aziridines **1-9** en présence de trois antibiotiques comme références, la Tétracycline, la Ciprofloxacine et la Gentamicine (CT0056B, OXOID).

Tous les produits ont été testés à des concentrations variant entre 0,01 et $0,5 \cdot 10^{-4}$ mol.mL⁻¹. Des expériences réalisées avec les solvants ont été conduites en parallèle afin de vérifier leur non activité antibactérienne sur les microorganismes étudiés et dans les conditions expérimentales.

Globalement, on observe que la croissance de *Bacillus cereus* n'a pas été empêchée même à concentration élevée d'aziridines **2-9**. Aucun disque d'inhibition n'apparaît. Par contre, la croissance de *Klebsiella pneumoniae* et *E.Coli* a été fortement inhibée avec des faibles concentrations d'aziridine.

Pour ce qui est des composés en série glycosylé **9a-e**, l'inefficacité à inhiber la croissance bactérienne, tout comme celle de la série qui porte le motif phosphonate AZ-**1a-e**, AZ-**2**, AZ-**3** et AZ-**4a-e**.

II. Impact de la substitution des aziridines sur l'activité antibactérienne

Nous examinons dans cette partie l'impact de la nature et la position des différents substituants présents sur l'aziridine sur la modulation de l'activité antibactérienne.

II.1. Impact du groupe phosphonate ou amino acide sur la fonction hydroxyle des aziridines 1a-d, 2, 3 et 4a-d sur l'activité antibactérienne

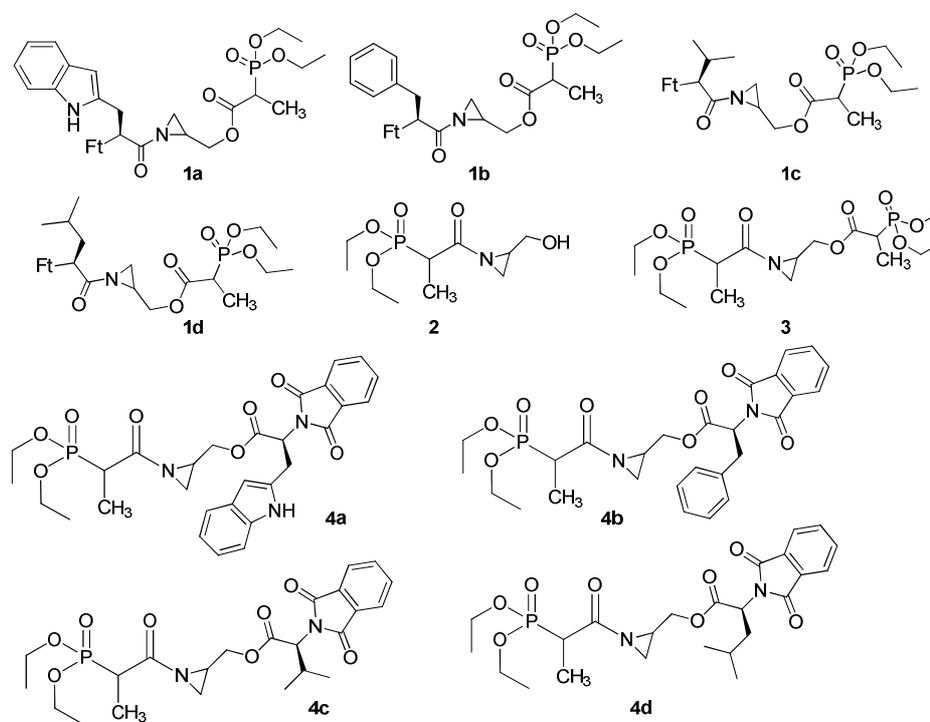


Figure 4.16: Structure des phosphonoaziridines.

Six molécules, à savoir AZ-1a-d, AZ-2, AZ-3, ont été testées sur les souches bactériennes suivantes : *S.aureus*, *B.cereus*, *E.Coli* et *K.pneumoniae*. Les diamètres d'inhibition obtenus ont montré que AZ-3 est la plus active vis-à-vis *E.Coli* et *K.pneumoniae* (Tableau 4.11), ce qui indique que la présence du deuxième phosphonate dans la structure de cette aziridine AZ-3 a amplifié l'activité. Aussi, on observe que l'efficacité antibactérienne décroît considérablement dans le cas des aziridines AZ-4a-d dont le groupe hydroxyle est protégé par les phthaloyl aminoacides.

On note aussi que les aziridines AZ-1a-d sont inactives contre *B.cereus*, alors que pour les autres composés testés, on relève une faible activité : les diamètres des zones

d'inhibition sont compris entre 10-21 mm. En comparant ces résultats à ceux obtenus avec les deux bactéries Gram négatif, on peut suggérer que cette différence réside peut être dans la différence structurale de ces deux bactéries à résister à nos composés par un mécanisme à l'échelle cellulaire que nous ignorons à ce stade de nos travaux.

Tableau 4.11 : Diamètres d'inhibition des AZ **1a-d**, AZ **4a-d**, AZ-**2** et AZ-**3** sur la croissance de *B.cereus*, *S.aureus*, *E.Coli*, *Klebseilla pneumoniae*.

Aziridines		Diamètres des zones d'inhibition (mm)			
		<i>B.cereus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.Coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
1	a	-	10	18	19
	b	-	11	17	21
	c	-	13	16	20
	d	-	12	15	17
2		12	19	22	29
3		10	15	25	35
4	a	11	11	12	25
	b	15	12	15	23
	c	15	10	10	20
	d	15	14	16	20
Tetracycline		20	20	17	19
Gentamicine		18	19	18	19
Ciprofloxacine		25	26	26	22

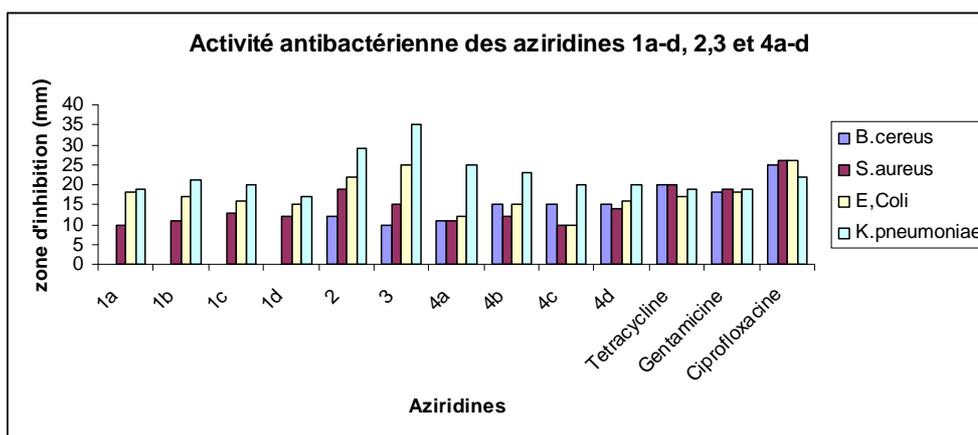


Figure 4.17: Histogramme des aziridines 1a-d, 2, 3 et 4a-d.

II.2. Impact du groupe tosylo et du groupe phénolique dans la structure des aziridines 5a-e , 6 et 7 sur l'activité antibactérienne

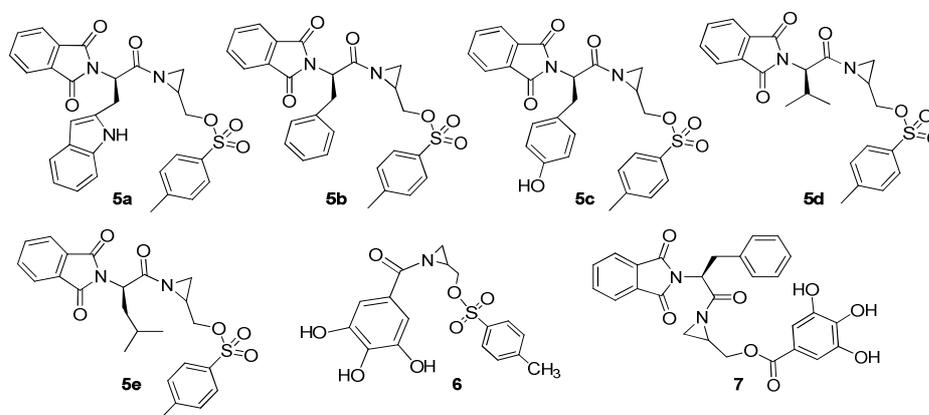


Figure 4.18: Structure des 2-tosylméthylaziridines et aziridines phénoliques.

Les résultats illustrés dans le tableau 4.12 et relatifs à l'évaluation biologique des aziridines tosylées (AZ-5a-e) montrent que l'activité a considérablement diminué si on les compare à leur précédents analogues, les phosphonoaziridines AZ-1a-d ou AZ-4a-d. Ceci nous emmène à la conclusion que le groupe phosphonate et/ou hydroxyle libre contribue à l'activité antibactérienne de ce genre d'aziridines. De plus, on note que AZ-5c, celle qui possède dans sa structure un groupe hydroxyl libre est la plus active vis-à-vis de la série des

souches bactériennes. Ceci renforce notre opinion sur l'implication du groupe hydroxyl libre dans le mécanisme d'action de ces composés.

On vérifie cela également avec les aziridines **AZ-6** et **AZ-7** : elles représentent les agents antibactériens les plus actifs contre la souche bactérienne *S.aureus* avec un diamètre d'inhibition de 22 mm. Pour toute cette série, il faut souligner qu'aucune molécule n'est active contre *B.cereus*.

Tableau 4.12: Valeurs de diamètre d'inhibition des AZ-5a-e, AZ-6 et AZ-7 sur la croissance de *B.cereus*, *S.aureus*, *E.Coli*, *Klebseilla pneumoniae*.

Aziridines	Diamètres des zones d'inhibition (mm)			
	<i>B.cereus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.Coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
5		10	15	16
		8	12	16
		13	15	19
		9	11	16
		9	10	15
6		22	13	17
7		22	14	18
Tetra cycline	0	20	17	19
Genta micine	8	19	18	19
Cipro floxacine	5	26	26	22

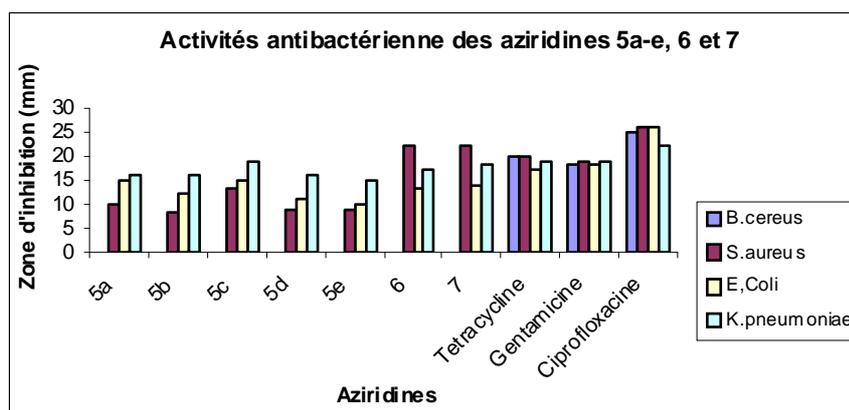


Figure 4.19: Histogramme des aziridines 5a-e, et 7.

II.3. Impact du groupe iodure dans la structure des aziridines 8a-e sur l'activité antibactérienne

Nous avons ensuite préparé les aziridines représentées ci-après, dont le motif phthaloyl aminoacide est toujours présent, tandis que le groupe tosylate est substitué par un iodure.

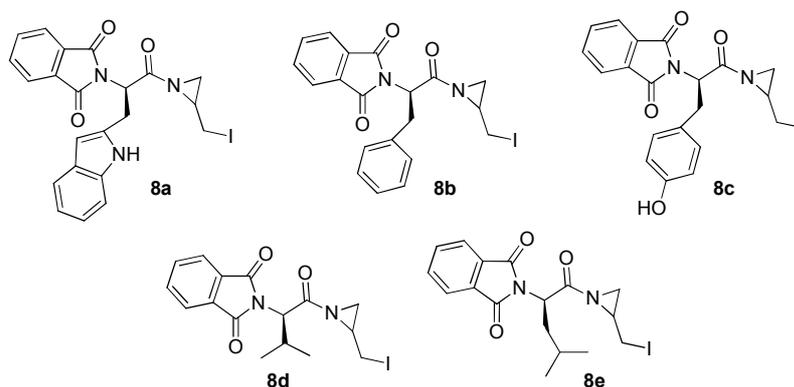


Figure 4.20: Structure des 2-iodométhylaziridines.

La série d'aziridines (AZ-8a-e) est pratiquement dépourvue d'activité antibactérienne ; l'activité la plus marquée n'est retenue que contre *Klebsella pneumoniae* avec les deux aziridines AZ-8c et AZ-8a, celles qui possèdent dans sa structure le motif de l'acide aminé, N-Ft-tyrosine et N-Ft-tryptophane.

Tableau 4.13 : Diamètres d'inhibition des AZ-8a-e, sur la croissance de *B.cereus*, *S.aureus*, *E.Coli*, *Klebsella pneumoniae*.

Aziridines	Diamètres des zones d'inhibition (mm)			
	<i>B.cereus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.Coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
8		8	8	11
		6	7	9

			8	7	10
			7	6	8
			-	-	8
Tetra cycline		0	20	17	19
Genta micine		8	19	18	19
Cipro floxacin		5	26	26	22

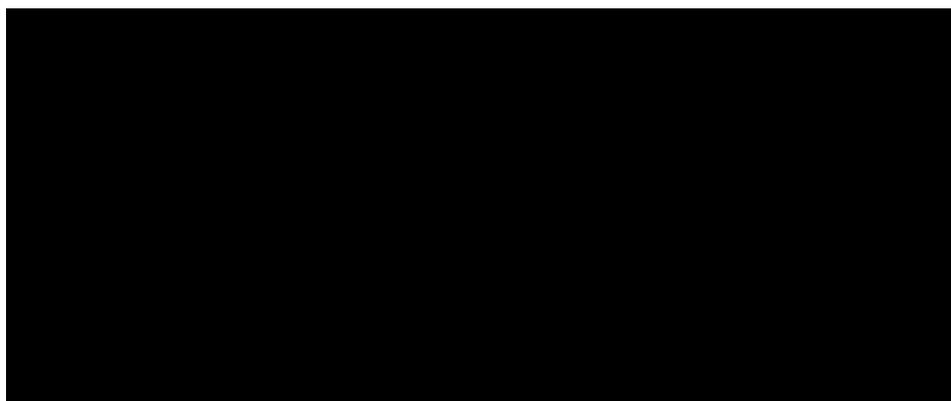


Figure 4.21: Histogramme des aziridines 8a-e.

II.4. Impact du motif glucosyl dans la structure des aziridines 9a-e sur l'activité antibactérienne

Comme dernière alternative effectuée dans l'élaboration de nos composés, nous avons introduit le motif glucosyle sur le cycle aziridinique, tout en gardant le reste des motifs intacts.

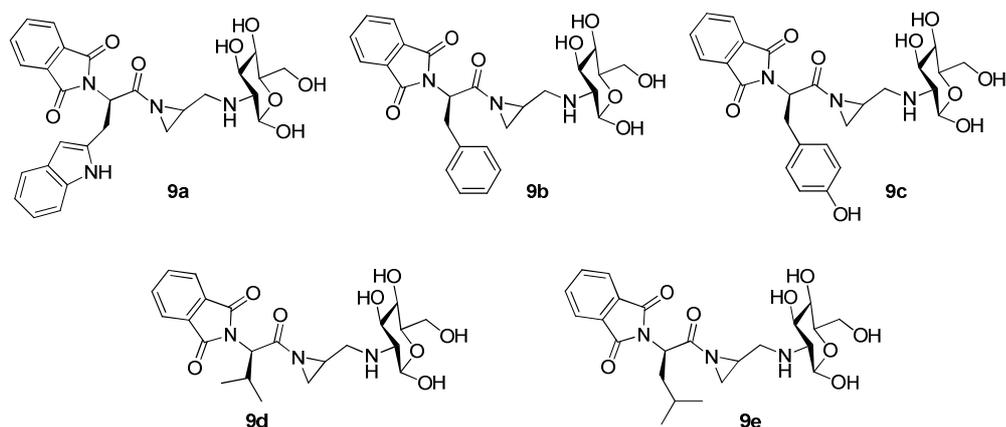


Figure 4.22: Structure des 2-glucosylmethylaziridines.

Ce choix a été fructueux, car l'introduction du groupe glucosyl dans la structure de nos aziridines a amplifié l'activité antibactérienne, avec les meilleurs résultats pour l'AZ-9c vis-à-vis la souche *Klebsella pneumoniae*. Cependant, il est important de noter que ceci n'a pas amélioré l'activité contre *B.cereus* car l'activité de toutes ces aziridines AZ-9a-e est nulle.

Tableau 4.14 : Diamètres d'inhibition des AZ-9a-e, sur la croissance de *B.cereus*, *S.aureus*, *E.Coli*, *Klebsella pneumoniae*.

Aziridines	Diamètres des zones d'inhibition (mm)			
	<i>B.cereus</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.Coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
9		12	16	18
		10	15	17
		13	18	19
		8	12	16
		9	13	15
Tetracycline	0	20	17	19
Gentamicine	8	19	18	19
Ciprofloxacine	5	26	26	22

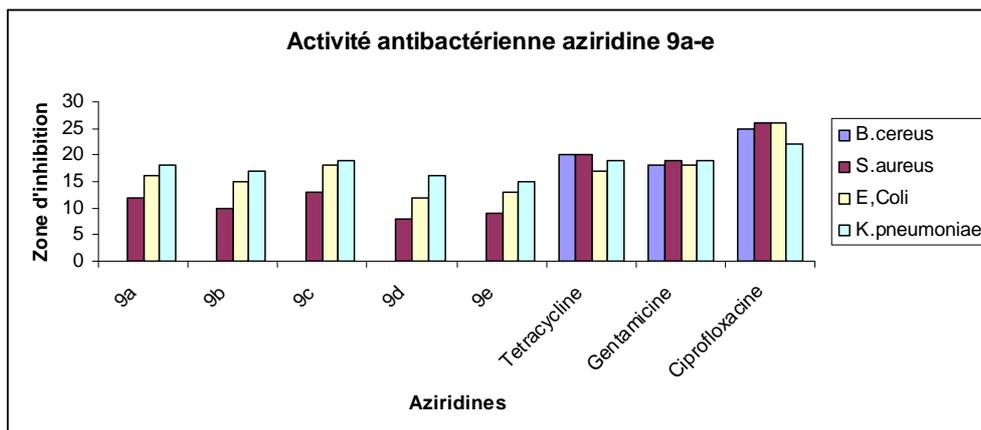


Figure 4.23: Histogramme des aziridines 9a-e.

Conclusion partielle

A partir de cette étude structure-activité, nous avons déterminé les groupes nécessaires à l'activité antibactérienne de nos aziridines, ceci en changeant soit leur positionnement, ou bien leur nature allant de l'hydroxyle libre, en passant par l'acide, le tosylé, le phosphonate, l'iodure jusqu'à un motif sucre.

La meilleure activité est obtenue avec l'aziridine qui comporte deux motifs phosphonate. Les seules aziridines qui se sont montrées actives contre *B. cereus* sont celles qui comportent un motif phosphonate, à condition que ce groupe soit présent dans la structure principale et non comme un substituant sur le cycle aziridinique.

Les groupes tosylé et iodure ont diminué voire supprimé l'activité antibactérienne, alors que le groupe glucosyle a amplifié cette même activité, mais pas avec la même intensité que le motif phosphonate. Donc on peut conclure que le motif phosphonate est indispensable à l'activité antibactérienne tout comme le groupe hydroxyméthyle.

XII. Tests biologiques des aziridines

XII.1. Protocole expérimental

➤ Matériel

- ❖ Quatre souches de références *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC11778, *Escherichia coli* ATCC52922 et *Klebsiella pneumoniae* ATCC70603.
- ❖ Tubes à essais remplis de 5ml de bouillon nutritif.
- ❖ Tubes à essais remplis de 9ml d'eau physiologique.
- ❖ Gélose de Chapman.
- ❖ Gélose de Muller Hinton.
- ❖ Antibiotiques en disques : Tétracycline-Gentamicine-Ciprofloxacine.
- ❖ Une anse de platine.
- ❖ Une pince stérile.

XII.2. Méthode

XII.2.1. Revifier les souches de reference

L'antibiogramme est réalisé par méthode d'inondation.

Après avoir nettoyé la paillasse à l'eau de javel et allumer bec Bunsen, stériliser l'anse de platine, puis transférer les souches conservées vers le bouillon nutritif individuellement en tenant compte de stériliser l'anse à chaque reprise. On laisse incuber dans une étuve réglée à une température de 35°C pendant 24h.

Après ce temps, le trouble remarqué signifie le développement des germes, qui seront ensemencés dans les boîte de Pétri, préalablement coulées d'une gélose de Chapman ainsi on laisse incuber le tout pendant 18h à 37°C. Après ce temps on obtient des souches jeunes. A l'aide de l'anse de platine stérile on prend 2 à 3 colonies isolées de chaque boîte, que l'on passe dans quatre tubes remplis d'eau physiologique, homogénéiser la suspension bactérienne puis verser chaque tube dans une boîte de Pétri préalablement coulée d'une gélose de Muller Hinton.



Figure 2 : Schéma représentatif de la procédure employée.

XII.2.2. Dépôt de disques

A l'aide d'une pince stérile, on préleve un disque de papier stérile (disque de référence : papier filtre MN 640 diamètre 6 mm) et on l'imbibe de l'aziridine à tester en mettant seulement en contact le bout de la micropipette avec le disque. Le disque absorbe progressivement l'aziridine jusqu'à l'imprégnation totale. Les différents disques sont déposés délicatement à l'aide d'une pince stérile sur (M.H) ensemencé préalablement avec une suspension bactérienne des souches de références ATCC. Après 30 minutes de prédiffusion des solutions, les boîtes de Pétri sont incubées à 37 °C pendant 18 heures. Après ce temps on mesure avec précision les diamètres d'inhibitions obtenus.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons élaboré pour la première fois des complexes d'inclusion à base d'aziridines et de cyclodextrine en milieu aqueux. Pour cela, nous avons adopté une stratégie qui consistait à synthétiser la β -CD mono-modifiée et à en étudier la capacité à former des complexes d'inclusion avec les aziridines. Tout cela a été réalisé malgré les propriétés catalytiques connues de la β -CD sur l'ouverture des aziridines.

En mettant en œuvre des procédés simples, nous avons également effectué la synthèse d'une série d'aziridines selon plusieurs approches, notamment en couplant des composés moléculaires par l'établissement de liaisons amide. Sur ce point, notre travail est une contribution à la chimie des aziridines.

Dans un second temps, nous avons synthétisé des hétérocycles à cinq chaînons par cycloaddition 1,3 dipolaire. Ces derniers peuvent être des précurseurs fondamentaux de nouveaux composés, notamment d'analogues azotés et oxygénés de dérivés connus pour leurs potentialités thérapeutiques .

Dans le but de procéder à une évaluation préliminaire de l'activité biologique de nos composés, et aussi essayer, dans la mesure du possible, d'établir leur sélectivité, des essais *in vitro* sur le biofilm des bactéries pathogènes, responsables des plusieurs infections nosocomiales au CHU de Tlemcen sont actuellement en cours de réalisation.

Un regard vers l'avenir...

Nous envisageons dans la continuité de ce travail, et après avoir acquis la maîtrise de la synthèse des cyclodextrines et de la formation des complexes d'inclusion, d'utiliser nos connaissances pour tenter de former d'autres complexes à base d'autres molécules invitées telles les dérivés qui sont en cour de développement de formulation pharmaceutique, et qui présente des problèmes de solubilité ou de stabilité dans les milieux aqueux.

Bien sur, la réussite de la complexation des aziridines avec les cyclodextrines est toujours notre challenge ; nous envisageons des complexation de nos aziridines à large échelle avec différentes cyclodextrines la α et la γ native et modifiée, et continuer aussi avec la β -cyclodextrine modifiée telle que l'hydroxypropyl- β CD.

Nous nous intéressant dans la poursuite de notre recherche des cyclodextrine, la synthèse des cyclodextrines amphiphiles et leur complexation avec nos aziridines.

Autre chapitre, à qui nous tenons vivement, est la cycloaddition 1,3 dipolaire de nos aziridine, sous micro-onde et sous ultrasons, pour en comparer dans un premier temps les résultats avec la méthode classique thermique.

Quant à l'évaluation de l'activité biologique, nous espérons pouvoir étendre le spectre des investigations au-delà du domaine antibactérien, tout en étant conscient qu'il faudra vaincre ou minimiser les effets secondaires de la cyclodextrine.

Références chapitre 1 :

- [1]. J.M.Lehn, *Pure Appl.Chem*, **1978**, 50, 871.
- [2]. J.-M.Lehn, *Struct.Bonding*, **1973**, 16, 1.
- [3]. D.J.Cram, J.M.Cram, *Science*, **1978**, 50, 871.
- [4]. J.M.Lehn , La chimie supramoléculaire : concepts et perspectives, *De Boeck Supérieur*, **1997**, p.8.
- [5]. Julien Patrigeon, Elaboration de Ligands Bidentates Supramoléculaires Par Auto-Assemblage de Cyclodextrines Modifiées Et De Phosphines Hydrosolubles-Application A La Catalyse En Milieu Aqueux, **2010**, L'UNIVERSITÉ D'ARTOIS.
- [6]. (a) S.Kinoshita, K.Uzu, K.Nakano, M.Shimizu, T.Takahashi, *J.Med.Chem*, **1971**, 14, 103; (b) T.Kuroda, K.Hisamura, I.Matsukuma, Y.Osawa, T.Sugaya, H.Nishikawa, M.Morimoto, T. Ashizawa, N.Nakamizo, Y.Otsuji, *J.Heterocycl.Chem*, **1994**, 31, 113; (c) N.Papaioannou, C.A.Evans, J.T.Blank, S.Miller, *J.Org.Lett*, **2001**, 3, 2879.
- [7]. (a) F.Gerhart, W.Higgins, C.Tardif, J.Ducep, *J.Med.Chem*, **1990**, 33, 2157; (b) M.E. Tanner, S.Miao, *Tetrahedron Lett*, **1994**, 35, 4073; (c) J.Wiley, I.Sons, *Biopolymers.Peptide.Science*, **1999**, 51, 87.
- [8]. M.Kasai, M.Kono, *Synlett*, **1992**, 14, 778.
- [9]. W. Medjahed, A. Tabet Zatla, J. Kajima Mulengi, F. Z. Baba Ahmed and H. Merzouk, *Tetrahedron.Lett*, **2004**, 45, 1211.
- [10]. (a) D.French, M.L.Wolfrom, R.S.Tipson (Eds.), *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York, USA, **1957**, 12, p.68; (b) S.D.Eastburn, B.Y.Tao, Applications of modified cyclodextrins, *Biotechnol Adv*, **1994**, 12, 325.
- [11]. J.Szetjli, *Chem.Rev*, **1998**, 98, 1743.
- [12]. A.Harada, *Acc.Chem.Res*, **2001**, 34, 456.
- [13]. (a)Y.Kawaguchi, A.Harada, *Org.Lett*, **2000**, 2, 1353; (b) J.-M.Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.Eng*, **1990**, 29, 1304; (c) J.-M.Lehn, *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, **1995**; (d) D.Philp, J.F.Stoddart, *Angew.Chem.Int.Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154; (e) A.Harada, *Acc.Chem.Res*, **2001**, 34, 456; (f) K.A.Udachin, L.D.Wilson, J.A.Ripmeester, *J.Am. Chem.Soc*, **2000**, 122, 12375; (g) C.Arthur, L.Karen, O.Lara, A.K.Yatsimirsky, A.V.Eliseev, *Org.Lett*, **2000**, 2, 1741.
- [14]. W.C.E.Schofield, J.P.S.Badyal, *ACS Appl.Mater.Interfaces*, **2011**, 3, 2051.

- [15]. A.Harada, R.Kobayashi, Y.Takashima, A.Hashidzume, H.Yamaguchi, *Nature.Chem*, **2011**, 3, 34.
- [16]. (a) H.Schlenk, D.M.Sand, *J.Am.Chem.Soc*, **1961**, 83, 2312; (b) A.Cooper, M.A.Nutley, P.Camilleri, *Anal. Chem.* **1998**, 70, 5024; (c) F.Yhaya, J.Lim, Y.Kim, M.Liang, A.M.Gregory, H.M.Stenzel, *Macromolecules*, **2011**, 44, 8433.
- [17]. (a) C.Park, H.Kim, S.Kim, C.Kim, *J.Am.Chem.Soc*, **2009**, 131, 16614; (b) J.Ding, W.Qin, *J.Am.Chem.Soc*, **2009**, 131, 14640.
- [18]. (a) M.A.Spies, R.L.Schowen, *J.Am.Chem.Soc*, **2002**, 124, 14049; (b) B.Siegel, DEberlein, D.Rifkin, K.A.Davis, *J. Am.Chem.Soc*, **1979**, 101, 775.
- [19]. (a) A.R.Hedges, *Chem.Rev*, **1998**, 98, 2035; (b) KUekama, F.Hirayama, T.Irie, *Chem.Rev*, **1998**, 98, 2045.
- [20]. A.Villiers, *Compt.Rendu*, **1891**, 112, 536.
- [21]. (a) F.Schardinger, W.Klin, *Wochsch*, **1904**, 17, 207; (b) F.Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol.Parasitenk.Abt II*, **1905**, 14, 772; (c) F.Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk.Abt. II*, **1911**, 29, 188.
- [22]. (a) H.Pringsheim, A Comprehensive Survey Of Starch Chemistry, Ed. Chemical CatalogueCo, R. Walton, New York, **1928**, p.451; (b)H.Pringsheim, Chemistry of the Saccharides, McGraw-Hill, New York, **1932**, p.225.
- [23]. (a) K.Freudenberg, W.Rapp, *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1936**, 69, 2041; (b) K.Freudenberg, H.Boppel, M.Meyer-Delius, *Natur.wissenschaften*, **1938**, 26, 123; (c) K.Freudenberg, M.Meyer-Delius, *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1938**, 71, 1596.
- [24]. K.Freudenberg, G.Blomquist, L.Ewald, K.Soff, *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1936**, 69, 1258.
- [25]. K.Freudenberg, F.Cramer, *Naturforsch*, **1948**, 3, 464.
- [26]. K.Freudenberg, F.Cramer, H.Plieninger, *Ger.Patent*, **1953**, 895,769 .
- [27]. D.French, *Adv.Carbohydr.Chem*, **1957**, 12, 189.
- [28]. J.Szejtli, *Chem.Rev*, **1998**, 98, 1743.
- [29]. F.Ellouze, N.BenAmar, A.Deratani, *C.R.Chimie*, **2011**, 14, 969.
- [30]. (a) F.Hapiot, A.Ponchel, S.Tilloy, E.Monflier, *C.R.Chimie*, **2011**, 14, 149; (b) C.Lucas-Abellán, M.I.Fortea, J.A. Gabaldón, E.Núñez-Delicado, *Food Chemistry*, 2008, 111, 262.
- [31]. F.Kayaci, T.Uyar, *J. Agric.Food.Chem*, **2011**, 59, 11772.

- [32]. (a) T.Loftsson, M.E.Brewster, *J.Pharm.Sci*, **1996**, 85, 1017; (b) E.BilensoyI, Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedecin, John Wiley & Sons, **2011**, p.3.
- [33]. M.Paloheimo, D.Haglund, S.Aho, M.Korhola, *Appl.Microbiol.Biotechnol*, **1992**, 36, 584.
- [34]. H.Leemhuis, R.M.Kelly, L.Dijkhuizen, *Appl.Microbiol.Biotechnol*, **2010**, 85, 823.
- [35]. G.Crini, M.Morcellet, N.Morin, *L'actualité chimique*, **2001**, 247, 18.
- [36]. T.E.Beesley, R.P.W.Scott, C.Simpson, E.D.Katz, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons Ltd, **1998**, p.120
- [37]. I.Gomez-Orellana, D.Hallen, *Thermochim. Acta*. **1993**, 221, 183.
- [38]. C.Danel, N.Azaroual, C.Foulon, J-F.Goossens, G.Vermeersch, J-P.Bonte, C.Vaccher , *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 975.
- [39]. E.M.Martin Del Valle, *Process Biochemistry*, **2004**, 39, 1033.
- [40]. (a) R.Challa, A.Ahuja, J.Ali, R.K.Khar, *AAPS.Pharm.Sci.Tech*, **2005**, 6,329; (b) K.Cal , Centkowska, *Eur.J.Pharm.Biopharm*, **2008**, 68, 467.
- [41]. K.Koizumi, H.Sanbe, Y.Kubota, Y.Terada, T.Takaha, *J.Chromatogr.A*, **1999**, 852, 407.
- [42]. T.Takaha, M.Yanase, H.Takata, S.Okada, S.M.Smith, *J.Biol Chem*, **1996**, 271, 2902.
- [43]. Q.Qi, X.She, T.Endo, W.Zimmermann, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 799.
- [44]. K.L.Larsen, T.Endo, H.Ueda, W.Zimmermann, *Carbohydr.Res*, **1998**, 309, 153.
- [45]. H.Akasaka, T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, S.Kobayash, *Chem.Pharm.Bull*, **2000**, 48,1986.
- [46]. S.Machida, S.Ogawa, S.Xiaohua, T.Takaha, K.Fujii, K.Hayashi, *FEBS Lett*, **2000**, 486, 131.
- [47]. J.Szejtli, *Chem.Rev*, **1998**, 98, 1743.
- [48].N.Szerman, I.Schroh, A.Rossi, A.M.Rosso, N.Krymkiewicz, S.A.Ferrarotti, *Bio. Technol*, **2007**, 98, 2886.
- [49]. J.C.M.Uitdehaag, K.H.Kalk, B.A.Van der Veen, L.Dijkhuizen, B.W.Dijkstra, *J.Biol.Chem*, **1999**, 274, 4868.

- [50]. J.Uitdehaag, B.A.Veen, L.Dijkhuizen, B.W.Dijkstra, Catalytic mechanism and product specificity of cyclodextrin glycosyltransferase, a prototypical transglycosylase from the alpha-amylase family, Elsevier , **2002**, *30*, pp.295.
- [51]. B.A.Veen , G.J.Alebeek, J.C.Uitdehaag, B.W.Dijkstra, L.Dijkhuizen, *Eur.J.Biochem*, **2000**, *267*, 658.
- [52]. F.Ellouze, N.Ben Amar, A.Deratani, *C.R.Chimie*, **2011**, *14*, 967.
- [53]. (a) I.Miyazawa, H.Ueda, H.Nagase, T.Endo, S.Kobayashi, T.Nagai, *Eur.J.Pharm.Sci*, 1995, *3*, 153; (b) T.Endo, H.Ueda, S.Kobayashi, T.Nagai, *Carbohydr.Res*, 1995, *269*, 369; (c) H.Ueda, T.Endo, H.Nagase, S.Kobayashi, T. Nagai, *J.Inclusion.Phenom*, **1996**, *25*, 17; (d) T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, S.Kobayashi, T.Nagai, *Chem.Pharm. Bull*, **1997**, *45*, 532; (e) T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, A.Shigihara, S.Kobayashi, T.Nagai, *Chem.Pharm.Bull*, **1997**, *45*, 1856; (f) T.Endo, H.Nagase, H.Ueda, A.Shigihara, S.Kobayashi, T.Nagai, *Chem.Pharm.Bull*, **1998**, *46*, 1840; (g) S.Kitamura, H.Isuda, J.Shimada, T.Takada, T.Takaha, S.Okada, M.Mimura, K.Kajiwara, *Carbohydr.Res*, **1997**, *304*, 303; (H) K.Gessler, I.Uson, T.Takaha, N.Krauss, S.M.Smith, S.Okada, P.Natl, Acad.Sci.USA, 1999, *96*, 4246.
- [54]. H.Taira, H.Nagase, T.Endo, H.Ueda, *J.Inclusion.Phenom*, **2006**, *56*, 23.
- [55]. K.Koizumi, H.Sanbe, Y.Kubota, Y.Terada, T.Takaha, *J.Chromatogr*, **1999**, *22*, 374.
- [56]. (a) S.Muñoz-Botella, B.del Castillo, M.A.Martyn, *Ars.Pharm*, **1995**, *36*, 187; (b) T.Loftsson, M.E.Brewster, *J.Pharm.Sci*, **1996**, *85*, 1017.
- [57]. K.J.Naidoo, J.Chen, J.L.M.Jansson, G.Wildmalm, A.Maliiak, *J.Phys.Chem B*, **2004**, *108*, 4236.
- [58]. R.Yang, J-B.Chen, X-Y.Dai, R.Huang, C-F.Xiao, Z-Y.Gao, B.Yang, L-J.Yang, S-J.Yan, H-B.Zhang, C.Qing, J.Lin, *Carb.Polymers*, **2012**, *89*, 89.
- [59]. E.BilensoyI, *Cyclodextrins in Pharmaceutics,Cosmetics, and Biomedecin*, John Wiley & Sons, **2011**, p.25.
- [60]. G.Schmid, *Trends Biotechnol*, **1989**, *7*, 244.
- [61]. H.Connors, *Chem Rev*, **1997**, *97*, 1325.
- [62]. H.Connors, *J.Pharm.Sci*, **1995**, *84*, 843.
- [63]. E.Schneiderman , A.M.Stalcup, *J.Chromatogr.B*, **2000**, *745*, 83.
- [64]. K.Surendra, N.S.Krishnaveni, R.Sridhar, K. Rama Rao, *J.Org.Chem*, **2006**, *71*, 5819.
- [65]. L.Liu, Q-X.Guo, *J.Chem.Inf.Comput.Sci*, **1999**, *39*, 133.

- [66]. W.An , H.Zhang , L.Sun, A.Hao, J.Hao, F.Xin, *Carbohydrate Research*, **2010**, *345*, 914.
- [67]. A.Douhal, Chemical, physical and biological aspects of confined systems, Cyclodextrine Materials , Phtochemistry Photophysics and photobiology , Elsevier, **2006**, p.5
- [68]. M.Kodaka, *J.Phys.Chem.A* , **1998**, *102*, 8101.
- [69]. M.Kikuchi, Y.Uemura, F.Hirayama, M.Otagiri, K.Uekama, *J.Incl.Phenom*, **1984**, *2*, 623.
- [70]. (a) A.Ueno, K.Takahashi, T.Osa, *J.Chem.Soc.Chem.Commun*, **1980**, *2*, 921; (b) H.Ikeda, Y.Iidaka, A.Ueno, *Org. Lett*, **2003**, *5*, 1625; (c) R.S.Murphy, T.C.Barros, B.Mayer, G.Marconi, C.Bohne, *Langmuir*, **2000**, *16*, 8780; (d) T.C.Barros, K.Stefaniak, J.F.Holzwarth, C.Bohne, *J.Phys.Chem.A*, **1998**, *102*, 5639; (e) J.H.LaRose, T.C.Werner, *Appl.Spec*, **2000**, *54*, 284; (f) G.Pistolis, A.Malliaris, *J.Phys.Chem.B*, **2004**, *108*, 2846; (g) A.S.M.Dyck, U.Kisiel, C. Bohne, *J.Phys.Chem.B*, **2003**, *107*, 11652.
- [71]. R.L.Schiller, S.F.Lincoln, J.H.Coates, *J.Chem.Soc.Faraday Trans*, **1987**,*83*, 3237.
- [72]. F.M.Andersen, H.Bundgaard, *Arch.Pharm.Chem*, **1983**, *11*, 7.
- [73]. D.D.Chow, A.H.Karara, *Int.J.Pharm*, **1986**, *28*, 95.
- [74]. L.E.Briggner, F .Tempest, I.Wadso, *Thermochim.Acta*, **1986**, *109*,103.
- [75]. K.Kano, S.Hashimoto, T.Ogawa, *J.Incl.Phenom*, **1984**, *2*, 737.
- [76].H.F.M.Nelissen, F.Venema, R.M.Uittenbogaard, M.C.Feiters, R.J.M.Nolte, *J.Chem.Soc, Perkin Trans*, **1997**,*2* , 2045.
- [77]. (a) J.W.Park, H.E.Song, S.Y.Lee, *J.Phys.Chem.B*, **2002**, *106*, 5177; (b) T.Fujimoto, A.Nakamura, Y.Inoue, Y.Sakata, T.Kaneda, *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*, 7987; (c) J.W.Park, N.H.Choi, J.H.Kim, *J.Phys.Chem*, **1996**, *100*, 769; (d) J.W.Park, S.Y.Lee, H.J.Song, K.K.Park, *J.Org.Chem*, **2005**, *70*, 9505.
- [78]. A.Douhal, Chemical, physical and biological aspects of confined systems, Cyclodextrine Materials , Phtochemistry Photophysics and photobiology, Elsevier **2006**, p.15.
- [79]. (a) M.V.Rekharsky, Y.Inoue, Cyclodextrins and their complexes. Chemistry analytical methods and applications, *Wiley-VCH, Weinheim*, **2006**, pp.199; (b) A.Ejchart, W.Kozminski, NMR of cyclodextrins and their complexes : Cyclodextrins and their

complexes. Chemistry analytical methods and applications, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 231.

- [80]. P. Job, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, **1925**, 180, 928.
- [81]. K.A. Connors, Binding Constants, Wiley: New York, **1987**, p.123.
- [82]. H.A. Benesi, J.H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2703.
- [83]. M.W. Hanna, A.L. Ashbaugh, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 811.
- [84]. R. Mathur, E.D. Becker, R.B. Bradley, N.C. Li, *J. Phys. Chem.*, **1963**, 67, 2190.
- [85]. L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151.
- [86]. R. Foster, C.A. Fyfe, *Trans. Faraday Soc.*, **1965**, 61, 1626.
- [87]. R. Foster, C.A. Fyfe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 52, 642.
- [88]. G. Scatchard, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1949**, 51, 660.
- [89]. R.L. Scott, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1956**, 75, 787.
- [90]. N.J. Rose, R.S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 6138.
- [91]. H.N. Wachter, V. Fried, *J. Chem. Ed.*, **1974**, 51, 798.
- [92]. (a) J.P. Behr, J.M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 1743; (b) Y. Inoue, F.-H. Kuan, R. Chu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 2539; (c) W.M. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 2697; (d) G. Hilmersson, R. Rebek, *J. Magn. Reson. Chem.*, **1998**, 36, 663.
- [93]. (a) K.F. Morris, C.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3139; (b) K.F. Morris, C.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4291.
- [94]. K. Deaton, E. Feyen, H. Nkulabi, K. Morris, *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, 39, 276.
- [95]. (a) R. Wimmer, F.L. Aachmann, K.L. Larsen, S.B. Petersen, *Carb. Res.*, **2002**, 337, 841; (b) M. Lin, D.A. Jayawickrama, R.A. Rose, J.A. Delviscio, C.K. Larive, *Anal. Chim. Acta.*, **1995**, 307, 449; (c) K.S. Cameron, L. Fedling, *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, 40, 106; (d) R. Wimmer, F.L. Aachmann, K.L. Larsen, S.B. Petersen, *Carbohydr. Res.*, **2002**, 337, 841.
- [96]. L. Fielding, S.C. McKellar, A.J. Florence, *Magn. Reson. Chem.*, **2011**, 49, 405.
- [97]. D. Salvatierra, C. Jaime, A. Virgili, F. Sañchez-Ferrando, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9578.
- [98]. (a) A.S. Khachatryan, A.V. Vashchuk, V.L. Mironov, V.T. Panyushkin, *Russ. J. Coord. Chem.*, **1996**, 22, 218; (b) F. Chu, S. Flatt, E.V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 419; (c) F. Diederich, D. Griebel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 8037; (d) F. Diederich, K. Dick, D. Griebel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2273; (e) D.A. Stauffer, R.E. Barrans, D.A. Dougherty, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2762.

- [99]. M.A.Hussain, R.C.Diluccio, M.B.Maurin, *J.Pharm.Sci*, **1993**, 82, 77.
- [100]. T.Higuchi, K.A.Connors, *Adv.Anal.Chem.Instrum*, **1965**, 4, 117.
- [101]. (a) N.S.Ranipise, N.S.Kulkarni, P.D.Mair, A.N.Ranade, *Pharmaceutical Development and Technology*, **2010**, 15, 64; (b) M.Cagno, P.Stein, N.Basnet, M.Brandl, A.Bauer-Brandl, *J.Pharm.Biomedical.Analysis*, **2011**, 55, 446; (c) L.S.Koester, S.S.Guterres, M.Le Roch, V.L.Eifler-Lima, J.A.Zuanazzi, V.L.Bassani, *Drug. Development. Industrial.Pharmacy*, **2001**, 27, 533.
- [102]. T.Loftsson, M.Másson, M.E.Brewster, *J.Pharm.Sci*, **2004**, 93, 1091.
- [103]. (a) T.Loftsson, S.B.Vogensen, M.E.Brewster, F.Konradsdottir, *J.Pharmaceutical Sciences*, **2007**, 96, 2532; (b) T.Loftsson, D.Duchêne, *Inter..J. Pharmaceutics*, **2007**, 329, 1.
- [104]. E.M.Martin Del Valle, *Process.Biochemistry*, **2004**, 39, 1033.
- [105]. T.Loftsson, P.Jarho, M.Másson, T.Järvinen, *ExpertOpinion.Drug.Delivery*, **2005**, 2, 335.
- [106]. G.Piel, S.Moutard, B.Perly, S.Hassonville, P.Bertholet, V.Barillaro, M.Piette, L.Delattre, B.Evrard, *J.Durg Del.Sci.Tech*, **2004**, 14, 87.
- [107]. (a) G.Xia, H.Zheng, T.Shilong, H.Yulong, Z.Chaozhen, *Carbohydrate.Polymers*, **2012**, 89, 208; (b) Ali, S.Mashhood, K.Shania, C.Gregory, *Magn.Reson.Chem*, **2012**, 50, 299.
- [108]. J.R.Cruz, B.A.Becker, K.F.Morris, C.K.Larive, *Magn.Reson.Chem*, **2008**, 46, 838.
- [109]. (a) W.Chen, X.Liu, P.Dai, Y.Chen, Z.Jiang, *Advanced.Materials.Research*, **2012**, 484, 1898; (b) W.Chen, P.Dai, Y.Chen, D.Chen, Z.Jiang, *Advanced Materials Research*, **2012**, 471, 2777; (c) Z.C.Chao, W.X.Min, L.Shu Rui, S.Cheng Jia, H.Xin Lai, *Scien.China:Technological.Sciences*, **2012**, 55, 1556; (d) Z.Thomas, D.Jennifer, K.Sandra, *Intern.J.Pharmaceutics*, **2012**, 430, 176.
- [110]. (a) E.A.Karakhanov, A.L.Maximov, *Current.Org.Chem*, **2010**, 14, 1284; (b) E.Monflier, *Current.Org.Chem*, **2010**, 14, 1265; (c) V.Kumar, V.Reddy, R.Sridhar, B.Srinivas, M.Narender, K.Rama, *J.Org.Chem*, **2008**, 73, 1646; (d) L.Leclercq, H.Bricout, S.Tilloy, E.Monflier, *J.Colloid.Interface.Science*, **2007**, 307, 481; (e) L.Marinescu, M.Molbach, C.Rousseau, B.Mikael, *J.Am.Chem.Society*, **2005**, 127, 17578.
- [111]. R.Breslow, L.E.Overman, *J.Am.Chem.Soc.* **1970**, 92, 1075.
- [112]. M.Komiyama, E.J.Breaux, M.L.Bender, *Bioorg.Chem.* **1977**, 6, 127.
- [113]. D.H.Kim, S.S.Lee, *Bioorg.Med.Chem*, **2000**, 8, 647.
- [114]. S.H.Hun, *Biomed.Chromatography*, **1997**, 11, 259.

- [115]. E.T.Beesley, P.W. Raymond, P.Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, **1998**, p.253.
- [116]. X.Lu, Y.Chen, *J.Chromatography A*, **2002**, 955, 133.
- [117]. C.Vu, J.Fan, *ShuichuliJishu*, **1998**, 24, 67.
- [118].M.Kamiya, K.Kameyama, S.Ishiwata, *Chemosphere*, **2001**, 42, 251.
- [119].J.Szejtli, *Pure.Appl.Chem*, **2004**, 76, 1825.
- [120].G.Astray, C.Gonzalez-Barreiro, J.C.Mejuto, R.Simal-Gandara, *J.Food Hydrocolloids*, **2009**, 23, 1631.
- [121].H-S.Kwak, J.E.Lee, Y.Hyuk Chang, *Intern.J.Food.Science.Technology*, **2011**, 46, 1323.
- [122]. L.Szente, J.Jozsef, *Trends.Food.Science.Technology*, **2004**, 15, 137.
- [123]. (a) U.Citernesi, M.Sciacchitano, *Cosmet. Toiletries*, **1995**, 110, 53; (b) H.J.Buschmann, E.Schollmeyer, *Int.J. Cosmet.Sci*, **2002**, 53, 185.
- [124]. (a) D.Duchêne, D.Wouessidjewe, Dermal use of cyclodextrins and derivatives. In: Duchêne, M., Ed., *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*. Editions de Santé, Paris, **1991**, pp.449; (b) D.Duchêne, D.Wouessidjewe, M.C.Poelman, *Cyclodextrins in cosmetics*. In: *Novel Cosmetic Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, **1991**, pp. 275.
- [125]. P.Montasier, D.Duchêne, M.C.Poelman, *Int J.Pharm*, **1997**, 153, 199.
- [126]. (a) T.Saeki, T.Morifuji, *Japanese.patent*, **1996**,151, 317; (b) H.Matsuda, K.Ito, *Japanese.patent*, **1991**, 287, 512.
- [127].T.Loftsson, M.E.Brewster, M.Masson, *Am.J.Drug.Deliv*, **2004**, 2, 261.
- [128]. T.Yamakawa, S.Nishimura, *J.Control.Rel*, **2003**, 86, 101.
- [129]. T.Loftsson, H.Fridriksdottir, T.K.Gudmundsdottir, *Int.J.Pharm*, **1996**, 127, 293.
- [130].T.Loftsson, D.Duchêne, *Intern.J.Pharmaceutics*, **2007**, 329, 1.
- [131]. (a) M.E.Davis, M.E.Brewster, *Nature.Rev.Drug.Discovery*, **2004**, 3, 1023; (b) G.Bettinetti, F.Melani, P.Mura, R.Monnanni, F.Giordano, *J.Pharm.Sci*, **1991**, 80, 1162; (c) A.Ganza-Gonzalez, J.L.Vila-Jato, S.Anguiano-Igea, F.J.Otero-Espinar, J.Blanco-Mendez, *Int.J.Pharmaceut*, **1994**, 106, 179; (d) M.E.Amato, F.Djedaini-Pilard, B.Perly, G.Scarlata, *J.Chem.Soc.Perkin Trans*, **1992**, 2, 2065; (e) M.E.Amato, G.C.Pappalardo, B.Perly, *Magn.Reson.Chem*, **1993**, 31, 455; (f) M.E.Amato, K.B.Lipkowitz, G.M.Lombardo, G.C.Pappalardo, *Magn.Reson.Chem*, **1998**, 36, 693; (g) N.Nesnas, J.Lou, R.Breslow, *Biorg. Med.Chem.Lett*, **2000**, 10, 1931; (h) E.Estrada, I.Perdomo-Lopez, J.J.Torres-Labandeira, *J.Org.Chem*, **2000**, 65, 8510. (i) C.M.Fernades, R.A.Carvalho, S.P.Costa, F.J.B.Veiga,

- Euro.J. Pharma. Sci*, **2003**, *18*, 285; (j) J.R.Cruz, B.A.Becker, K.F.Morris, C.K.Larive, *Magn.Reson.Chem*, **2008**, *46*, 838; (k) S.M. Ali, S.K.Upadhyay, *Magn.Reson.Chem*, **2008**, *46*, 676.
- [132]. T.Loftsson, D.Hreinsdottir, M.Masson, *Int.J.Pharm*, **2005**, *302*, 18.
- [133]. (a) K.Motoyama, H.Arima, H.Toyodome, T.Irie, F.Hirayama, K.Uekama, *Eur. J. Pharm.ci*, **2006**, *29*, 111; (b) K.Motoyama, H.Toyodome, R.Onodera, T.Irie, F.Hirayama, K.Uekama, H.Arima, *Biol.Pharm.Bull*, **2009**, *32*, 700.
- [134].S.Ohkubo, N.Nakahata, *Yakugaku Zasshi*, **2007**, *127*, 27.
- [135].F.Fauvelle, J.C.Debouzy, S.Crouzy, M.Goschl, Y.Chapron, *J.Pharm.Sci*, **1997**, *86*, 935.
- [136]. T.Irie, K.Uekama, *J.Pharm.Sci*, **1997**, *86*, 147.
- [137]. E.Bilensoy, *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics and biomedicine*, John Wiley & Sons, **2011**, p.3.
- [138]. H.W.Frijlink, A.C.Eissens, N.R.Hefting, K.Poelstra, C.F.Lerk, D.K.Meijer, *Pharm.Res*, **1991**, *8*, 9.
- [139]. A.R.Khan, P.Forgo, K.J.Stine, V.D'Souza, *Chem. Rev*, **1998**, *98*, 1977.
- [140]. F. Cramer, G. Mackensen, K. Kensse, *Chem.Ber*, **1969**, *102*, 494.
- [141]. K.Takeo, K.Uemura, H. Mitoh, *J.Carbohydr.Chem*, **1988**, *7*, 293.
- [142]. D.Rong, V.T.D'Souza, *Tetrahedron Lett*, **1990**, *31*, 4275.
- [143]. K.A.Martin, A.W.Czarnik, *Tetrahedron Lett*, **1994**, *35*, 6781.
- [144]. K.Takahashi, K.Hattori, F.Toda, *Tetrahedron.Lett*, **1984**, *25*, 3331.

Références chapitre 2 :

- [145]. I.Alkorta, J.Elguero, K.Zborowski, *J.Phys.Chem*, **2004**, 108, 7691.
- [146]. A.Dureault, I.Transchepain, J.C.Depezay, *J.Org.Chem*, **1989**, 54, 5324.
- [147]. J. Sweeney, *Chem.Soc.Rev*, **2002**, 31, 247.
- [148]. (a) J.M.Concellon, E.Riego, *J.Org.Chem*, **2003**, 68, 6407; (b) R.K.Bansal, *Heterocyclic Chemistry*, Edition: 3, New Age International, **1999**, p.10.
- [149]. A.Speicher, S.Hauptmann, H.Suschitzky, J.Suschitzky, *The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications*, Edition: 2, *Wiley-VCH*, **2003**, p.28.
- [150]. G.E.Ham, *J.Org.Chem*, **1964**, 29, 3052.
- [151]. F.A.Davids, H.Liu, P.Zhou, T.Fang, G.V.Reddy, Y.Zhang, *J.Org.Chem*, **1999**, 64, 7559.
- [152]. J.Clayden, S.Warren, N.Greeves, P.Wothers, *Chimie organique*, de Boeck Université, **2002**, p.1124.
- [153]. S.A.Lawrence, *Amines: synthesis, properties and applications*, Edition: Cambridge University Press, **2004**, p.123.
- [154]. W.L.F.Armarego, C.L.Lin Chai, *Purification of laboratory chemicals*, Edition: 5, *Butterworth-Heinemann*, **2003**, p.117.
- [155]. J.C.TAI, N.L.Allinger, *J.Am.Chem.Soc*, **1976**, 98, 7928.
- [156]. F.Momicchioli, L.Baraldi, M.C.Bruni, *Chem.Phys*, **1982**, 70, 161.
- [157]. F.Momicchioli, L.Baraldi, M.C.Bruni, *Chem.Phys*, **1982**, 70, 161.
- [158]. J.D.Andose, J.M.Lehn, K.Mislow, J.Wagner, *J.Am.Chem.Soc*, **1970**, 92, 4050.
- [159]. (a) S.J.Brois, *J.Am.Chem.Soc*, **1968**, 90, 506; (b) S.J.Brois, *J.Am.Chem.Soc*, **1970**, 92, 1079; (c) V.F.Rudchenko, O.A.D'yachenko, A.B.Zolotoi, L.O.Atovmyan, I.I.Chervin, R.G.Kostyanovsky, *Tetrahedron.Lett.*, **1982**, 38, 961.
- [160]. R.Cella, H.A.Stefani, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2619.
- [161]. A.Ponte-Sucre, R.Vicik, M.Schultheis, T.Schirmeister, H.Moll, *Antimicrobial Agents. Chemotherapy*, **2006**, 50, 2439.
- [162]. S.Ro, S.-G.Baek, B.Lee, J.H.Ok, *J.Peptide. Res*, **1999**, 54, 242.
- [163]. L.Bromberg, D.J.Bromberg, T.A.Hatton, I.Bandín, A.Concheiro, C.Alvarez-Lorenzo, *Langmuir*, **2012**, 28, 4548.

- [164]. Y.P.Yang, H.S.Kuo, H.D.Tsai, Y.C.Peng, Y.L.Yuh-Ling Lin, *Breast.Cancer.Res*, **2005**, 7, 19.
- [165]. (a) Y.Nakao, M.Fujita, K.Warabi, S.Matsunaga, N.Fusetani, *J.Am.Chem.Soc*, **2000**, 122, 10462; (b) N.Schaschke, *Bioorg.Med.Chem.Lett*, **2004**, 14, 855.
- [166]. (a) T.Hata, F.Koga, Y.Sano, K.Kanamori, A.Matsumae, R.Sugawara, T.Hoshi, T.Shima, S.Ito, S.Tomizawa, *J. Antibiot*, **1954**, 7, 107; (b) D.R.Schroeder, K.L.Colson, S.E.Klohr, N.Zein, D.R.Langley, M.S.Lee, J.A.Matson, T.W.Doyle, *J.Am.Chem.Soc*, **1994**, 116, 9351.
- [167]. M.Hanada, H.Ohkuma, T.Yonemoto, K.Tomita, M.Ohbayashi, H.Kamei, T.Miyaki, M.Konishi, H.Kawaguchi, S.Forenza, *J.Antibiot*, **1991**, 44, 403.
M.Ohbayashi, H.Kamei, T.Miyaki, M.Konishi, H.Kawaguchi, S.Forenza, *J.Antibiot*, **1991**, 44, 403.
- [168]. D.R.Schroeder, K.L.Colson, S.E.Klohr, N.Zein, D.R.Langley, M.S.Lee, J.A.Matson, T.W.Doyle, *J.Am.Chem. Soc*, **1994**, 116, 3951.
- [169]. (a) W.Nowicky, Brevet WO 83 00 486, **1983**; (b) *Chem.Abstr*, **1983**, 99, 71067.
- [170]. W.Nowicky, Brevet U.S. 4,970,212, **1991**; *Chem.Abstr*, **1991**, 114, 178.
- [171]. G.S.Kumar, S.M.Musser, J.Cummings, M.Tomasz, *J.Am.Chem.Soc*, **1996**, 118, 9210.
- [172]. (a) H.M.Osbom, J.Sweeny, *Tetrahedron :Asymmetry*, **1997**, 8, 1693; (b) D.Tanner, *Angew.Chem.In.Ed.Engl*, **1994**, 33, 599.
- [173]. Y.Mishina, E.M.Duguid, C.He, *Chem.Rev*, **2006**, 106, 215.
- [174]. C.J.Thibodeaux, W.Chang, H.Liu, *Chem.Rev*, **2012**, 112, 1681.
- [175]. Y.Bitari, B.Degel, T.Schirmeister, U.Holzgrabe, *Electrophoresis*, **2005**, 26, 2313.
- [176]. C.Cussac, F.Laval, *Nucleic.Acids.Research*, **1996**, 24, 1742.
- [177]. L.Verschaeve, M.Kirsch-Volders, *Mutat.Res*, **1990**, 238, 39.
- [178]. P.Sartorelli, P.Pistolesi, F.Cioni, R.Napoli, A.G.Sisinni, L.Bellussi, G.C.Passali, F.Di Simplicio, L.Cherubini *Medicina.del.Lavoro*, **2003**, 94, 285.
- [179]. (a) S.H.Llbbotson, C.M.Lawrence, *Contact Dermatitis*, **1994**, 30, 306; (b) L.Kanerva, H.Keskinen, P.Autio, T.Estlander, M.Tuppurainen, R.Jolanki, *Clin.Exp.Allergy*, **1995**, 25, 432; (c) T.Christopher C.T.Leffler, D.K.Milton, *Environmental.Health.Perspectives.X* , **1999**, 107, 599; (d) L.Kanerva, T.Estlander, R.Jolanki, K.Tarvainen, *Contact Dermatitis*, **1995**, 33, 304.

- [180]. (a) S.Koda, M.Miyamoto, M.Toma, T.Matsuoka, M.Maebayashi, *Ultrasonics. Sonochemistry*, **2009**, 16, 655; (b) A.Mishra, S.N.Rice, W.Lwowski, *J.Org.Chem*, **1968**, 33, 481.
- [181]. (a) A.K.Yudin, Aziridines and epoxides in organic synthesis, Edition Wiley-VCH, **2006**, p.120; (b) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, *J.Am.Chem.Soc*, **1994**, 116, 2742.
- [182]. J.Moulines, P.Charpentier, J.-P.Bats, A.Nuhrich, A.-M.Lamidey, *Tetrahedron.Lett*, **1992**, 33, 487.
- [183]. F.Palacios, A.M.Ochoa de Retana, E.Martinez de Marigorta, J.M.de los Santos, *Eur.J.Org.Chem*, **2001**, 1, 2401.
- [184]. M.J.Alves, A.G.Fortes, L.F.Gonçalves, *Tetrahedron.Lett*, **2003**, 44, 6277.
- [185]. (a) E.Risberg, A.Fischer, P.Somfai, *Chem.Commun*, **2004**, 12, 2088; (b) Risberg, E.; Fischer, A.; Somfai, P. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8443.
- [186]. S.Gabriel, *Chem.Ber*, **1888**, 21, 1049.
- [187]. J.B.Sweeney, A.A.Cantrill, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3677.
- [188]. Y.Arroyo, A.Meana, J.F.Rodriguez, M.Santos, M.A.Sanz-Tejedor, J.L.Garcia-Ruano, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8525.
- [189]. J.S.Kora, J.Karban, I.Cisarova, S.Hilgard, *Carbohydrate.Research*, **2008**, 343, 2789.
- [190]. M.Mikolajczyk, P.Balczewski, *Synthesis*, **1987**, 2, 659.
- [191]. (a) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, A.Mahesh, K.R.Rao, *J.Org.Chem*, **2006**, 71, 2532. (b) K.Surendra, N.S. Krishnaveni, K.R.Rao, *Synlett*, **2005**, 42, 506; (c) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, Y.V.D.Nageswar, K.R. Rao, *J.Org. Chem*, **2003**, 68, 4994; (d) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, M.A.Reddy, Y.V.D.Nageswar, K.R.Rao, *J.Org.Chem*, **2003**, 68, 2058; (e) K.Surendra, N.S.Krishnaveni, R.Sridhar, K. Rama Rao, *J Org.Chem*, **2006**, 71, 5819.
- [192]. M.S.Reddy, M.Narender, K.R.Rao, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 1299.
- [193]. (a) Les études de RMN ¹³C du complexe aziridine-β-CD a indiqué les variations suivante significative changements:-CH₃ (0,188); -CH₂ (0,138); -CH (0.009); (b) S.H.Banu, K.Pitchumani, C.Srinivasan, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9601.
- [194]. M.A.Reddy, Y.V.D.Nageswar, K.R.Rao, *J.Org.Chem*, **2003**, 68, 9119.
- [195]. B.Srinivas, V.P.Kumar, R.Sridhar, K.Surendra, Y.V.D.Nageswar, K.Rama Rao, *J.Mol.Cat.A.Chem*, **2007**, 261, 1.
- [196]. S.R.McKeown, R.L.Cowen, K.J.Williams, *Clin.Oncol*, **2007**, 19, 427.

[197]. S.C.Van der Schoot, L.D.Vainchtein, J.H.Beijnen, A.Gore, D.Mirejovsky, L.Lenaz, B.Nuijen, *Int.J.Pharm*, **2007**, 329, 135.

[198]. R.C.Rowe, S.C.Owen, P.J.Sheskey, *Handbook.pharm.excipients* (5th ed.). London: Pharmaceutical Press.**2006**.

[199]. J.H.Beijnen, S.C.Van der Schoot, B.Nuijen, F.M.Flesch, A.Gore, D.Mirejovsky, L.Lenaz, *Drug. Development. Industrial.Pharmacy*, **2008**, 34, 1130.

Références chapitre 3 :

[200]. (a) A.P.Sucre, R.Vicik, M.Schultheis, T.Schimeister, H.Moll, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2006**, 50, 2439; (b) S.S.Murphree, A.Padwa, *Prog. Hete.Chem*, **2001**, 13, 52; (c) V.C.Vedegas, *Can. J.Chem*, **2006**, 84, 1197.

[201]. D.Salvatierra C.Jaime, A.Virgili, F.SaÂnchez-Ferrando, *J.Org.Chem*, **1996**, 61, 9578.

[202]. P.Job, *Ann. Chim*, **1928**, 9, 113.

[203]. R.Leventis, J.R.Silvius, *J.Biophys*, **2001**, 81, 2257.

[204].(a) S.H.Hun, *Biomed Chromatography*, **1997**, 11, 259; (b) E.Schnederman, A.M.Stalcup, *J.Chromatography.B*, **2000**, 745, 83; (c) X.Lu, Y.Chen, *J.Chromatography.A*, **2002**, 955, 133.

Références chapitre 4 :

[205]. K.Kumaraswamy, K.Ankamma, A.Pitcaiah, *J.Org.Chem*, **2007**, 72, 9822.

[206]. M.Baumann, I.R.Baxendale, S.V.Ley, N.Nikbin, *Beilstein.J.Org.Chem*, **2011**, 7, 442; (b) G.Pourceau, A.Myer, J.J.Vasseur, F.Morvan, *Methods.Mol.Biol*, **2011**, 751, 167.

[207]. (a) H.C.Kolb, K.B.Sharpless, *Drug.DiscoV.Today*, **2003**, 8, 1128; (b) M.Malkoch, K.Schleicher, E.Drockenmuller, C.J.Hawker, T.P.Russell, P.Wu, V.V.Fokin, *Macromolecules*, **2005**, 38, 3663; (c) V.D.Bock, H. Hiemstra, J.H.Van Maarse Veen, *Eur.J.Org.Chem*, **2006**, 1, 51; (d) A.Brik, J.Alexandratos, Y.C.Lin, J.H.Elder, A.J.Olson, A.Wlodawer, D.S.Goodsell, C.-H.Wong, *Chem.Bio.Chem*, **2005**, 6, 1167.

[208]. F.Mo, F.Li Qiu, D. Wang, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1274; (a) S.G.Li, J.W. Jin, Y.Wu, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 846; (b) L. Williams, Z.Zhang, F.Shao, P.C.Carroll, M.Joullié, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11673; (c) J.Sélambarom, S.Monge, F.Carré, J.P.Roque, A.Pavia,

- Tetrahedron*, **2002**, 58, 9559; (a) K.Ii, S.Ichikawa, B.Al-Dabbagh, A.Bouhss, A.Matsuda, *J.Med.Chem*, **2010**, 53, 3793.
- [209]. J.D.Scott, M.R.Williams, *J.Am.Chem.Soc*, **2002**, 24, 2951; (a) K.Suzuki, T.Sato, M.Morioka, K.Nagai, K.Abe, H.Yamaguchi, T.Saito, *J.Antibiot*, **1991**, 44, 479; (b) T.Sato, F.Hirayama, T.Saito, *J.Antibiot*, **1991**, 44, 1367; (c) J. Zaccardi, M.Alluri, J.Ashcroft, V.Bernan, J.D.Korshalla, G.O.Morton, M.Siegel, R.Tsao, D.R.Williams, W.Maiese, G.A.Ellestad, *J.Org.Chem*, **1994**, 59, 4045; (d) V.S.Bernan, D.A.Montenegro, J.D.Korshalla, W.M.Maiese, D.A. Steinberg, M.Greenstein, *J.Antibiot*, **1994**, 47, 1417; (e) F.Tomita, K.Takahashi, K.Shimuzu, *J.Antibiot*, **1983**, 36, 463; (f) K.Takahashi, F.Tomita, *J.Antibiot*, **1983**, 36, 468; (f) A.Hazra, P.Paira, K.B.Sahu, S.Naskar, P.Saha, R.Paira, S.Mondal, A.Maity, P.Luger, M.Weber, N.B.Mondal, S.Banerjee, *Tetrahedron.Letters*, **2010**, 51, 1585.
- [210]. M.R.Gholami, A.H.Yangheh, *Int.J.Chem.Kinet*, **2001**, 33, 118.
- [211]. K.Elender, P.Riebel, A.Weber, J.Sauer, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4261.
- [212]. (a) M.P.Pekasky, W.L.Jorgensen, *Faraday.Discuss*, **1998**, 110, 379; (b) L.R.Domingo, *Eur.J.Org.Chem*, **2000**, 65, 2265; (c) F.Mendez, J.Tamariz, P.Geerlings, *J.Phys.Chem.A*, **1998**, 102, 6292; (d) A.Rastelli, R.Gandolfi, M.S.Amade, *J.Org.Chem*, **1998**, 63, 7425.
- [213]. R.Huisgen, W.Scheer, H.Huber, *J.Am.Chem.Soc*, **1967**, 89, 1753.
- [214]. R.Huisgen, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1963**, 2, 633.
- [215]. K.N.Houk, J.Gonzalez, Y.Li, *Acc.Chem.Res*, **1995**, 28, 81.
- [216]. (a) R.A.Firestone, *J.Org.Chem*, **1968**, 33, 2285; (b) R.A.Firestone, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 3009; (c) R. A.Firestone, *J.Chem.Soc.A*, **1970**, 33, 1570.
- [217]. Y.Hu, K.N.Houk, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8239.
- [218]. L.R.Domingo, *Eur.J.Org.Chem*, **2000**, 65, 2265.
- [219]. (a) S.Laschat, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl*, **1996**, 35, 289; (b) K.R.Rao, T.N.Srinivasan, N.Bhanumathi, *Tetrahedron.Lett*, **1990**, 31, 5959.
- [220]. (a) R.Sustmann, *Pure.Appl.Chem*, **1974**, 40, 569; (b) R.Sustmann, *Tetrahedron.Lett*, **1971**, 12, 2717.
- [221]. (a) O.Tsuge, S.Kanemasa, A.L.Katritzky, In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed.; Academic: New York, **1989**, 5, pp 231; (b) S.Kanemasa, O.Tsuge, C.D.P.Curran, In *Advances in Cycloaddition*, Ed.; JAI: London, **1993**, 3, pp 99; (c) R.Grigg, V.Sridhan, In *Advances in Cycloaddition*, Ed.; JAI: London, **1993**, 3, pp 161.

- [222]. A.Padwa, « *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* », Ed. Wiley-Interscience, New York, **1984**, p.2.
- [223]. (a) C.Najera, J.M.Sansano, *Angew.Chem.Int.Ed*, **2005**, *44*, 6272; (b) S.Husinec, V.Savic, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2047; (c) I.Coldham, R.Hufton, *Chem.Rev*, **2005**, *105*, 2765; (d) C.Najera, J.M.Sansano, *Curr. Org.Chem*, **2003**, *7*,1105; (e) S.Kanemasa, *Synlett*, **2002**, *11*, 1371; (f) K.V.Gothelf, In *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, pp 211.
- [224]. (a) W.H.Pearson, P.Stoy, *Synlett*, **2003**, *14*, 903; (b) L.M.Harwood, R.J.Vickers, In *Synthetic Applications of 1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, **2003**, p.169.
- [225]. W.H.Pearson, Y.Mi, *Tetrahedron.Letters*, **1997**, *38*, 5441.
- [226]. H.Xie, J.Zhu, Z.Chen, S.Li, Y.Wu, *J.Org.Chem*, **2010**, *75*, 7468.
- [227]. (a) O.Tsuge, S.Kanemasa, *Adv.Heterocycl.Chem*, **1989**, *45*, 231; (b) O.Tsuge, S.Kanemasa, S.Takenaka, *Chem. Lett*, **1985**, *11*, 355;
- [228]. (a) D.Tanner, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl*, **1994**, *33*, 599 ; (b) D.Tanner, L.Tedenborg, A.Almario, I.Pettersson, I.Csöreg, N.M.Kelly, P.G.Andersson, T.Högberg, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4857 ; (c): R.S.Coleman, J.S.Kong, T.E.Richardson, *J.Am.Chem.Soc*, **1999**, *121*, 9088 ; (d) P.Wipf, Y.Uto, *J.Org.Chem*, **2000**, *65*, 1037 ; (e): D.J.Lapinsky, S.C.Bergmeier, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7109 ; (f) J.M.Concellon, E.Riego, I.A.Rivero, A.Ochoa, *J.Org.Chem*, **2004**, *69*, 6244 ; (g) M.G.Banwell, D.W.Lupton, *Org. Biomol.Chem*, **2005**, *3*, 213; (h) P.Li, C.D.Evans, M.M.Joullie, *Org.Lett*, **2005**, *7*, 5325.
- [229]. (a) X.E.Hu, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2701 ; (b) S.Minakata, Y.Okada, Y.Oderaotoshi, M.Komatsu, *Org.Lett*, **2005**, *7*, 3509 ; (c) C.H.Ding, L.X.Dai, X.L.Hou, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9586 ; (d) W.Zhu, G.Cai, D.Ma, *Org.Lett*, **2005**, *7*, 5545 ; (e) J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, B.Jyothirmai, M.S.R.Murty, *Tetrahedron.Lett*, **2005**, *46*, 6385.
- [230]. (a) R.J.Madhushaw, C.C.Hu, R.S.Liu, *Org. Lett*, **2002**, *4*, 4151; (b) I.Prathap, P.S.Srihari, K.Pandey, B.V. S. Reddy, J.S.Yadav, *Tetrahedron.Lett*, **2001**, *42*, 9089; (c) M.Nakagawa, M.Kawahara, *Org.Lett*, **2000**, *2*, 953; (d) I.Unhureanu, P.Klotz, A.Mann, *Angew.Chem.Int.Ed*, **2000**, *39*, 4615.
- [231]. (a) S.Gandhi, A.Bisai, A.B.Prasad, V.K.Singh, *J.Org.Chem*, **2007**, *72*, 2133; (b) M.K.Ghorai, K.Ghosh, *Tetrahedron.Lett*, **2007**, *48*, 3191; (c) V.K.Yadav, V.Sriramurthy, *J.Am.Chem.Soc*, **2005**, *127*, 16366; (d) A.Sudo, Y.Morioko, E.Koizumi, F.Sanda, T.Endo,

- Tetrahedron.Lett*, **2003**, *44*, 7889; (e) J.O.Baeg, C.Bensimon, H.Alper, *J.Am.Chem.Soc*, **1995**, *117*, 4700; (f) J.O.Baeg, H. Alper, *J.Org.Chem*, **1992**, *57*, 157.
- [232]. (a) T.Hiyama, H.Koide, S.Fujita, H.Nozaki, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3137; (b) M.Bucciarelli, A.Forni, I.Moretti, F.Prati, G.Torre, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2073; (c) J.M.Concellon, E.Riego, J.R.Suarez, S.Garcia-Granda, M.R.Díaz, *Org.Lett*, **2004**, *6*, 4499; (d) B.A.Prasad, G.Pandey, V.K.Singh, *Tetrahedron.Lett*, **2004**, *45*, 1137; (e) V.K.Yadav, V.Sriramurthy, *J.Am.Chem.Soc*, **2005**, *127*, 16366; (f) I.Ungureanu, P.Klotz, A.Mann, *Angew.Chem. Int.Ed. Engl*, **2000**, *39*, 4615; (g) I.Ungureanu, P.Klotz, A.Schoenfelder, A.Mann, *Tetrahedron.Lett*, **2001**, *42*, 6087; (h) W.R.Dolbier, Z.Zheng, *J.Org.Chem*, **2009**, *74*, 5626.
- [233]. H.W.Heine, R.Peavy, *Tetrahedron.Lett*, **1965**, *6*, 3123.
- [234]. R.Huisgen, W.Scheer, G.Szeimies, H.Huber, *Tetrahedron.Lett*, **1966**, *7*, 397.
- [235]. (a) T.Masahiro, N.Youichi, F.Keiichiro, *Heterocycles*, **1994**, *39*, 39 ; (b) C.Gaebert, J.Mattay, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14297.
- [236]. (a) Y.Sugita, Y.Kimura, I.Yokoe, *Tetrahedron.Lett*, **1999**, *40*, 5877 ; (b) M.R.Schneider, A.Mann, M.Taddei, *Tetrahedron.Lett*, **1996**, *37*, 8493.
- [237]. (a) M.Nakagawa, M.Kawahara, *Org.Lett*, **2000**, *2*, 953 ; (b) J.Reniguntala, H.Chu-Chen, R.Liu, *Org.Lett*, **2002**, *4*, 4151.
- [238]. H.W.Heine, R.Peavy, *Tetrahedron Lett*, **1965**, *3*, 3123.
- [239]. (a) R.Huisgen, W.Scheer, G.Szeimies, H.Huber, *Tetrahedron.Lett*. **1966**, *14*, 397; (b) R.Huisgen, W.Scheer, H.Huber, *J.Am.Chem.Soc*, **1967**, *89*, 1753.
- [240]. E.Vedejs, J.W.Grissom, *J.Org.Chem*, **1988**, *53*, 1882.
- [241]. P.J.S.Gomes, C.M.Nunes, A.A.C.Pais, T.M.V.Pinhoe Melo, L.G.Arnaut, *Tetrahedron.Lett*, **2006**, *47*, 5475.
- [242]. J.Sisko, J.R.Henry, S.M.Weinreb, *J.Org.Chem*, **1993**, *58*, 4945.
- [243]. (a) T.M.V.Pinho e Melo, *Curr.Org.Chem*, **2009**, *13*, 1406; (b) H.A.M. Hassan, *Curr.Org.Chem*, **2007**, *4*, 413.
- [244]. F.M.Ribeiro Laia, M.V.D.Pinho e Melo, *Tetrahedron.Letters*, **2009**, *50*, 6180.
- [245]. S.M.Lopes, A.M.Beja, M.R.Silva, J.A.Paixão, F.Palacios, M.V.D.Pinho e Melo, *Synthesis*, **2009**, *5*, 2403.
- [246]. F.M.Ribeiro Laia, M.V.D.Pinho e Melo, *Tetrahedron.Letters*, **2009**, *50*, 6180.
- [247]. A.Padwa, H.Ku, *J.Org.Chem*, **1979**, *44*, 255.

- [250]. D.Wenkert, S.B.Ferguson, B.Porter, A.Qvarnstrom, A.T.McPhail, *J.Org.Chem*, **1985**, 50, 4114.
- [251]. P.DeShong, D.A.Kell, D.R.Sidler, *J.Org.Chem*, **1985**, 50, 2309.
- [252]. O.A.Attanasi, P.Davoli, G.Favi, P.Fillippone, A.Forni, G.Moscatelli, F.Prati, *Org.Lett*, **2007**, 9, 3461.
- [254]. W.Medjahed, A.Tabet Zatl, J. Kajima Mulengi, F.Z.Baba Ahmed, H.Merzouk, *Tetrahedron Lett*, **2004**, 45, 1211.
- [255]. F.Baba Ahmed, W.Medjahed, H.Merzouk, J.Kajima Mulengi, J.Belleville, J.Prost, *Gen Physiol Biophys*, **2006**, 25, 277.
- [256]. F.Z.Baba Ahmed, S.Bouanane, S.A.Merzouk, H.Merzouk, W.Medjahed, J.Kajima Mulengi, J.Prost, *Pathologie Biologie*, **2008**, 56, 137.
- [257]. A.Keniche, A.Mezrai, J.Kajima Mulengi, *The Open Conference Proceedings Journal*, **2011**, 2, 28.
- [258]. (a) A.Keniche, A.Mezrai, J.Kajima Mulengi, *The Open Conference Proceedings Journal*, **2011**, 2, 28; (b) A.Keniche, A.Mezrai, J.Kajima Mulengi, *Current Medicinal Chemistry*, **2011**, Special Issue Abstract, 130.
- [259]. (a) D.Tanner, *Angew.Chem.Int. Ed*, **1994**, 33, 599; (b) H.M.L.Osborn, J.Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1693.
- [260]. (a) J.S.Yadav, P.T.Reddy, S.Nanda, A.B.Rao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 63; (b) A.Kamal, A.A.Shaik, M.Sandbhor, M.S.Malik, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 935; (c) H.Ankati, Y.Yang, D.Zhu, E.R.Biehl, L.Hua, *J.Org.Chem*, **2008**, 73, 6433.
- [262]. (a) A.Guy, J.Doussot, A.Dallamaggiore, R.Garreau, *Can.J.Chem*, **1995**, 73, 599; (b) A.Archelas, R.Furstoss, *Annu.Rev.Microbiol*, **1997**, 51, 491; (c) H.L.Spelberg, J.E.T.Hylckama Vlieg, L.Tang, D.B.Janssen, R. M. Kellogg, *Org.Lett*, **2001**, 3, 41; (d) J.H.Lutje, Spelberg, L.Tang, M.Gelder, R.M.Kellogg, D.B.Janssen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1083.
- [263]. (a) J.F.Farrow, S.E.Schaus, E.N.Jacobsen, *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, 118, 7420; (b) H.Lebel, E.N.Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7303.; (c) M.Elenkov, H.W.Hoeffken, L.Tang, B.Hauer, D.B.Janssen, *AdV.Synth.Catal*, **2007**, 349, 2279.

- [265]. (a) J.H.Lutje Spelberg, R.Rink, R.M.Kellogg, D.B.Janssen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 459; (b) T.Sone, G.Lu, S.Matsunaga, M.Shibasaki, *Angew.Chem, Int. Ed*, **2009**, 48, 1677.
- [266]. L.Kroger, D.Henkensmeier, A.Schafer, J.Thiem, *Bio.Med. Chem.Lett*, **2004**, 14 73.
- [267]. (a) M.J.Robins, S.D.Hawrelak, T.Kanai, J.M.Siefert, R.Mengel, *J.Org.Chem*, **1979**, 4, 1317; (b) V.D. Bussolo, M.R.Romano, L.Favero, M.Pineschi, P.Crotti, *J.Org.Chem*, **2006**, 71, 1696.
- [268]. (a) A.Paul, J.Einsiedel, R.Waibel, F.W.Heinemann, K.Meyer, P.Gmeiner, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6156; (b) C.W.Edwards, M.R.Shipton, N.W.Alcock, H.Clase, M.Wills, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6473.
- [269]. (a) D.A.Barr, M.J.Dorrity, R.Grigg, S.Hargreaves, J.F.Malone, J.Montgomery, J.Redpath, P.Stevenson, M.Thornton-Pett, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 273; (b) F.Mo, F.Li, D.Qiu, J.Wang, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1274.

ملخص: تركز عملنا أطروحة على تركيب السكريات الحلقية، والأزيريدينات وأخيرا إدراج الأخيرة في السكريات الحلقية. مع هذا الإدراج، حصلنا على مجمع الأصلي تماما، الذي تم العثور عليه في أي مكان في المؤلفات. أصل هذا الإدراج هو الذي تم تنفيذه في الماء، والبيئة التي الأزيريدينات هي تحلل بسهولة إلى الكحول الأمينية المقابلة، وخاصة أن الحفز السكريات الحلقية-ب هذا الافتتاح. يتم دراسة المجمعات شكلت أساسا بواسطة الرنين النووي المغناطيسي حقل عالية. وعلاوة على ذلك، تعرض الأزيريدينات الحصول على افتتاح حراري يليه ثنائي القطب الاضافه الحلقية-1، 3 مع ومركبات، والإيثيلين، لكاربونيل إمين. وأخيرا، تم تركيب أزيريدينات جديدة وتعرضت لتقييم النشاط البيولوجي. على عكس المركبات التي انتجت سابقا في مخبرنا، أظهرت نشاط مضاد للبكتيريا.

كلمات البحث: الأزيريدينات، السكريات الحلقية، الاضافه الحلقية، المجمعات إدراج، النشاط المضاد للبكتيريا.

Résumé : Notre travail de thèse a porté sur la synthèse de cyclodextrines, celle des aziridines et enfin sur l'inclusion de ces dernières dans la β -cyclodextrine. Avec cette inclusion, nous avons obtenu des complexes tout à fait originaux, que l'on ne rencontre nulle part dans la littérature. L'originalité de notre inclusion est qu'elle a été réalisée dans l'eau, milieu dans lequel les aziridines sont facilement hydrolysées en aminoalcools correspondants, et ce d'autant plus que la β -cyclodextrine catalyse cette ouverture. Les complexes formés sont essentiellement étudiés par RMN à haut champ. D'autre part, les aziridines obtenues ont été soumises à une ouverture thermique suivie d'une cycloaddition dipolaire-1,3 avec comme dipolarophiles, un éthylénique, un carbonyle et une imine. L'identité des cycloadduits a été établie avec les méthodes classiques d'analyse. Enfin, de nouvelles aziridines ont été synthétisées et soumises à une évaluation de leur activité biologique. Contrairement aux dérivés déjà obtenus au sein du laboratoire, les nouveaux composés ont montré une activité antibactérienne. Ceci enrichit la chimiothèque de notre structure de recherche et montre que l'activité biologique des aziridines peut être modulée par simple modification des substituants.

Mots clés: aziridine, β -cyclodextrine, cycloaddition, complexes d'inclusion, activité antibactérienne.

Abstract: Our work was mainly focused on the synthesis of new aziridines, modified β -cyclodextrin (β -CD), along with the achievement of novel inclusion complexes between aziridines and β -CD. The latters are not found anywhere in the literature and there structures were established by means of high resolution NMR studies. The best of this work was that inclusion complexes were carried on in water as a solvent despite cyclodextrin catalytic activity on the hydrolysis of many compounds including aziridines. Besides, some among our aziridines were thermally opened and engaged into a 1,3-dipolar cycloaddition reaction with such dipolarophiles as an imine, a carbonyl and a vinylic derivative.

Finally, another new class of aziridines has been synthesised and submitted to biological assessment. They showed antibacterial activity by contrast with previously compounds synthesised in our laboratory. This allowed us provide the laboratory with novel products whose activity was modulated just by the nature of substituents beared by the aziridine moiety.

Keywords: aziridine, β -cyclodextrin, cycloaddition, inclusion complex, antibacterial activity.

