

République Algérienne Démocratique Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieure  
et de la recherche scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID - Tlemcen

Faculté des Sciences

Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses  
(COSNA)

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Magistère en Chimie  
Organique Appliquée

**Mr OUCI HOUARI**

# synthèse de quelques aminoacides non naturels

Soutenu le 13/12/2007 devant le jury :

Mr B. TABTI	Président	Professeur	UAB. Tlemcen
Mr J. KAJIMA Mulengi	Encadreur	Professeur	UAB. Tlemcen
Mr O. BENSAID	Examineur	Professeur	UAB. Tlemcen
Mr A. ATMANI	Examineur	Maître de conférence	UAB. Tlemcen

**2007-2008**

*Je dédie ce travail a ceux qui m'ont aidé de loin et de prés et, en premier lieu, le Professeur J. Kajima Mulengi ainsi que mes chers parents qui ont prie pour moi durant toutes les années des mes études. Grâce à eux j'ai réalisé ce modeste travail dont j'avais si grand besoin.*

*A ma famille toute entière ; a mes amis et a toute l'équipe du laboratoire de chimie organique, substance naturelles et analyses (COSNA).*

*Par ailleurs j'exprime ma reconnaissance à tous les professeurs qui m'ont enseigné pendant l'année théorique (2004-2005).*

## **REMRCIEMENT**

*Ce travail a été réalisé au sien de l'équipe de synthèse organique du laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyse (COSNA). De l'université Aboubekr Belkaid-Tlemcen, sous la direction de monsieur le professeur J. kajima Mulengi. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour la confiance tout au long de la réalisation de ce travail. Qu'il soit également remercié d'avoir mis a ma disposition tous les moyens.*

*J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur B.Tabti pour avoir bien voulu me faire l'honneur de présider ce jury.*

*Je remercie vivement Monsieur A. Atmani pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.*

*L'expression de ma gratitude va également à Monsieur O. Bensaid pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Mes Remerciements s'adressent également a Monsieur Bendi pour la prise de tous les spectres Infra Rouge et de tous les Chromatogrammes.*

*Mes Remerciements s'adressent également a l'ensemble des personnes qui de sont impliquées dans la réalisation de ce travail de synthèse ; l'équipe du laboratoire de chimie organique ; substance organique.*

*Enfin, je remercie tout particulièrement A. Guendouzi, R. Chadli, M. Benmohamed et A. Aouefi pour leur amitié et pour leur présence.*

**LISTE DES ABREVIATIONS**

GABA	$\gamma$ - amino butyric acid
SNC	Système nerveux central
TPP	Triphényl phosphine
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
PMBCl	Groupe Paraméthoxy Benzyle
DEAD	Diéthyl Azocarboxylate
Cat	Catalyseur
Et	Groupe éthyle
Aq	Aqueux
Boc	Groupe t-butoxycarbonyle
tBu	Groupe tertio butyle
Bn	Groupe benzyle
iPr	Groupe propyle
Ref	Reflux
Rdt	Rendement
LAH	Hydrure aluminium lithium
IR	Infra rouge
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
t	Triplet
J	Constant de couplage
CCM	Chromatographie sur couche mince
Rf	Ratio of front

## TABLE DES MATIERES

Introduction générale

### Généralités

<b>I. Intérêt biologique et pharmacologique des acides aminés</b> .....	6
1. Acides $\alpha$ -aminés.....	6
2. Acides $\beta$ -aminés.....	8
3. Acides $\delta$ -aminés.....	12
<b>II. II. Quelques méthodes et stratégies de synthèse</b> .....	15
1. Synthèse des dérivés aryle de la glycine.....	16
2. Synthèse des acides $\alpha$ -aminés $\beta$ -hydroxylés.....	17
3. Synthèse des analogues du (GABA).....	17
<b>III. Objectif et plan de travail</b> .....	18
<b>Références bibliographiques</b> .....	21

## Chapitre I

### I. Estérification et synthèse des azides

#### Généralités

1. Protection de la fonction acide.....	25
1.1. Esters méthyliques.....	25
1.2. Esters éthyliques.....	25
2. Estérification par le chlorure d'acyle.....	26
3. Synthèse effectuée.....	26
<b>II. Synthèse des azides et dibromoéthane</b> .....	27
<b>A. Synthèse des azides</b>	

**Généralités sur les azotures organiques**

1. Méthodes de synthèse des azides.....	28
1.1. Substitution des halogénures d'alkyle.....	28
1.2. A partir d'un chlorure d'acide.....	28
1.3. Par la réaction de Mitsunobu.....	30
1.4. A partir d'ouverture des cycles (oxiranes, aziridines).....	31
2. Synthèse de l'azidochloroacétate de méthyle.....	32
<b>B. Synthèse de dibromoéthane.....</b>	<b>33</b>
1. Halogénéation par substitution nucléophile.....	33
2. Les Bromoalcanes.....	34
3. Synthèse effectuée.....	34
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>37</b>

**Chapitre II****I. Réduction des azides****Généralités**

Méthodes de réduction des azides.....	39
1. Agents de réduction.....	39
2. Réduction de Staudinger	
2.1. Réaction de Staudinger.....	40
2.2. Mécanisme de Staudinger.....	41
2.3. Exemples illustratifs.....	42
3. Synthèse réalisée.....	43
4. Autres réduction effectuées	
4.1. Réduction par $\text{NaBH}_4$ .....	44
4.2. Réduction par $\text{LiAlH}_4$ .....	44

---

<b>II. synthèse des pipérazines</b> .....	45
1. Exemples de synthèse.....	45
1.1. À partir de (S)- Glutamate.....	46
1.2. À partir du dibromoéthane.....	48
1.3. Synthèse effectuée.....	48
<b>Références bibliographiques</b> .....	51

**Conclusion**

**Partie expérimentale**

**Partie d'analyses et spectres (IR, RMN)**

# **INTRODUCTION GENERALE**

---

## Introduction

### Généralités

Les acides aminés constituent l'unité de base dans l'édification de la structure de tous les organismes vivants et remplissent un rôle essentiel dans le maintien de la vie. La polymérisation de ces acides aminés conduit à des chaînes peptidiques qui remplissent de nombreuses fonctions biologiques en tant qu'enzymes, hormones, protéines structurales, contractiles, de transport, de stockage et immunologiques <sup>(1)</sup>.

On comprend alors l'intérêt porté à ces unités de base par l'industrie pharmaceutique, dans la mesure où elles interviennent dans de multiples processus biochimiques, en plus d'être une des sources la plus importante de molécules chirales utilisées dans l'élaboration de substances thérapeutiques. En effet, les acides aminés constituent des précurseurs intéressants dans la synthèse de peptides naturels et non naturels. Ils sont également une source utilement exploitée pour obtenir des produits de départ chiraux permettant d'avoir accès à un grand nombre de produits naturels biologiquement actifs <sup>(2)</sup>. Dans le domaine de la synthèse asymétrique, on les retrouve non seulement comme synthons, mais aussi comme unités constitutives de certains catalyseurs <sup>(3)</sup>.

### I. Intérêt biologique et pharmacologique des acides aminés non naturels

Il existe 20 acides  $\alpha$ -aminés naturels de configuration « S » qu'on rencontre couramment dans la nature et qu'on appelle acides aminés standards ou protéinogéniques <sup>(4)</sup>. Les autres acides aminés sont appelés non naturels, non standards ou non protéinogéniques. Dans l'industrie pharmaceutique, il existe un énorme intérêt qui est porté à la synthèse des acides aminés non protéinogéniques, car ils permettent d'étudier plus en profondeur les propriétés pharmacologiques et conformationnelles de plusieurs protéines impliquées dans des processus biologiques et biochimiques <sup>(5)</sup>.

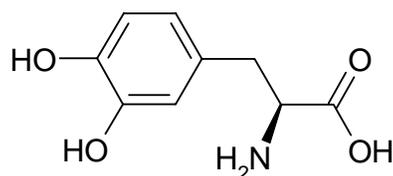
Les amino acides non naturels, particulièrement ceux provenant de la synthèse organique, ont joué un rôle significatif dans le secteur des recherches peptidiques : ils ont été intensivement employés

dans la préparation des analogues de peptides afin d'en limiter la flexibilité conformationnelle, augmenter leur stabilité enzymatique et améliorer leurs propriétés biologiques et pharmaceutiques<sup>(6-14)</sup>.

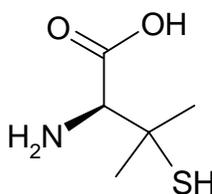
Arrivés à ce point, nous avons pensé qu'il était utile d'illustrer les paragraphes précédents par quelques exemples qui se rapportent à ces amino acides particuliers en fonction de leur activité.

## 1. Acides $\alpha$ -aminés

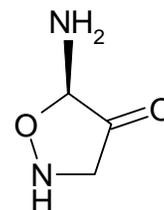
Les acides  $\alpha$ -aminés sont utilisés comme produits pharmaceutiques de grande portée thérapeutique. Leur efficacité comme médicaments dans le traitement de certaines maladies nous les font retrouver dans la constitution de certains produits pharmaceutiques célèbres<sup>(15)</sup>, comme la (L)-dopa, employée pour soulager certains symptômes de la maladie de Parkinson. Les symptômes auxquels il est fait allusion sont notamment les tremblements, la rigidité et le ralentissement des mouvements. Pour sa part, la (D)-pénicillamine est utilisée dans le traitement de l'arthrite<sup>(16)</sup> (**Figure 1**).



**L- Dopa**  
**Antiparkinsonienne**



**D- Pénicillamine**  
**antirhumatismale**



**Cyclosérine**  
**antibactérienne**

**Figure 1**

Parmi les amino acides utilisés dans la synthèse de certains médicaments courants, on retrouve la (D)-phénylglycine et la (D)-4-hydroxyphénylglycine ; ces deux produits interviennent dans l'hémisynthèse de l'ampicilline et celle de l'amoxicilline, antibiotiques à large spectre<sup>(17)</sup>. De son côté, la (D)-2-naphtylalanine se retrouve dans la nafareline<sup>(18)</sup>, un analogue du LHRH, médicament très important pour le traitement de l'hypertension<sup>(19)</sup> (**Figure 2**). Par contre, l'homophénylalanine ainsi que la (2R, 3S)-phénylisosérine sont respectivement incorporées dans l'énalaprine, un anti hypertenseur, et le taxol, un antitumoral<sup>(20)</sup>.

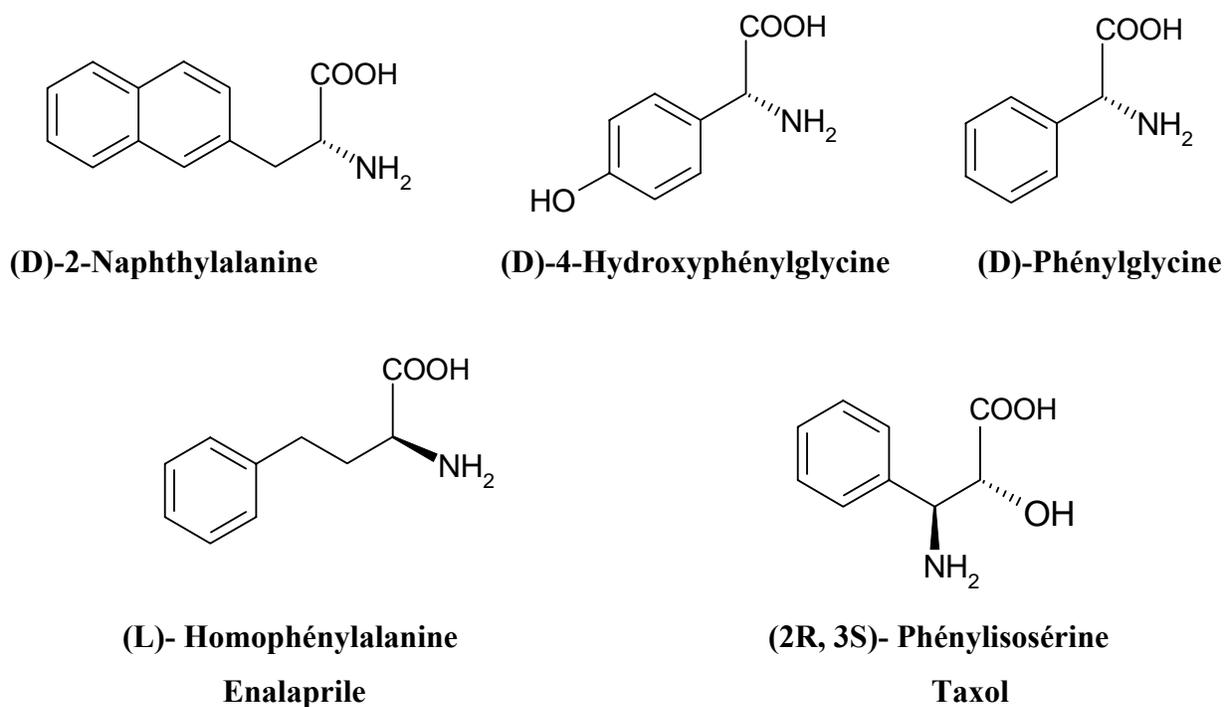


Figure 2

D'autres structures intéressantes sont présentées dans la (Figure 3).

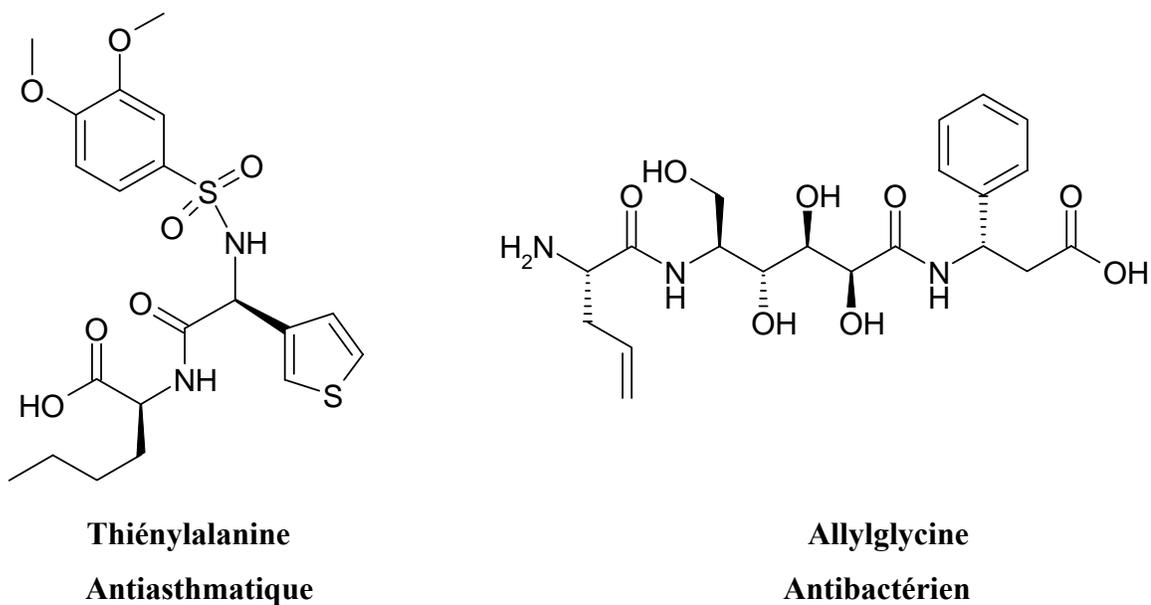


Figure 3

## 2. Acides $\beta$ -aminés

Bien que moins représentés dans la nature par rapport à leurs analogues  $\alpha$ -aminés, les acides  $\beta$ -aminés se retrouvent dans des produits naturels doués d'importantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi qu'ils sont des précurseurs synthétiques de  $\beta$ -lactames et de composés déterminant l'efficacité de quelques inhibiteurs d'enzymes comme la statine, la pepstatine et l'amastatine<sup>(21-24)</sup>.

De plus en plus, ces substances s'affirment comme une classe importante d'intermédiaires synthétiques impliqués dans l'élaboration de nouveaux médicaments. Ainsi, l'acide 3-amino propionique, qui n'est pas un acide aminé naturel, se comporte comme un composé biologiquement actif. Nous en donnons ci-dessous quelques exemples illustratifs relatifs à l'activité associée aux composés qui contiennent son squelette<sup>(25)</sup>.

### 2.1. Les acides $\beta^2$ -alkyl $\beta$ -aminés

L'acide (R)-2-méthyl-3-amino propionique [1] est à la fois un prototype des acides  $\beta^2$ -alkyl- $\beta$ -aminés et un résidu dans la structure de la cryptophycine [2], un peptide antitumoral efficace<sup>(26)</sup> (Figure 4).

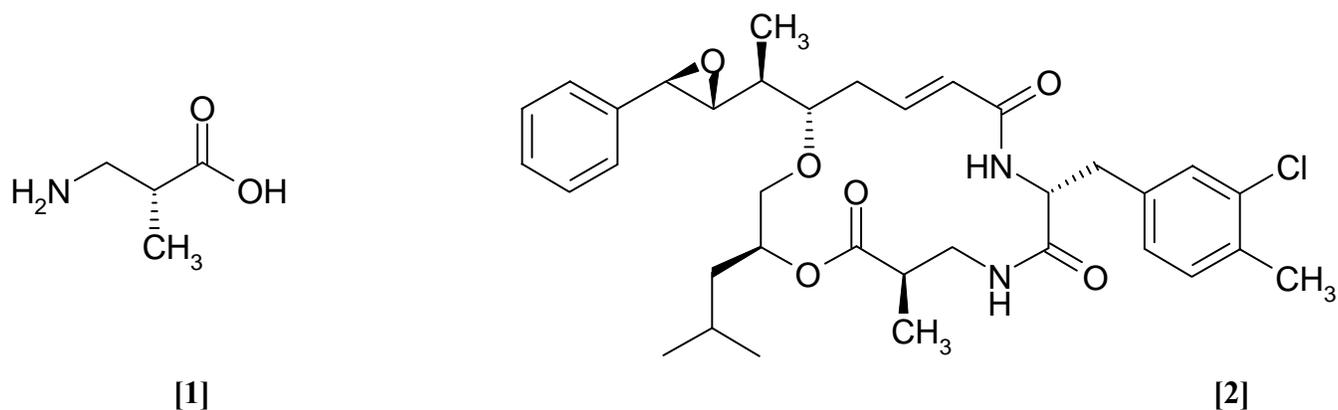


Figure 4

Le composé [3], la (S)- $\beta^2$ -phénylalanine et la (R)- $\beta^2$ -homovaline [4] ont été synthétisés il y a quelques années par Gellmanet et collaborateurs<sup>(27)</sup> pour accéder à de nouveaux  $\beta$ -peptides de conformation spécifique et portant des fonctions particulières (Figure 5).



Figure 5

## 2.2. Les acides $\beta^{2,2}$ -disubstitués $\beta$ -aminés

Les dérivés  $\alpha,\alpha$ -dialkylés de l'acide propionique sont des inhibiteurs efficaces des enzymes du métabolisme des substrats naturels<sup>(28)</sup>. En outre, l'incorporation des acides  $\alpha,\alpha$ -dialkylaminés dans les peptides naturels confère à ces derniers des propriétés chimiques particulières et une rigidité conformationnelle spécifique<sup>(29-31)</sup> (**Figure 6**).

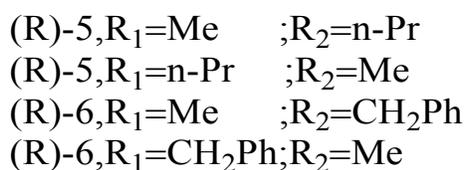
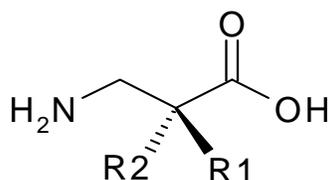


Figure 6

## 2.3. Les acides $\beta^2$ -aryl $\beta$ -aminés

L'acide (S)- $\beta$ -amino-2-phénylpropionique [7], est un acide  $\alpha$ -aryl- $\beta$ -aminé qui se trouve dans la structure d'une pénicilline connue sous le nom de bétacine, tandis que son ester éthylique possède une activité neurologique<sup>(32)</sup>. L'analogue du tryptophane, (R)-[8], a été synthétisé il y a quelques années par **Arvantis** et son groupe<sup>(33)</sup> (**Figure 7**).



Figure 7

#### 2.4. Les acides $\beta$ -amino $\gamma$ -hydroxylés

Les acides  $\beta$ -aminés- $\gamma$ -hydroxylés sont des composés appropriés pour la synthèse peptidique : ils sont en effet des composants de nombreux peptides d'intérêt biologique et pharmaceutique<sup>(34)</sup>. A cet effet, un exemple peut être cité. Il s'agit de l'acide (2S, 4R)-2-amino-4-hydroxyadipique [9], qui est un constituant du théonéllamide, un agent cytotoxique puissant, actif contre la leucémie<sup>(35)</sup>. Le deuxième exemple est celui de l'oryzoxymycine [10], un métabolite isolé en 1968 par **Hashimoto** et son groupe<sup>(36)</sup> (Figure 8).

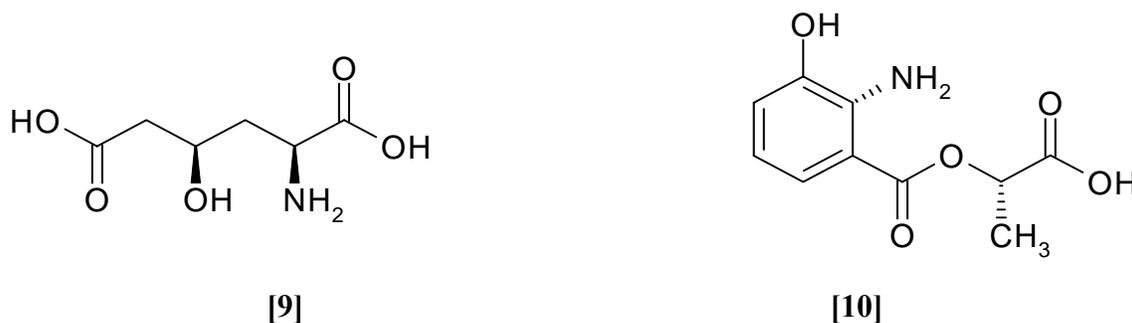
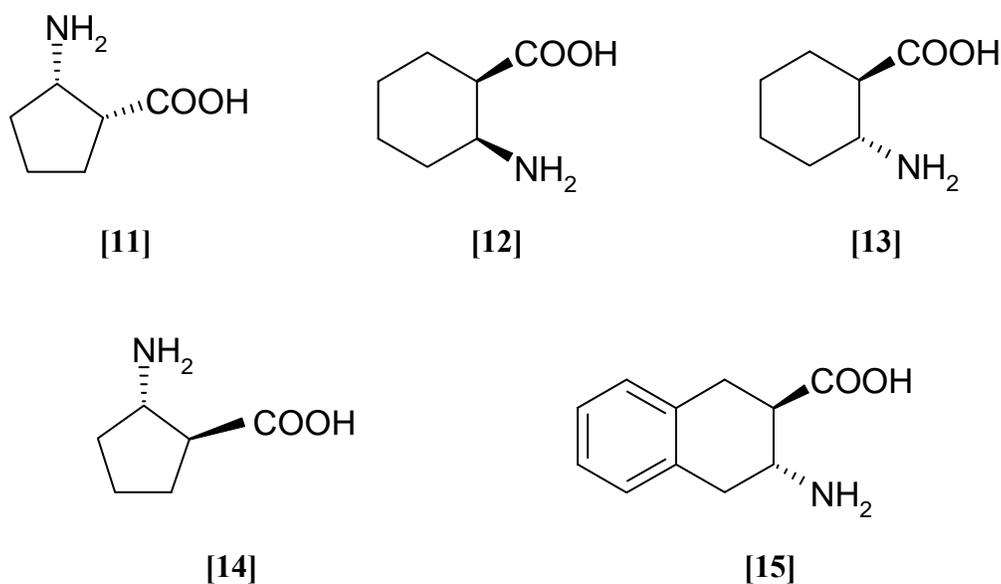


Figure 8

#### 2.5. Les acides $\beta$ -aminés carboxyliques

La cispentacine [11] est un antibiotique antifongique<sup>(37)</sup> qui provient d'un acide  $\beta$ -aminé carboxylique. Ce genre d'acide sert d'intermédiaire dans la synthèse des alcaloïdes<sup>(38)</sup>. C'est notamment le cas de l'acide (2S)-amino-(1R)-cyclohexane carboxylique [13], qui a trouvé beaucoup

d'applications dans la synthèse des produits naturels de la famille des alcaloïdes et de peptidomimétiques<sup>(39)</sup>. Par contre, les acides  $\beta$ -aminés non naturels, notamment leurs dérivés *trans*-cyclohexyle et *trans* cyclopentyle [13], [14] ont été incorporés dans les  $\beta$ -peptides pour en améliorer la rigidité conformationnelle<sup>(40)</sup> (**Figure 9**).



**Figure 9**

D'autre part, l'incorporation des acides  $\beta$ -aminés cycliques dans des peptides non naturels leur confère les caractéristiques de rigidité désirée, ce qui en améliore la spécificité de l'activité biologique<sup>(41-42)</sup>.

## 2.6. Les acides $\beta$ -aminés hétérocycliques

Dans la famille des dérivés des acides  $\beta$ -aminés hétérocycliques, on peut citer comme illustration le méthylphénidate [16] : c'est le médicament le plus fréquemment utilisé pour le traitement des enfants hyperactifs<sup>(43)</sup>. Par contre, le RWJ-50042-18, contenant l'acide nipécotique, est un antagoniste efficace du récepteur de fibrinogène de plaquette<sup>(44)</sup> (**Figure 10**).

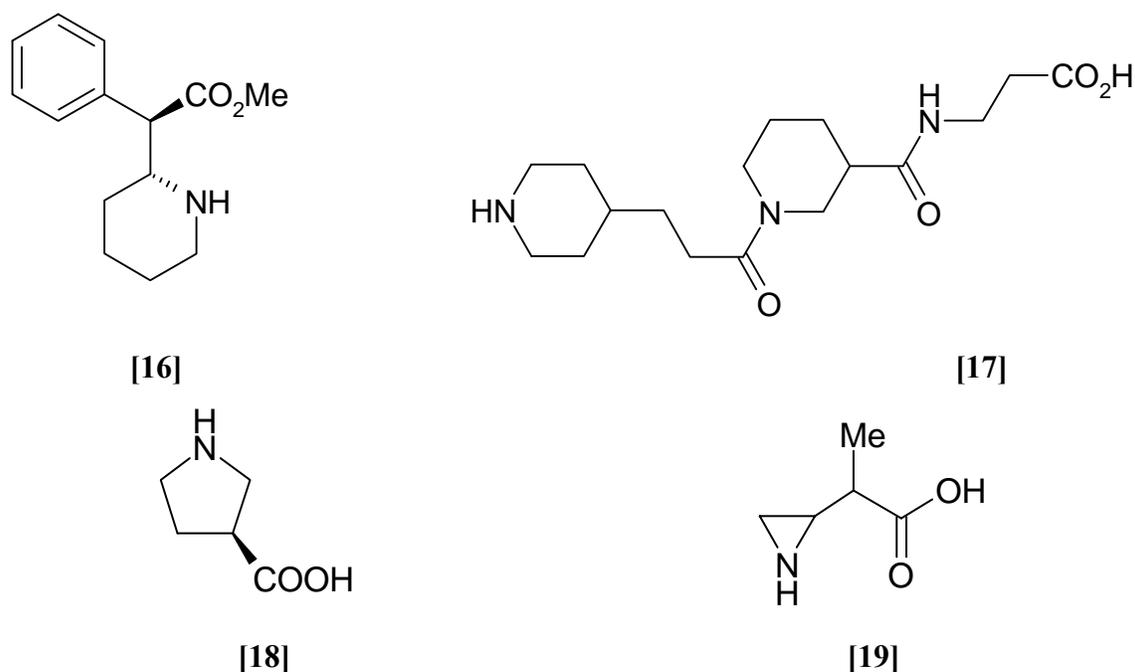


Figure 10

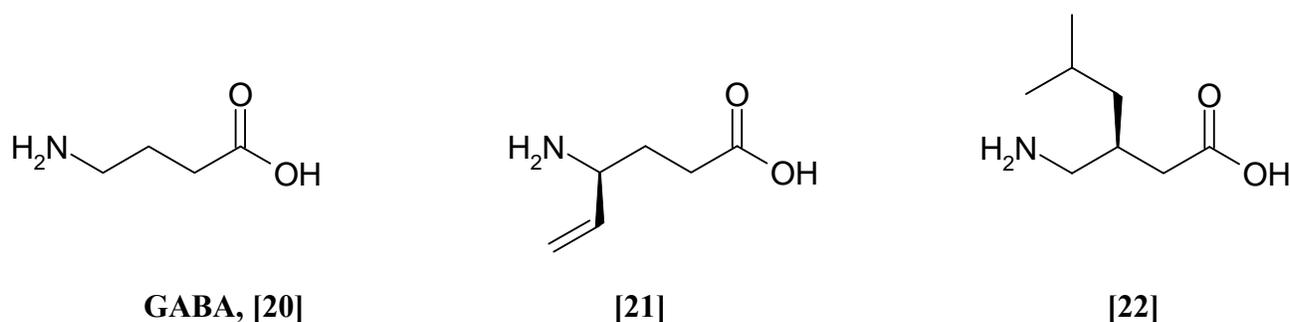
La  $\beta$ -proline [18] (3-carboxypyrrolidine) non naturelle a été synthétisée sous deux formes énantiomères et utilisée dans les études de la relation structure activité entre les récepteurs et les acides aminés naturels <sup>(45)</sup>. Enfin, d'autres acides  $\beta$ -aminés non naturels d'intérêt biologique sont régulièrement synthétisés, comme c'est le cas de quatre stéréoisomères d'un acide  $\beta$ -aminé contenant le motif aziridine <sup>(46)</sup> [19].

### 3. Les acides $\gamma$ -aminés

L'intérêt théorique et l'importance pratique des acides  $\gamma$ -aminés ne cessent de croître depuis de nombreuses années ; cette importance nous est connue grâce à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), qui est un neurotransmetteur inhibiteur majeur. Dans le système nerveux central (SNC) <sup>(47)</sup>, l'insuffisance en (GABA) est généralement associée à plusieurs désordres neurologiques importants, tels que la maladie de **Huntington**, celle de **Parkinson**, l'épilepsie, et bien d'autres désordres psychiatriques, comme l'inquiétude et la douleur <sup>(48)</sup>. Cependant, l'administration orale ou intraveineuse du (GABA) ne

constitue pas une thérapie efficace en raison de la faible lipophilie, et de la pauvre capacité de ce composé à franchir la barrière hémato-méningée<sup>(49)</sup>.

La synthèse de dérivés plus lipophiles du (GABA), capables de franchir la barrière citée plus haut, et qui empêcheraient l'inhibition du (GABA) par la transaminase (GABA-T), fait l'objet de plusieurs travaux. Dans le même créneau, l'enzyme qui dégrade le (GABA)<sup>(50)</sup> a été la cible d'un grand nombre d'études. C'est ainsi que l'acide 4-amino-5-hexénoïque ( $\gamma$ -vinyl GABA, vigabartine) [21], un analogue synthétique de (GABA), constitue un médicament anti convulsivant important, qui a été lancé sur le marché sous sa forme racémique. Néanmoins, il convient de souligner que seul, l'énantiomère (S) présente une activité thérapeutique en tant qu'inhibiteur sélectif du (GABA-T)<sup>(51)</sup> (**Figure 11**).



**Figure 11**

L'acide (S)-3-aminométhyl-5-méthyl hexanoïque (prégabaline) [22], un autre agoniste du (GABA), également commercialisé, est un anti convulsivant efficace ; dans ce cas aussi, son activité se retrouve dans l'énantiomère-(S)<sup>(52)</sup>.

Au cours de ces dernières années, les acides  $\gamma$ -aminés ont été au centre d'une attention soutenue due à leur potentielle application dans la conception et la synthèse des  $\alpha,\gamma$  et  $\beta,\gamma$  peptides (oligomères)<sup>(53)</sup>. En plus, la littérature a aussi signalé que les acides  $\gamma$ -aminés linéaires et cycliques sont susceptibles de représenter une promesse considérable pour la conception des nanotubes<sup>(54)</sup>.

La **Figure 12** présente des dérivés des acides  $\gamma$ -aminés récemment synthétisés ; leur activité les classe comme des agonistes, agonistes partiels, ainsi que comme antagonistes du (GABA), avec des activités pharmacologique et thérapeutique liées à leur fixation sur les récepteurs du (GABA).

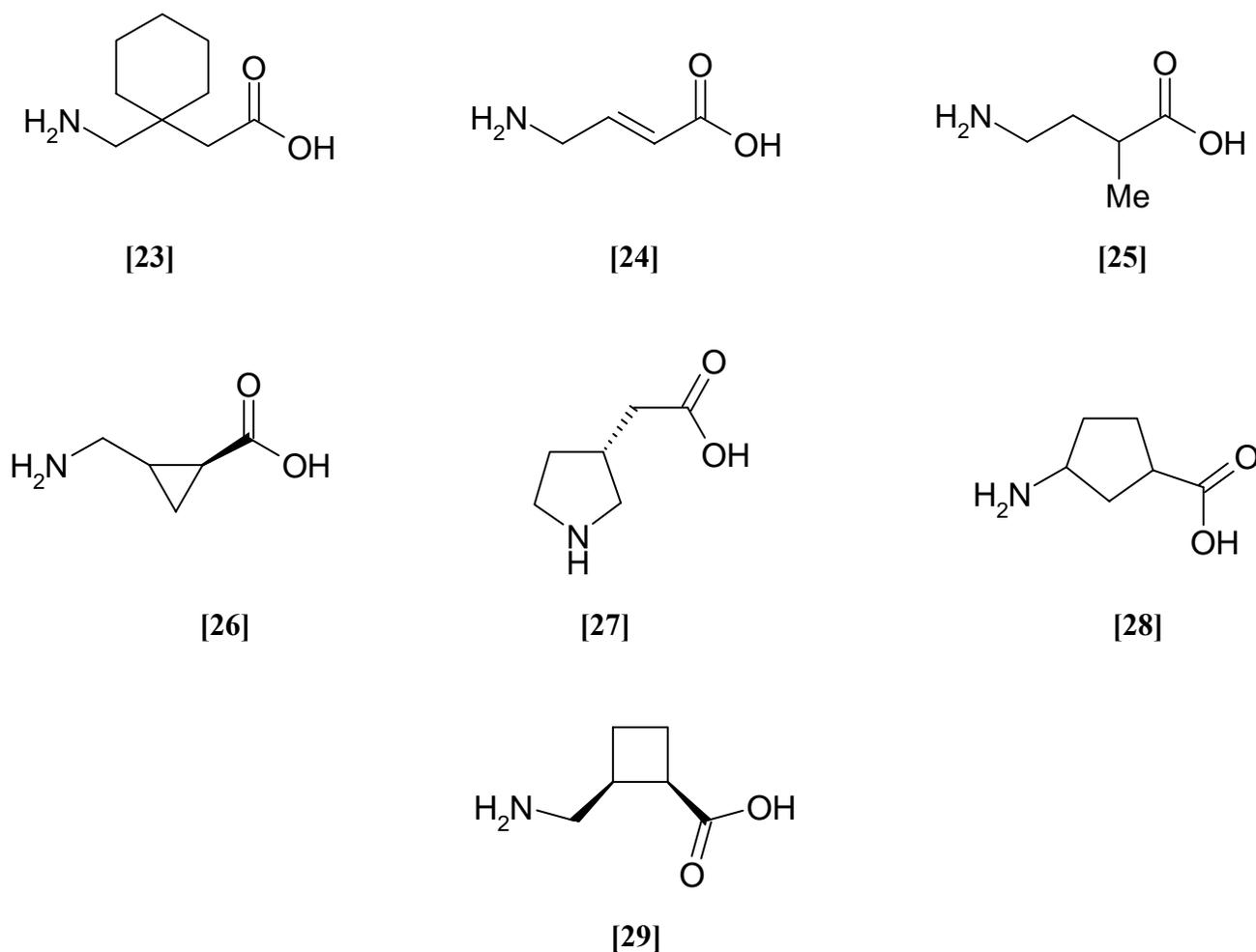


Figure 12

L'acide 4-amino-3-hydroxybutyrique (GABOB), un autre acide  $\gamma$ -aminé non naturel important, a été récemment identifié comme fragment principal dans les structures de micro sclerodermines, une famille des peptides cycliques qui possèdent une activité antitumorale et antifongique<sup>(55)</sup>. Cet acide est également bien connu comme agoniste du (GABA). De plus, c'est un composé d'une grande importance à cause de son activité comme neuromodulateur dans le système nerveux central (Figure 13).

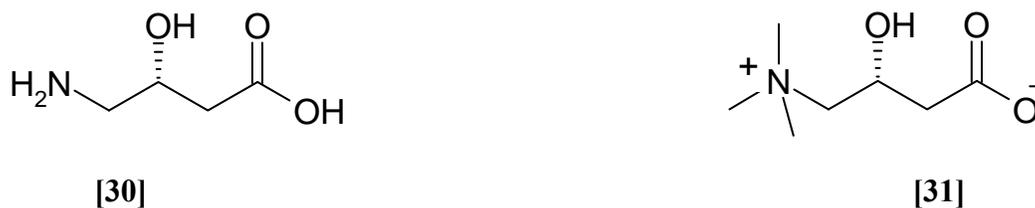


Figure 13

L'acide (R)-[30] s'est avéré avoir une plus grande activité que le (S)- (GABOB)<sup>(56)</sup>; ce dernier a également été employé comme précurseur synthétique pour certains GABA-récepteurs hétérocycliques<sup>(57)</sup>. D'ailleurs, la (R)-carnitine [31], facilement disponible par méthylation de [30] ou par autres méthodes, joue un rôle important dans le métabolisme énergétique humain comme intermédiaire de transport des acides gras à longue chaîne dans les mitochondries<sup>(58)</sup>. Il est intéressant de signaler que la norstatine [32], la cyclohexylstatine [33], l'isostatine-[34], l'acide (2R, 4S)-3-hydroxy-4-méthylamino-5-phénylpentanoïque [35], ont également été engagés dans la synthèse de petits peptides potentiellement thérapeutiques, tel que l'hapalosine [36]<sup>(59)</sup> (Figure 14).

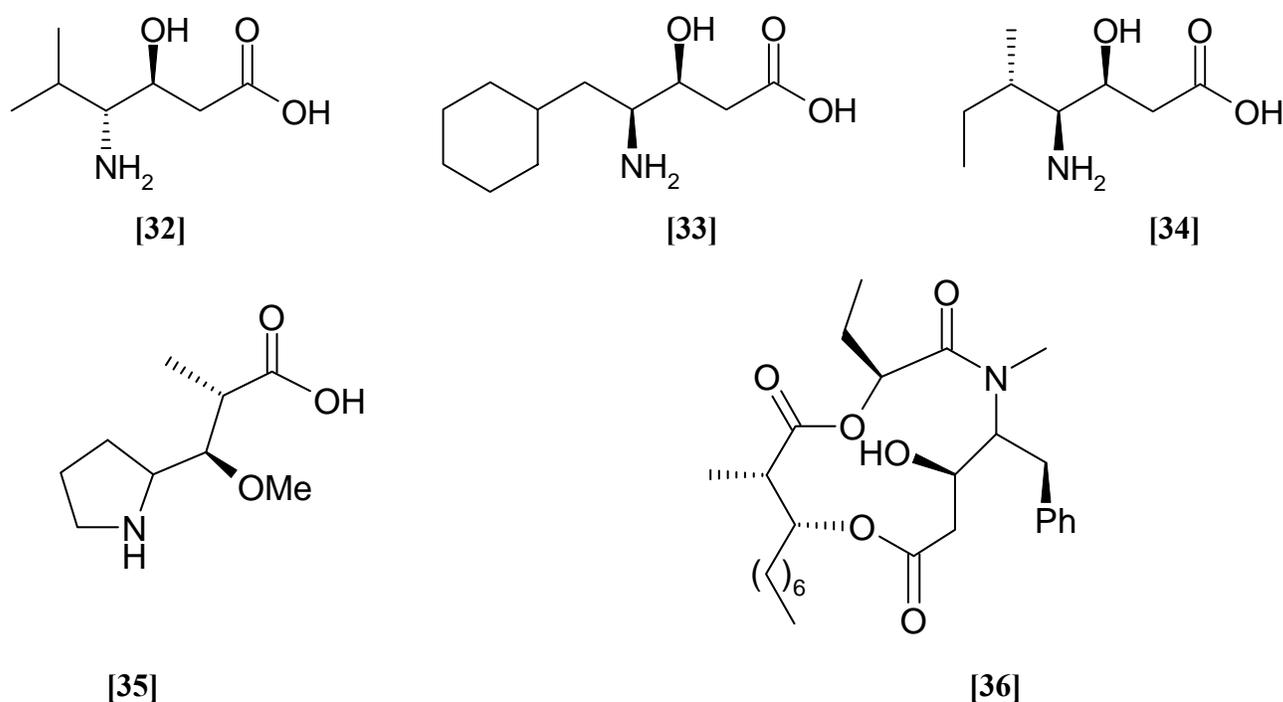


Figure 14

## II. Quelques méthodes et stratégies de synthèse

Toutes les informations que nous avons données plus haut montrent que l'activité des acides aminés synthétiques est en grande partie déterminée par la configuration absolue de l'atome de leur carbone stéréogénique. Un nombre significatif de méthodes de synthèse stéréosélective ainsi que les applications pratiques des acides aminés ont été développées. Tout ceci montre clairement l'intérêt théorique et l'importance pratique des acides aminés non naturels.

Depuis longtemps, une synthèse efficace des énantiomères purs des acides aminés a suscité un intérêt considérable ainsi qu'un grand nombre de travaux. La première réaction conduisant à la formation d'acides aminés est celle découverte par **Strecker** en 1850<sup>(60)</sup> (**Schéma 1**). Dans cette réaction, un aldéhyde est traité avec du NaCN et du NH<sub>4</sub>Cl pour former un aminonitrile qui est hydrolysé par la suite en acide aminé comme le montre le schéma réactionnel suivant :

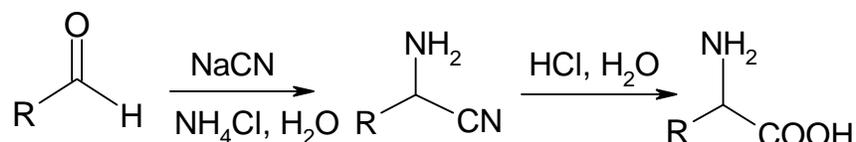


Schéma 1 : Réaction de Strecker

Depuis lors, plusieurs autres méthodes de synthèse asymétrique ont vu le jour pour la construction stéréosélective du squelette des acides aminés tant naturels que non naturels. Pour montrer l'étendue des stratégies de ces synthèses, nous allons citer quelques exemples concernant la synthèse de certains analogues d'acides aminés.

### 1. Synthèse des dérivés aryle de la glycine

Le **schéma 2** décrit l'une des méthodes disponibles pour la synthèse des dérivés aryle<sup>(61)</sup> de la glycine que l'on peut trouver dans de nombreux antibiotiques peptidiques.

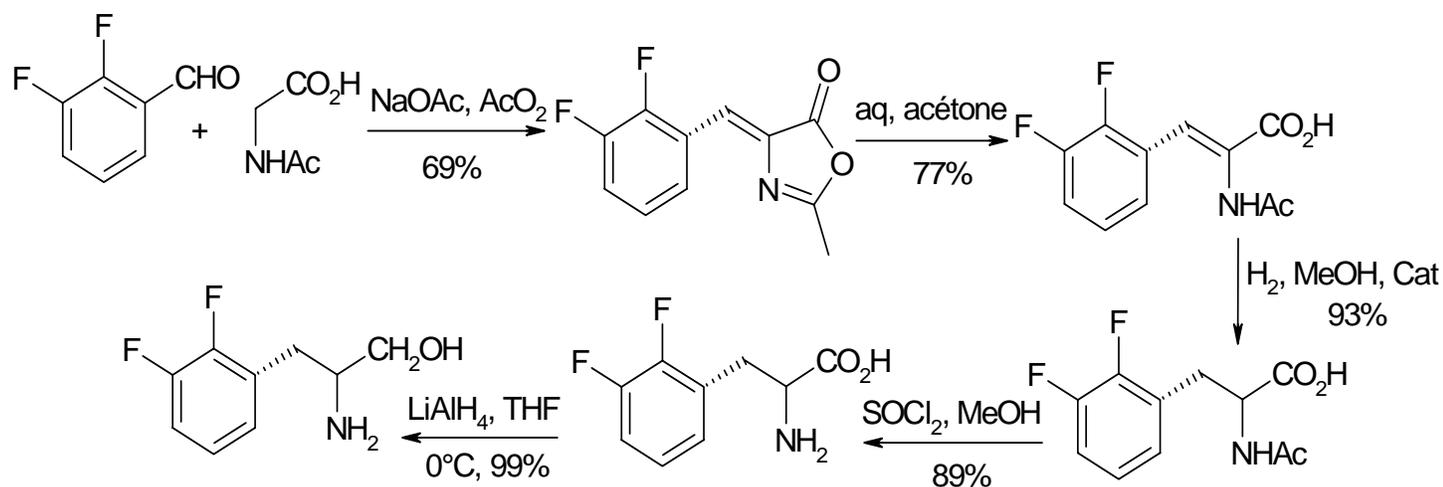


Schéma 2

## 2. Synthèse des acides $\alpha$ -aminés $\beta$ -hydroxylés

L'intérêt porté à la synthèse des acides  $\alpha$ -aminés  $\beta$ -hydroxylés réside dans le fait qu'ils constituent à la fois des structures importantes, et des constituants de beaucoup de produits naturels biologiquement actifs et de composés thérapeutiques importants <sup>(62)</sup>. Une méthode fortement avantageuse et plus courte, consiste en la préparation directe des sulfates des diols employant le chlorure de sulfuryle, suivie de l'ouverture du cycle sulfate par l'anion azoture. Le processus se termine par une réduction sélective de l'azide soit par la réaction de Staudinger, ou par hydrogénation catalytique (**Schéma 3**).

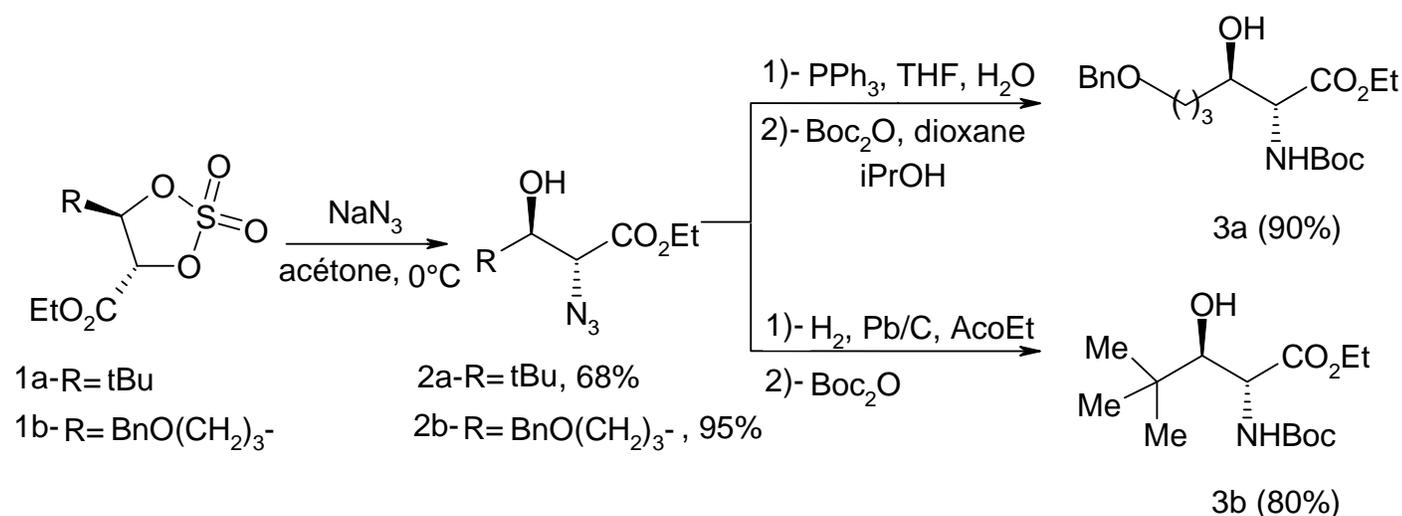


Schéma 3

## 3. Synthèse des analogues du (GABA)

Une autre méthode efficace aboutissant à la synthèse stéréosélective de quatre stéréoisomères d'un analogue de l'acide  $\gamma$ -amino butyrique (GABA) <sup>(63)</sup>, consiste à effectuer une réaction d'iodation (2), suivie de l'ouverture du cycle lactame par l'azide (4). L'opération se termine par une réduction de Staudinger en présence de la triphénylphosphine et de l'eau (5) (**Schéma 4**).

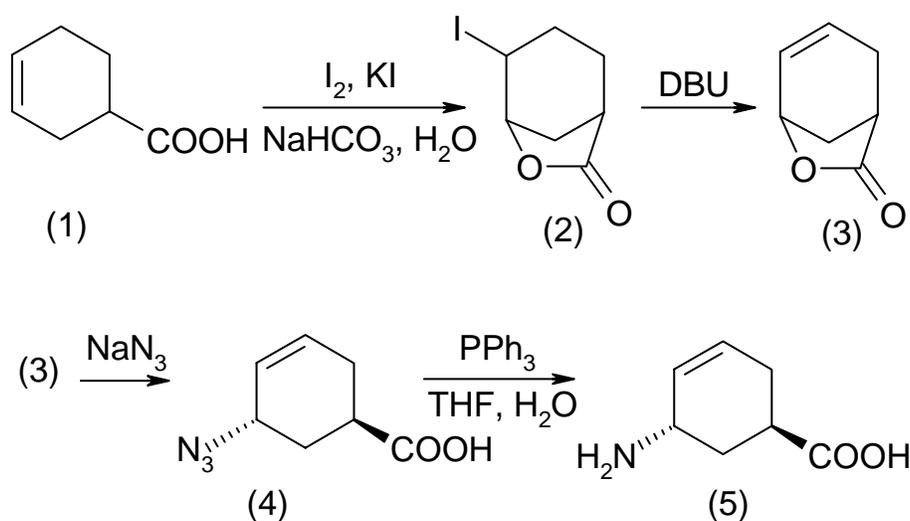


Schéma 4

### III. Objectif et plan de travail

Au cours de ces dernières années, les acides aminés non naturels ont été au centre d'une attention particulière, due essentiellement à leur potentielle application dans la conception et la synthèse de nouveaux peptides à potentiel thérapeutique. L'utilisation des acides aminés non naturels en tant que produits de départ pour la synthèse des peptides linéaires ou cycliques, doués de propriétés agonistes, agonistes partiels, antagonistes, anticonvulsivants, antitumoraux, antidépresseurs ainsi que leur implication dans le système nerveux central ou tout autre système concerné par ces activités, constitue, à notre avis, un champ d'investigation permanente et intéressante pour le chimiste.

Des travaux récents ont montré que les analogues d'acides aminés contenant des motifs cycliques (aziridines, pipérazines, et autres) peuvent servir de précurseurs dans la préparation des peptides thérapeutiques à activité spécifique à cause de la limitation de leur flexibilité conformationnelle, et de l'augmentation de la stabilité enzymatique. C'est dans ce sens de la recherche que l'on peut situer notre travail, à savoir la synthèse de quelques amino acides non naturels susceptibles d'être incorporés plus tard dans des ensembles présentant une bonne rigidité conformationnelle.

Dans son ensemble, notre travail se subdivise de la manière suivante :

Un premier chapitre est consacré à la préparation des intermédiaires synthétiques et cette préparation est constituée de trois étapes :

Une protection de l'acide dichloroacétique sous forme d'ester, et une préparation de l'azide correspondant. Dans ce même chapitre, nous avons également inclus la préparation du dibromoéthane (Schéma 5).

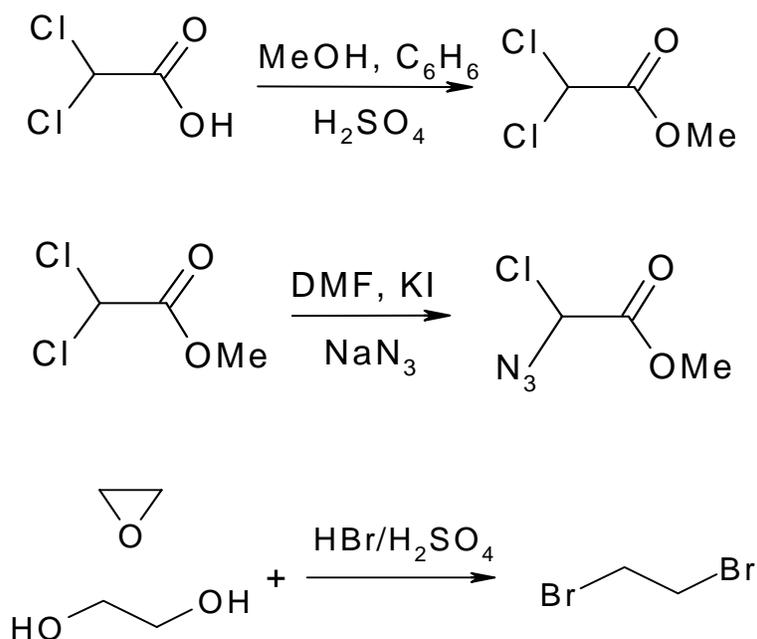
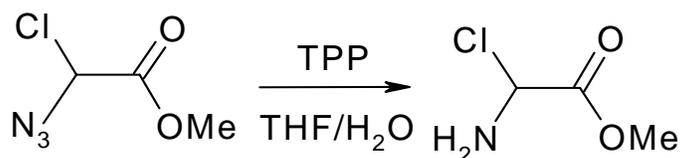


Schéma 5

Un deuxième chapitre est consacré à la synthèse des amines par une réduction de l'azide ; les amines obtenues de cette manière servent de précurseurs pour la synthèse de quelques esters d'acides aminés à motif pipérazine. Par conséquent, nous n'avons pas procédé à l'hydrolyse des esters afin de garder les acides sous leur forme protégée, la forme ester, qui nous laisse la possibilité, soit d'effectuer l'hydrolyse, soit de convertir ces esters en d'autres dérivés plus tard (Schéma 6).



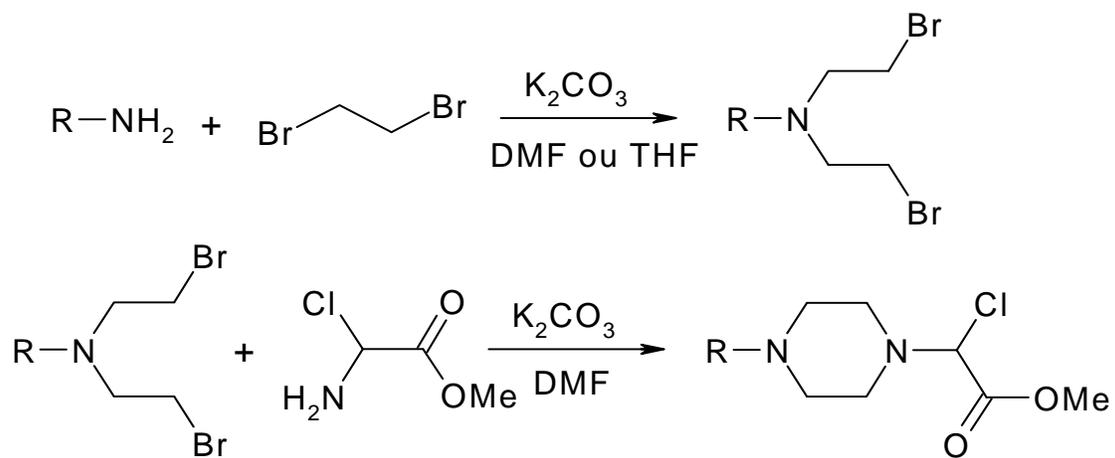


Schéma 6

## Références bibliographiques

1. *Biochimie*, 2e Ed.; Voet, D.; Voet, J. G.; Ed.; John Wiley & Sons Inc.: De Boeck Université, France, **1998**.
2. (a) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825.  
(b) *Organic Chemistry Series Volume 7: Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino-Acids*, Williams, R. M., Eds.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus, Pergamon Press, Oxford, **1989**.  
(c) Duthaler, R. O. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 9837.  
(d) Lescrinier, T.; Busson, R.; Rozenski, J.; Janssen, G.; Aerschot, A.; Herdewijin, P. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 6965.
3. (a) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827.  
(b) Priem, G.; Pelotier, B.; Macdonald, S. J. F.; Anson, M. S.; Campbell, I. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844.
4. Valentine, D. H.; Hillhouse, J. H. *Synthesis*, **2003**, 317.
5. (a) Barret, G.C., *Amino Acids, Peptides and Proteins*, The Chemical Society, London, **1980**, *13*, 1.  
(b) Hunt, S., Ed.: G. C. Barret, *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall, London, **1985**, 55.
6. Hasuoka, A.; Nishikimi, Y.; Nakayama, Y.; Kamiyama, K.; Nakao, M; *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 322.
7. Ryder, T, R.; Rafferty, M. F.; Lotarski, S. M.; Rock, D.M. *Drug Dis.* **2000**, *16*, 317.
8. Jeng, A.Y.; Savage, P.; Beil, M. E.; Bruseo, W.; Hoyer, D. *Clin. Sci.* **2002**, *48*, 98.
9. Beck-Sickinger, A.G. *Methods Mol. Biol. (Totowa, N. J.)*. **1997**, *73*, 61.
10. Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13.
11. Goodman, M.; Shao, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1303.
12. Lubec, G. G.; Rosenthal, A.; *Amino Acids: Chemistry, Biology, and Medicine*; ESCOM Science Publishers B. V., Leiden, Neth., **1990**.
13. Seebach, D.; Jeanguenat, A.; Schmidt, J.; Maetzke, T. *Chimia.* **1989**, *43*, 314.
14. Wysong, C. L.; Yokum, T. S.; McLaughlin, M. L.; Hammer, R. P. *Chemtech.* **1997**, *27*, 26.
15. Yeh, T. L.; Liao, C. C.; Uang, B. J. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 11141.
16. Kottirsch, G. H.; Zerwes, G.; Cook, N. S.; Tapparelli, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 727.

17. Ruminski, P. G.; Rogers, T. E.; Rico, J. E.; Nickols, G. A.; Westlin, W. F.; Engleman, V. W.; *219th National Meeting of the American Chemical Society*, San Francisco, California, USA, 26-30 March, **2000**.
18. Han, B.; Liu, Q.; Huang, Q.; Handley, M.; Kiselyov, A.; *223rd National meeting of the American Chemical Society*, Orlando, Florida, USA 7-11 April, **2002**.
19. J Hutchinson, J. H.; Halczenko, W. K.; Brashear, M.; Breslin, M. J.; Coleman, P. J.; Duong, L. T.; *224th National Meeting of the American Chemical Society*, Boston, Massachusetts, USA, 18-22 August, **2002**.
20. Meissner, R. S.; Perkins, J. J.; Duong, L. T.; Hartman, G. D.; Hoffman, W. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 25.
21. Boge, T. C.; Georg, G. I.; "The medicinal chemistry of amino acids: paclitaxel as an illustrative example" in: *Enantioselective Synthesis of amino acids*, Eusebio Juaristi Ed.; Wiley-VCH, New York, **1997**, pp.1.
22. Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117.
23. Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* (Cambridge). **1997**, *21*, 2015.
24. Tan, C. Y. K.; Weaver, D. F. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 7449.
25. Windholz, M.; Budavari, S.; Stroumtsos, L. Y.; Fertig, M. N., Eds. *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, 9th ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, p. 909.
26. Shih, C.; Gossett, L. S.; Gruber, J. M.; Grossman, C. S.; Andis, S. L.; Schultz, R. M.; Worzalla, J. F.; Corbett, T. H.; Metz, J. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 69.
27. Lee, H. S.; Park, J. S.; Kim, B. M.; Gellman, S. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1575.
28. Jung, M. J.; *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, G. C. Barrett, Ed., Chapman and Hall, New York, **1985**, p. 227.
29. Cativiela, C.; Di'az-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2497.
30. Juaristi, E.; Balderas, M.; Ram'irez-Quiro' s, Y. *Tetrahedron Asymmetry.* **1998**, *9*.
31. Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *1*, 3251.
32. Leonard, F.; Wajngurt, A.; Klein, M.; Smith, C. M. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4062.
33. Arvanitis, E.; Ernest, H.; Ludwig, A. A.; Robinson, A. J.; Wyatt, P. B. *J. Chem. Soc.* **1998**, *1*, 521.
34. Andre's, J. M.; Mun'oz, E. M.; Pedrosa, R.; Pe'rez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3387.
35. Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Hashimoto, K.; Wa'lichli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2582.

36. Hashimoto, T.; Kondo, S.; Takita, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Okami, Y.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 653.
37. Fulop, F.; In Studies in Natural Product Chemistry, Vol. 22, Atta-ur-Rahman, Ed. *Elsevier*, New York, **2000**, 273.
38. VoThanh, G.; Celerier, J. P.; Lhommet, G. *Tetrahedron Asymmetry*. **1996**, *8*, 221.
39. Melillo, D. G.; Cvetovich, R. J.; Ryan, K. M.; Sletzing, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1498.
40. Gellman, S. H. *Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.
41. Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **1997**, 2015.
42. Clark, T. D.; Buehler, L. K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 625.
43. Axten, J. M.; Krim, L.; Kung, H. F.; Winkler, J. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9628.
44. Hoekstra, W. J.; Maryanoff, B. E.; Andrade-Gordon, P.; Cohen, J. H.; Costanzo, M. J.; Damiano, B. P.; Haertlein, B. J.; Harris, B. D.; Kauffman, J. A.; Keane, P. M.; McConsey, D. F.; Villani, F. J.; Yabut, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2371.
45. Mazzini, C.; Lebreton, J.; Alphand, V.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5215.
46. Park, J. I.; Tian, G. R.; Kim, D. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 36.
47. (a) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Goodman, G. A.; Eds.; 10th ed.; McGraw-Hill: New York, **2001**, Section III.  
(b) Johnston, G. A. R. *Pharmacol. Ther.* **1996**, *69*, 173.
48. Wall, M. G.; Baker, J. K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 134
49. (a) Pardridge, W. M. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1985**, *20*, 305.  
(b) Shashoua, V. E.; Jacob, J. N.; Ridge, R.; Campbell, A.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 659.  
(c) Meldrum, B. S.; Horton, R. W. In *Epilepsy*; Churchill. **1974**, 55.
50. Baxter, C. F.; Roberts, E. *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 1135.
51. Lippert, B.; Metcalf, B. W.; Jung, M. J.; Casara, P. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *74*, 441.
52. Hoekstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, *1*, 26.
53. Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1200.
54. (a) Amorin, M.; Brea, R. J.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Heterocycles*. **2006**, *67*, 575.  
(b) Brea, R. J.; Amorin, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5710.  
(c) Amorin, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6543.

- (d) Amorin, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2844.
- (e) Woll, M. G.; Lai, J. R.; Guzei, I. A.; Taylor, S. J. C.; Smith, M. E. B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11077.
- 55.** (a) Zhu, J.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5348.
- (b) Qureshi, A.; Colin, P. L.; Faulkner, D. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 3679.
- (c) Sasaki, S.; Hamada, Y.; Faulkner, D. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 3043.
- (d) Bewley, C. A.; Debitus, C.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7631.
- 56.** Kurano, M.; Miyamoto, S.; Shigeoka, S.; Mori, A. *Chem. Abstr.* **1977**, 86.
- 57.** Brehm, L.; Jacobsen, P.; Johansen, J. S.; Krosgaard-Larsen, P. *J. Chem. Soc.* **1983**, 1459.
- 58.** (a) De Simone, C.; Famularo, G. *Carnitine Today*; Springer: Heidelberg, **1997**.
- (b) Ferrari, R.; DiMauro, S.; Sherwood, *G-L-Carnitine and its Role in Medicine: From Function to Therapy*; Academic Press: San Diego, **1992**.
- (c) Fritz, I. B. *Current Concepts in Carnitine Research*; Karter, A. L., Ed.; CRC, **1992**, 107.
- 59.** (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcí'a, J. M.; Gonza'lez, A.; Pazoz, R.; Odriozola, J. M.; Banuelos, P.; Tello, M.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126.
- (b) Hermann, C.; Giammasi, C.; Geyer, A.; Maier, M. E. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 8999.
- (c) Okuno, T.; Ohmori, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S.; Nakamura, K.; Houk, K. N.; Okamoto, K. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 14723.
- (d) Ohmori, K.; Okuno, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3467.
- 60.** Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- 61.** Burk, M.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125.
- 62.** Marshall, J. A.; Xie, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7230.
- 63.** Sunchoi, C.; Richard, B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4531.

# CHAPITRE I

---

## *Synthèse des azides*

## I- Estérification et synthèse des azides

### Généralités

Pour effectuer des transformations chimiques satisfaisantes de substances organiques au cours d'une synthèse, il faut souvent bloquer une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule, afin d'éviter leur participation dans des réactions parasites indésirables.

#### 1. Protection de la fonction acide

Les acides carboxyliques sont généralement protégés sous forme d'esters<sup>(1)</sup>. L'estérification d'un acide est habituellement lente, car la synthèse des esters requiert généralement l'emploi de catalyseurs, comme H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou HCl anhydre, pour atteindre l'équilibre après quelques heures de chauffage à reflux. Parmi les différents mécanismes proposés dans les ouvrages théoriques, celui qui est le plus fréquemment retenu consiste en une addition nucléophile de l'alcool sur le groupement carbonyle de l'acide après protonation de l'atome d'oxygène de ce dernier.

##### 1.1. Esters méthyliques

Les esters méthyliques sont couramment utilisés comme groupe protecteur de la fonction carboxyle. On les obtient généralement en suivant le processus théoriques cités plus haut. Par contre, la méthode la plus simple pour leur hydrolyse est une saponification dans une solution alcaline d'un solvant polaire comme le méthanol, l'acétone, ou le THF.

##### 1.2. Esters éthyliques

Ils se préparent généralement par une estérification directe en présence d'un catalyseur acide comme H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ou HCl anhydre. Une saponification est souvent appliquée pour régénérer l'acide de départ et les rendements sont satisfaisants. D'ailleurs, les esters éthyliques sont moins sensibles à l'attaque nucléophile que les esters méthyliques ; ceci ralentit leur saponification et généralement, leur conversion en amides ou hydrazides est plus lente que celle des esters méthyliques.

## 2. Estérification à l'aide de chlorures d'acyle et d'anhydrides d'acides

Outre les acides carboxyliques en présence d'acides minéraux, les substances suivantes peuvent être employées comme agent d'acylation de composés hydroxylés :

Les chlorures d'acyle peuvent être engagés dans la synthèse des esters sous plusieurs conditions opératoires, parmi lesquelles celles que nous indiquons ci-dessous :

- sans catalyseur, pour préparer des esters primaires ou secondaires.
- en présence d'une base organique, pour préparer des esters d'alcools tertiaires, afin de prévenir la déshydratation ou la formation de chlorure d'alkyle.
- en présence d'hydroxyde de sodium ou de pyridine, pour préparer des esters phénoliques qu'il est impossible d'obtenir à partir acides carboxyliques.
- les anhydrides d'acides en présence de  $H_2SO_4$ ,  $ZnCl_2$  ou de pyridine pour préparer les esters phénoliques.

## 3. Synthèse effectuée

Notre objectif consiste à protéger la fonction acide de l'acide dichloroacétique sous forme d'ester méthylique, afin de pouvoir travailler sur le reste de la molécule. Pour cela, nous avons utilisé deux méthodes d'estérification. La première, en utilisant le chlorure d'oxalyle fraîchement distillé, que nous avons additionné goutte à goutte, sous agitation, sur une solution d'acide dichloroacétique dans le benzène sec à froid, suivi d'un reflux de 4h. A la fin de ce temps, le méthanol anhydre est ajouté goutte à goutte et à froid après l'évaporation de benzène.

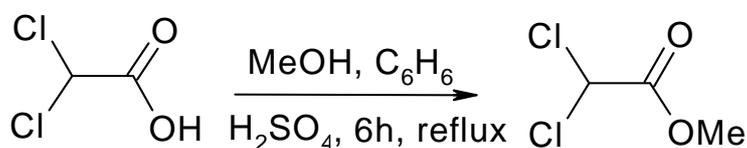


Schéma 1

Cette méthode ne permet pas d'obtenir de bons rendements en dichloroacétate de méthyle, à cause de l'hydrolyse du produit intermédiaire lors l'évaporation de benzène. La deuxième méthode consiste à recourir à l'estérification classique, c'est-à-dire chauffer 6h à reflux un mélange d'acide

dichloroacétique et de méthanol sec, l'alcool étant généralement en excès, en présence d'un volume catalytique d'acide sulfurique.

Le produit obtenu après les extractions et les lavages habituels, l'évaporation du dichlorométhane (DCM), du méthanol, du benzène et en finissant par une distillation finale à une température de 142°C, se présente sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 80% (Schéma 1).

La pureté du produit est confirmée par l'analyse chromatographique qui donne un seul pic, et par son spectre IR et RMN.

## II. Synthèse des azides et du dibromoéthane

### A. Synthèse des azides

#### Généralités sur les azotures organiques

Les azotures organiques ont été découverts en 1864 par Peter Gieß<sup>(2)</sup>. Ces intermédiaires versatiles et d'un contenu énergétique élevé ont reçu beaucoup d'attention dans les années 1950-60, ce qui s'est traduit par de nombreuses et nouvelles applications dans la chimie des azotures d'acyle, d'aryle et d'alkyle<sup>(3)</sup>. C'est à cette époque que de nouvelles méthodes de synthèse et de transformation des azotures ont été développées. L'intérêt dans ces réactifs s'est manifesté par l'utilisation des azotures dans la synthèse des hétérocycles comme les tétrazoles et les triazoles<sup>(4)</sup>, en plus d'être utilisés comme groupements fonctionnels dans l'industrie pharmaceutique.

La plupart des azides organiques sont explosifs, car ils sont thermiquement instables et se décomposent en libérant brutalement l'azote moléculaire. Cependant, mis à part leurs propriétés explosives, les azotures sont couramment utilisés en synthèse, car ils sont stables vis-à-vis de l'oxygène, de l'eau ainsi que d'une multitude de conditions réactionnelles. Ils sont utilisés comme précurseurs des nitrènes, comme dipolarophiles dans les réactions de cycloaddition dipolaire, comme réactifs dans la réaction d'aza-Wittig, dans celle de Staundinger, la réaction de Mitsunobu et dans de nombreux réarrangements comme les réarrangements de Curtius, Sundberg, Schmidt Boyeraube et Hemetsberger<sup>(5)</sup>.

## 1. Méthodes de synthèse des azides

La formation de liaisons C-N par l'intermédiaire des azotures constitue un bon exemple pour la synthèse des composés azotés chiraux, ces derniers présentant une grande importance dans la chimie des produits naturels <sup>(6)</sup>. Parmi les méthodes de synthèse des azides organiques, nous pouvons citer quatre méthodes parmi les plus couramment employées selon les cas.

### 1.1. Substitution des halogénures d'alkyle

Les azides d'alkyle ainsi que ceux d'esters constituent de bons exemples de composés qu'on obtient par substitution d'un halogénure par un azoture en présence d'un solvant adéquat tel que le DMF, l'acétone, le méthanol, ou le THF. L'intérêt de ce procédé réside dans le fait qu'on peut suivre l'évolution de la réaction par la formation progressive d'un dépôt de chlorure ou de bromure de sodium <sup>(7-10)</sup> (Schéma 2).

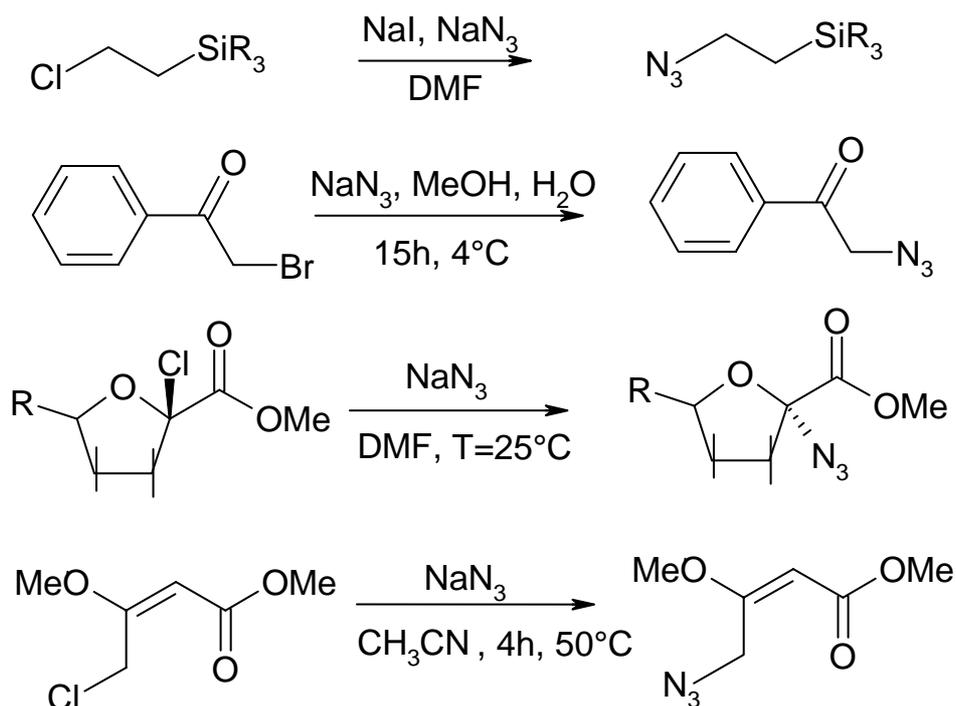


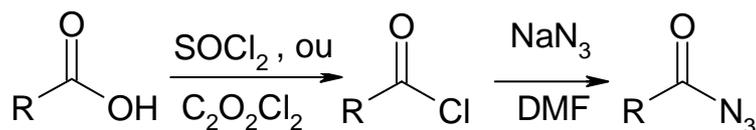
Schéma 2

### 1.2. A partir d'un chlorure d'acide

Les azides d'acyle provenant des acides carboxyliques peuvent être obtenus selon deux voies possibles :

a. Le traitement des acides carboxyliques par le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ), ou le chlorure d'oxalyle dans le benzène sec à reflux durant 4h engendre un chlorure d'acyle intermédiaire. Ensuite, ce dernier subit une réaction de substitution de l'halogène par l'azoture dans le DMF anhydre ou l'acétone sèche <sup>(11)</sup> (**Schéma 3**).

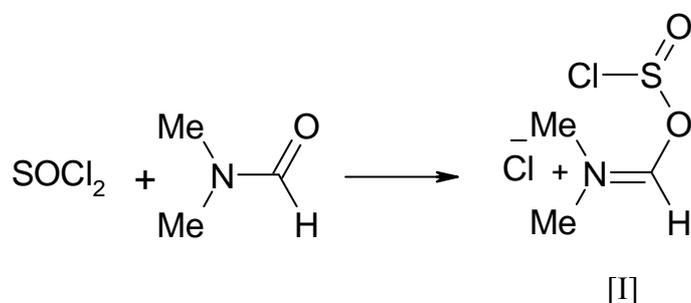
### Exemple



**Schéma 3**

b. Passage direct d'un acide à l'azide par la réaction de Palomo <sup>(12)</sup>. Cette dernière se déroule en deux étapes :

La première consiste en la formation du chlorure de *N,N*-diméthylchlorosulfite de méthaniminium. Cet intermédiaire est formé à partir d'une réaction préalable entre le chlorure de thionyle et le diméthylformamide (**Schéma 4**).



**Schéma 4**

Depuis la découverte de l'intermédiaire [I], plusieurs applications synthétiques <sup>(13)</sup> ont mis en évidence son emploi principalement pour activer le groupe carboxylique qui peut être fonctionnalisé en greffant plusieurs nucléophiles sur le motif acyle <sup>(14)</sup>.

La seconde étape du processus de **Palomo** correspond à la formation de l'azide d'acyle par la réaction de l'intermédiaire [I] avec l'acide carboxylique (**Schéma 5**).

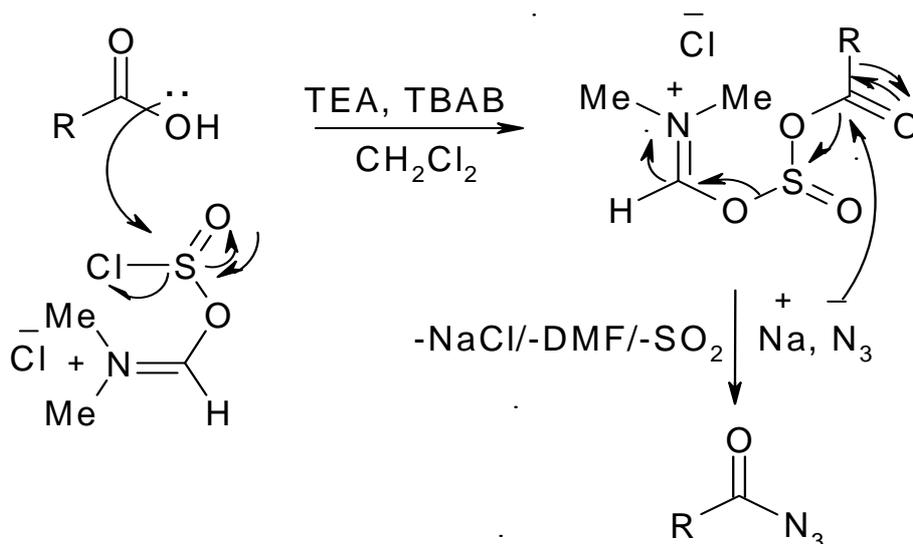
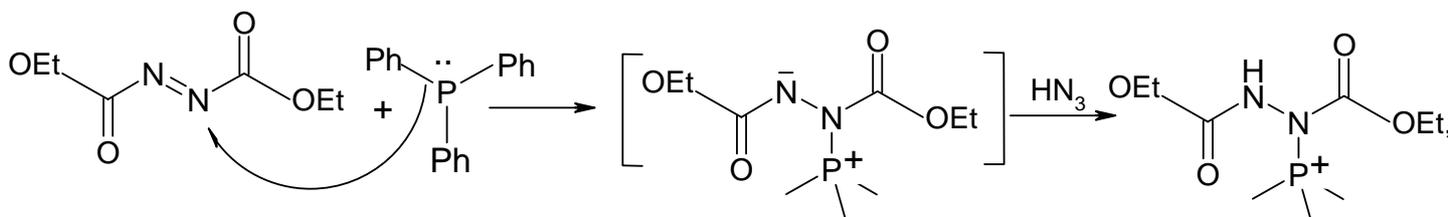


Schéma 5

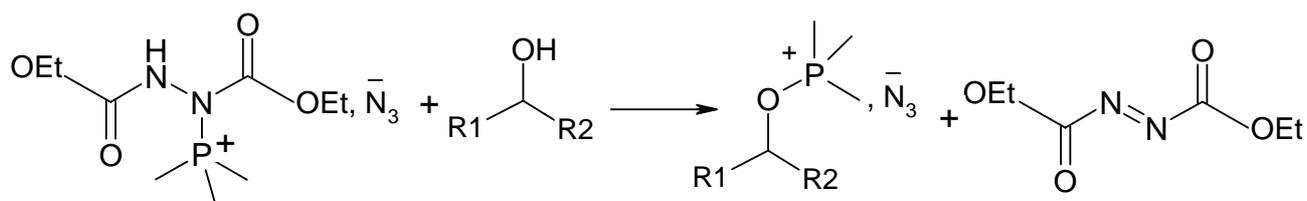
### 1.3. Par la réaction de Mitsunobu

La réaction de **Mitsunobu** est une autre méthode efficace pour former la liaison C-N à partir des azotures<sup>(15, 16)</sup> : il s'agit d'une réaction de substitution inter ou intra moléculaire entre un alcool et un azoture qui utilise un système redox formé par le diéthyl azodicarboxylate (DEAD) et la triphénylphosphine (TPP)<sup>(17)</sup>. Avec le recours à cette méthode, les alcools peuvent être transformés en esters, thioesters, halogénures, éthers et amines en utilisant des nucléophiles ayant un  $pK_a < 13$ . Parmi ces nucléophiles, on trouve les acides carboxyliques, les imides, les N-hétérocycles, les phénols, les thiols, les azotures, les cyanures et finalement les halogénures sous leurs formes de bases conjuguées<sup>(18)</sup>. Le processus global de cette réaction permet d'inverser la stéréochimie des alcools optiquement purs et il se déroule en trois étapes<sup>(19)</sup> (**Schéma 6**).

- **Etape 1** : Formation de l'adduit zwitterionique



- **Etape 2** : Activation de l'alcool



- **Etape 3:** Réaction  $S_N2$

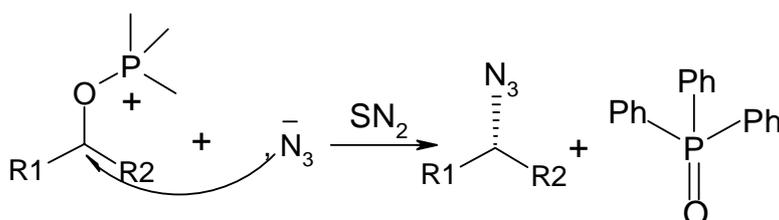
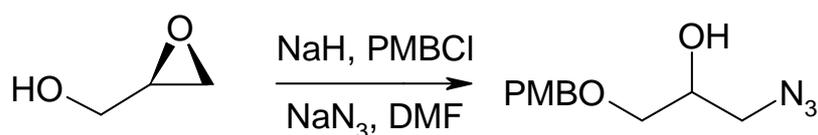


Schéma 6

Lors de la première étape, la triphénylphosphine réagit avec le DEAD pour conduire à un adduit zwitterionique qui est protoné par le nucléophile (azoture), ce qui conduit à un sel de phosphonium. Dans la deuxième étape, l'alcool est activé par transfert du groupement phosphonium pour former l'oxophosphonium et l'hydrazine comme sous produit. Finalement l'azoture réagit avec le sel dans une réaction de type ( $S_N2$ ) pour former l'azide avec inversion de la configuration de l'azide, accompagnée de la formation de l'oxyde de triphénylphosphine.

#### 1.4. A partir d'ouverture des cycles (oxiranes, aziridines)

D'autres méthodes hautement sélectives ont été développées dans la synthèse des azides. Parmi ces dernières, on trouve l'ouverture des oxiranes, celle des aziridines, toujours avec l'intervention des anions azoture. Le schéma 7 présente quelques exemples illustratifs de l'obtention des azides <sup>(20 - 22)</sup>.



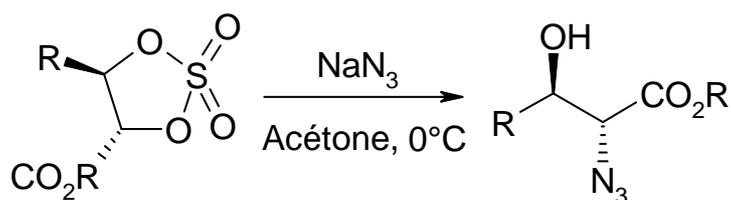
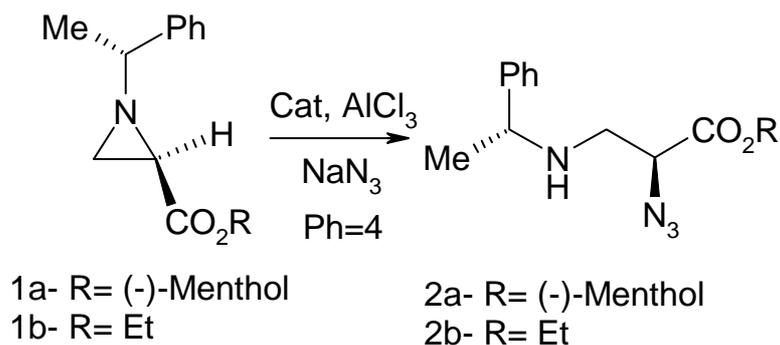


Schéma 7

## 2. Synthèse de l'azido chloroacétate de méthyle

Comme stratégie retenue dans notre travail, nous avons adopté la synthèse de l'azidochloroacétate de méthyle à partir du dichloroacétate de méthyle. L'azide qui va ensuite être réduit en amine est préparé grâce à une substitution de l'atome de chlore situé en  $\alpha$  de la fonction ester par l'anion azoture. Pour cela, le DMF utilisé comme solvant doit être séché au préalable sur  $\text{CaSO}_4$ . Ensuite, l'ester est dissous dans le solvant sec en présence d'une quantité catalytique d'iodure de potassium, suivie de l'ajout de l'azide de sodium par petites fractions. Le mélange est porté et maintenu à la température de  $48^\circ\text{C}$  durant 48h. Ce procédé nous permet de suivre l'évolution de la réaction par le dépôt progressif de chlorure de sodium (**Schéma 8**).

Le résultat obtenu après les lavages et les extractions habituels, correspond à un liquide jaune de bonne pureté avec un rendement variant entre 75% - 80%, selon les différents essais effectués.

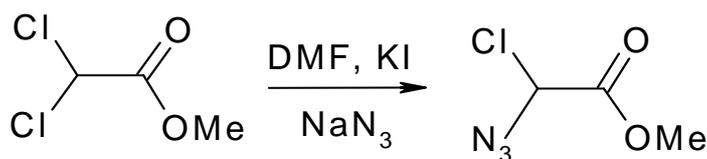


Schéma 8

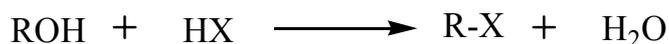
Le spectre IR d'un échantillon de l'azide montre la présence d'une bande intense vers  $2114.97\text{ cm}^{-1}$ , correspondant à la fonction azide, ainsi qu'une bande vers  $1759.06\text{ cm}^{-1}$ , correspondant au carbonyle de l'ester.

## B. Synthèse du dibromoéthane

### 1. Halogénéation par substitution nucléophile

La substitution nucléophile consiste à remplacer par un groupe nucléophile un atome ou groupe d'atomes liés à un carbone. Ses applications sont nombreuses et variées. De plus, les halogénures d'alkyle aliphatiques ou alicycliques sont des intermédiaires importants dans ce processus<sup>(23)</sup>. On les prépare généralement en remplaçant le groupement hydroxyle d'un alcool par un halogène. Les réactifs les plus utilisés sont les suivants (**Schéma 9**):

- Les hydracides, HCl ou HBr.



- Le chlorure de thionyle,  $\text{SOCl}_2$ .

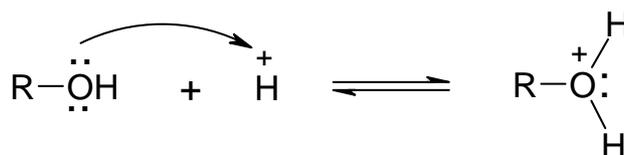


- Le pentachlorure de phosphore,  $\text{PCl}_5$ .



**Schéma 9**

Dans le cas de la réaction avec les halogénures d'hydrogène, la première étape du mécanisme consiste à protoner l'oxygène de l'alcool, hydrogène provenant de l'hydracide ou parfois de l'acide sulfurique ajouté jouant le rôle de catalyseur dans le milieu réactionnel.



**Schéma 10**

Ensuite, la réaction se poursuit selon deux étapes correspondant au mécanisme suivant :

D'abord un mécanisme nucléophile bimoléculaire de type  $S_N2$ , dans lequel l'ion halogénure, agit en tant que réactif nucléophile attaquant le carbone du groupement hydroxyle protoné.

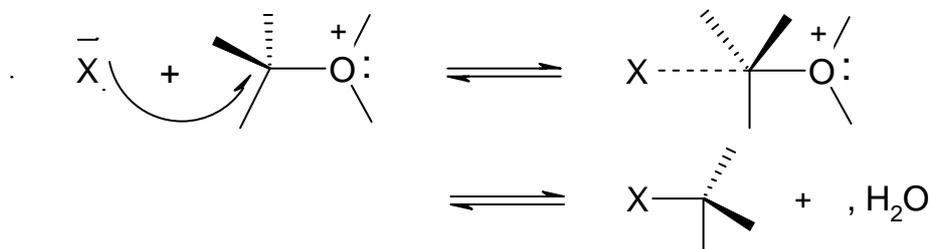


Schéma 11

Ensuite un mécanisme nucléophile unimoléculaire, de type  $S_N1$ , dans lequel la formation d'un carbocation (étape lente) précède l'attaque de l'ion halogénure, sur ce carbocation (étape rapide), si l'alcool de départ est un substrat tertiaire.

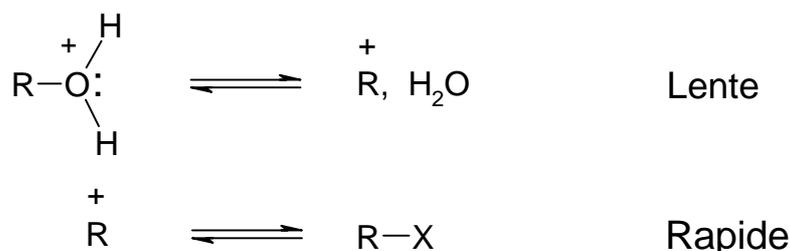


Schéma 12

## 2. Les Bromoalcanes

La préparation des bromoalcanes est plus facile que celle de dérivés chlorés correspondants. Les réactifs utilisés peuvent être selon le cas :

- Une solution aqueuse concentrée de HBr : ce réactif est employé aussi bien avec les alcools primaires, secondaires que tertiaires, ainsi qu'avec les alcools alicycliques.
- Une solution concentrée de HBr en présence de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  : ce mélange de réactifs est utilisé avec les alcools primaires et les diols ainsi que les époxydes.

## 3. Synthèse effectuée

En ce qui nous concerne, une fois la préparation de dibromoéthane réalisée, nous avons procédé à la *N*-alkylation de quelques amines primaires (Schéma 13), ce qui peut nous permettre de

créer un motif pipérazine par une réaction de substitution de l'atome de brome libre dans l'aminochloroacétate de méthyle (**Schéma 14**).

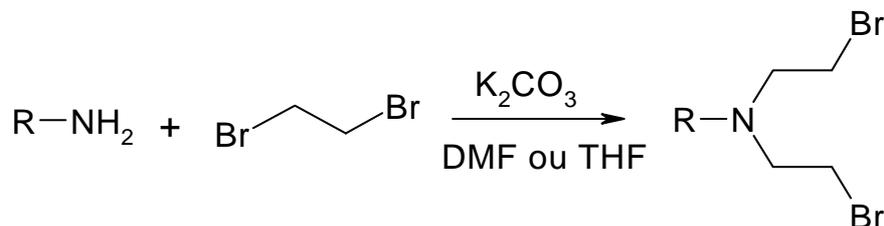


Schéma 13

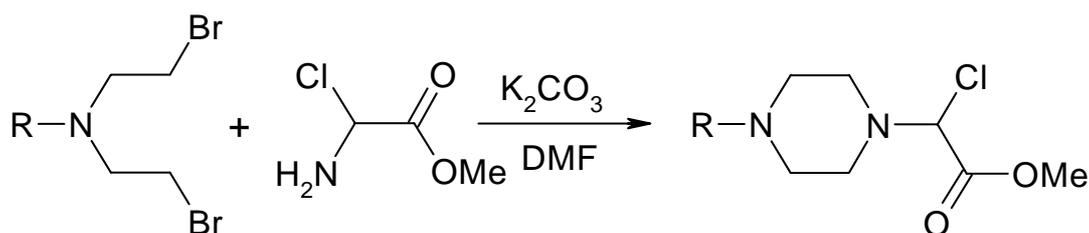


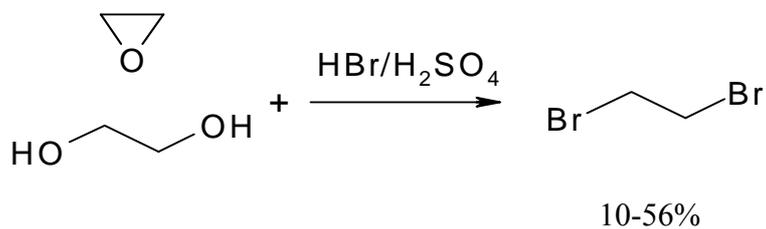
Schéma 14

La synthèse du dibromoéthane s'effectue par l'utilisation de deux réactifs différents dans deux réactions distinctes (**Schéma 15**). Le premier est l'époxyde d'éthylène et le deuxième réactif est l'éthylène glycol. Le procédé suivi pour la préparation du dibromoéthane consiste à mélanger l'acide bromhydrique à 48% avec l'acide sulfurique concentré en refroidissant dans un bain de glace et de sel (-10°C). Le mélange reste sous agitation pendant 1h. A la fin de ce temps, on ajoute goutte à goutte le réactif (époxyde éthylène ou éthylène glycol). Dans le cas de l'époxyde d'éthylène, il faut bien refroidir le milieu réactionnel pendant toute la durée de l'addition. Après un reflux de 2h, le mélange est distillé à température ambiante. Le rôle de l'acide sulfurique est de protoner l'époxyde d'éthylène en début de réaction et ensuite, l'eau formée au cours de la réaction, ce qui favorise le déplacement de l'équilibre vers la formation de dibromoéthane.

Le dibromoéthane est insoluble dans l'eau et il est entraîné par cette dernière lors de la distillation. Lorsque le distillat qui passe dans le réfrigérant est incolore et sans suspension de gouttelettes huileuses, on sait que tout le dibromoéthane a été distillé. La diminution de la température en tête de colonne est uniquement due à l'enrichissement en des vapeurs d'eau.

Après les lavages habituels et la distillation finale, le dibromoéthane est obtenu sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 10-15% dans le cas de l'époxyde d'éthylène. Ce

rendement s'élève à 45-56% dans le cas de l'éthylène glycol et le produit est d'une bonne pureté ; il bout à une température de 130°C.



**Schéma 15**

Il faut noter que l'obtention d'un faible rendement en dibromoéthane avec l'emploi de l'époxyde d'éthylène comme substrat de départ est uniquement due à la basse température d'ébullition de ce réactif qui se perd lors de son addition sur le mélange exothermique HBr/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

## Références bibliographiques

1. Mikolajczyk, M. ; Balczewski, P. *Synthesis*, **1987**, 659.
2. (a) Gieß, P. *Philos. Trans. R. Soc. London*. **1864**, 13, 377.  
(b) Gieß, P. *Justus. Liebigs. Ann. Chem.* **1865**, 135, 131.
3. (a) Smith, P. A. S. *Org. React.* **1946**, 83, 337.  
(b) Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1.
4. Potewar, T. M.; Siddiqui, S. A. *Tetrahedron. Letters*. **2007**, 48, 1721.
5. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmerman, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
6. (a) Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry*. **1990**, 29, 1886.  
(b) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron*. **1992**, 48, 4045.
7. Alessia, A.; Rieko Van, H.; Niek, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1851.
8. (a) Li, Y. X.; Bao, W. L.; Wang, Z. M. *Chin. Chem. Lett.* **2003**, 14, 239.  
(b) Widler, L.; Green, J.; Missbach, M.; Susa, M.; Altmann, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 849.
9. Mohammed. L.; Yves. C. *Tetrahedron. Letters*. **1998**, 39, 4659.
10. Mangelinckx, S.; Boeykens, M. *Tetrahedron. Letters*. **2006**, 71, 1851.
11. (a) Quitt, P.; Hellerback, J.; Vogler, K. *Helv. Chim. Acta.* **1963**, 96, 327.  
(b) Hasener, A.; stern, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 25, 478.
12. Belinka, B. A.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4712.
13. Palomo, C.; Arrieta, A. *J. M. Tetrahedron. Lett.* **1984**, 26, 3365.
14. (a) Palomo, A.; Ferrer, G. *Tetrahedron. Lett.* **1969**, 26, 2161.  
(b) Bohme, H.; Viehe, H.G. (*Iminium Salts in Organic Chemistry*) John Wiley, New York, **1979**.  
(c) Palomo, A. L.; Ferrer, A. *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* **1969**, 55, 163.  
(d) Palomo, A. L. *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* **1969**, 65, 1167.  
(e) Palomo, A. L.; Torrens, E. *Afinidad.* **1971**, 28, 975.  
(f) Ballester, M.; Riera, J.; Castaner, J.; Rovira, C.; Vecianu, J.; Onrubia, C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3716.
15. Roy, S.; Spino, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 939.
16. (a) Mitsunobu, O. *Synthesis*. **1981**, 1.  
(b) Hugues, D. L. *Org. Proc. Prep. Int.* **1996**, 28, 127.  
(c) Hugues, D. L. *Org. Reactions.* **1992**, 42, 335.

- 
17. (a) Mitsunobu, O. *Synthesis*. **1981**, 1.  
(b) Hugues, D. L. *Org. Proc. Prep. Int.* **1996**, 28, 127.  
(c) Hugues, D. L. *Org. Reactions*. **1992**, 42, 335.
18. Sakamoto, I.; Kaku, H.; Tsunoda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 474.
19. (a) Hugues, D. L. *Org. Proc. Prep. Int.* **1996**, 28, 127.  
(b) Hugues, D. L. *Org. Reactions*. **1992**, 42, 335.
20. Kim, Y.; Al. *Tetrahedron. Letters*. **2005**, 46, 4407.
21. Alonson, M.; Riera, A. *Tetrahedron. Asymertry*. **2005**, 46, 3908.
22. Vourloumis, D.; Winters, G. C. *Chem. Bio. Chem.* **2003**, 4, 879.
23. Marcel, C. Gaston, J. B. ; Armand, J. ; Eddy, F. ; *Chimie organique expérimentale*: Edition Bellin. **1986**, pp 506.

## CHAPITRE II

---

# *Réduction des azides et synthèse des pipérazines*

## I- Réduction des azides

### Généralités

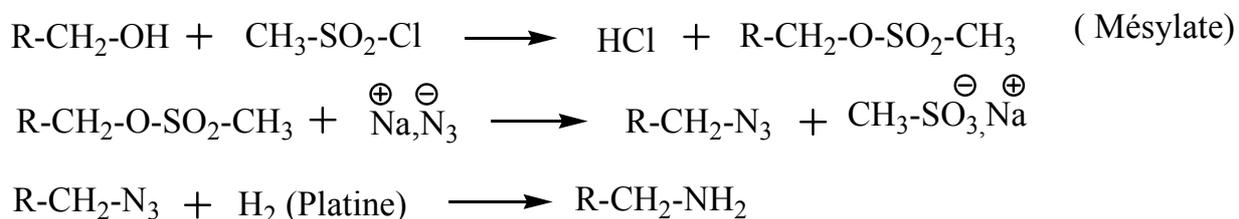
Les amines sont des unités structurales fondamentales en synthèse organique et leur synthèse stéréosélective constitue un défi toujours à relever par les organiciens de synthèse. A ce stade, beaucoup de recherches se sont développées afin d'étudier la réactivité et l'application synthétique des azides dans l'obtention des amines. Il a été mis en évidence que la réduction des azides constitue l'une des principales méthodes pour la synthèse des amines.

### Méthodes de réduction des azides

La réduction des azides en amines correspondantes est une transformation chimique importante en chimie organique. Les azides peuvent être préparés avec des régio et stéréosélectivités élevées et leur transformation en amines trouve de nombreuses applications en synthèse organique <sup>(1)</sup>. C'est notamment le cas pour la préparation des hétérocycles <sup>(2)</sup>, carbohydrates <sup>(3)</sup>, et de nucléosides.

#### 1. Agents de réduction

Le passage par les azotures est un moyen particulièrement simple d'obtenir une amine à partir d'un hydrocarbure halogéné ou d'un alcool primaire ou secondaire (**Schéma 1**). Ainsi par exemple, un alcool primaire peut conduire à une amine primaire conformément au schéma suivant :



#### Schéma 1

Parmi tous les réducteurs recensés, les meilleurs sont notamment:

- L'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le platine.

- L'hydrure de lithium aluminium
- Le borohydrure de sodium, ce dernier donne des rendements plus aléatoires <sup>(4)</sup>.

Le caractère oxydant des azotures d'alkyle se retrouve par exemple dans la réaction de l'azidothymidine avec des thiols tels que le glutathion, le dithiothréitol (HS-CH<sub>2</sub>-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>-SH) et le mercaptoéthanol (HS-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH). La réduction des azotures en amines par les thiols constitue d'ailleurs une méthode douce de réduction des azotures qui portent d'autres groupements fonctionnels sensibles à l'hydrogénation catalytique <sup>(5)</sup>, <sup>(6)</sup>.

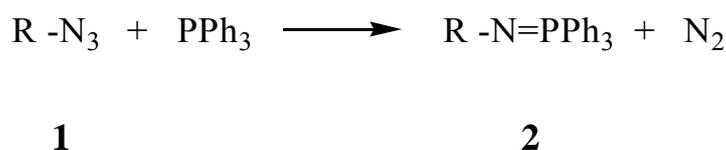
Tous ces réactifs ont été décrits dans littérature pour ce processus réducteur ; cependant, ils posent des problèmes de sélectivité et/ou de prix de revient <sup>(7)</sup>. Le paragraphe suivant donne la description d'une méthode générale, chimiosélective et peu onéreuse, qui peut réduire les azides en amines primaires, en utilisant la réaction de **Staudinger** <sup>(8)</sup>, découverte voici plus de soixante ans et encore utilisée de nos jours en synthèse organique.

## 2. Réduction de Staudinger

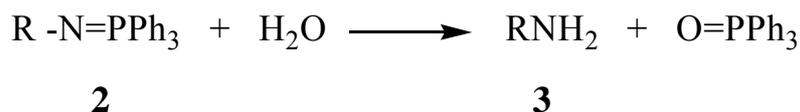
### 2.1. Réaction de Staudinger

La réaction de **Staudinger** constitue une méthode de réduction très douce des azotures car elle se déroule en milieu neutre <sup>(9)</sup>. Elle consiste à faire réagir les azides fonctionnels **1** avec la triphénylphosphine dans le tétrahydrofurane, pour aboutir quantitativement aux iminophosphoranes, encore appelés phosphinimides **2**. Ces derniers sont les intermédiaires clé de la réaction. L'addition de l'eau au milieu réactionnel à température ambiante entraîne l'hydrolyse des composés **2** pour donner les amines primaires **3** avec d'excellents rendements (**Schéma 2**).

Le bilan avant hydrolyse fait apparaître la formation d'un iminophosphorane et de l'azote moléculaire :



Puis l'hydrolyse libère l'amine et l'oxyde de triphénylphosphine

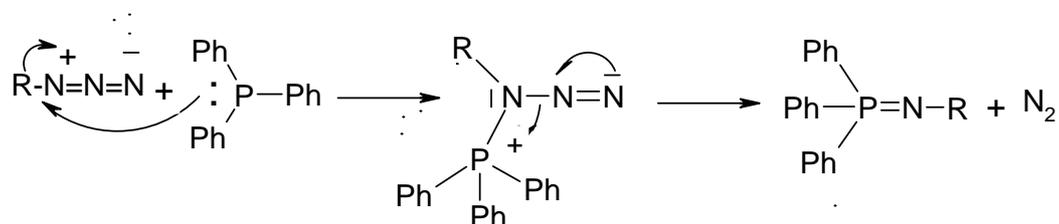
Schéma 2 : Réaction de Staudinger et hydrolyse de l'imino-phosphorane<sup>(10)</sup>

Cette réaction, publiée en 1919 par Staudinger<sup>(9)</sup>, est une méthode hautement chimiosélective de réduction des azotures. Contrairement aux méthodes plus classiques de réduction comme l'hydrogénation catalytique, l'emploi des hydrures, elle s'accommode de la présence de la plupart des fonctions sans les affecter. Le principal problème de cette réaction est la présence de l'oxyde de triphénylphosphine comme produit secondaire, composé souvent fastidieux à éliminer.

Différents types de phosphine peuvent être utilisés (triphényl, tributyl, ou triéthylphosphine) ce qui en général, pallie au problème de purification. Cependant, dans les cas des tributyl et triéthylphosphines, leur coût est beaucoup trop élevé et leur forte odeur est plus inconfortable que celle de la triphénylphosphine.

## 2.2. Mécanisme de réaction

- **Etape 1:** Formation de l'imino-phosphorane.



- **Etape 2:** L'hydrolyse libère l'amine et l'oxyde de triphénylphosphine.

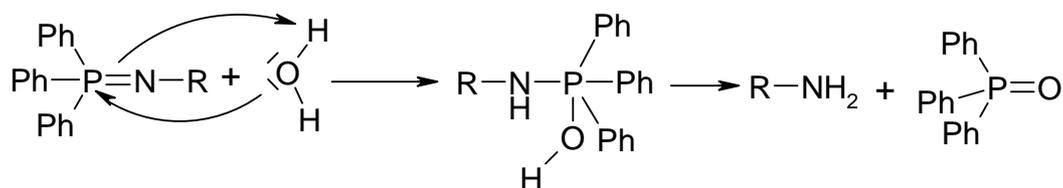
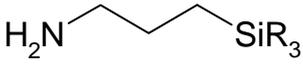
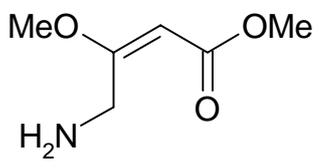
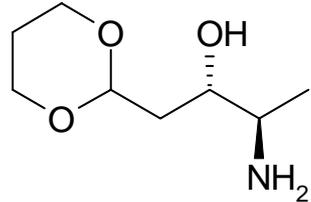
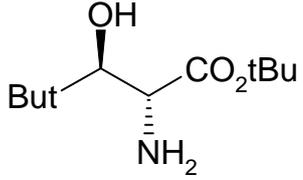
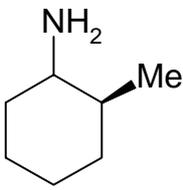


Schéma 3

## 2.3. Quelques exemples illustratifs

Réduction des azides 1 en amines primaires 3 <sup>(11-15)</sup>

Amines 3	Condition d'obtention	Rdt %
	18h, T=70°C	95%
	24h, T=25°C	90%
	18h, T=50°C	93%
	18h, T=45°C	90%
	16h, T=60°C	97%

Cette méthode est donc compatible avec des fonctions sensibles aux agents réellement utilisés :  $\text{LiAlH}_4$  <sup>(7a)</sup>,  $\text{H}_2/\text{Cat}$  <sup>(7a-7c, 16)</sup>, thiols en milieu basique, triphénylphosphine en présence d'ammoniac concentrée dans la pyridine <sup>(7d)</sup>, ou de HBr dans l'acide acétique <sup>(7e)</sup>.

Il est intéressant de noter les points suivants :

- Il existe une grande différence de réactivité des azides **1** avec la triphénylphosphine et des iminophosphoranes **2** avec l'eau suivant que le carbone portant le groupement  $N_3$  est primaire, secondaire ou tertiaire. Cette méthode doit permettre la réduction sélective d'un groupe azido lié à un carbone dans une molécule polyfonctionnelle.

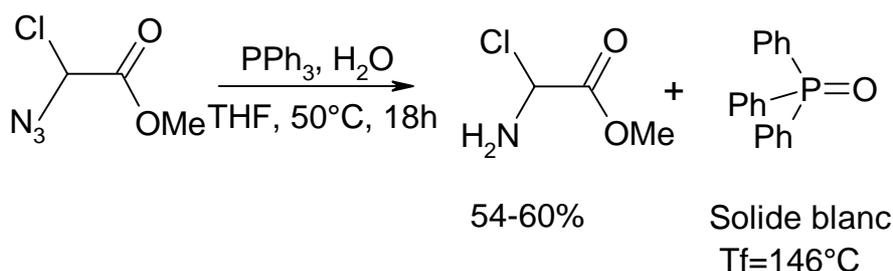
- Il faut souligner la très grande souplesse de cette méthode, permettant une facilité d'utilisation et conduisant à d'excellents rendements de produits de réaction à partir d'une molécule polyfonctionnelle <sup>(7a, 17)</sup>.

### 3. Synthèse réalisée

Notre choix s'est porté sur cette méthode à cause des conditions expérimentales qui sont mises en oeuvre pour la réduction de l'azidochloroacétate de méthyle. En effet, la réaction se déroule dans des conditions douces et nous pouvons garder, sans l'affecter, la fonction ester. La réduction s'effectue par addition de la triphénylphosphine sur l'azidochloroacétate de méthyle dissous dans le THF (**Schéma 4**). A ce moment du processus réactionnel, la réaction est contrôlée par le dégagement de l'azote moléculaire qui résulte de la formation rapide de l'intermédiaire iminophosphorane. Lorsque toute la quantité de triphénylphosphine est ajoutée, nous additionnons 2 à 3 équivalents d'eau et la réaction est portée à 50°C pendant une nuit. A la fin de ce temps, le THF est évaporé à sec. La réaction nous permet d'obtenir un produit pâteux.

La méthode suivie pour éliminer l'oxyde de triphénylphosphine consiste à dissoudre le produit brut dans un mélange éther/THF suivi de l'addition d'une solution de HCl à 5-10%. On sépare les deux phases et la phase aqueuse est lavée avec l'éther, puis la neutralisation se fait par une solution de  $NaHCO_3$  à 10% jusqu'à un pH= 11 ; et l'opération se termine par une extraction avec le dichlorométhane (3×30 ml). Le séchage est effectué sur  $CaSO_4$  anhydre.

Ce processus nous permet d'obtenir un liquide huileux avec un rendement variant entre 45% et 60% et l'élimination d'une masse d'oxyde de triphénylphosphine.



**Schéma 4**

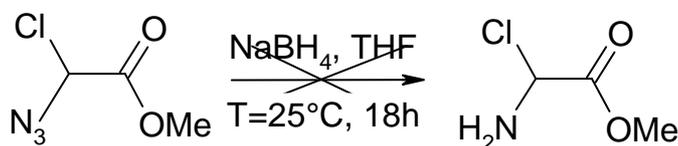
Le spectre IR d'un échantillon d'amine montre la présence d'une bande intense vers 1754,12  $\text{cm}^{-1}$ , correspondant au carbonyle de l'ester, ainsi que deux bandes vers 3415,86 et 3239,23  $\text{cm}^{-1}$ , correspondant à la fonction amine primaire, et enfin une autre bande vers 1631,14  $\text{cm}^{-1}$ , caractérisant également la fonction amine primaire.

#### 4. Autres réductions effectuées

Les autres réductions de notre azide ont été effectuées afin d'éviter le problème de l'oxyde de triphénylphosphine et de comparer les résultats.

##### 4.1. Réduction par $\text{NaBH}_4$

Cette réduction se fait sous atmosphère inerte. A l'aide d'une ampoule d'addition, l'azide est ajouté sur le  $\text{NaBH}_4$  en suspension dans le THF sec. Le mélange reste sous agitation pendant une nuit à température ambiante (**Schéma 5**). L'hydrolyse se fait grâce à une solution d'acide sulfurique à 5%, puis les extractions sont réalisées avec le dichlorométhane, pour finir par un séchage sur sulfate de calcium anhydre.



**Schéma 5**

##### 4.2. Réduction par $\text{LiAlH}_4$

La réduction par  $\text{LiAlH}_4$  s'effectue comme dans la méthode précédente. Mais dans ce cas, l'hydrolyse se fait avec de l'eau.

- **Essai 1** : nous avons utilisé un léger excès de  $\text{LiAlH}_4$  pour réaliser une réduction de la fonction azide par défaut, et le résultat n'est pas probant.

- **Essai 2** : nous avons utilisé un large excès (3 équivalents), de  $\text{LiAlH}_4$  et la réaction est maintenue sous agitation pendant une nuit à température ambiante, suivie d'un reflux de 2h. Le résultat obtenu est un mélange de produits sous forme d'une huile orange, avec un rendement de 40% (**Schéma 6**).

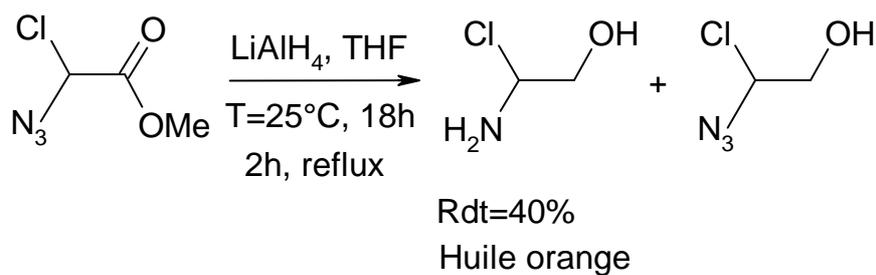
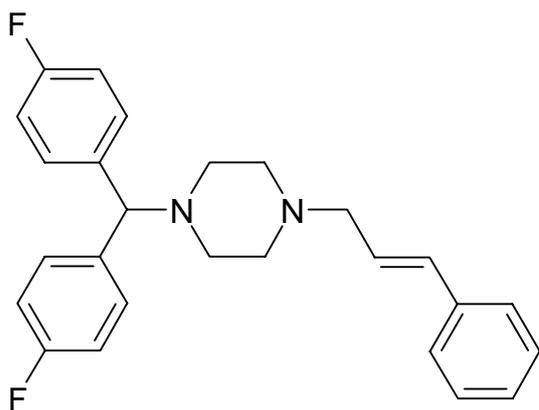


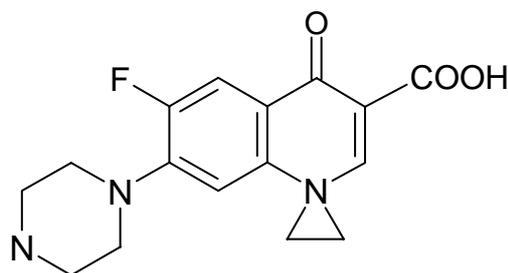
Schéma 6

## II- Synthèse de pipérazines

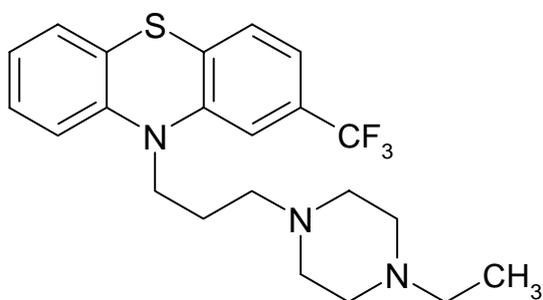
Les amines substituées, en particulier les pipérazines, se retrouvent dans un certain nombre de composés d'activité biologique importante<sup>(18)</sup>. C'est le cas de la flunarizine, un vasodilatateur<sup>(19)</sup>. Pour sa part, la trifluopérazine est un sédatif-hypnotique<sup>(20)</sup>, tandis que la ciprofloxacine est douée de propriétés antibactériennes<sup>(21)</sup>, et la vesnarinone est un agent cardiotonique<sup>(22)</sup> (Schéma 7).



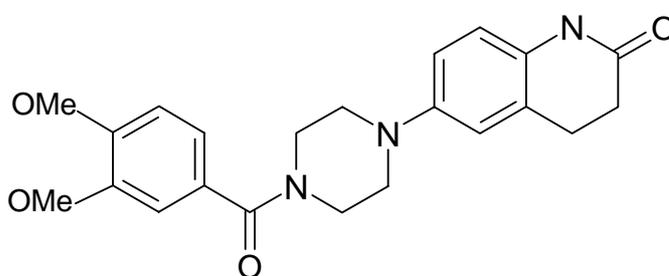
Flunarizine



Ciprofloxacine



Trifluopérazine



Vesnarinone

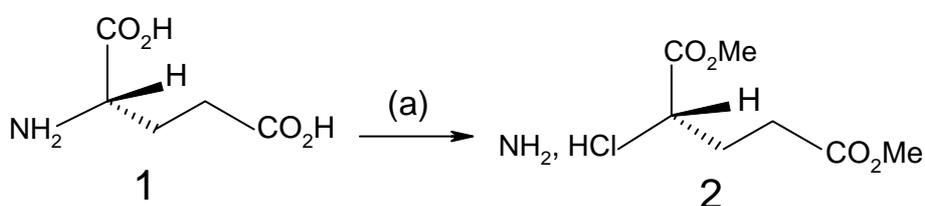
Schéma 7

D'autre part, le motif pipérazine est trouvé dans beaucoup de structures à potentiel ou propriétés thérapeutiques, y compris plusieurs médicaments qui se retrouvent sur le marché. A cet effet, ce motif est considéré comme une structure privilégiée dans la découverte de médicaments. De plus, les pipérazines ont été incorporées dans des peptides non naturels pour limiter leur flexibilité conformationnelle.

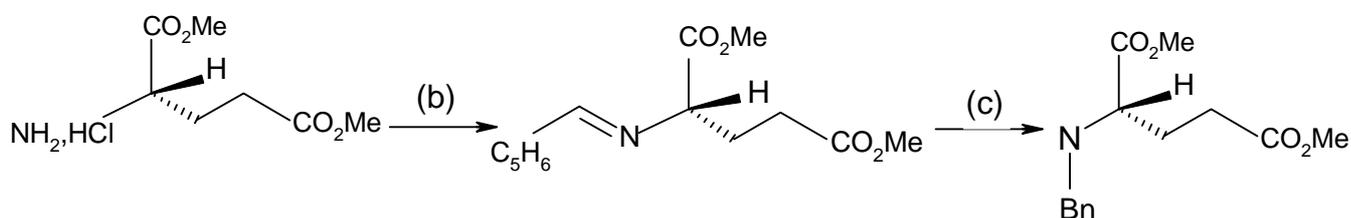
## 1. Exemples de synthèse

### 1.1. À partir de (S)- Glutamate

Une synthèse efficace et multi étape des structures à motif pipérazine <sup>(23)</sup> est présentée dans les schémas 8 à 11. Elle débute par une double estérification du (S)- glutamate **1** en présence de chlorure de triméthylsilyle dans le méthanol pour donner un amino ester **2** avec rendement de 100 %. Ce dernier est engagé dans une réaction d'addition avec le benzaldéhyde en présence de triéthylamine afin de donner l'imine correspondante **3** avec 91%.



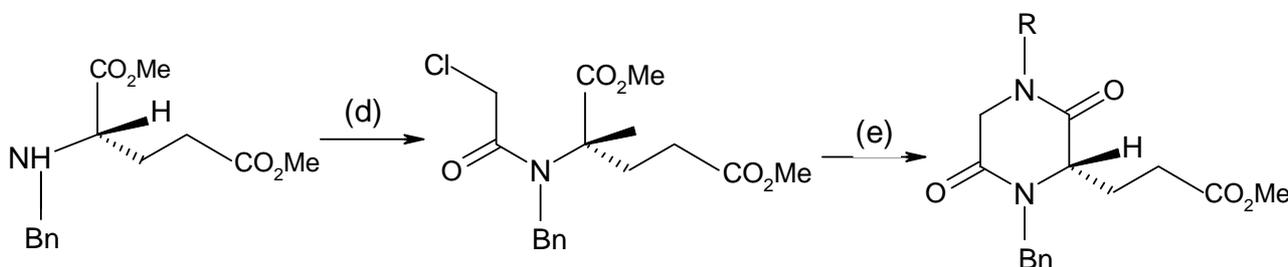
**Schéma 8**



**Schéma 9**

La réduction de l'imine par le  $\text{NaBH}_4$  dans le méthanol a donné le composé **4** avec 93%. Le couplage du composé **4** avec le chlorure de chloroacétyle ( $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ ) en présence de bicarbonate de sodium dans le dichlorométhane fournit l'intermédiaire **5** avec un rendement de 73 %. Par la

suite, l'intermédiaire **5** subit à la fois une substitution de l'atome de chlore et une cyclisation intramoléculaire par des amines dans le DMF ou l'acétonitrile. Cette opération est effectuée pour donner des dicétopipérazines **6a-g** substituées avec des rendements variant entre 54% et 94 %.



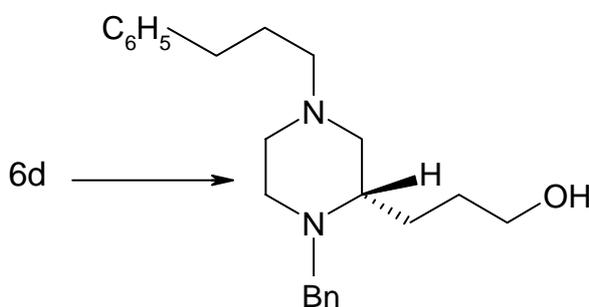
(d)-  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16 h,  $25^\circ\text{C}$ , 73%.

(e)-  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 16h, **6a-g** 52-97%.

**Schéma 10**

	a	b	c	d	e	f	g
<b>R</b>	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_4\text{H}_9$					$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$

La synthèse se termine par une réduction du composé **6a** avec l'hydrure de lithium aluminium dans le THF sec pour donner les pipérazines *N*-substituées avec de rendements corrects (60 %).



(f)-  $\text{LAH}$ , THF, 60h,  $66^\circ\text{C}$ , 94%

**Schéma 11**

### 1.2. À partir du dibromoéthane

Un processus présenté dans le **schéma 12** consiste à utiliser le dibromoéthane pour réaliser la cyclisation et donc, arriver à incorporer une pipérazine dans un peptide<sup>(24)</sup>. La réaction est effectuée en présence d'un large excès de carbonate de sodium dans le (DMF).

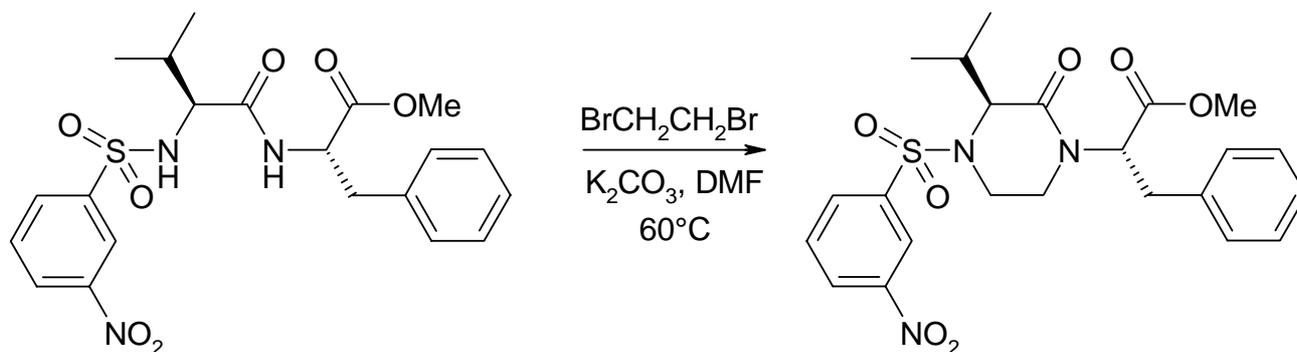


Schéma 12

### 1.3. Synthèse effectuée

Afin d'arriver à l'élaboration d'un motif pipérazine, nous avons effectué des réactions de *N,N*-alkylation sur quelques amines telles que la benzylamine, l'éthanolamine et l'amino chloroacétate de méthyle en utilisant un excès de dibromoéthane. Ce dernier nous permet d'arriver à des intermédiaires alkylés avec deux atomes de brome libres (**Schéma 13**).

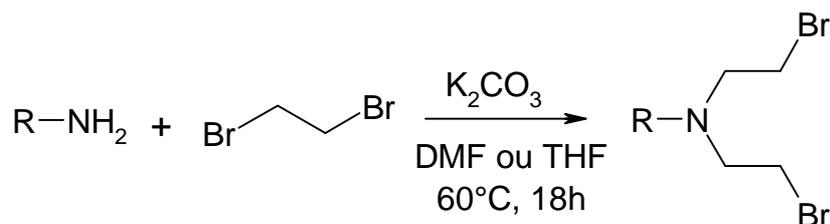


Schéma 13

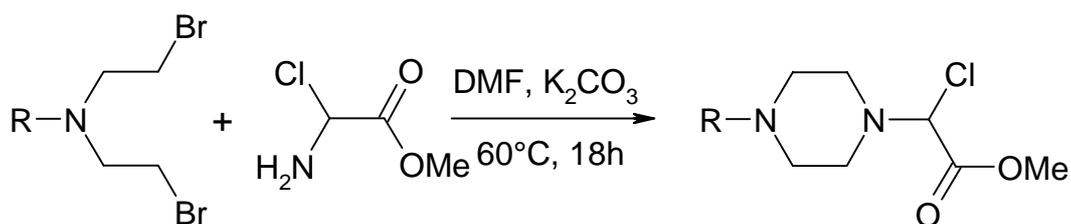
Pour arriver à notre produit, et afin de minimiser la quantité de produit monoalkylé, les amines sont traitées avec un excès de dibromoéthane en allongeant le temps de la réaction. Après dissolution des amines dans le DMF sec, on ajoute un excès de carbonate de potassium, et le mélange reste sous agitation pendant 30 min à température ambiante. A la fin de ce temps, nous avons ajouté le dibromoéthane à l'aide d'une ampoule et le mélange a été gardé sous agitation pendant une nuit à 60°C.

Les rendements obtenus après les lavages, extraction habituels et évaporation de solvants sont acceptables, sauf dans le cas de l'éthanolamine, où le produit a été obtenu avec un rendement de 30%. C'est pourquoi nous avons choisi de refaire la réaction dans le THF.

Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 1**.

Amine	Rdt %	Solvant de réaction	Aspect
<i>N, N</i> - bis-2-bromoéthyl- <i>N</i> -benzylamine	45	DMF	liquide jaune
<i>N, N</i> - bis-2-bromoéthyléthanolamine	30	DMF	liquide jaune
	70	THF	
<i>N, N</i> - (bis -2-bromoéthyl) aminochloroacétate de méthyle	49	DMF	liquide orange

En effet, vu la proximité des taches correspondant aux produits de *N*- alkylation et de di *N*- alkylation sur les plaques de chromatographie sur couche mince, la purification a été difficile, sauf pour le produit *N,N*-alkylé correspondant à la benzylamine que nous avons obtenu avec une bonne pureté chromatographique après élution avec le mélange dichlorométhane - acétate d'éthyle (4/1). Les intermédiaires obtenus sont ensuite engagés dans une réaction de cyclisation en utilisant le processus précédent. C'est-à-dire que notre amine, à savoir l'aminochloroacétate de méthyle, a été dissoute dans le DMF en présence d'un excès de carbonate de potassium, et la réaction est maintenue sous agitation pendant 30 min. Puis, les intermédiaires sont ajoutés à l'aide une ampoule d'addition et le mélange est gardé à une température de 60°C pendant une nuit. (**Schéma 14**). L'utilisation de ce processus nous permet de contrôler la réaction par la formation progressive d'un dépôt de bromure de potassium.



**Schéma 14**

Amine	Rdt %	Solvant	Aspect
1'-(carbométhoxy-2-chlorométhyl)-4'-benzylpipérazine	40	DMF	huile jaune
1'-(carbométhoxy-2-chlorométhyl) 4'-(2'-hydroxyéthyl) pipérazine	30	DMF	huile jaune
1', 4' - bis-carbométhoxy-2-chlorométhylpipérazine	25	DMF	liquide pâteux orange

Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 2**.

Les spectres de RMN-<sup>1</sup>H confirment la présence de groupement OCH<sub>3</sub> qui apparaît vers 3.6 ppm, et le groupement méthine (-CH) en α de la fonction ester vers 4.2 et 4.5 ppm. Les autres signaux sont présentés dans la partie expérimentale.

Il faut noter que :

- les rendements obtenus ont été calculés après purification sur colonne.
- la difficulté de purification provient de polarités voisines des différents constituants du mélange brut.

## Références bibliographiques

1. Scriven, E. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297.
2. Smith, S. C.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6339.
3. McDonald, F. E.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7001.
4. Brindaban, C. R.; Arunkanti, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 41.
5. Handlon, A. L.; Oppenheimer, N. J.; *Pharm. Res.* **1988**, 5, 297.
6. Reardon, J. E.; Crouch, R. C.; John-Williams, L. *Journal of Biological Chemistry.* **1994**, 269, 15999.
7. (a) Patai, S. *The Chemistry of Azido Group*, p. 333-338, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, **1971**.  
(b) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Bausas, R. D.; Machida, Y. *Synthesis.* **1975**, 590.  
(c) Balley, H.; Staudinger, D. N.; Knowles, J. R. *Tetrahedron. Lett.* **1978**, 39, 3633.  
(d) Mungali, W. S.; Greene, G. L.; Heavner, G. A.; Letsinger, R. L. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1659.  
(e) Horner, L.; Gross, A. *Ann Chem.* **1955**, 591, 117.
8. Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron.* **1981**, 102, 43.
9. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta.* **1979**, 2, 635.
10. Gilchrist, T. L.; *Comprehensive Organic Synthesis*; First edition ed.; Ed. Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford. **1991**, 8, 138.
11. Alessia, A.; Rieko Van, H.; Niek, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1851.
12. Mangelinckx, S.; Boeykens, M. *Tetrahedron. Letters.* **2006**, 71, 1851.
13. Dale, L. B.; Gunter, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6421.
14. Alonson, M.; Riera, A. *Tetrahedron : Asymmetry.* **2005**, 16, 3908.
15. Sharon, T. M.; Daniel, A. H. *Molecules.* **2004**, 9, 405.
16. Belinka, B. A.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 712.
17. (a) Boyer, J. H. *J. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5248.  
(b) Astier, A.; Khoung-Huu, R.; Pancrazi, A. *Tetrahedron.* **1982**, 34, 1481.
18. (a) Feigel, M.; Brandmeier, V.; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 486.  
(b) Callahan, J. F.; Bean, J. W.; Burgess, J. L.; Eggleston, D. S.; Hwang, S. M.; Kopple, K. D.; Koster, P. F.; Nichols, A.; Peishoff, C. E.; Samanen, J. M.; Vasko, J. A.; Wong, A.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3970.  
(c) Kemp, D. S.; Carter, J. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 109.

- (d) Smith, A. B.; Keenan, T. P.; Holcomb, R. C.; Sprengeler, P. A.; Guzman, M. C.; Wood, J. L.; Carroll, P. J.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10672.
- (e) Gardner, B.; Nakanishi, H.; Kahn, M. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 3433.
- 19.** Holmes, B.; Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. *Drugs.* **1984**, *27*, 6.
- 20.** Post, A.; Warren, R. J.; Zarembo, J. E. *Anal. Profile Drug Subst.* **1980**, *9*, 543.
- 21.** Campoli-Richards, D. M.; Monk, J. P.; Price, A.; Benfield, P.; Todd, P. A.; Ward, A. *Drugs.* **1988**, *35*, 373.
- 22.** Feldman, A. M. *Cardiovasc. Drug. Rev.* **1993**, *11*, 1.
- 23.** Wiegl, M.; Wunsch, B. *Tetrahydron.* **2002**, *58*, 1173.
- 24.** (a) Downtoglou, V.; Gross, B. *Synthesis.* **1974**, 572.
- (b) Kaiser, E.; Colescott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595.
- (c) Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group, ' in *The Peptides.*, Udenftiend S.; Meienhofer, J., Academic Press, Orlando, FL. **1987**, *19*, 1.

# **CONCLUSION GENERALE**

---

## Conclusion

Au cours de ces dernières années, la synthèse organique a mis au point différentes méthodes de synthèse qui sont mises en œuvre pour aboutir à de nombreux produits d'intérêt biologique et thérapeutique. Ces méthodes sont basées sur l'utilisation de nombreux réactifs et synthons, parmi lesquels des substances naturelles jouent un rôle majeur.

Les amino acides non naturels sont des substances possédant une structure de base similaire à celle des amino acides naturels. C'est pourquoi, l'étude de leur synthèse et celle de leur réactivité a conduit au développement d'un domaine spécifique de la chimie organique. Par ailleurs les analogues d'acides aminés constituent une importante classe de composés à cause de leur présence dans la structure de base de certains antibiotiques et autres produits naturels importants.

Notre travail n'est pas consacré seulement à l'obtention des analogues d'acides aminés naturels, il s'occupe également de chercher une stratégie de synthèse permettant d'aboutir à des intermédiaires versatiles qui, dans certaines conditions, peuvent conduire à la mise au point de nombreux produits de grande valeur synthétique, biologique et/ou thérapeutique. A cet effet, nous avons choisi de préparer quelques acides aminés à motif pipérazine sous forme ester. Ce motif se retrouve largement dans des composés biologiquement actifs, y compris plusieurs agonistes, antagonistes et inhibiteurs d'enzyme.

Tous le processus de notre synthèse est basé sur l'utilisation de l'acide dichloro acétique qui donne lieu à des transformations en ( $\alpha$ ) du carboxyle ; ces transformations débutent par une substitution d'un atome de chlore par l'ion azido, suivie d'une réduction. Elle se termine par des réactions de *N,N*-alkylation pour former le motif pipérazine. Toutes ces manipulations nous ont permis non seulement d'atteindre notre objectif, mais surtout d'obtenir des intermédiaires clés qui peuvent être utilisés comme précurseurs de synthèse des imines ou de ( $\beta$ )- lactames (**Schéma 1**).

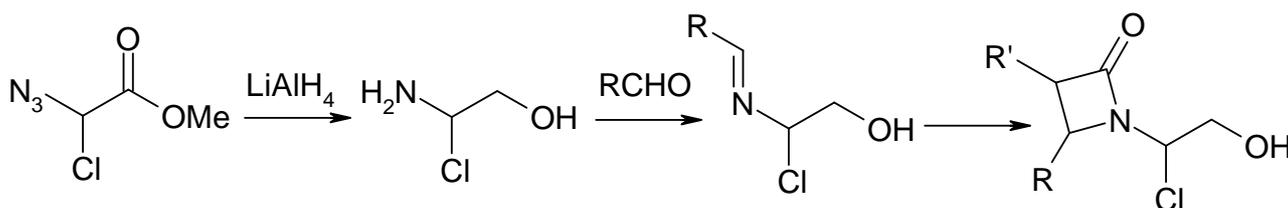
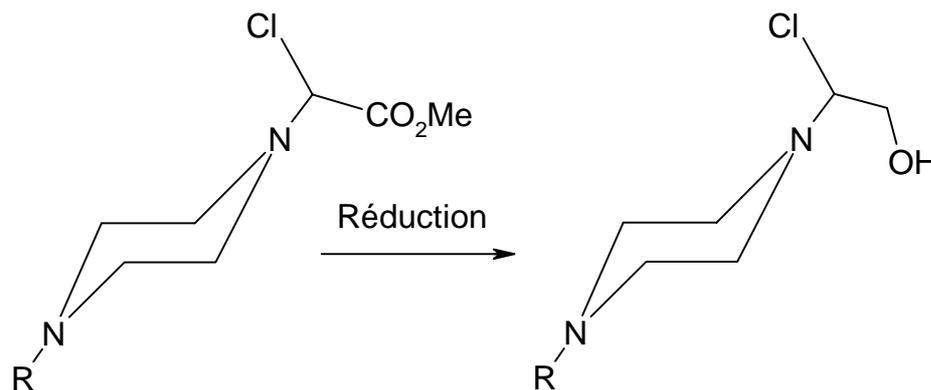


Schéma 1

D'autre part, les perspectives qui s'ouvrent grâce à ce travail nous permettent d'envisager sa prolongation sur le plan synthétique par l'utilisation des dérivés obtenus précédemment comme synthons de choix pour mettre au point des produits à fort potentiel thérapeutique. Ceux-ci peuvent constituer un point de départ pour aboutir à des analogues de ( $\beta$ )- aminoalcools qui jouent un rôle important dans la chimie moderne, que ce soit en chimie thérapeutique pour le traitement des affections cardiaques, ou en tant qu'auxiliaires chiraux, ou ligands en chimie organique (**Schéma 2**).

**Schéma 2**

Vu l'importance d'assurer une sélectivité à l'activité biologique de peptidomimétiques, une des solutions les plus en vue consiste à limiter la flexibilité conformationnelle. A cet effet nos composés peuvent être transformés en dipeptides par une hydrolyse suivie d'un couplage avec des amino acides naturels, ce qui permettra de rigidifier le squelette grâce au motif pipérazine.

De plus, si on se rappelle que dans des travaux déjà réalisés dans notre laboratoire, un certain type d'aziridines a été obtenu et qui a montré des propriétés biologiques intéressantes en tant que stimulant ou suppresseur de l'immunité, nous pouvons aisément envisager de construire les composés correspondant aux structures indiquées ci-dessous (**Schéma 3**), afin de tester leur comportement vis-à-vis du système immunitaire, représenté par les lymphocytes. En outre, ces mêmes composés peuvent être incorporés dans des analogues de peptides à conformations réduites ou inhibées.

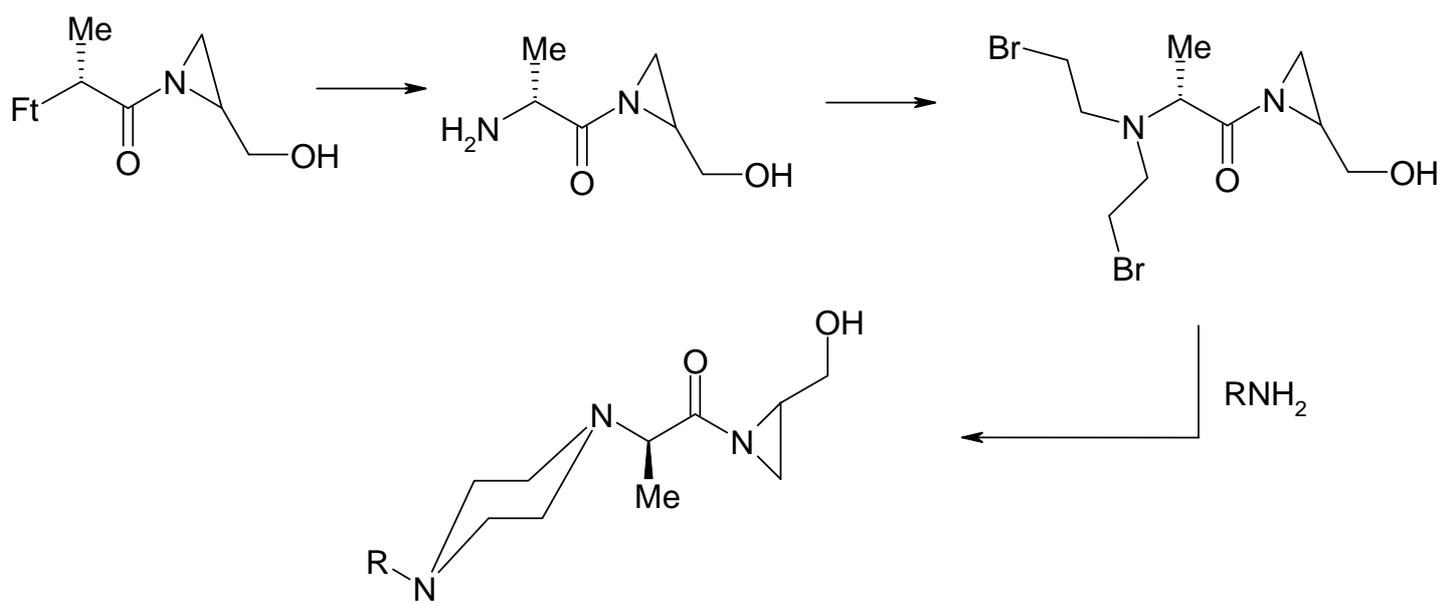


Schéma 3

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

---

<b>Réactifs Utilisés</b>	<b>Formule</b>
Acide dichloroacétique	$\text{CHCl}_2\text{CO}_2\text{H}$
Chlorure d'oxalyle	$(\text{COCl})_2$
Azide de sodium	$\text{NaN}_3$
Iodure de potassium	$\text{KI}$
Triphénylphosphine	$\text{PPh}_3$
Borohydrure de sodium	$\text{NaBH}_4$
Hydrure de lithium aluminium	$\text{LiAlH}_4$
Acide sulfurique	$\text{H}_2\text{SO}_4$
Acide chlorhydrique	$\text{HCl}$
Hydroxyle de sodium	$\text{NaOH}$
Bicarbonate de sodium	$\text{NaHCO}_3$
Carbonate de potassium	$\text{K}_2\text{CO}_3$
Benzylamine	$\text{PhCH}_2\text{NH}_2$
Ethanolamine	$\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
Sodium métallique	$\text{Na}$
<b>Desséchants Utilisés</b>	
sulfate de calcium	$\text{CaCO}_3$
Sulfate de sodium	$\text{Na}_2\text{SO}_4$
Sulfate de magnésium	$\text{MgSO}_4$
Anhydride phosphorique	$\text{P}_2\text{O}_5$
Chlorure de calcium	$\text{CaCl}_2$
Oxyde de calcium	$\text{CaO}$
<b>Solvants Utilisés</b>	
Dichlorométhane	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
Chloroforme	$\text{CHCl}_3$
Benzène	$\text{C}_6\text{H}_6$
Acétate de méthyle	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$
Ether diéthylique	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$
Hexane	$\text{C}_6\text{H}_{12}$
Méthanol	$\text{CH}_3\text{OH}$
Ethanol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
Tétrahydrofurane	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$
Diméthylformamide	$\text{C}_3\text{H}_7\text{ON}$
Toluène	$\text{C}_7\text{H}_8$

## Note

Les solvants utilisés pour les réactions sont tout séchés avant chaque synthèse, afin de chasser les traces d'humidité. Le choix d'une méthode pour sécher dépend de la nature du solvant, de la quantité d'eau à éliminer et de l'efficacité souhaitée de séchage.

Au cours de notre travail, les solvants utilisés ont été purifiés comme suit :

- Le dichlorométhane : après un reflux de 2h sur  $P_2O_5$ , il est distillé et gardé dans une bouteille contenant le  $P_2O_5$
- Ether et THF : distiller et garder dans une bouteille contenant du sodium effilé.
- Benzène et toluène : sécher sur sodium effilé.
- Méthanol : le méthanol à 99% est traité avec le CaO sec sous un reflux de 2h puis distillé et gardé dans une bouteille contenant du tamis moléculaire 4A°.
- DMF : sécher sur  $CaSO_4$  anhydre.

## Chromatographie

Les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaques de silice sur support plastique 60 F<sub>254</sub>SDS, de 0.25mm d'épaisseur avec détection UV à 254 et 365nm ou par des vapeurs d'iode.

## Appareils Utilisés

- **Infra rouge**

Les spectres d'absorption infra rouge ont été enregistrés au centre de mesure du laboratoire COSNA sur un spectromètre « Mattson Genesis II FTIR », et les valeurs de fréquences sont exprimées en  $cm^{-1}$ . Les produits huileux ont été traités directement dans des cellules sous forme de film, et les solides ont été analysés sous forme de pastilles de KBr.

- **Résonance magnétique nucléaire**

Les spectres RMN  $^1H$  sont enregistrés sur un appareil BRUKER AC, à 300MHz à l'université Es Sénia (Oran).

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne, le solvant d'analyse étant éluant le  $CDCl_3$ .

- **Chromatographie phase gazeuse**

Les Chromatogrammes sont enregistrés sur un appareil SHIMADZU GC-17 A à FID du centre de mesure du laboratoire **COSNA**.

- **Température de fusion**

Tous les points de fusion ont été déterminés grâce à un fusionomètre digital de la série IA9200 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

## 1. Synthèse de dichloroacétate de méthyle (1)

### 1. a. Estérification à l'aide du chlorure d'oxalyle

#### Mode opératoire 1

Dans un bicol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule d'addition, d'une garde contenant de  $\text{CaCl}_2$  et sous courant d'azote on introduit l'acide dichloroacétique (10g, 77.58mmoles) dissous dans le benzène sec. Ajouter lentement le chlorure d'oxalyle fraîchement distillé (25g, 197mmoles) en agitant. Lorsque toute la quantité a été ajoutée. Porter le mélange à reflux dans un bain d'huile pendant 4h.

- Chasser le solvant, refroidir le système dans un bain de glace.
- Ajouter lentement en agitant le méthanol sec pendant 10mn.
- Laver avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$ , puis avec l'eau, sécher sur  $\text{CaSO}_4$  et distiller le résidu.

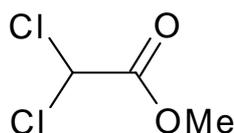
Le produit obtenu est un liquide incolore avec un rendement de 35% ; il distille à  $142^\circ\text{C}$ .

### 1. b. Estérification Classique

#### Mode Opératoire 2

Dans un bicol, muni d'un réfrigérant a reflux protégé d'une garde de  $\text{CaCl}_2$ . On introduit (100g, 775mmoles) d'acide dichloroacétique, (11ml) acide sulfurique concentré et (109ml, 1.26 moles) de méthanol anhydre avec (150ml) de benzène. On chauffe à reflux pendant 6 à 7h. Ensuite, on évapore le solvant et l'excès de méthanol ; on lave le résidu une seule fois avec l'eau glacée, et on sépare les deux phases.

- Extraire la phase aqueuse trois fois avec dichlorométhane ( $3 \times 30\text{ml}$ ).
- Réunir les phases organiques ; les laver trois fois avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$ , avec de l'eau distillée, et enfin, sécher sur sulfate de calcium anhydre.
- Chasser le solvant sous pression réduite, et distiller le produit brut.



Dichloroacétate de méthyle

$M = 142.97 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Rdt = 80%

Teb = 142°C

Aspect: liquide incolore

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1765.5 (C=O), 1283.5 et 1308.6 (C-O), 769.5 (C-Cl).

**RMN- $^1\text{H}$  (ppm):** 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.9 (s, 1H, CH).

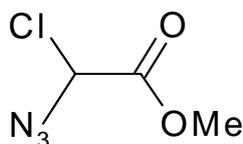
## 2. Synthèse de l'azidochloroacétate de méthyle (2)

### Mode opératoire

Dans un bicol de (250ml), on introduit (30g, 209mmoles) de dichloroacétate de méthyle dans (50ml) de DMF sec, puis une pointe de spatule d'iodure de potassium (KI), suivie de l'azide de sodium (16.4 g, 1.2eq) par petites fractions. Le mélange est porté à 48°C pendant 48h ; à la fin de ce temps l'eau est ajouté, et les deux phases sont séparées.

- Extraire la phase aqueuse avec le chloroforme (3×40ml), réunir les phases organique, les laver avec de l'eau acidulée (6×100mL, 10% HCl), de l'eau saturée de sel (6×50ml), puis avec de l'eau (3×100ml).

- Sécher sur CaSO<sub>4</sub>, chasser le solvant sous pression réduite avec le bain maintenu à 40°C. La chromatographie sur CCM du produit obtenu avec l'éluant DCM/MeOH (10/0.2) nous montre que le produit est suffisamment pur.



(2)-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>ClN<sub>3</sub>

### Azidochloroacétate de méthyle

$M = 149.52 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Rdt = 75%

Rf = 0.71 (DCM/MeOH) (10/0.2)

Aspect: liquide jaune

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1759.5 (C=O), 1248.3 et 1308.5 (C-O), 770.5 (C-Cl), 2114.97 (N<sub>3</sub>)

**RMN- $^1\text{H}$  (ppm):** 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.9 (s, 1H, CH).

### 3. Synthèse de l'aminochloroacétate de méthyle (3)

#### Mode opératoire

Dans un ballon de (250ml), on introduit (10g, 66.9mmoles) d'azido ester dissous dans (50ml) de THF. On ajoute par fractions (21.05g, 1.2eq) de triphénylphosphine en refroidissant dans un bain de glace. Lorsque le dégagement d'azote se termine, on ajoute (2.4ml, 2eq) d'eau et la réaction est portée à 50°C pendant une nuit.

A la fin de ce temps le THF est évaporé sous vide et la purification s'effectue comme suit :

#### - Méthode (1)

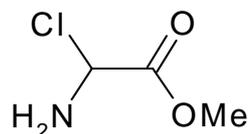
La purification par chromatographie sur colonne avec comme éluant  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10/0.2) ne permet pas de séparer l'oxyde de l'amine.

#### - Méthode (2)

Cette méthode consiste à dissoudre le produit brut dans l'éther, puis on ajoute le THF jusqu'à ce que le mélange passe en solution. A ce moment, on ajoute une solution à 10% de HCl et on sépare les deux phases. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther (2×30ml).

- la phase aqueuse est neutralisée avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$  jusqu'à pH=11.

- Extraire la phase aqueuse trois fois avec dichlorométhane (3×30ml). Sécher sur  $\text{CaSO}_4$ .



#### Aminochloroacétate de méthyle

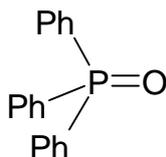
M = 123.52g.mol<sup>-1</sup>

Rdt = 60%

Aspect: liquide huileux

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 1754.12 (C=O), 1291.18 1308.5 (C-O), 3239.23 et 3415.86 (N-H).

**RMN-<sup>1</sup>H (ppm):** 1.8 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.2 (s, 1H, CH).



(4)-C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>PO

### Oxide de triphénylphosphine

M = 278.3g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0.25 Chloroforme/MeOH (10/0.2)

Tf = 146°C

Aspect: solide blanc

#### 4. Synthèse de dibromoéthane (5)

Dans un bicol, muni d'un réfrigérant à reflux, et d'une ampoule d'addition, introduire 170ml d'acide bromyrique à 48%.

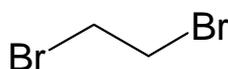
- Refroidir dans un bain de glace et de sel (-10°C). Couler lentement (41ml) d'acide sulfurique concentré ; agiter le mélange pendant 1h à température ambiante.

- Ajouter l'éthylène glycol en refroidissant, et laisser le mélange agiter pendant 30mn à température ambiante, puis porter la réaction à reflux pendant 2h.

- Refroidir à température ambiante. Monter un appareil pour distillation simple. Distiller jusqu'à ce que le distillat ne contienne plus de dibromoéthane.

- Transvaser le distillat dans une ampoule à décanter et laver avec une solution à 5% de bicarbonate de potassium, puis avec de l'eau, et enfin avec une solution aqueuse saturée en sel.

- Recueillir la phase organique, sécher sur CaCl<sub>2</sub>. Filtrer et distiller le produit.



(5)- C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>

### Dibromoéthane

M = 188g.mol<sup>-1</sup>

Rdt = 10-56%

Teb = 130°C

Aspect: liquide incolore

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2857.6 – 3039.8 (C-H), 585.0 (C-Br).

## 5. Réactions de N, N- alkylation avec dibromoéthane

### Mode opératoire

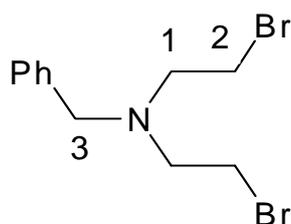
#### Méthode 1

Dans un bicol de (250ml), on introduit (1.5g, 14mmoles) de benzylamine ou d'aminochloroacétate de méthyle dans (50ml) de DMF sec, suivies de (4.8 g, 2.5eq) de carbonate de potassium anhydre. Le mélange reste sous agitation pendant 30mn à température ambiante, puis le dibromoéthane (6.6g, 2.5eq) est ajouté à l'aide d'une ampoule d'addition pendant 5mn et la réaction est maintenue sous agitation pendant une nuit à 60°C.

A la fin de ce temps, l'eau est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3×30ml).

- La phase organique est lavée avec une solution de HCl à 5%, (5mL), puis avec une solution de bicarbonate de potassium à 5% (3×30ml), puis avec de l'eau (3×30ml), et enfin avec une solution saturée en sel. Et le séchage se fait sur sulfate de calcium anhydre.

Après évaporation du solvant, la purification par chromatographie sur colonne est réalisée avec le mélange DCM/AcOEt (5/1) comme éluant.



(6)-C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>

*N, N- bis-2-bromoéthyl-N-benzylamine*

M = 321g.mol<sup>-1</sup>

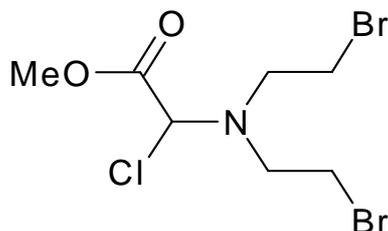
Rdt = 40%

Rf = 0.61 (DCM/AcOEt) (5/1)

Aspect: liquide jaune

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 586.9 (C-Br), 1644.4 (C=C), 2820.4 et 2922.6 (-CH<sub>2</sub>Bn), 3028.9 et 306 (=C-H).

**RMN-<sup>1</sup>H (ppm):** 3.3 (t, J = 1.5 Hz, 2H, CH (2)), 4.2 (t, J = 1.5 Hz, 2H, CH (1)), 4.3 (s, 2H, CH (3)), 7.2 (m, 5H)



**(7)-C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>ClBr<sub>2</sub>**

**N, N- (bis -2-bromoéthyl) aminochloroacétate de méthyle**

M = 337.5g.mol<sup>-1</sup>

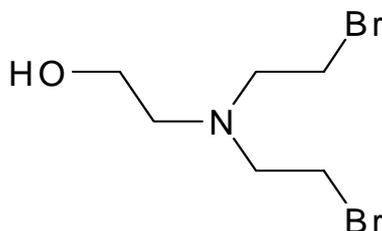
Rdt = 49%

Aspect: liquide orange

**IR (cm<sup>-1</sup>) :** 1739.7 (C=O), 1259.9 et 1308.5 (C-O), 2936.2 et 2966.6 (C-H).

## Méthode 2

Dans un bicol de (250 ml), on introduit (2g, 32.8mmoles) d'éthanolamine dans du THF sec (50ml), suivie de (13.56g, 2.2eq) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ; le mélange reste sous agitation pendant 30mn à température ambiante, puis le dibromoéthane (15.6g, 2.5eq) est ajouté à l'aide d'une ampoule à addition pendant 5mn. La réaction est portée sous agitation pendant une nuit à 45°C. A la fin de ce temps le solide qui s'est déposé est filtré et lavé avec le THF. Ce dernier est évaporé sous pression réduite. Le produit brut est dissous dans (20ml) de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis avec de l'eau saturée en sel. La phase organique est séchée sur CaSO<sub>4</sub> anhydre.



**N, N- bis-2-bromoéthyléthanolamine**

**(8)- C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NOBr<sub>2</sub>**

M = 275 g.mol<sup>-1</sup>

Rdt = 70%

Rf = 0.51 (DCM/MeOH) (6/0.1)

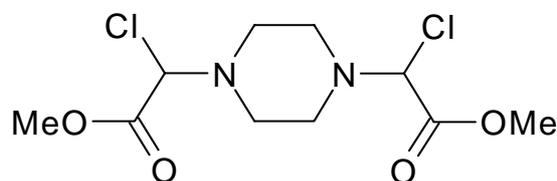
Aspect: liquide jaune

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3434.1 (O-H), 1255.0 et 1315.6 (C-O), 2812.61 et 2933.08 (C-H), , 585.1 (C-Br)

## 6. Réaction de Cyclisation

### Mode opératoire

Dans un bicol de (250ml), on introduit un (1g, 8.1mmoles) d'aminochloroacétate de méthyle dans (50ml) de DMF sec, suivi de (4g, 3eq) de carbonate de potassium anhydre ; le mélange reste sous agitation pendant 30mn à température ambiante, puis la N, N-(bis-2-bromoéthyle) N- benzylamine est ajoutée (2.5g, 1eq) à l'aide d'une ampoule à addition pendant 5mn. La réaction est maintenue sous agitation pendant 24h à 60°C. A la fin de ce temps, l'eau est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30ml). La phase organique est lavée avec (5×30ml) d'une solution de HCl à 5%, une solution de bicarbonate de potassium à 5%, avec de l'eau (3×30ml), et enfin avec une solution saturée en sel. Le séchage se fait sur CaSO<sub>4</sub> anhydre. Après évaporation du solvant et purification sur chromatographie sur colonne on obtient le produit de la réaction dont les caractéristiques sont les suivantes :



**1', 4'- bis-carbométhoxy-2-chlorométhylpipérazine**

**(9)- C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>**

M = 299.04 g.mol<sup>-1</sup>

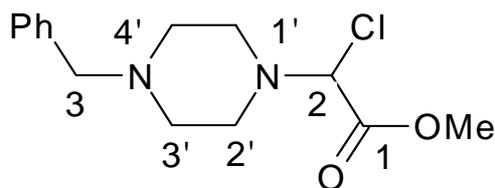
Rdt = 25%

Rf = 0.4 (Chloroforme/AcOEt) (1/2)

Aspect: liquide pâteux orange

**IR (cm<sup>-1</sup>)**: 1739.7 (C=O), 1259.7 et 1308.5 (C-O), 2878.1 et 2936.2 (C-H).

**RMN-H<sup>1</sup> (ppm)**: 3.6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.4 (s, 1H, CH), 2.9 (s, CH pipérazine).



**1'-(carbométhoxy-2-chlorométhyl)-4'- benzylpipérazine**

**(10)- C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl**

M = 285.52g.mol<sup>-1</sup>

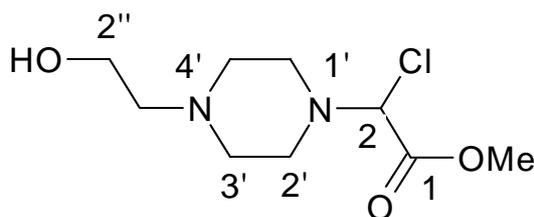
Rdt = 40%

R<sub>f</sub> = 0.47 (Chloroforme/MeOH) (4/0.4)

Aspect: huile jaune

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 1740.8 (C=O), 1604.3 (C=C), 2868.1 et 2924.3 (C-H<sub>pip</sub>) et 3086.7 (C-H) aromatique.

**RMN-H<sup>1</sup> (ppm)**: 4.1 (t, J = 8.1 Hz, 2H, CH (2')), 3.2 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH (3')), 4.3(s, 1H, CH (2)), 4.2(s, 2H, CH (3)), 3.4 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.1 (m, 5H).



**1'-(carbométhoxy-2-chlorométhyl) 4'-(2'-hydroxyéthyl) pipérazine**

**(11)- C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl**

M = 236.52g.mol<sup>-1</sup>

Rdt = 30%

R<sub>f</sub> = 0.33 (Chloroforme/AcOEt) (4/4)

Aspect: huile jaune

**IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3457.4 (O-H), 1746.8 (C=O), 1257.5 et 1389.0 (C-O), 2867.2 (C-H).

## Résumé

L'évaluation des propriétés thérapeutiques des peptidomimétiques ainsi que des produits apparentés a montré que les amino acides non naturels constituaient des synthons intéressants à incorporer dans ce genre de structures. En effet, ils confèrent aux peptides naturels et leurs analogues des propriétés jusque là inconnues.

Ces amino acides peuvent être synthétisés à partir de plusieurs réactifs de départ. Pour notre part, nous nous sommes fixés comme objectif d'obtenir des amino acides non naturels à partir d'une série de fonctionnalisation de l'acide dichloroacétique ; C'est l'ensemble de ces transformations qui fait l'objet de ce mémoire.

## Abstract

Biological activities of many peptidomimetics are boosted by the presence of unnatural amino acids moieties within their structures. Those unnatural compounds induce novel biological activities along with physical properties.

We have set up this work with an aim to synthesise a novel class of unnatural amino acids from dichloroacetic acid as a starting material. Our work describes various synthetic pathways that were involved in the synthesis and is made of the whole description of different work up we have carried out.

ملخص :