

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

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

**Par ailleurs j'exprime ma reconnaissance à tous les professeurs qui m'ont enseigné pendant l'année théorique (2003-2004).**

## Remerciements

*Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de synthèse organique du laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses (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 à ma disposition tous les moyens.*

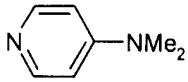
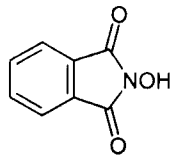
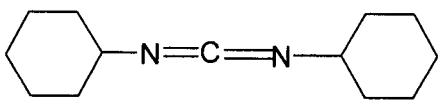
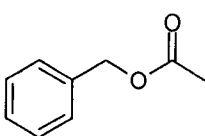
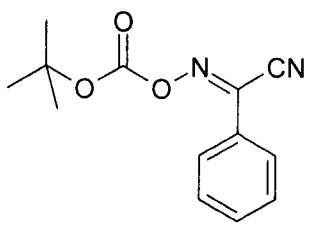
*J'exprime ma profonde gratitude à ma Monsieur le Professeur B. Tabti Pour avoir bien voulu me faire l'honneur de présider ce jury.*

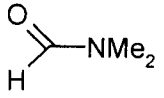
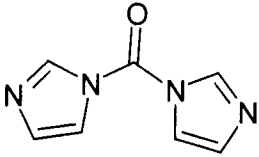
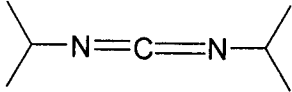
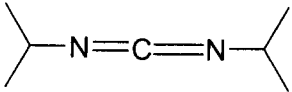
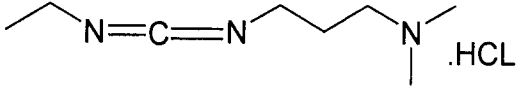
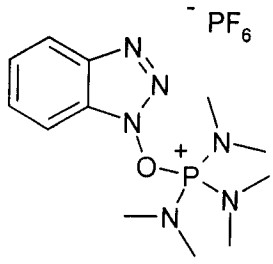
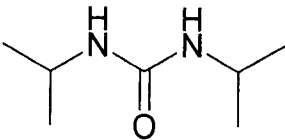
*Je remercie vivement Monsieur A. Atmani Pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.*

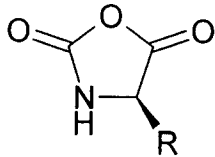
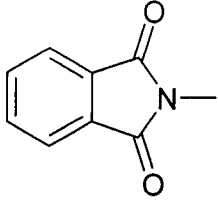
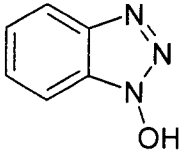
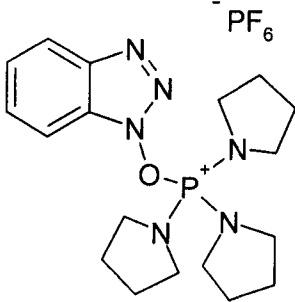
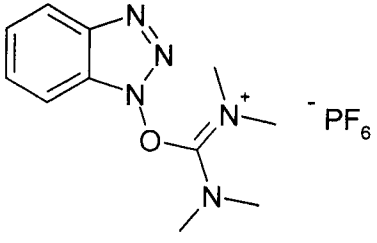
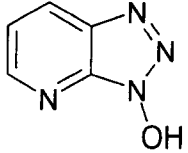
*L'expression de ma gratitude va également à Monsieur H. Allali Pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

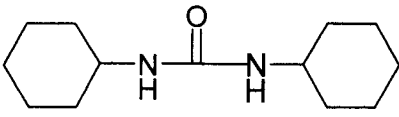
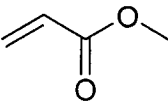
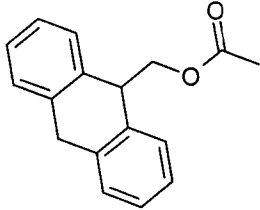
*Je remercie toute l'équipe du laboratoire de chimie organique; substance naturel et analyses (COSNA).*

## ABRÉVIATIONS et LEXIQUE

Abréviation	Nom Anglais et structure
<b>DEAD</b>	Diethyl azocardboxylate $\text{EtO}_2\text{C-N=N-CO}_2\text{Et}$
<b>DIAD</b>	Diisopropyl azodicarboxylate $\text{Me}_2\text{HCO}_2\text{C-N=N-CO}_2\text{CHMe}_2$
<b>Boc</b>	t-butoxycarbonyl $\text{CH}_3)_3\text{C-O-CO-}$
<b>DMAP</b>	4-Dimethylaminopyridine  
<b>DCM</b>	Dichloromethane
<b>Phth-OH</b>	N-hydroxyphtalimide  
<b>HSTBA</b>	Hydrogenosulfate de tétrabutylammonium $\text{Bu}_4\text{N}^+, \text{HSO}_4^-$
<b>TFA</b>	Trifluoroacetic acid
<b>GABA</b>	$\gamma$ -aminobutyric acid $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$
<b>DCC</b>	Dicyclohexylcarbodiimide  
<b>TEA</b>	Triethylamine $\text{NEt}_3$
<b>Cbz</b>	Benzyloxycarbonyl  
<b>Boc-ON</b>	t-(butoxycarbonyloxyimino)-2-phenyl acetonitrile  

<b>DMF</b>	Dimethylformamide 
<b>ITBA</b>	Iodure de tetrabutylamonium $Bu_4N^+, I^-$
<b>DCI</b>	Diimidazolcarbonyle 
<b>DIC</b>	Diisopropylcarbodiimide 
<b>DIC</b>	Diisopropylcarbodiimide 
<b>EDC ou WSC.HCl</b>	1-ethyl-3-(3'-dimethylamino) carbodiimide 
<b>BOP</b>	Sel de phosphonium du (Benzo-triazol-1-yl-oxy-tri-(dimethyl-amino)-phosphonium hexafluoro phosphonate. 
<b>DIU</b>	Diisopropylurea 

<p><b>NCA</b></p>	<p><i>N</i>-carboxyanhydride</p> 
<p><b>Ft</b></p>	<p>phthalimido</p> 
<p><b>HOBt</b></p>	<p>Hydroxybenztriazole</p> 
<p><b>PyBop</b></p>	<p>Benzotriazol-1-yl-oxy-tris pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate</p> 
<p><b>HBTU</b></p>	<p>O-(1H-benzotriazol-1-yl)</p> 
<p><b>HOAt</b></p>	<p>1-hydroxy-7-azabenzotriazole</p> 

<b>DCU</b>	Dicyclohexyluree 
<b>Aloc</b>	Allyloxycarbonyl 
<b>TBCF</b>	isobutylchloroformate $\text{ClCOOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
<b>Fmoc</b>	9-fluoronylmethylchloroformate 

## TABLES DES MATIERES

### Introduction générale:

<b>A- Généralités</b> .....	01
<b>B- Quelques synthèses des peptides aminooxyacétiques</b> .....	03
1- Synthèse de phthaloyle optiquement actif d'acide D-aminoxy à partir des L-aminoacides.....	04
a- Synthèse des acides D-phthaloyl aminoxy (1).....	05
b- Synthèse de D-Phth-N-O-Lys(Boc)-OH (8) .....	05
c- Synthèse D-Phth-N-O-Asp(tBu)-OH (12).....	06
d- Synthèse de D-Phth-N-O-Ser(tBu)-OH (16).....	06
e-	
1- Synthèse de D-Phth-N-O-Gly(Allyl)-OH (19).....	07
2- D-Phth-N-O-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -OH (22).....	08
3- D-Ns-N-O-Pro-OH (24a), Cbz-N-O-Pro-OH (24b).....	09
2- Synthèse des dérivés peptidiques de L-Homocystéine.....	09
3- Synthèse des peptides portant un motif aminooxy.....	11
<b>C- Intérêt biologique de l'acide aminooxyacétique</b> .....	13
<b>D- Objectifs et plan général du travail</b> .....	14
<b>Références</b> .....	18
<b>Chapitre I</b>	
<b>I- Protection des aminoacides</b> .....	23
1- Introduction.....	23
2- Protection de la fonction amine.....	25
a- Par le groupe t-butoxycarbone (Boc).....	25
b- groupement benzyloxycarbone (carbobenzoxy) (Cbz).....	27
c- par le groupement phthaloyle.....	28
3- Protection de la fonction acide.....	30
a- L'ester benzylique.....	30
b- L'ester tertio butylique.....	30
4- Protections effectuées.....	31
<i>Préparation de l'acétate de t-butyle</i> .....	33
<i>Préparation de le bromoacétate de t-butyle</i> .....	34
<b>II- Synthèse d'aminooxyacétate de méthyle</b> .....	35

1- Synthèse du N-phthalimidooxyacétate de t-butyle.....	35
2- Synthèse du N-phthalimidooxyacétate de méthyle.....	36
a- Introduction.....	36
1- Définition de la réaction transfert de phase.....	36
2- Réaction de substitution.....	37
3- Alkylation de R-O <sup>-</sup> .....	38
4- Mécanisme des réactions (O-Alkylation) catalysées par transfert de phase.....	39
b- Synthèse du N-phthalimidooxyacétate de méthyle.....	40
c- Elimination du groupement phthaloyle.....	41
<b>Références</b> .....	43
<b>Chapitre II</b>	
<b>I- Introduction</b> .....	45
<b>II- La formation de la liaison peptidique : Méthodes et stratégies</b> .....	46
a- Halogénures d'acyle.....	46
1- formation du chlorure d'acyle.....	46
2- Réaction de couplage avec les chlorures d'acyle.....	48
3- Limitations synthétiques des chlorures d'acyle.....	48
b- Azides d'acyle.....	49
c- Acylimidazole (DCI).....	50
d- O-acylisourée.....	51
e- Sel de phosphonium du (Benzo-triazol-1-yl-oxy-tri-(diméthyl-amino)-phosphonium hexafluoro phosphonate (BOP).....	52
<b>III- couplages effectués</b> .....	53
<b>V- Hydrolyses des esters méthyliques</b> .....	55
<b>Références</b> .....	57
<b>Conclusion</b> .....	59
<b>Partie expérimentale</b> .....	61
<b>Annexe</b>	



# INTRODUCTION GENERALE

## INTRODUCTION

### A. Généralités

Le but principal de ce travail consiste à synthétiser un nouveau type de peptidomimétiques, en l'occurrence, les dipeptides tête-à-queue de l'acide aminooxy acétique.

La synthèse des peptides, protéines, pseudopeptides, et peptidomimétiques est devenue un domaine de recherche soutenue ces 20 dernières années <sup>(1)</sup> surtout en chimie organique, biologique et biophysique. Les protéines et les peptides, avec leurs dérivés (glycopeptides, lipopeptides), sont les produits principaux des gènes et le centre de révolution dans la biologie moléculaire. Beaucoup d'exemples de tels peptidomimétiques ont été préparés par un certain nombre de groupes de recherche qui ont évalué non seulement leur capacité à reproduire une structure peptidique donnée <sup>(2)</sup>, mais aussi à reconstituer une certaine activité biologique, comme par exemple l'inhibition d'une enzyme <sup>(3)</sup>.

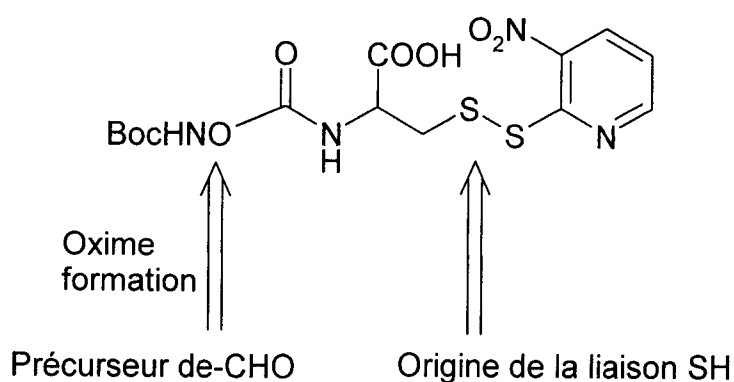
En dépit de cette intense recherche menée dans ce secteur jusqu'ici, il y a toujours un besoin de préparer de nouvelles structures chimiques avec de groupements fonctionnels convenablement situés afin de satisfaire à une activité donnée. De telles structures tiendraient compte de restrictions conformationnelles des peptides de manière à ne retenir que les propriétés physiques et biologiques bénéfiques sur le plan de l'activité recherchée.

Les peptides sont connus pour avoir de sérieuses limitations quand il s'agit de les utiliser comme agents thérapeutiques, dans la mesure où ils sont dégradés par des protéases et aussi à cause de leur faible transport à travers la membrane cellulaire <sup>(4)</sup>. Pour surmonter ces limitations et améliorer la disponibilité biologique pour des applications thérapeutiques, un nombre de peptides dont le squelette de base a été modifié (pseudopeptides) ont été conçus, synthétisés et identifiés <sup>(4, 5)</sup>. Les peptoïdes, ou pseudopeptides <sup>(6)</sup> ont été intensivement étudiés pour leur activité biologique <sup>(7)</sup>, en relation avec leur structure <sup>(8)</sup>.

Récemment, il a été mis en évidence que les pseudopeptides portant une chaîne latérale dérivée de l'acide aminooxyacétique peuvent transférer l'ADN dans les cellules, ce qui permettait leur usage potentiel comme vecteurs de gènes <sup>(9)</sup>.

D'autres analogues de pseudopeptides sont connus, il s'agit notamment de pseudopeptides uréiques <sup>(10)</sup>, rétropeptides, retropeptoïdes<sup>(11)</sup>, oligomonopeptides <sup>(12)</sup>,  $\beta$ -peptides <sup>(13)</sup> et hydrazinoazapeptides <sup>(14)</sup>. Tous ces composés ont été synthétisés afin de fournir davantage de diversité structurale et de propriétés biologiques.

Beaucoup de peptides comportant le motif aminooxy ont été synthétisés, comme par exemple un composé provenant de l'interaction d'un groupe thiol (réactif du bisulfure de nitropyridyl (Npys) et un groupe aldéhyde (réactif d'aminooxy avec une tendance à former des enchaînements de bisulfure et d'oxime. L'utilité de biomolécules de réticulation de la molécule Npys a été démontrée en l'utilisant dans la préparation efficace d'une association de peptides et d'oligonucléotides. La molécule Npys citée ci-dessous (*Figure 1*) peut servir d'outil efficace pour établir une interconnexion entre deux chaînons initialement séparés.



*Figure 1 : bisulfure de nitropyridyle (Npys) avec un groupe aminooxy*

La synthèse de 2'- O -[2-[(N, N-éthyl diméthylamino) oxy]] (2'-O-DMAOE) (*figure 2*), montre une nouvelle modification d'un hydrate de carbone qui peut être incorporé dans l'ARN et qui résiste bien aux nucléases, comme c'est le cas de la phosphodiesterase du venin de serpent. Récemment, d'autres études ont décrit une stratégie synthétique commode pour la synthèse des phosphoramidates 2'- O- DMAOE- modifiés de nucléoside (*figure 3*), qui peuvent se coupler avec les bases puriques ou pyrimidiniques.

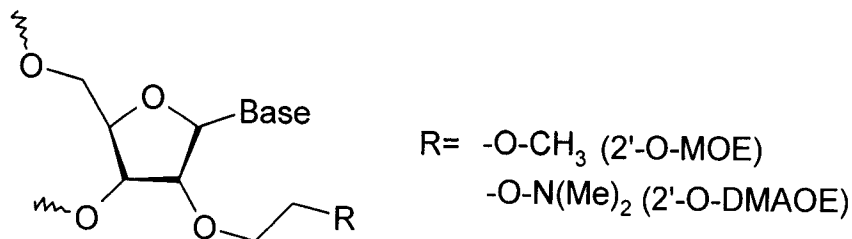


Figure 2 : 2'- O -[2-[(N, N - éthyle de diméthylamino) oxy]] (2'- O - DMAOE)

Les oligonucléotides avec des modifications de 2'- O - DMAOE ont été synthétisés avec des phosphorothionates dans de séries bien diversifiées. Les oligonucléotides uniformément modifiés du 2'-O-DMAOE ont été également obtenus avec de bons rendements. L'introduction du motif 2'- O - DMAOE améliore la stabilité métabolique *in vivo* des oligonucléotides comparée aux oligonucléotides non modifiés<sup>(15)</sup>.

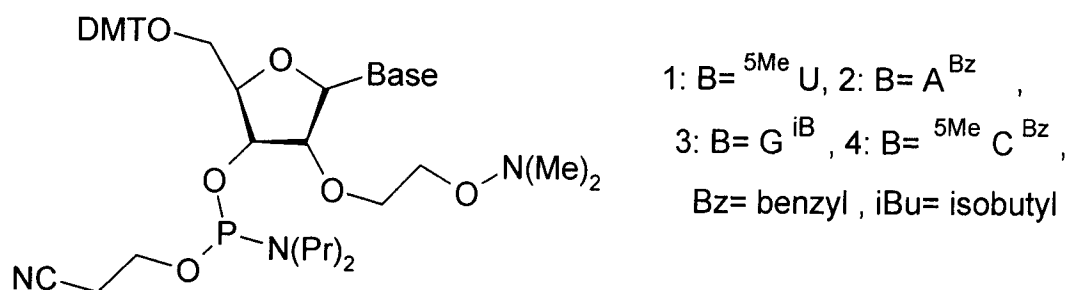


Figure 3: 2'- O- DMAOE- modifiés

## B- Quelques synthèses de peptides de l'acide aminoxyacétique

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes de synthèse des peptides aminoxy acétiques. Dans cette partie, nous allons donner quelques exemples de synthèses réalisées au sein de différents groupes de recherche. Parmi les nombreuses méthodes existantes, on peut notamment citer les synthèses suivantes :

## 1- Synthèse de phthaloyles optiquement actif d'acides D-aminooxy à partir des L-aminoacides <sup>(16)</sup>

Pendant plus d'une décennie, beaucoup de chimistes de synthèse et bioorganique ont fait des tentatives pour préparer des péptidomimétiques bien définis et/ ou biologiquement actifs, avec de nouvelles structures secondaires et tertiaires, en vue de leur utilisation comme agonistes, antagonistes, et inhibiteurs d'enzyme <sup>(17)</sup>. Les peptides modifiés comme les oligocarbamates <sup>(18)</sup>, pseudopeptides <sup>(19)</sup>, oligourées <sup>(20)</sup>, oligosulfonamides <sup>(21)</sup>, oligopyrrolidones <sup>(22)</sup> et peptides <sup>(23)</sup> ont été synthétisés et caractérisés en établissant la relation entre leurs structures et/ ou leurs propriétés biologiques <sup>(24)</sup>.

### a- Synthèse des acides D-phthaloylaminooxy-substitués (4)

Le composé (4) (Schéma 1), qui contient des chaînes latérales non protégées, a été synthétisé en trois étapes à partir de l'acide (1) de configuration (S). Ce dernier qui a été obtenu par traitement du L-aminoacide correspondant avec NaNO<sub>2</sub> dans H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.5 N) ou (20%) de AcOH (Schéma 1) <sup>(25)</sup>. La benzylation de (1) avec le bromure de benzyle dans le DMF ou le DMSO a conduit à l'ester correspondant (2) <sup>(11)</sup>. La conversion du groupe hydroxyle de (2) en dérivé D-phthaloyl aminooxy (3) a été exécutée dans des conditions de Mitsunobu (Phth-N-OH, Azodicarboxylate diisopropylique (DIAD) et PPh<sub>3</sub> entre 20 et 40° C), pour fournir l'ester benzylique (3) avec un rendement élevé. Finalement, le groupe benzylique a été enlevé par hydrogénation catalytique, et on obtient l'acide (4) avec des rendements faibles <sup>(26)</sup>.

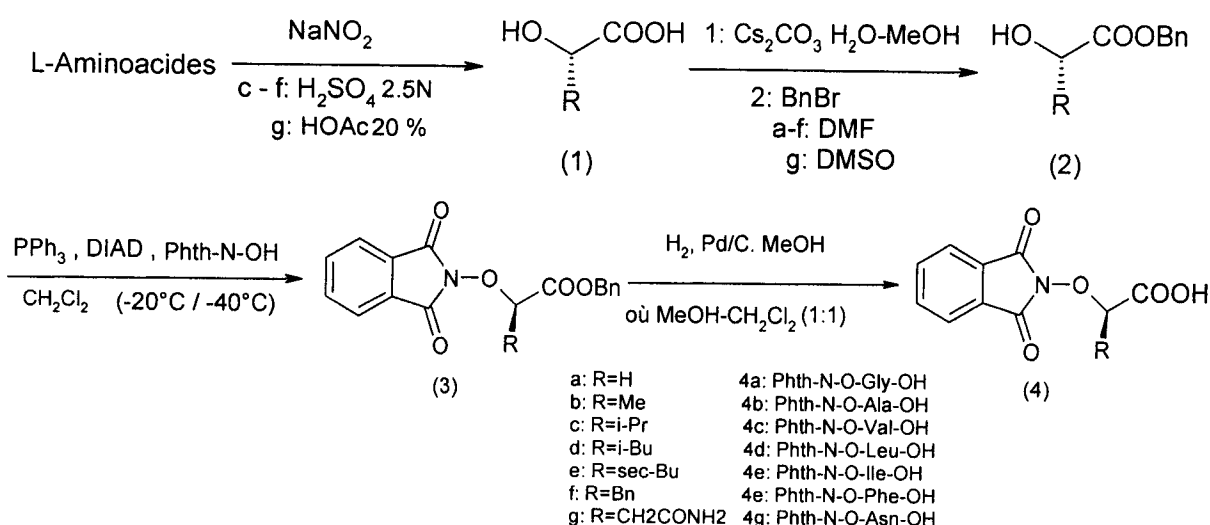


Schéma 1 : Synthèse de dérivés aminooxy par la réaction de Mitsunobu

## b- Synthèse de D-Phth-N-O-Lys(Boc)-OH (8)

(8) est un analogue de la lysine et il est préparé à partir de L-H<sub>2</sub>N-Lys (Cbz)-OH (5) commerciale (Schéma 2). La transformation de α-NH<sub>2</sub> du (5) en α-OH en présence de NaNO<sub>2</sub> dans HOAc (50%), suivie de l'élimination du groupe Cbz et re-protection de l'amine par le Boc, permet d'aboutir au composé (6) avec 62% de rendement. Les étapes suivantes sont présentées sur le schéma 2.

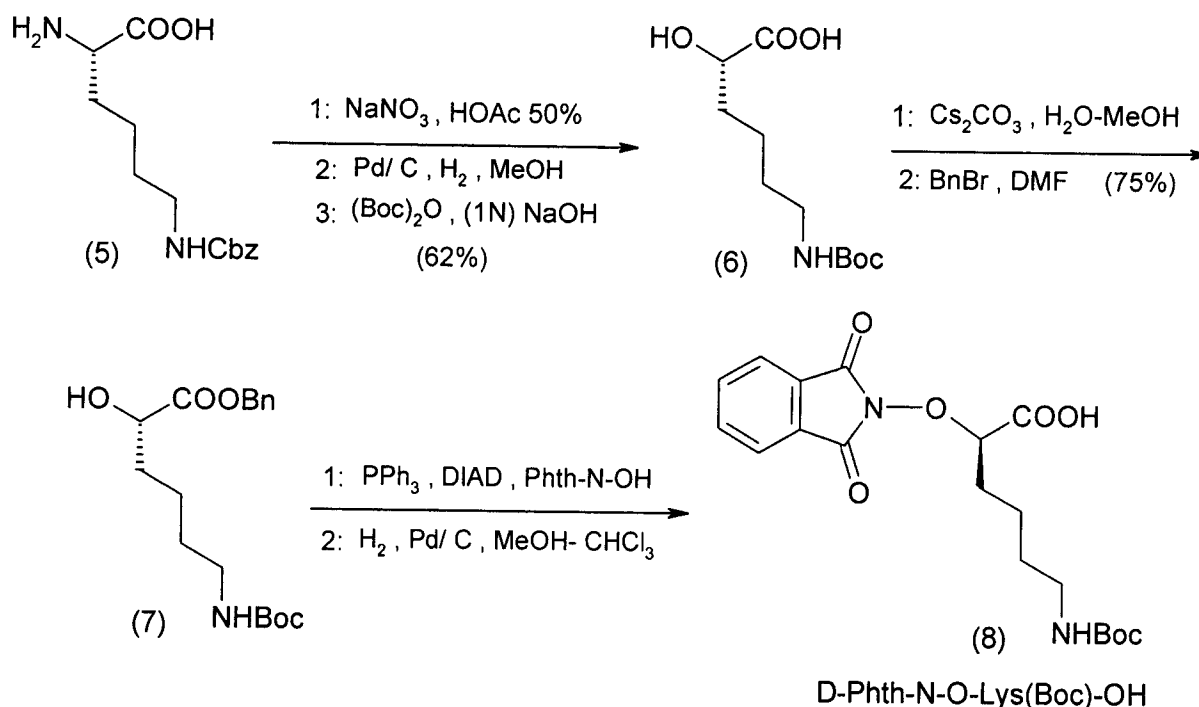


Schéma 2 : Synthèse de (8)

## c- Synthèse D-Phth-N-O-Asp(tBu)-OH (12)

Miller et Coll <sup>(27)</sup> ont utilisé le (S) malate de benzyle (9) obtenu à partir de l'acide (S) malique ; la chaîne latérale de l'acide (9) est protégée par un groupe TBDMS pour l'hydroxyle (-OH) et un groupe tBu pour l'acide carboxylique (-COOH), pour donner l'ester (10).

La déprotection sélective du groupe silyle de (10) par le fluorure de tétrabutyl ammonium (TBAF), suivie par une réaction de Mitsunobu (PPh<sub>3</sub> (2.7 eq), DIAD (2.7 eq), Phth-N-OH (2.3 eq)) conduit à (11) avec un rendement de 89 %. Finalement, le groupe benzylique de (11) est éliminé par hydrogénation catalytique pour donner (12) (Schéma 3).

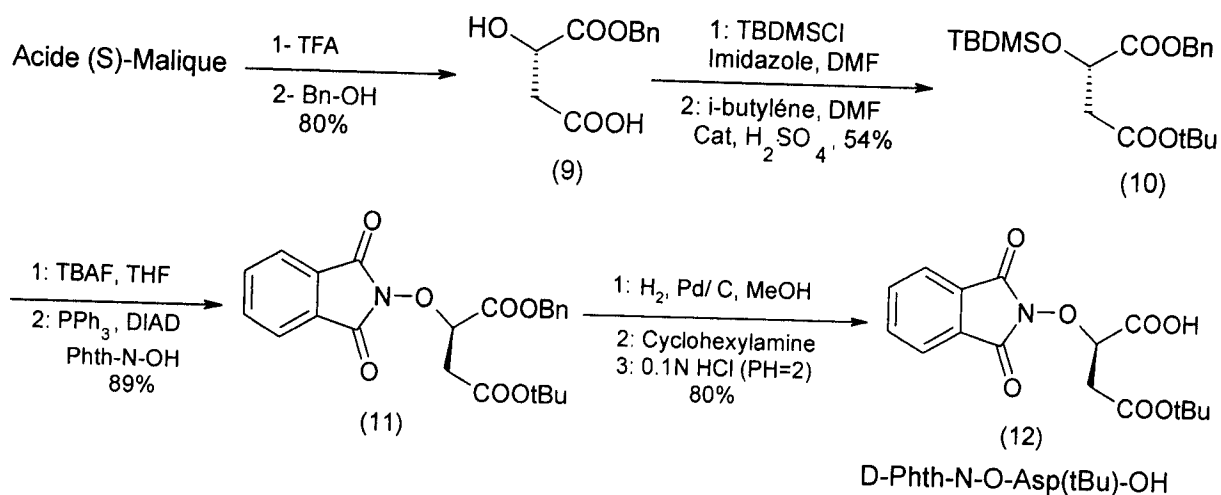


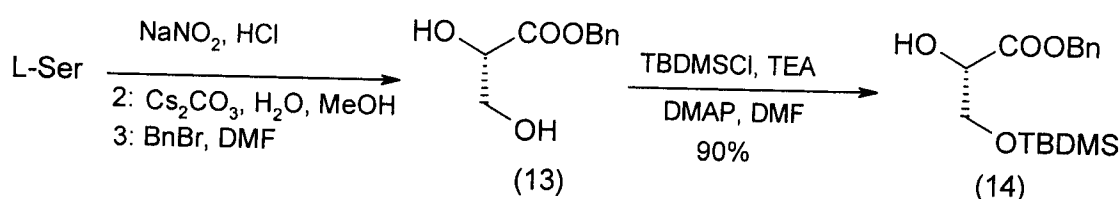
Schéma 3 : synthèse de l'acide aminooxy (12) à partir de l'acide (S)-Malique  
(12) est un analogue de la sérine.

#### d- Synthèse de D-Phth-N-O-Ser (tBu)-OH (16)

La benzylation de l'acide L-glycérique fournit (13) avec un rendement de 17 % à partir de la L-sérine (Schéma 4) <sup>(28)</sup>. La protection sélective du groupe hydroxyle de (13) avec TBDMS engendre (14) avec 70 % de rendement.

La conversion de l'hydroxyle en D-phthaloyl aminoxy est réalisée avec une réaction de Mitsunobu ( $\text{PPh}_3$  (3.4 eq), DIAD (3.4 eq) et Phth-N-OH (2.5eq)). L'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  pour la déprotection de TBDMS au lieu de TBAF est préférable parce qu'il y a un risque de clivage de groupement phthaloyle.

De cette manière, on obtient le composé (15) avec 97 % de rendement. Finalement, la protection de la fonction alcool de (15) avec tBu, et la déprotection par hydrogénation catalytique du groupe benzylique conduit à (16) avec un rendement de 69 %. (16) est purifié par recristallisation dans la cyclohexylamine (Schéma 4).



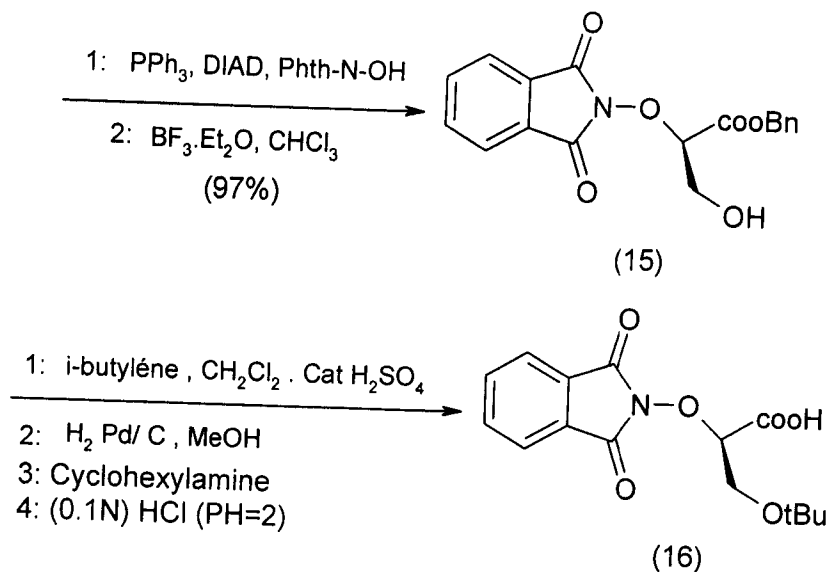


Schéma 4 : Synthèse du dérivé aminoxy (16) à partir de la L-Sérine

**e- Synthèse de D-Phth-N-O-Gly(Allyl)-OH (19), D-Phth-N-O-Arg(Cbz)<sub>2</sub>-OH (22), D-Ns-N-O-Pro-OH (24a), Cbz-N-O-Pro-OH (24b)**

Ces synthèses ont été réalisées à partir de l'acide L-glutamique comme principal synthon de la transformation (Schéma 5). L'hydrolyse de la lactone (17)<sup>(29)</sup> avec une solution de KOH (0,1N), suivie d'une allylation de l'acide formé avec le bromure d'allyle en présence de sel césium. Finalement, l'application d'une réaction de Mitsunobu sur cet intermédiaire mène à (18) avec 71 % de rendement. La déprotection du groupe tBu de (18) avec TFA donne (19) qui est un analogue de l'acide glutamique (Schéma 5).

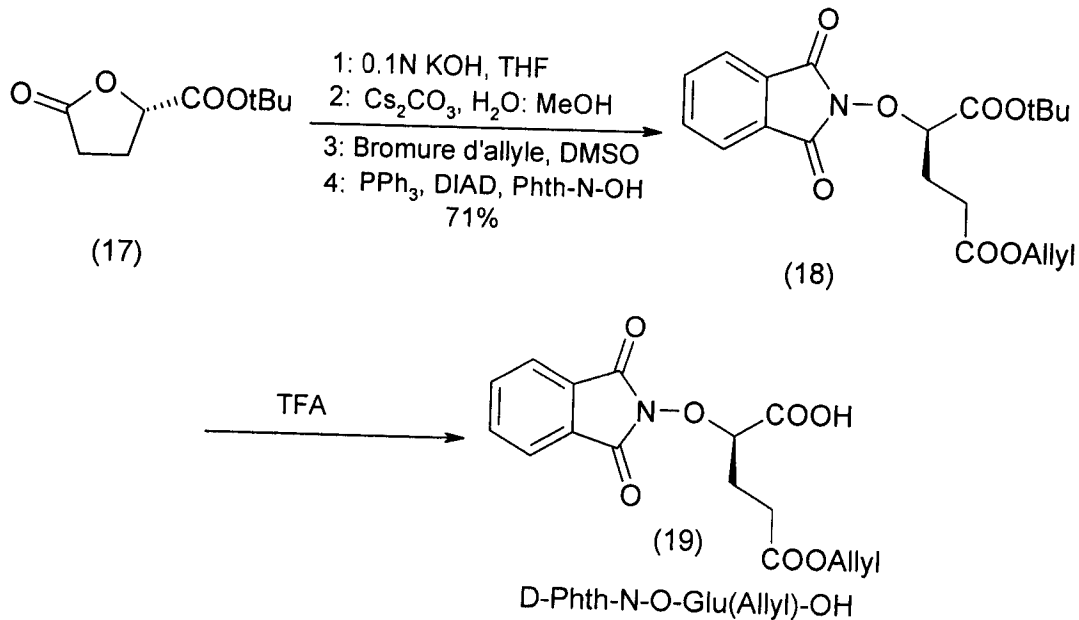


Schéma 5 : synthèse d'un dérivé aminoxy (19) à partir de l'acide L-Glutamique



L'ester hydroxysilylé (**20**), qui est préparé à partir de (**17**)<sup>(29)</sup>, est transformé en (**21**) grâce à une réaction de Mitsunobu (PPh<sub>3</sub> (2.5 eq), Phth-N-OH (2.5 eq) et DIAD (3.5 eq)). La conversion de (**21**) en analogue de l'arginine (**22**) par élimination du groupement TBDMS de (**21**) avec BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, suivie d'une réaction de Mitsunobu qui protège la guanidine avec Cbz et élimination de tBu permet d'obtenir (**22**) avec un rendement de 49% (Schéma 6).

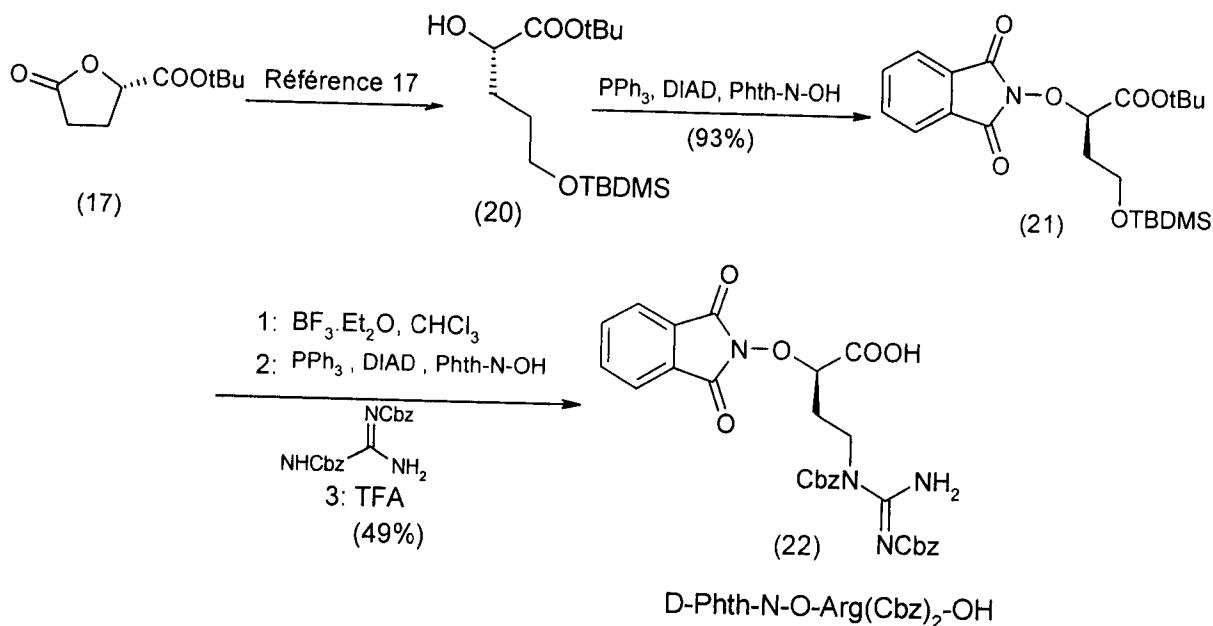


Schéma 6 : synthèse d'un dérivé aminooxy (**22**) à partir de l'acide L-Glutamique

L'acide aminooxy est souvent recherchée dans les structures pseudo-peptidiques car elle introduit des contraintes conformationnelles de l'amide (**24**)<sup>(2)</sup>. Pour cette raison, cet acide aminooxy est de plus en plus utilisé dans les analogues cycliques de (**24**).

L'analogue aminooxy de l'acide nipecotique (**24**) est protégé avec deux groupes protecteurs différents, le D-Ns-N-O-Pro-OH (**24a**) et le D-Cbz-N-O-Pro-OH (**24b**). Les composés (**24a**) et (**24b**) ont été synthétisés à partir de (**21**). Initialement, une déprotection de la fonction amino avec l'hydrate d'hydrazine (4 eq) dans le MeOH donne le groupe aminooxy. Cette déprotection est suivie d'un couplage avec le chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyl (NsCl), Cbz et Fmoc-OSu en présence de collidine ou DIAD pour fournir (**23a**), (**23b**) et (**23c**) avec 60 %, 93 % et 81 % de rendement, respectivement.

La désilylation de (**23a**) et (**23b**) avec BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, suivie par une réaction de Mitsunobu intramoléculaire pour déprotéger le groupement TBDMS et tBu, fournit les cycles (**24a**) et

(24b). Pour (24c), la réaction de Mitsunobu n'a pas donné les résultats escomptés et le groupement Fmoc est maintenu à la fin de la réaction (Schéma 7).

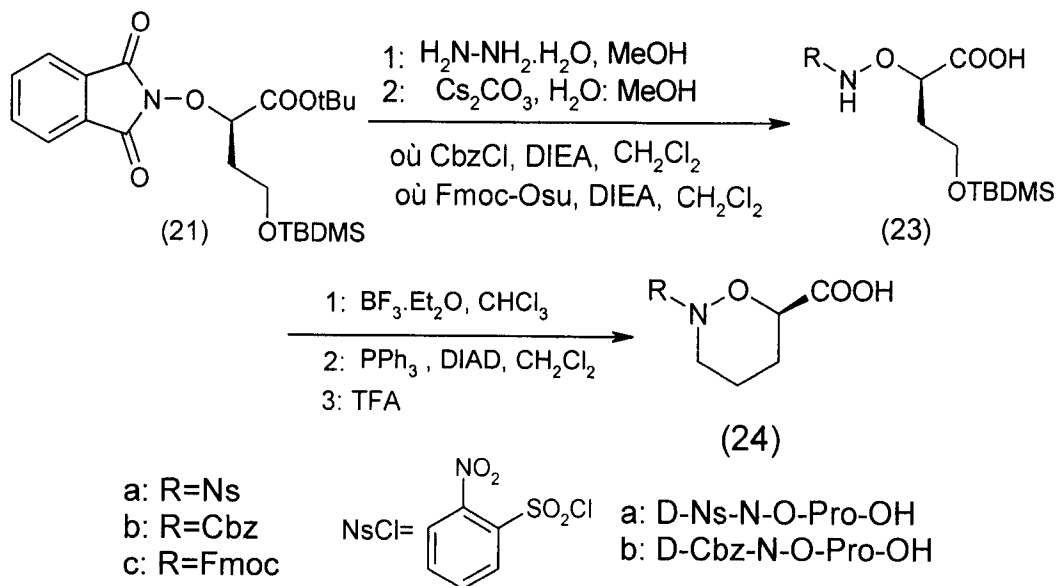


Schéma 7 : Synthèse de *D-Ns-N-O-Pro-OH* et *D-Cbz-N-O-Pro-OH*

## 2- Synthèse des peptides de la L-Homocanaline<sup>(30)</sup>

Le groupe aminooxy de l'acide non naturel (S)-2-amino-5-(aminooxy) pentanoïque (L-Homocanaline, L-HCan (*figure 4*)) permet de considérer cet acide comme un analogue de la L-lysine. La L-canaline est une substance naturelle extraite de légumineuses avec une dégradation enzymatique qui forme la L-canavanine. La synthèse chimique de la L-canaline s'effectue à partir de L-homosérine et de dérivés L-méthionine<sup>(31)</sup>.

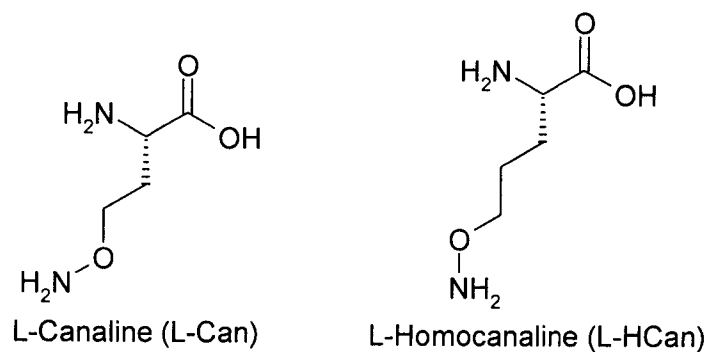


Figure 4 : la structure de L-Can et L-HCan

La réduction du composé (1) Boc-L-Glu-OtBu avec  $\text{NaBH}_4$  donne l'alcool (2) qui est transformé en iodure (4) correspondant après une activation par conversion en tosylate (3). Le composé intermédiaire réagit avec Aloc-N-hydroxylamine dans THF à basse température ( $-10^\circ\text{C}$ ), pour donner Boc-L-HCan(Aloc)-OtBu avec 60 % de rendement. La stratégie de synthèse des peptides en phase solide dépend de la déprotection de la fonction acide avec TFA (50 %) et la substitution subséquente du groupe Boc par le Fmoc pour obtenir Fmoc-L-HCan(Aloc)-OH (6). La déprotection de la fonction amine s'effectue en présence de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Pb}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  comme catalyseur dans une solution de DCM contenant de l'acide acétique (2 %) dans DCM. Finalement, un blocage de la fonction amine avec le Boc permet de donner Fmoc-L-HCan(Boc)-OH (8).

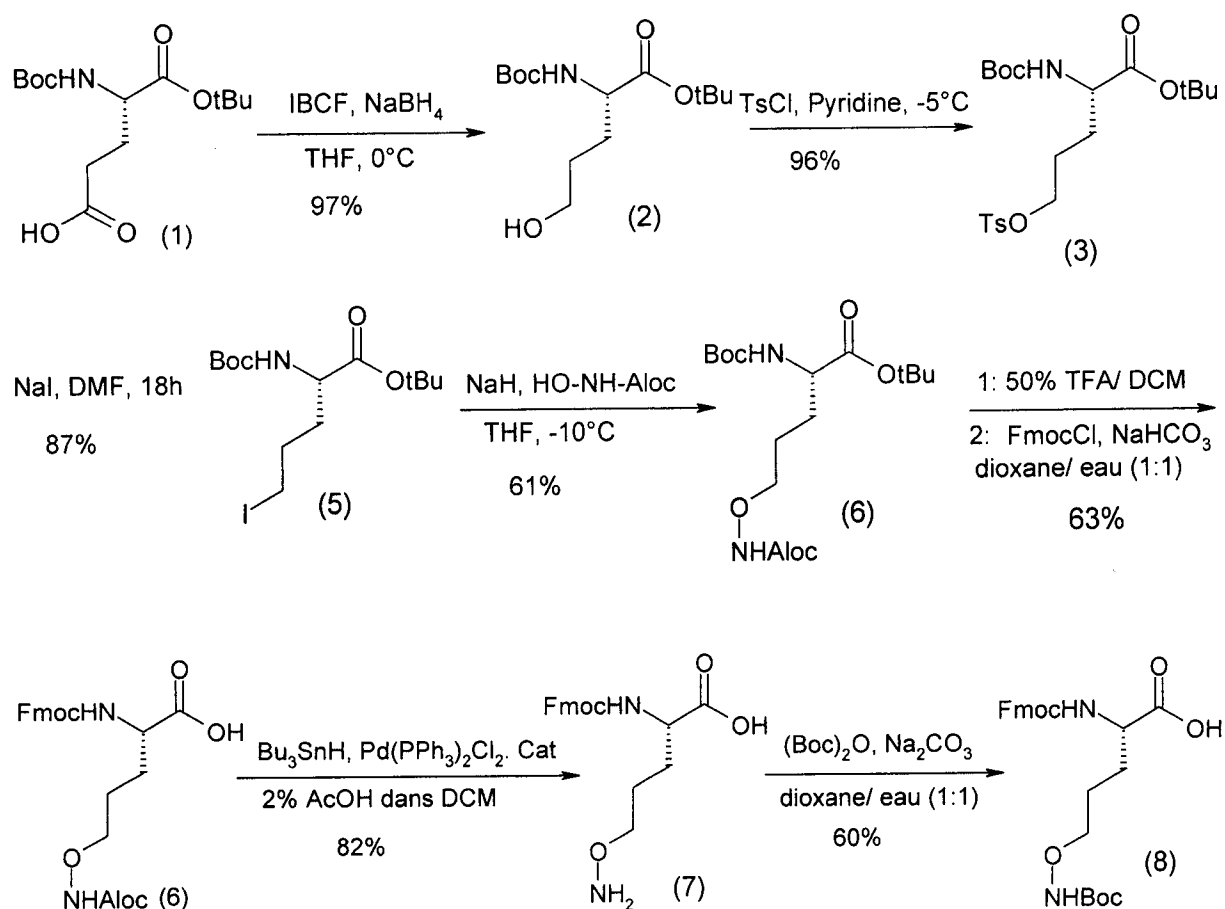


Schéma 8 : Synthèse de Fmoc-L-HCan(Boc)-OH (8) à partir de l'acide L-Glutamique

3- Synthèse des pseudopeptides portant un motif aminoxy<sup>(32)</sup>

L'acide phthalimidooxy acétique (**2**)<sup>(33)</sup> qui formé à partir de l'ester tertiobutylique (**1**) par une élimination de groupe tert-butyle dans TFA, a été couplé avec l'ester tert-butyle de l'acide aminoxy acétique (**3**) en présence des agents de couplage suivant DIC, DIC-HOBt, HOBt-HBTU, PyBop et EDC, DMAP. Il a été constaté que les agents de couplage tels que le DIC ou DIC-HOBt conduisent à des dipeptides avec 60% de rendement, alors que le HOBt-HBTU donne des rendements de l'ordre de 30% et PyBop-HOBt ou EDC-DMPA ne donnent aucun produit même après un temps prolongé de la réaction.

Le dimère résultant a été alkylé dans des condition de Mitsunobu avec un alcool allylique, PPh<sub>3</sub> et DIAD, pour fournir le dimère (**6**) *N*-Allyle avec (45%) de rendement. La deuxième étape qui comprend l'élongation de la chaîne, la déprotection, le couplage et la *N*-alkylation recourt à l'utilisation de l'alcool benzylique pour donner le trimère (**7**) dialkylé avec un rendement global de 25% (Schéma 9).

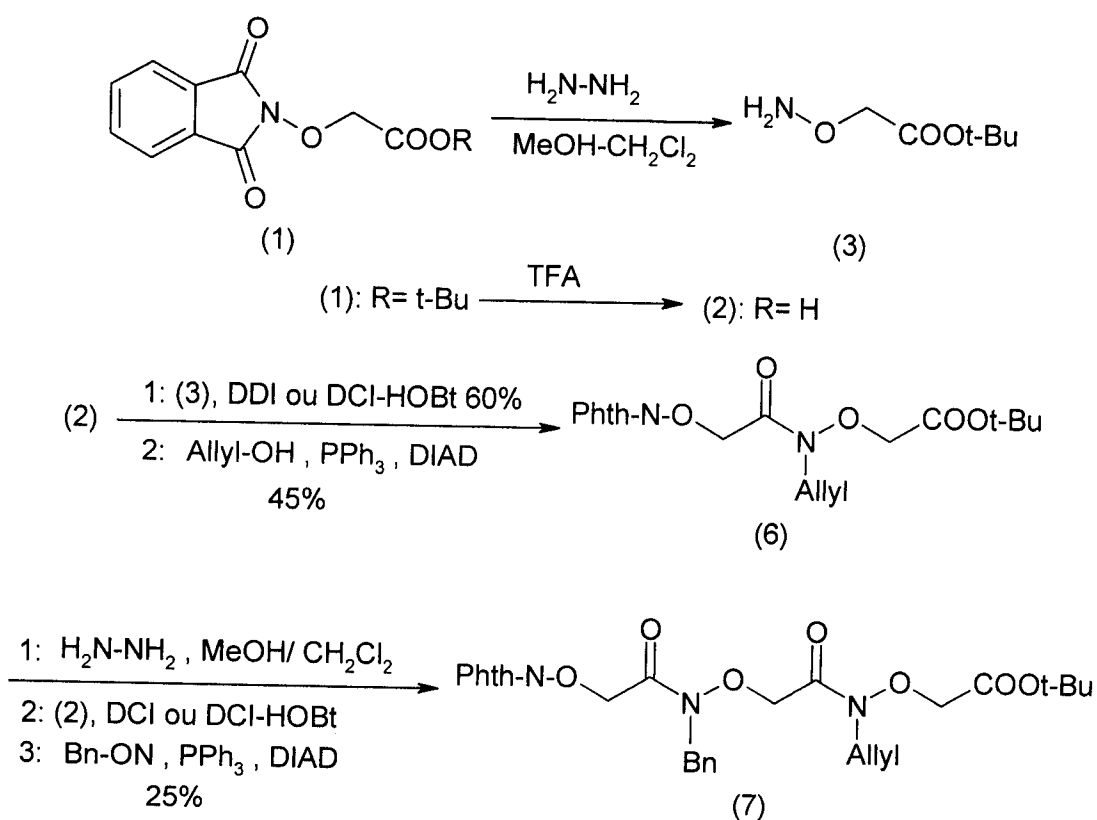


Schéma 9 : Synthèse des peptides à partir de l'acide et l'ester aminé correspondant à l'acide aminoxy acétique.

D'autre part, le remplacement du phtaloyle par un autre groupement tel que Ns (ortho-nitrobenzène sulfonyle) (Schéma 10) conduit à l'ester aminoxy Ns-protégé (8), obtenu par une réaction de (5) sur le chlorure d'o-nitrobenzène sulfonyle (NsCl) en présence de collidine comme base dans le DMF avec 91 % de rendement. La N-allylation du sulfonamide (8) avec le bromure d'allylique et  $K_2CO_3$  fournit le monomère (9) avec 92% de rendement.

La déprotection du groupement Ns du (9) a été examinée dans plusieurs conditions :

- $HS\ CH_2CH_2OH$
- $LiOH, HSCH_2COOH$
- $K_2CO_3, HSCH_2COOH$
- $DBU, K_2CO_3-PhSH$
- $HSCH_2CH_2OH- DBU$
- $HSCH_2CH_2OH- KOtBu$  <sup>(34, 35)</sup>

Les expérimentateurs ont utilisé (2eq) de  $HSCH_2COOH$  et (10eq) de  $LiOH$  dans la plupart de réactions et les rendements se sont situés aux alentours de 92 %. L'ester résultant (10) est alors couplé avec l'acide correspondant en présence de DIC-HOAt/ pyridine dans un mélange de DMF et DCM (1 :1) pour fournir les dipeptides avec un rendement supérieur à 30% (Schéma 10).

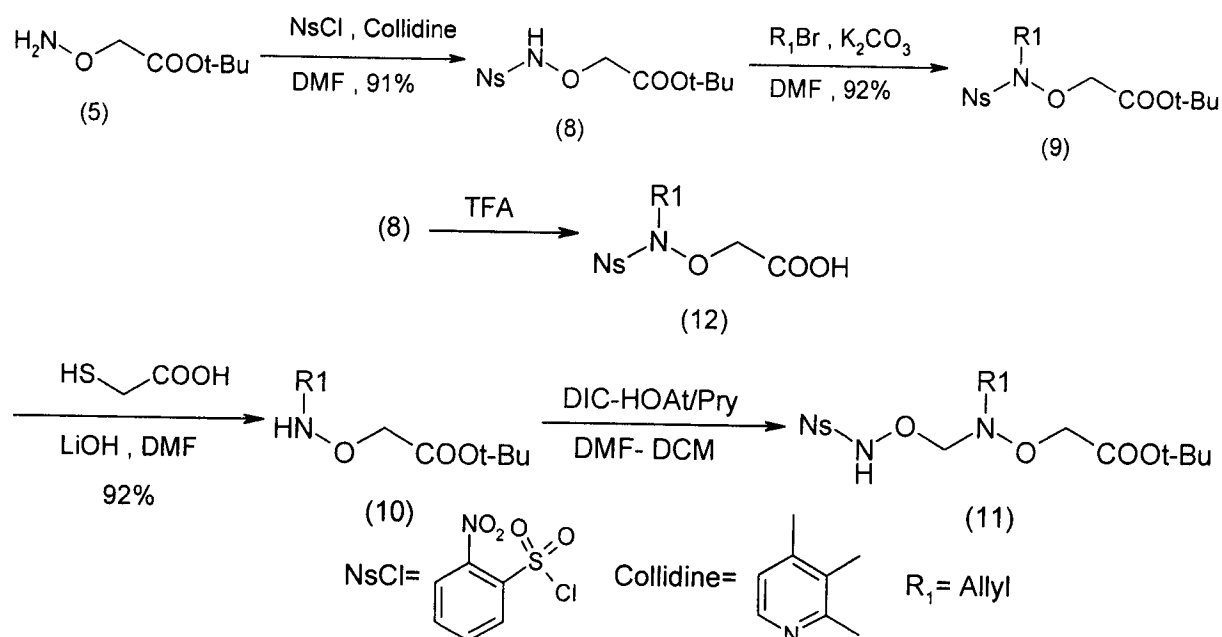


Schéma 10 : Synthèse de dipeptides de l'ester aminoxy acétate de tert-Butyle.

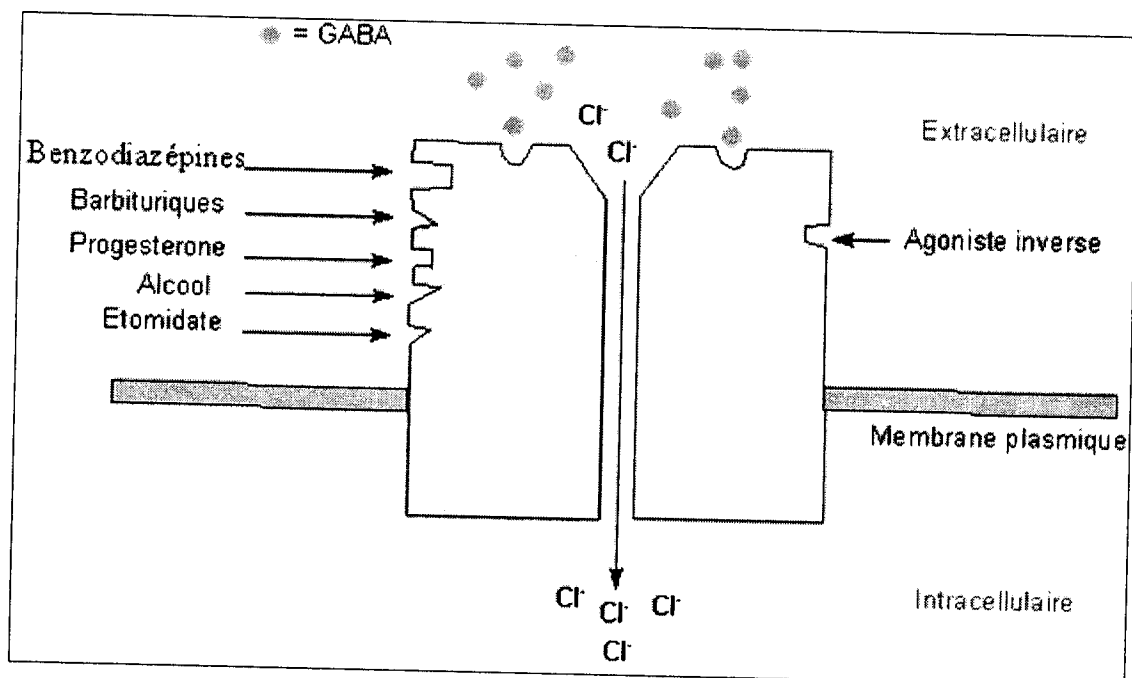
### C- Intérêt biologique de l'acide aminooxyacétique

L'acide aminooxyacétique et ses dérivés possèdent des activités biologiques importantes:

- l'acide aminooxyacétique est un inhibiteur de l'enzyme de la trisomie 21, qui est aussi appelée mongolisme.
- Il est un inhibiteur du GABA (acide gama aminobutyrique). Le GABA ( $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ) une substance dérivée de l'acide glutamique, qui joue un rôle de médiateur chimique.

#### Récepteurs GABA-A :

Ce récepteur peut recevoir différentes substances comme le GABA, les barbituriques, l'alcool, les benzodiazépines, etc....En présence du GABA, le canal chlorure s'ouvre permettant la pénétration de ce dernier dans la cellule, ce qui se traduit par l'inhibition de l'activité neuronale.



Récepteur GABA-A

En l'absence du GABA, la fixation des benzodiazépines sur le récepteur est sans conséquence; en sa présence, les benzodiazépines en augmentent l'affinité pour le récepteur,

ce qui augmente l'inhibition GABA-dépendante. Les conséquences d'entrée et l'inhibition d'entrée des ions Cl<sup>-</sup> sont résumées dans le tableau suivant.

ouverture :	fermeture :
entrée de Cl <sup>-</sup>	inhibition d'entrée de Cl <sup>-</sup>
Anxiolytique	Anxiogène
Sédatif hypnotique	Stimulant
Anticonvulsivant	Proconvulsivant
Amnésiant	Proamnésiant
Myorelaxant	

#### Effets de la modulation de l'ouverture du récepteur-canal GABA-A

- Les pseudopeptides portant un motif dérivé de l'acide aminooxyacétique possèdent une activité anticancéreuse prometteuse, à cause de leur capacité à transférer l'ADN dans les cellules. Cette capacité permet d'utiliser les dérivés de l'acide aminooxyacétique à des fins thérapeutiques.

#### D. Objectif et plan général de travail

La synthèse des peptides est un domaine de recherche plus large, parce qu'on y trouve de nombreux travaux et études, spécialement en synthèse organique, biochimie et biologie moléculaires. Si on rappelle que les peptides sont les principaux produits dont la synthèse est gérée par les gènes, on peut dire que toute modification ou création d'un nouveau peptide (peptidomimétiques) conduit à une activité biologique soit *in vitro* ou *in vivo*.

Dans notre laboratoire, nous avons fait la synthèse de dipeptides de l'acide aminooxy acétique (figure 5), que l'on peut considérer comme de nouveaux peptidomimétiques. La synthèse est effectuée à partir de l'aminooxyacétate de méthyle et les  $\alpha$ -aminoacides *N*-protégés qui ont couplés entre eux à l'aide du DCC (dicyclohexylcarbodiimide).

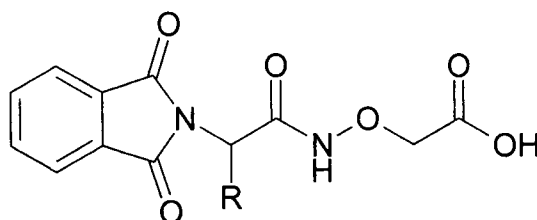


Figure 5 : dipeptides de l'acide aminooxy acétique.

Ce dipeptide de l'acide aminooxyacétique est un précurseur de synthèse qui peut conduire à la synthèse des aziridines d'un nouveau genre. Cet objectif est justifié par tout ce que nous avons déjà cité de la littérature en ce qui concerne l'activation des propriétés biologiques des substances qui comportent un motif aziridine<sup>(15)</sup> (Schéma 11).

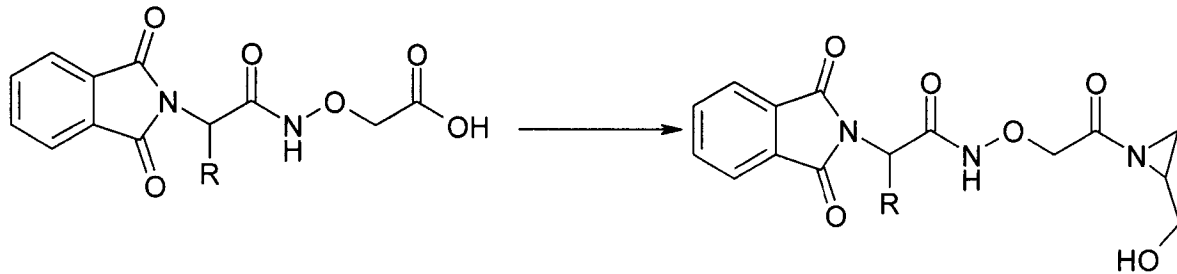


Schéma 11: peptido aziridine.

Notre travail se déroule de la manière suivante :

Une première étape est consacrée à la préparation du précurseur synthétique qui est l'aminooxyacétate de méthyle et cette préparation est divisée en deux parties:

- 1- Synthèse du *N*-hydroxylphthalimide (N-Phth-N-OH) à partir de l'anhydride phtalique et le chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'acide acétique (Schéma 12).

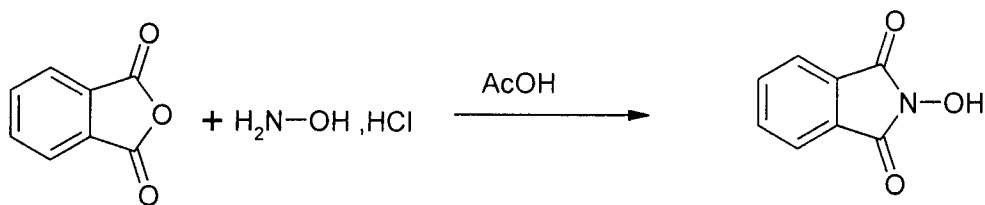


Schéma 12 : Synthèse du *N*-hydroxyphtalimide

- 2- Bromation de l'acide acétique avec le brome en présence de la pyridine et l'anhydride acétique (Schéma 13).

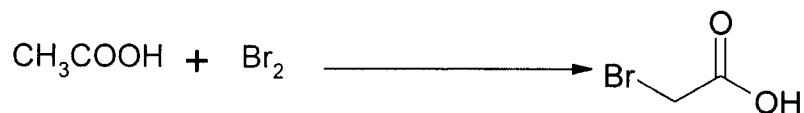


Schéma 13 : Bromation de l'acide acétique.



- 3- L'estérification de l'acide bromo acétique avec le méthanol dans le benzène en présence d'acide sulfurique concentré et un reflux de 6 heures (Schéma 14).

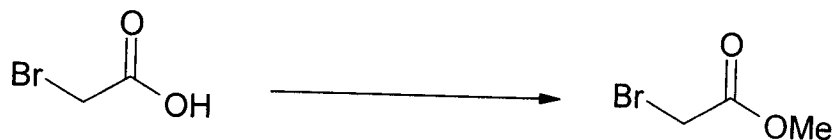


Schéma 14 : Estérification de l'acide bromo acétique

- 4- Synthèse du *N*-phtalimidooxyacétate de méthyle à partir du bromoacétate de méthyle et du *N*-hydroxylphtalimide en présence d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (HSTBA) dans un mélange de dichlorométhane (DCM) et une solution 1N de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 : 1) en volume (Schéma 15).

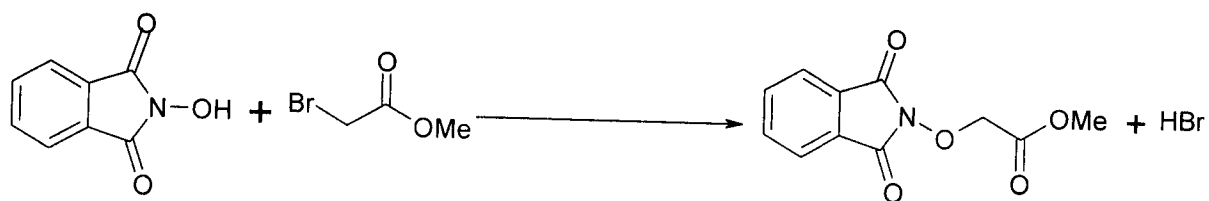


Schéma 15 : réaction de transfert de phase.

- 5- Elimination de groupement phtaloyle par l'hydrate d'hydrazine (98%) dans le méthanol et DCM (Schéma 16).

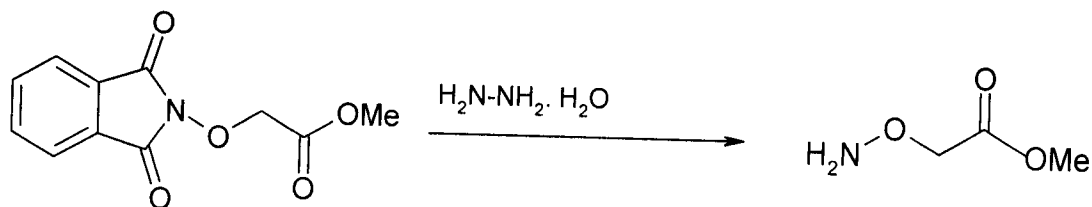


Schéma 16 : élimination de groupement phtaloyle.

Une deuxième étape est consacrée à la synthèse des dipeptides de l'aminooxyacétate de méthyle. Cette étape se déroule en deux parties :

- 1- Protection des aminoacides par l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial (Schéma 17).

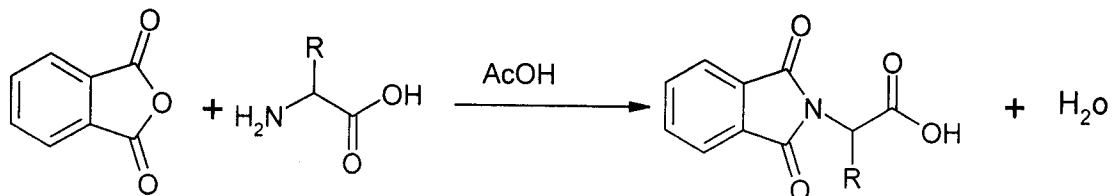


Schéma 17 : Protection des aminoacides

- 2- Synthèse des dipeptides de l'aminooxyacétate de méthyle à partir des aminoacides *N*-protégés et de l'ester précédent. Ces deux réactifs sont couplés entre eux en présence de DCC comme agent de couplage dans DCM (Schéma 18).

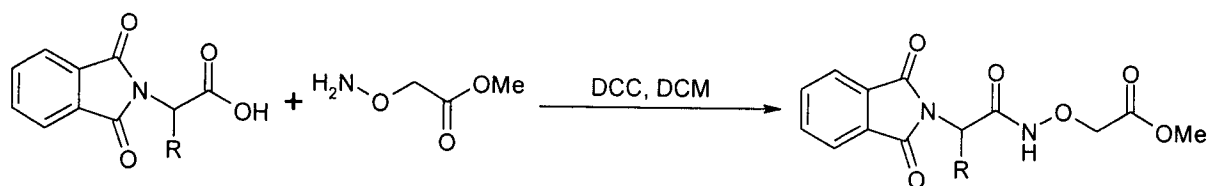


Schéma 18 : réaction de couplage.

Finalement, l'hydrolyse de l'ester méthylique avec LiOH dans un mélange de THF et l'eau (2 :1) en volume conduit au dipeptide aminooxy acétique (Schéma 19).

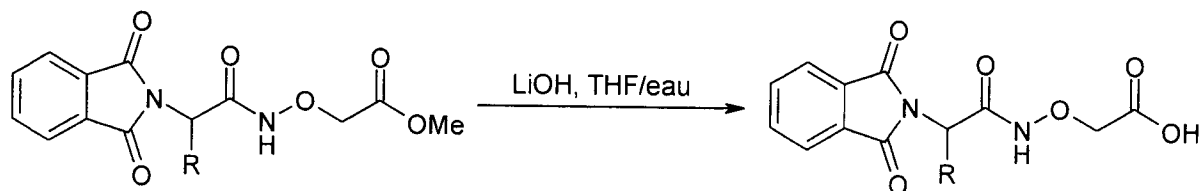


Schéma 19 : réaction d'hydrolyse.

## Références:

1. (a) Ripka, A. S.; Rich, D. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 441, (b) Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699, (c) Liskamp, R. M. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, *1*, (d) Adang, A. E. P.; Hermkens, P. H. H.; Linders, J. T. M.; Ottenheijm, H. C. J.; van Staveren, C. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1994**, *113*, *63*, (e) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bo's, M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Graves, B. J.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Rusiecki, V. K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039, (f) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244; (g) Kahn, M. *Synlett.* **1993**, 821.
2. (a) Johannesson, P.; Lindeberg, G.; Tong, W.; Gogoll, A.; Karle'n, A.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 601, (b) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7463, (c) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5937, (d) Reference 6, (e) Siddiqui, M. A.; Pre'ville, P.; Tarazi, M.; Warder, S. E.; Eby, P.; Gorseth, E.; Puumala, K.; DiMaio, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8807, (f) Slomczynska, U.; Chalmers, D. K.; Cornille, F.; Smythe, M. L.; Beusen, D. D.; Moeller, K. D.; Marshall, G. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1198; (g) Li, W.; Hanau, C. E.; d'Avignon, A.; Moeller, K. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8155.
3. (a) Bachand, B.; DiMaio, J.; Siddiqui, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 913, (b) Boatman, P. D.; Ogbu, C. O.; Eguchi, M.; Kim, H.-O.; Nakanishi, H.; Cao, B.; Shea, J. P.; Kahn, M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1367, (c) Liu, R.; Dong, D. L.-Y.; Sherlock, R.; Nestler, H. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 847, (d) Karanewsky, D. S.; Bai, X.; Linton, S. D.; Krebs, J. F.; Wu, J.; Pham, B.; Tomaselli, K. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2757, (e) Wagner, J.; Kallen, J.; Ehrhardt, C.; Evenou, J.-P.; Wagner, D. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3664 ; (f) Dolle, R. E.; Prasad, C. V. C.; Prouty, C. P.; Salvino, J. M.; Awad, M. A. M.; Schmidt, S. J.; Hoyer, D.; Ross, T. M.; Graybill, T. L.; Speier, G. J.; Uhl, J.; Miller, B. E.; Helaszek, C. T.; Ator, M. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1941.
4. Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699.
5. (a) Stigers, K. D.; Soth, M. J.; Nowick, J. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 714, (b) Kirshenbaum, K.; Zuckermann, R. N.; Dill, K. A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, *9*, 530. (c) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173 et (d) Moran, E. J.; Wilson, T. E.; Cho, C. Y.; Cherry, S. R.; Schultz, P. G. *Biopolymers (Peptide Science)*. **1995**, *37*, 213.

6. (a) Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646-10647; (b) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K.; Spellmeyer, D. C.; Tan, R.; Frankel, A. D.; Santi, D. V.; Cohen, F. E.; Bartlett, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 9367.
7. Zuckermann, R. N.; Martin, E. J.; Spellmeyer, D. C.; Stauber, G. B.; Shoemaker, K. R.; Kerr, J. M.; Figliozzi, G. M.; Goff, D. A.; Siani, M. A.; Simon, R. J.; Banville, S. C.; Brown, E. G.; Wang, L.; Richter, L. S.; Moos, W. H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2678.
8. (a) Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Huang, K.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6778, (b) Wu, C. W.; Sanborn, T. J.; Zuckermann, R. N.; Barron, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2958, (c) Armand, P.; Kirshenbaum, K.; Goldsmith, R. A.; Farr-Jones, S.; Barron, A. E.; Truong, K. T.; Dill, K. A.; Mierke, D. F.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N.; Bradley, E. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 4309; (d) Kirshenbaum, K.; Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T.; Dill, K. A.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 4303.
9. Murphy, J. E.; Uno, T.; Hamer, J. D.; Cohen, F. E.; Dwarki, V.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 1517.
10. (a) Wilson, M. E.; Nowick, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6613; (b) Kruijtzter, J. A. W.; Lefeber, D. J.; Liskamp, R. M. *J. Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5335.
11. Kruijtzter, J. A. W.; Hofmeyer, L. J. F.; Heerma, W.; Versluis, C.; Liskamp, R. M. *J. Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1570.
12. Yuasa, H.; Kamata, Y.; Kurono, S.; Hashimoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2139.
13. Hamper, B. C.; Kolodziej, S. A.; Scates, A. M.; Smith, R. G.; Cortez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 708.
14. Cheguillaume, A.; Lehardy, F.; Bouget, K.; Baudy-Floc'h, M.; Grel, P. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2924.
15. N. Anissa. Elayadi, A. Demieville, E. V. Wancewicz, B.P. Monia, and D. R. Coreya, *Nucleic Acids Res.* **2001 April 15**, *29(8)*, 1683.
16. I. Shin,\* M. R. Lee, J. Lee, M. Jung, W. Lee, and J. Yoon, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7667.
17. (a) Stigers, K. D.; Soth, M. J.; Nowick, J. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 714, (b) Kirshenbaum, K.; Zuckermann, R. N.; Dill, K. A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, *9*, 530,

- (c) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173, (d) Moran, E. J.; Wilson, T. E.; Cho, C. Y.; Cherry, S. R.; Schultz, P. G. *Biopolymers.* **1995**, *37*, 213 et (e) Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699.
- 18.** (a) Cho, C. Y.; Youngquist, R. S.; Paikoff, S. J.; Beresini, M. H.; Hebert, A. R.; Berleau, L. T.; Liu, C. W.; Wemmer, D. E.; Keough, T.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7706, (b) Wang, X.; Huq, I.; Rana, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6444, (c) Paikoff, S. J.; Wilson, T. W.; Cho, C. Y.; Schultz, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5653 et (b) Cho, C. Y.; Moran, E. J.; Cherry, S. R.; Stephans, J. C.; Fodor, S. P. A.; Adams, C. L.; Sundaram, A.; Schultz, P. G. *Science.* **1993**, *261*, 1303.
- 19.** (a) Armand, P.; Kirshenbaum, K.; Goldsmith, R. A.; Farr-Jones, S.; Barron, A. E.; Truong, K. T.; Dill, K. A.; Mierke, D. F.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N.; Bradley, E. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 4309, (b) Murphy, J. E.; Uno, T.; Hamer, J. D.; Cohen, F. E.; Dwarki, V.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 1517, (c) Kirshenbaum, K.; Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T.; Dill, K. A.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 4303, (d) Hamper, B. C.; Kolodziej, S. A.; Scates, A. M.; Smith, R. G.; Cortez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 708, (e) Yuasa, H.; Kamata, Y.; Kurono, S.; Hashimoto, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2139, (f) Kruijtzter, J. A. W.; Lefeber, D. J.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5335, (g) Zuckermann, R. N.; Martin, E. J.; Spellmeyer, D. C.; Stauber, G. B.; Shoemaker, K. R.; Kerr, J. M.; Figliozzi, G. M.; Goff, D. A.; Siani, M. A.; Simon, R. J.; Banville, S. C.; Brown, E. G.; Wang, L.; Richter, L. S.; Moos, W. H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2678 et (h) Zuckermann, R.N.; Kerr, J. M.; Kent, S. B. H.; Moos, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646, (i) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K.; Spellmeyer, D. C.; Tan, R.; Frankel, A. D.; Santi, D. V.; Cohen, F. E.; Bartlett, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 9367.
- 20.** (a) Tamilarasu, N.; Huq, I.; Rana, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1597, (b) Guichard, G.; Semetey, V.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Briand, J.-P.; Rodriguez, M. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 8702, (c) Burgess, K.; Ibarzo, J.; Linthicum, D. S.; Russell, D. H.; Shin, H.; Shitangkoon, A.; Totani, R.; Zhang, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1556, (d) Kim, J.-M.; Bi, Y.; Paikoff, S. J.; Schultz, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5305, (e) Smith, J.; Liras, J.L.; Schneider, S. E.; Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8811, (f) Burgess, K.; Linthicum, D. S.; Shin, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 907.

21. (a) Gennari, C.; Salom, B.; Potenza, D.; Longari, C.; Fioravanzo, E.; Carugo, O.; Sardone, N. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 644, (b) Moree, W. J.; van der Marel, G. A.; Liskamp, R. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5157 et (c) Gennari, C.; Nestler, H. P.; Salom, B.; Still, W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1763-1765.
22. (a) Smith, A. B., III; Benowitz, A. B.; Guzman, M. C.; Sprengeler, P. A.; Hirshmann, R.; Schweiger, E. J.; Bolin, D. R.; Nagy, Z.; Campbell, R. M.; Cox, D. C.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12704 et (b) Smith, A. B., III; Hirschmann, R.; Pasternak, A.; Yao, W.; Sprengeler, P. A.; Holloway, M. K.; Kuo, L. C.; Chen, Z.; Darke, P. L.; Schleif, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2440.
23. Chung Y. J.; Huck, B. R.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Krauthauser, S.; Powell, D. R. Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3995.
24. (a) Crisma, M.; Formaggio, F.; Toniolo, C.; Yoshikawa, T.; Wakamiya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3272 et (b) Jain, R. M.; Rajashankar, K. R.; Ramakumar, S.; Chauhan, V. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3211.
25. For additional pseudopeptides; vinylogous polypeptides: Hagihara, M.; Anthony, N. J.; Stout, T. J.; Clardy, J.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6568. Hydrazinopeptides: (a) Cheguillaume, A.; Lehardy, F.; Bouget, K.; Baudy-Floc'h, M.; Grel, P. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2924 et (b) Barre', C.; Grel, P. L.; Robert, A.; Baudy-Floc'h, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 607. Azatides: Han, H.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2539. Ethoxyformacetal oligomers: Hall, D. G.; Schultz, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7825.
26. (a) Yang, D.; Ng, F.-F.; Li, Z.-J.; Wu, Y.-D.; Chan, K. W. K.; Wang, D.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9794 et (b) Yang, D.; Qu, J.; Ng, F.-F.; Wang, X.-C.; Cheung, K.-K.; Wang, D.-P.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 589.
27. Wu, Y.-D.; Wang, D.-P.; Chan, K. W. K.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11189.
28. (a) Matsunga, A.; Muraakami, K.; Nohira, H.; Ohashi, M.; Yamamoto, I. *Chirality*. **1993**, *5*, 41, (b) Iwagami, H.; Nakazawa, M.; Yatagai, M.; Hijjiya, T.; Honda, Y.; Naora, H.; Ohnuki, T.; Yukawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3073 et (c) Tanaka, K.; Katsurada, M.; Ohno, F.; Shiga, Y.; Oda, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 432.
29. Ace, K. W.; Hussain, N.; Lathbury, D. C.; Morgan, D. O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8141.
30. Iwagami, H.; Yatagai, M.; Nakazawa, M.; Orita, H.; Honda, Y.; Ohnuki, T.; Yukawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 175.

31. (a) Li, W.-R.; Ewing, W. R.; Harris, B. D.; Joullie', M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7659, (b) Urban, F. J.; Moore, B. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 431 and (c) Miyazawa, T.; Akita, E.; Ito, T. *Agr. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 1651.
32. I. Lang; N. Donzé; P. Garrouste; P. Dumy and M. Mutter, *Journal of Peptide Science.* **1998**, *4*, 72-80.
33. M. Schnölze; P. Alewood; A. Jones; D. Kent, *S. B. H. Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *40*, 180-193.
34. I. Shin, and K. Park, *Organic Letters.* **2002**, *4*, 869.
35. (a) Yang, D.; Ng, F.-F.; Li, Z.-J.; Wu, Y.-D.; Chan, K. W. K.; Wang, D.-P. *J. Am Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9794, (b) Yang, D.; Qu, J.; Ng, F.-F.; Wang, X.-C.; Cheung, K.-K.; Wang, D.-P.; Wu, Y.-D. *J. Am Chem. Soc.* **1999**, *121*, 589, (c) Wu, Y.-D.; Wang, D.-P.; Chan, K. W. K.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11189 et (d) Peter, C.; Daura, X.; van Gunsteren W. F, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7461.

## Chapitre I

1- Protections des aminoacides

2- Synthèse de l'aminooxyacétate de méthyle



## CHAPITRE 1

## I- PROTECTION DES AMINOACIDES

## 1-Introduction :

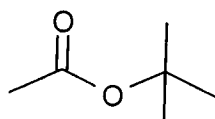
Pour effectuer des transformations chimiques satisfaisantes avec des amino acides, il faudrait bloquer une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule de l'acide (les groupes amines (NH<sub>2</sub>), hydroxy (OH), thiol (SH) ou carboxyliques (COOH)).

Chaque groupement protecteur présente une spécificité de stabilité, de fixation et d'élimination en fonction des conditions opératoires. Ainsi, le groupe acide carboxylique peut être protégé par une simple estérification pour donner l'ester correspondant <sup>(1)</sup>.

Le groupe amino doit être protégé par un groupe qui est stable vis-à-vis de la plupart des manipulations chimiques et qui peut être facilement éliminé dans des conditions douces.

Les groupements protecteurs couramment utilisés en synthèse peptidique sont les suivants :

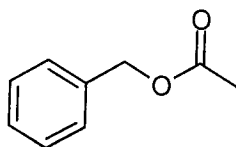
**-groupement t-butoxycarbonyle (Boc) (Schéma 1).**



Boc

Schéma 1

**-groupement benzyloxycarbonyle (Cbz) (Schéma 2).**



Cbz

Schéma 2

-groupe phthaloyl (Schéma 3).

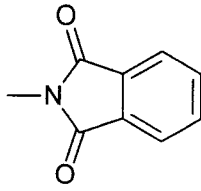


Schéma 3

-groupe p-toluènesulfonyl (Tos) (Tosyl) (Schéma 4).

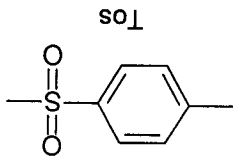


Schéma 4

Le chlorure d'acide d'un acide N-protégé se transforme souvent par une réaction parasite en une oxazolidinone lorsqu'on le soumet à des transformations qui se déroulent en milieu basique.

En outre, le même chlorure d'acide peut être le siège d'une prototropie qui est à l'origine d'une racémisation de l'acide. Cette dernière se produit à cause de l'acidité du proton en alpha du groupe acyle (Schéma 5) (2).

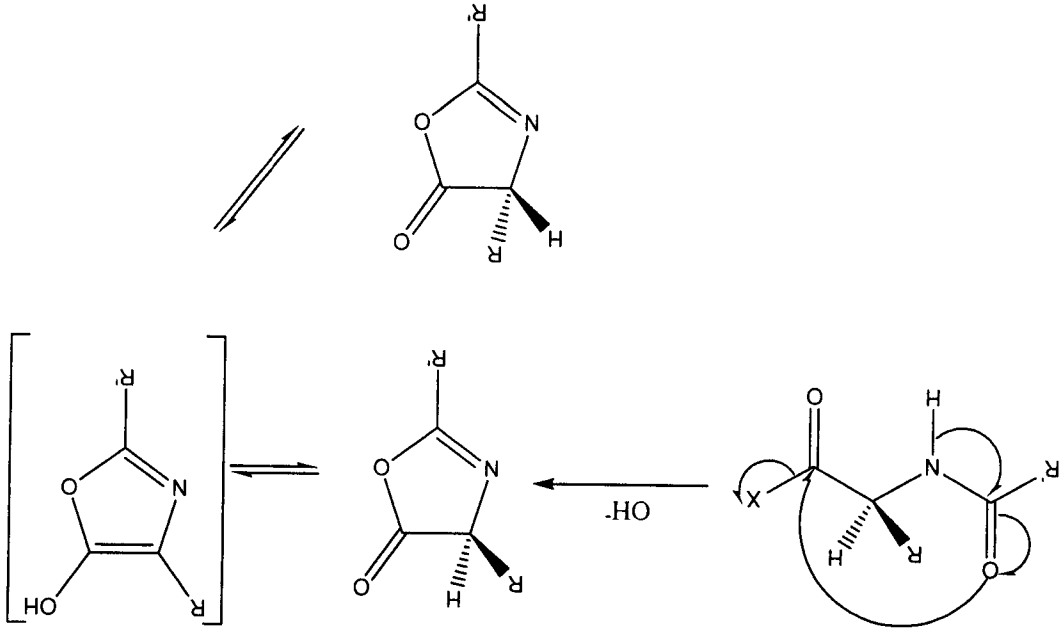


Schéma 5 : Synthèse parasite de l'oxazolidinone.

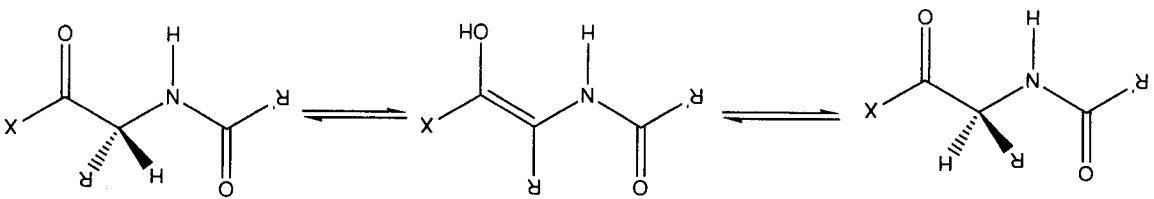


Schéma 5 : Racémisation (Suite).

## 2-Protection de la fonction amine

*a-* Par le groupe *t*-butoxycarbonyle (Boc) :

Le groupe *t*-butoxycarbonyle (Boc) compte parmi les groupements protecteurs qui ont été utilisés par Carpino<sup>(3)</sup> pour protéger la fonction amine. La première utilisation de ce groupement pour la protection des aminoacides au cours d'une synthèse peptidique, est réalisée par McKay et Albertson<sup>(4)</sup> et Anderson et McCreigo<sup>(5)</sup>.

Le Boc est obtenu par action de l'acide aminé sur le dicarbonate de tertio butyle (Schéma 6).

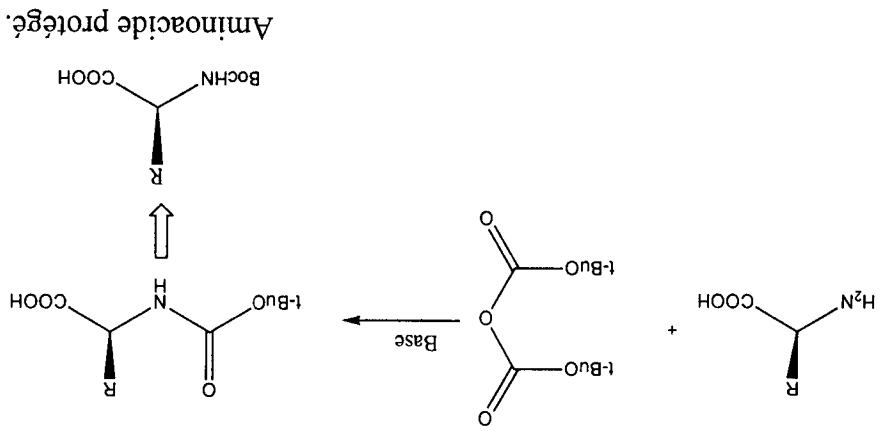


Schéma 6

Le groupe protecteur Boc résiste à l'hydrogénation catalytique, au sodium dans l'ammoniac liquide, ainsi qu'aux bases diluées et à l'hydratine<sup>(6)</sup>, mais il peut être facilement éliminé par un traitement acide dans des conditions douces (25°C) qui n'affectent ni les liaisons peptidiques, ni la fonction ester<sup>(7)</sup>.

L'acide provoque le départ du cation t-butyle<sup>(8,9)</sup> qui se transforme en gaz isobutène par élimination du proton H<sup>+</sup> (Schéma 7).

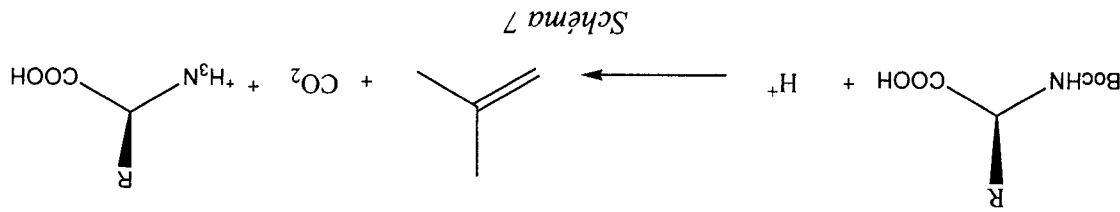
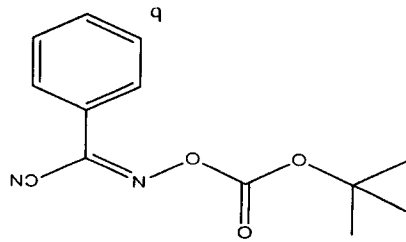
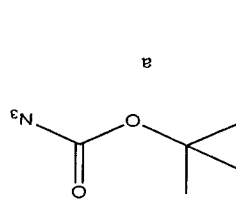


Table (1) : conditions de déprotection de Boc par les acides.

Conditions	Référence
HCl dans acétate d'éthyle	10
HCl IN dans l'acide acétique	11
L'acide trifluoroacétique (TFA)	12
50% TFA dans CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	13, 14
acide formique	15
BF <sub>3</sub> etherate dans l'acide acétique	16
CF <sub>3</sub> -SO <sub>3</sub> H	17
HF liquide	18

Deux autres réactifs peuvent être utilisés pour introduire le groupe Boc sur une fonction amino, il s'agit du t-butylazidoformiate (Boc-azide)<sup>(19, 20)</sup> et du t-(butoxycarbonyloxyimino)-2-phényl acétonitrile (Boc-ON)<sup>(21,22)</sup> (Schéma 8).



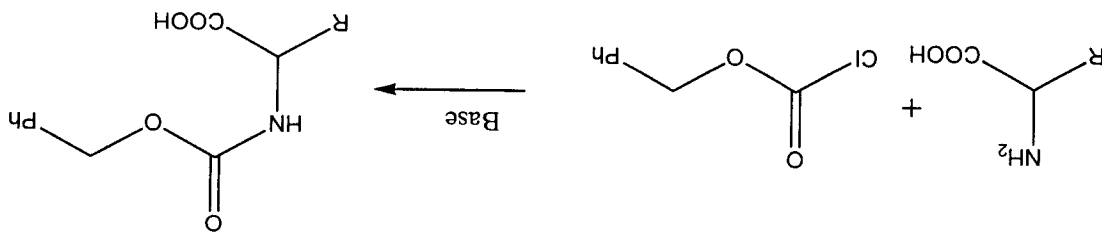
Schema 8: (a) Boc-azide; (b) Boc-ON.

b- groupement benzyloxycarbonyle (Cbz) :

Le groupe Cbz est le groupe protecteur le plus utilisé pour la fonction amine. De plus, il est un très bon groupe partant, dont l'élimination est très aisée. Le groupe Cbz est relativement stable dans des conditions acides, et peut être éliminé par plusieurs méthodes comme signalées dans le tableau (2).

Il est obtenu par l'action de l'acide sur le chlorure de benzyloxycarbonyle.

(Schema 9).



Schema 9

Tableau (2) : conditions de déprotection de groupe Cbz.

Conditions	Référence
Hydrogénation catalytique	23
Réaction avec sodium dans l'ammoniac liquide	24
HCl anhydre dans l'éthanol ou CH <sub>3</sub> Cl	25,26
Iodure de phosphonium dans l'acide acétique	27, 28,29
HCl, HBr et HI dans l'acide acétique	30,31, 32
L'acide trifluoroacétique chaud	

Mécanisme réactionnel de la déprotection de groupe Cbz (Schéma 10).

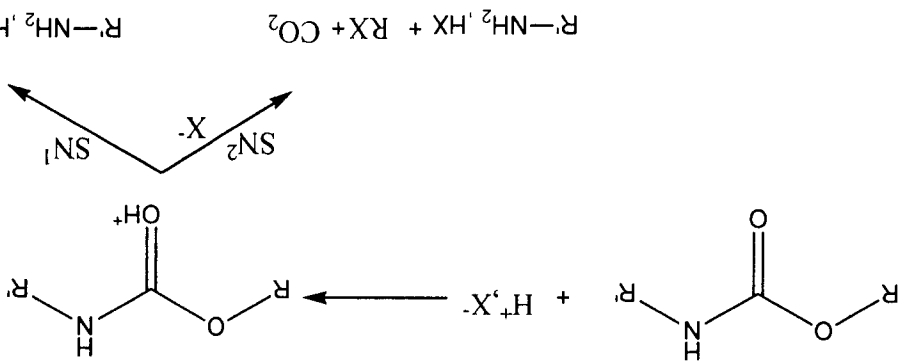


Schéma 10

c- par le groupement phthaloyle :

Les acides phthaliques sont connus depuis plusieurs années, mais ils n'ont été utilisés pour la première fois dans la synthèse peptidique par Kidd et King qu'en 1948<sup>(33)</sup>.

Pour introduire le groupe phthaloyle il existe plusieurs procédés et parmi les plus utilisés, nous pouvons citer :

1- Avec le N-éthoxycarbonylphthalimide (proposé par Nefkens<sup>(34)</sup>) en présence de bicarbonate de sodium avec l'aminoacide pour obtenir le dérivé phthaloyle correspondant avec un rendement élevé. (Schéma 11).

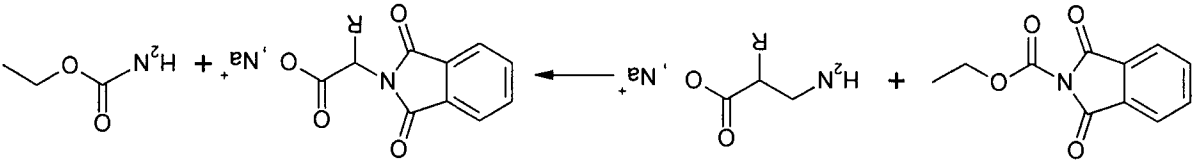
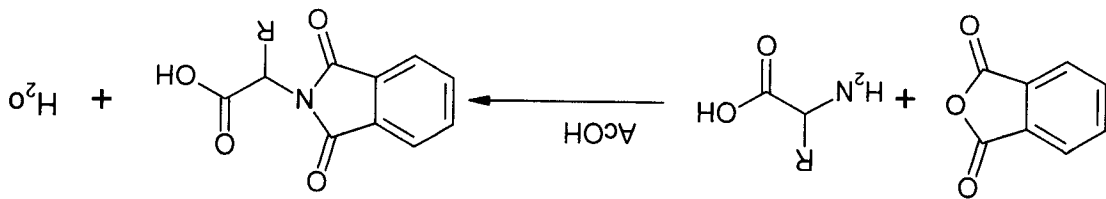


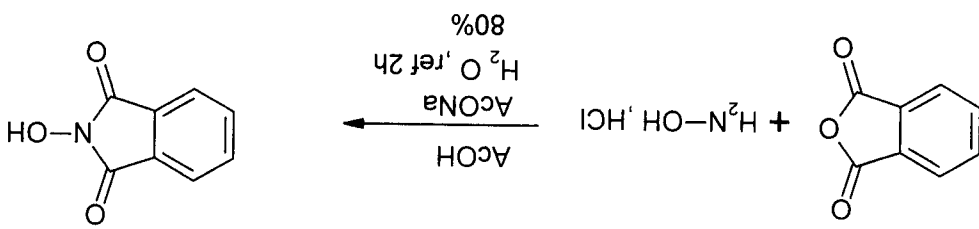
Schéma 11

2- par l'anhydride phthalique :

a- on fait réagir l'anhydride phthalique avec l'aminoacide dans l'acide acétique (reflux deux heures) (Schéma 12).

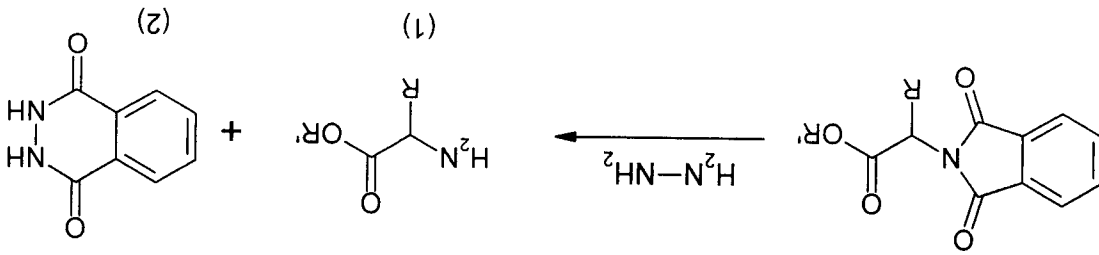


b- (Schema 13) <sup>(35)</sup>.



Le groupe phthaloyle peut être éliminé par hydrazinolyse <sup>(36)</sup>. Par addition de l'hydrazine <sup>(37, 38, 39)</sup>, phénylhydrazine <sup>(40)</sup> et hydroxylamine <sup>(41)</sup>, mais les résultats ne sont pas toujours acceptables. La possibilité de saponification de l'ester phthaloylpeptide par un traitement de base diluée <sup>(42)</sup> est probablement limitée pour certains composés, parce que le groupe phthaloylamino peut être facilement éliminé par la base <sup>(43)</sup> et l'acide phthalimidique correspondant résultant ne peut pas être déprotégé par une hydrazinolyse.

Le groupement phthaloylamino peut résister aux des acides dans le cas d'hydrolyse de l'ester phthaloyle des peptides avec l'acide chlorhydrique dans l'acétone <sup>(44)</sup> et l'acide bromhydrique dans l'acide acétique <sup>(45, 46)</sup> (Schema 14).



### 3- Protection de la fonction acide

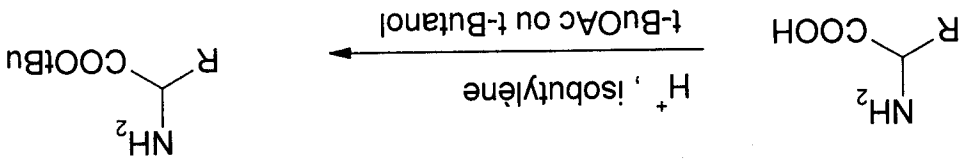
Protection des acides sous forme d'ester. Plusieurs types d'ester peuvent être envisagés, mais les plus utilisés sont :

**a- L'ester benzyle** : qui peut être facilement décomposé par hydrogénation catalytique, régénérant l'acide accompagné de toluène<sup>(7)</sup> (Schéma 15).

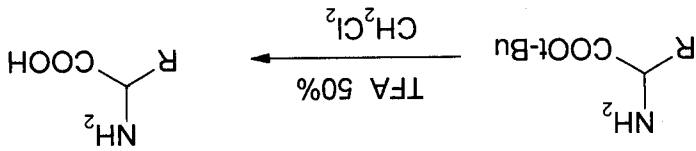


**b- L'ester tertio butylique** : c'est l'un des esters les plus utilisés dans la chimie des aminoacides et des peptides dans la mesure où il peut être facilement éliminé par l'acide trifluoroacétique (TFA) (Schéma 16).

#### Protection :



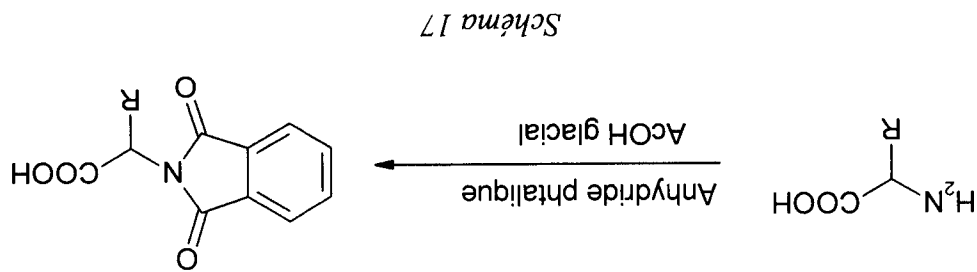
#### Déprotection :





4- Protections effectuées :

Notre objectif est de protéger la fonction amino des aminoacides et celle de l'hydroxylamine. Cela nous permet de travailler sur la fonction acide. Dans notre laboratoire, la protection de la fonction amino des aminoacides s'effectue avec l'anhydride phthalique<sup>(48)</sup> (Schéma 17).



La condensation de l'acide acétique avec l'anhydride phthalique dans l'acide acétique sous un reflux de deux heures fournit un phthalimidoacide qui est ensuite recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1:4).

Les différents aminoacides protégés présentent les propriétés physiques suivantes (Tableau 3).

Tableau (3) : les aminoacides protégés.

Aminoacides	Structure	Rendement %	Température de fusion (°C)
Glycine	$\text{Ft}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ (2)	81	196
Hydroxylamine	$\text{Ft}-\text{OH}$ (1)	60	230-231

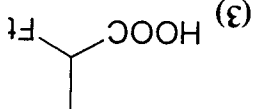
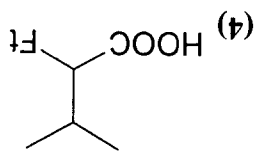
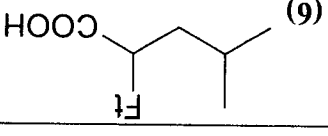
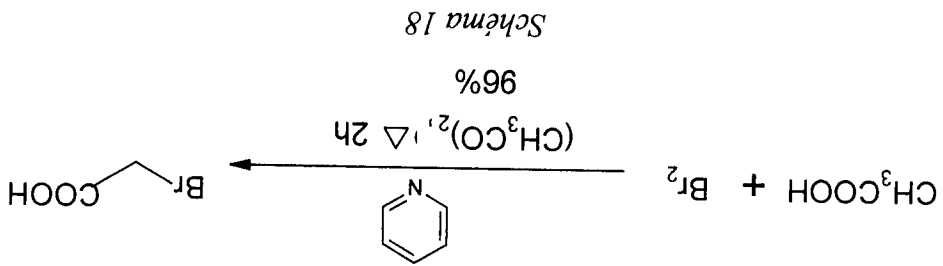
DL- Alanine	(3)		78	149-150
DL- valine	(4)		73	88
Acide 6-Amino caproïque	(5)	$Ft(CH_2)_5COOH$	87	108
L- Leucine	(6)		68	292

Tableau 3 (suite)

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence du groupe phthalimido dans tous les échantillons : on observe deux bandes caractéristiques entre 1750-1790  $cm^{-1}$  correspondant au  $C=O$  du phthalimido. Et pour (-OH) de l'hydroxyphthalimide on observe une bande caractéristique vers 2600-3400  $cm^{-1}$  et 1789-1760  $cm^{-1}$  de ( $C=O$ ) du phthalimido.

En ce qui concerne la fonction acide, nous nous sommes intéressés à la bloquer dans l'acide bromoacétique afin de pouvoir condenser ce dernier avec l'hydroxyphthalimide par une réaction de transfert de phase.

Dans cette partie de notre travail, nous avons procédé à la préparation de l'acide bromoacétique à partir de l'acide acétique glacial et du brome en présence de l'anhydride acétique et de la pyridine comme base, le tout étant porté à reflux pendant deux heures ou plus. On obtient ainsi l'acide bromoacétique (7) avec un rendement de 96%, après distillation sous pression réduite (140-145° C/30 mmHg). Fusion 50° C. (Schéma 18).



Comme on a fait la bromation de l'acétate de t-butyle avec (1.1 eq) de brome dans tétrachlorure de méthane (CCl<sub>4</sub>), en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur, sous un reflux de 2 heures ou plus. On obtient le bromoacétate de t-butyle avec un rendement de 69% (Schéma 19).

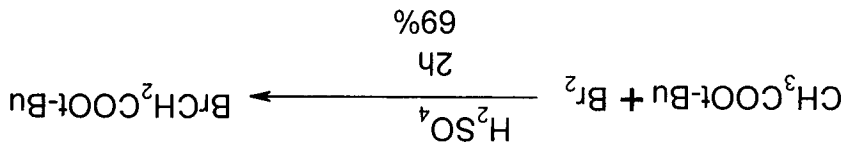


Schéma 19: bromation de l'acétate de t-butyle.

Ensuite, nous avons procédé à la synthèse du bromoacétate de méthyle. La méthode habituelle d'estérification au laboratoire consiste à chauffer à reflux un mélange d'acide bromoacétique et l'alcool méthylique en excès, en présence de l'acide sulfurique : dans ces conditions, le rendement est satisfaisant (77%).

Le chauffage à reflux du mélange réactionnel en solution dans le benzène ou le toluène conduit, après les extractions, lavages habituels et évaporation des solvants (benzène, DCM, méthanol) suivis d'une distillation, au bromoacétate de méthyle correspondant (139-140° C) (Schéma 20).

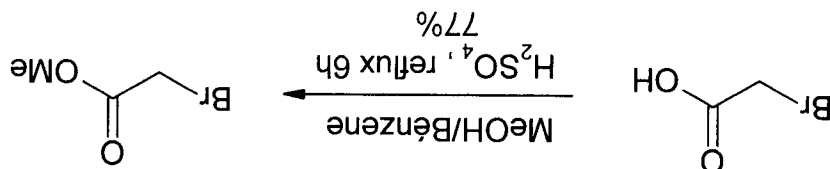


Schéma 20

Avant l'estérification de l'acide bromoacétique, on a préparé l'acétate de t-butyle et le bromoacétate de t-butyle (protection d'acide sous forme d'ester t-butyle).

Préparation de l'acétate de t-butyle :

L'estérification des alcools tertiaires avec les acides carboxyliques est une réaction difficile et qui donne généralement des rendements faibles (5-10%). Pour cela nous avons

effectuée cette synthèse à partir de l'anhydride acétique, en présence de chlorure de zinc ( $ZnCl_2$ ), sous un reflux de 2 heures. On obtient l'acétate de t-butyle avec un rendement de 61%. La purification de cet ester ce fait par distillation sous pression normale à 88-89°C (Schéma 21).

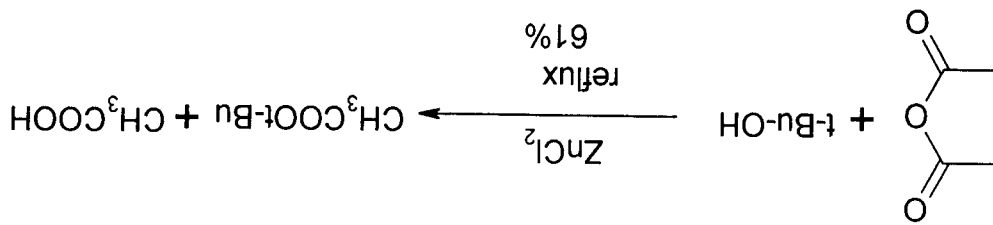


Schéma 21: estérification avec l'anhydride acétique.

Préparation de le bromoacétate de t-butyle :

Cette synthèse est faite à partir de l'isobutène qui est préparé à partir de l'alcool t-butylque par un traitement avec l'acide phosphorique ( $H_3PO_4$ ). On fait réagir l'acide bromoacétique sur l'isobutène dans l'éther, sous agitation de 2 heures. On obtient le bromoacétate de t-butyle avec un rendement faible (> 10%) (Schéma 22), sans doute à cause du manque d'équipement d'agitation adéquat.

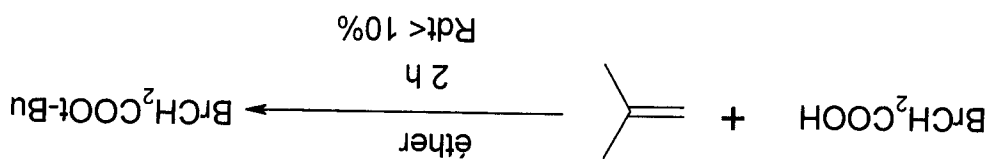


Schéma 22: estérification avec l'isobutène.

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence de la fonction ester: on observe une caractéristique vers  $1742\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $\text{C}=\text{O}$  de carbonyle et une bande vers  $1285\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ .

## II-2- SYNTHESE DE L'AMINOXYACETATE DE METHYLE

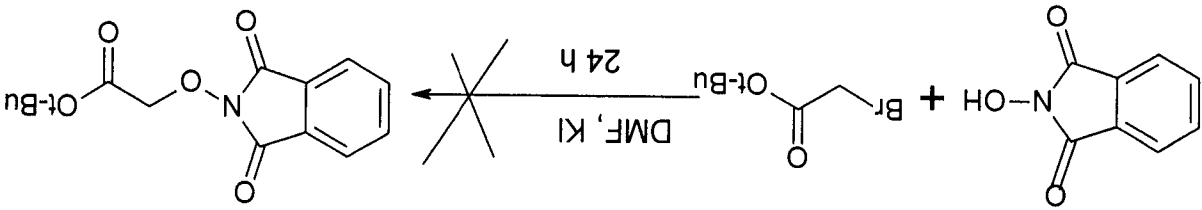
Pour la premier fois on a pensé à synthétiser l'aminooxyacétate de t-butyle, pour cela, nous avons procédé à la synthèse du N-phthalimidoxyacétate de t-butyle à partir de N-hydroxyphthalimide et du bromoacétate de t-butyle, mais cette synthèse n'a pas marche. Cela nous a poussé à remplacer l'ester t-butyle par l'ester méthyle.

L'aminooxyacétate de méthyle est le composé intermédiaire qu'on a synthétisé, et pour cela, on a synthétisé d'abord le N-phthalimidoxy acétate de méthyle à partir du N-hydroxyphthalimide et du bromoacétate de méthyle; puis on a éliminé le groupement phthalyle en présence d'hydrate d'hydrazine (98%) pour obtenir l'aminooxyester correspondant.

## I- Synthèse du N-phthalimidoxyacétate de t-butyle :

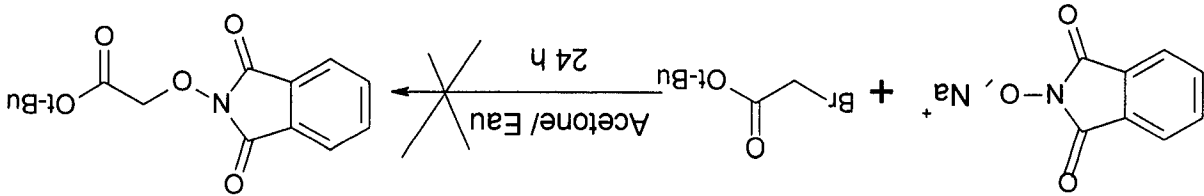
Pour effectuer cette synthèse nous avons travail avec deux méthodes mais les deux ne donne pas des bons résultats.

1- On a fait la synthèse de N-phthalimidoxyacétate de t-butyle à partir de N-hydroxyphthalimide et le bromoacétate de t-butyle dans DMF en présence de iodure de potassium (KI), sous agitation forte pendons 48 heures (Schema 23).



Schema 23: réaction O-alkylation dans DMF.

2- à partir de N-oxyanion de phthaloyle qui est préparé à partir de N-hydroxyphthalimide avec l'éthanoate sodium (réaction acido-basique). On a fait réagir le N-phthalimidohydroxyde sodium sur le bromoacétate de t-butyle dans un mélange acétone/ eau (1 : 4), sous agitation de 24 heures (Schema 24).



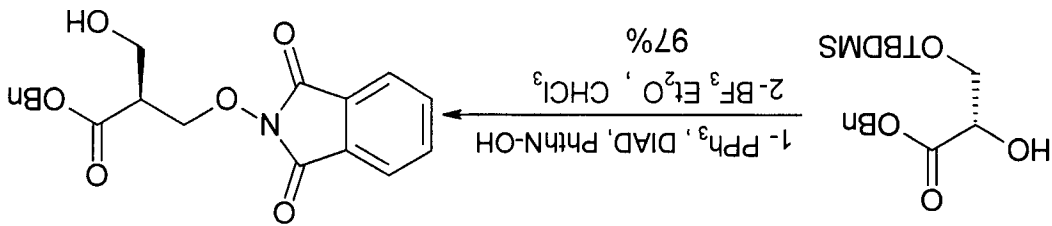
Schema 24: O-alkylation dans l'acétone/ eau.

## 2- Synthèse de N-Phthalimidooxyacétate de méthyle :

### a- Introduction

Le N-phthalimidooxy acétate de méthyle est obtenu, généralement, par une réaction de substitution de l'halogène par R-O<sup>-</sup>. Dans la littérature, il y a de nombreux exemples de substitution de l'halogène par l'ion R-O<sup>-</sup>. Parmi les méthodes communément employées, on trouve notamment :

\* - la réaction de Mitsunobu avec PPh<sub>3</sub> (3.4eq), DIAD (3.4eq) et PhthN-OH (2.5eq) pour (1eq) d'halogène<sup>(47)</sup> (Schema 25).



Schema 25

\* - la catalyse par transfert de phase (système biphasique (liq-liq)).

### 1- Définition de la réaction transfert de phase :

La catalyse par transfert de phase concerne les réactions ayant lieu entre un sel dissous dans l'eau où se trouvent à l'état solide et une substance dissoute dans un solvant organique (non miscible à l'eau), en présence d'un catalyseur qui autorise et accélère la réaction entre les espèces.

Le rôle du catalyseur est de transférer l'anion que l'on veut faire réagir, dans la phase organique où se trouve le substrat que l'on veut transformer (Schéma 26).

La plupart du temps, les catalyseurs les plus employés sont des sels « oniums » ou des agents complexant de cation alcalins, par exemple, l'hydrogènesulfate de tétrabutylammonium ( $\text{Bu}_4\text{N}^+$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ) (HSTBA), l'iodure de tétrabutylammonium ( $\text{Bu}_4\text{N}^+$ , I $^-$ ) (TTBA), le chlorure de benzyle de tributylammonium ( $\text{Ph-CH}_2$  ( $\text{Bu}_3\text{N}^+$ , Cl $^-$ ), la dicyclohexanocouronne [18,6], ainsi que la dibenzo couronne [18,6].

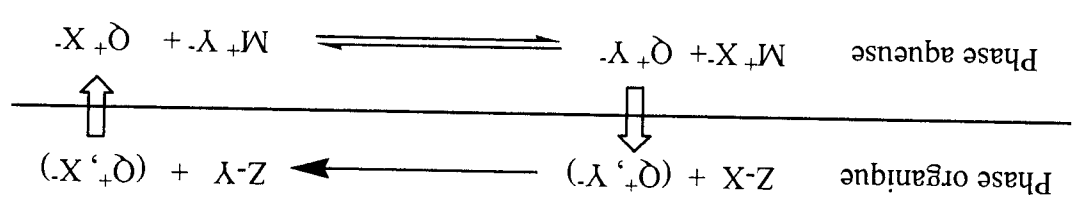


Schéma 26:  $\text{Q}^+$  : cation ammonium quaternaire;  $\text{M}^+\text{Y}^-$  : nucléophile inorganique soluble dans l'eau;  $\text{Z-X}$  : substrat organique;  $\text{Z-Y}$  : produit de la réaction;  $\text{Q}^+\text{Y}^-$  : la paire ammonium quaternaire- nucléophile;  $\text{Q}^+\text{X}^-$  : la paire ammonium quaternaire- groupe libérale.

2- Réaction de substitution :

Les réactions catalysées par transfert de phase sont largement utilisées pour les réactions de substitutions simples. En effet, ces réactions se déroulent mieux que les réactions homogènes même en présence de solvants dipolaires. L'obtention de produits purs ne présente généralement pas de difficulté et il est facile de transposer la réaction à une échelle plus importante.

Dans les réactions de  $\text{S}_{\text{N}}2$ , l'ordre de substitution des groupements partant est généralement le suivant :  $\text{ROSO}_2 > \text{R-Br} > \text{R-Cl}$ .

En systèmes biphasiques (Liq-Liq ou Sol-Liq), les anions peuvent être utilisés comme réactifs à transférer en phase organique, à tel point que les ions comme les halogénures, les cyanures, les alcoolates, les carboxylates, les thiocyanates et les azotures peuvent être utilisés pour effectuer des substitutions. Ils sont en effet facilement extraits en phase organique par des catalyseurs du type ammonium, phosphonium et couronne ; ces ions extraits possèdent généralement de bonnes propriétés nucléophiles dans les conditions envisagées.

3- Alkylation de R-O :

La réaction la plus étudiée est bien sûr la conversion des alcools en éthers oxydes par les dérivés halogénés en présence de bases et elle fait intervenir, comme intermédiaires, les alcooxalates correspondants (Schéma 27).

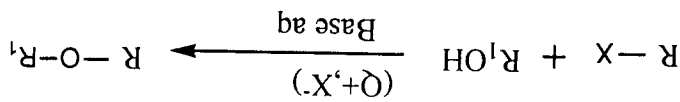


Schéma 27: (Q<sup>+</sup>, X<sup>-</sup>) : Catalyseur de transfert phase

\* - Les rendements seront plus élevés si l'on choisit R<sub>1</sub> « lourd » et R « léger » (Schéma 28) (48).

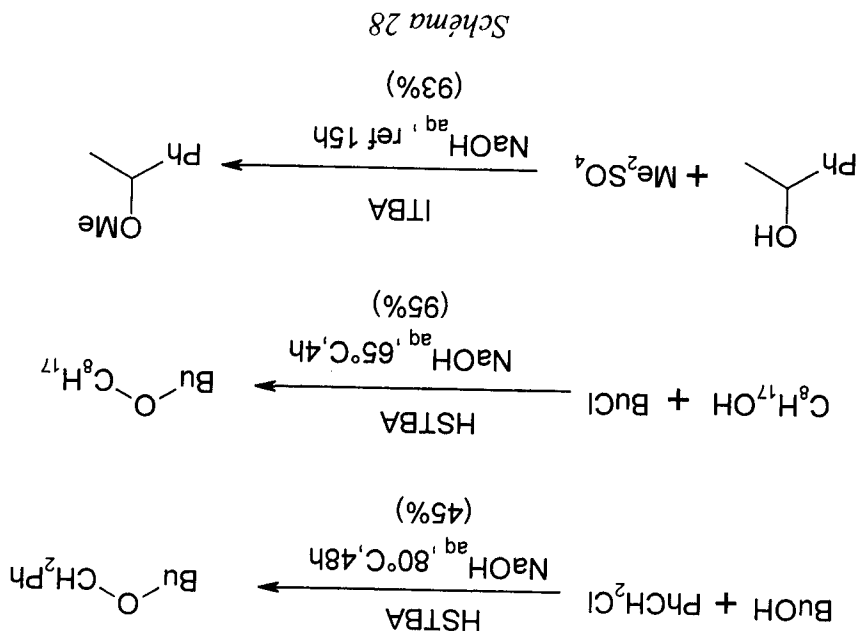


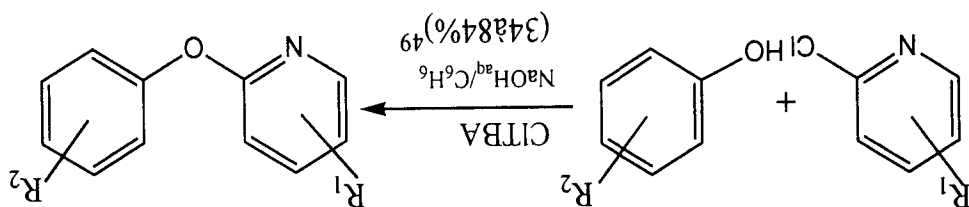
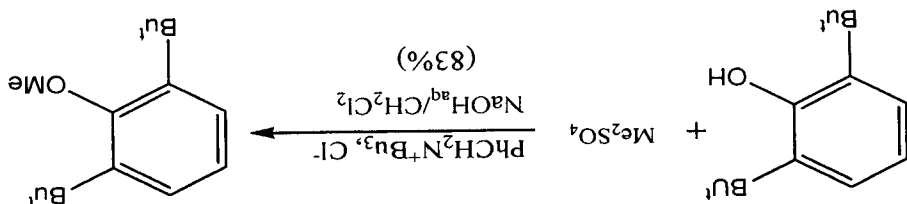
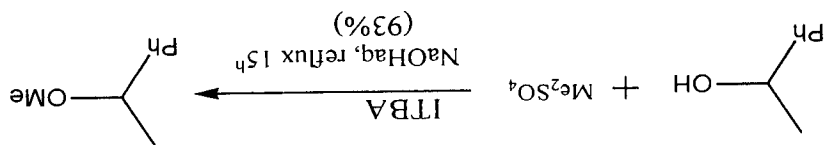
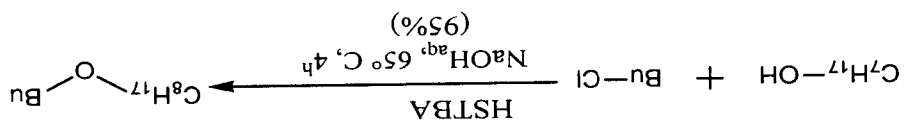
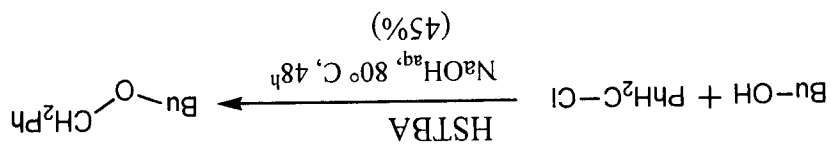
Schéma 28

\* - Généralement, on utilise comme base la soude à 50% (dans un rapport (soude/alcool = 5)). Un excès de dérivé halogéné (qui pourra être utilisé comme solvant) ainsi que 3 à 5 moles % de HSTBA à des températures allant de 25 à 70 ° C.

\* - Les alcools primaires réagissent bien sûr plus rapidement que les secondaires.

\* - Quelques exemples de réactions transfert de phase (Schéma 29).

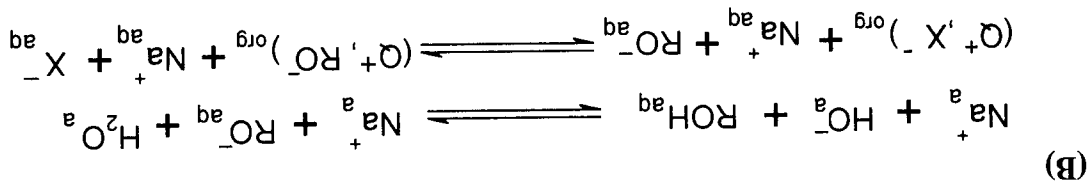
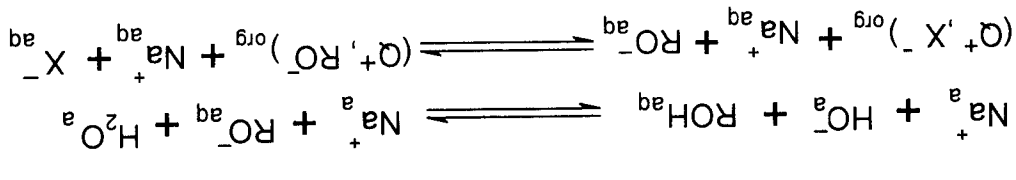




R<sub>1</sub>: =H, 3-Cl, 3,0u5-NO<sub>2</sub>  
 R<sub>2</sub>: =H, 4-Cl, 4-Et, 4-MeO, 2,3ou3,4-Me<sub>2</sub>

Schéma 29.

4- Mécanisme des réactions (O-Alkylation) catalysées par transfert de phase (Schéma 30).



Formation irréversible d'éther oxyde.

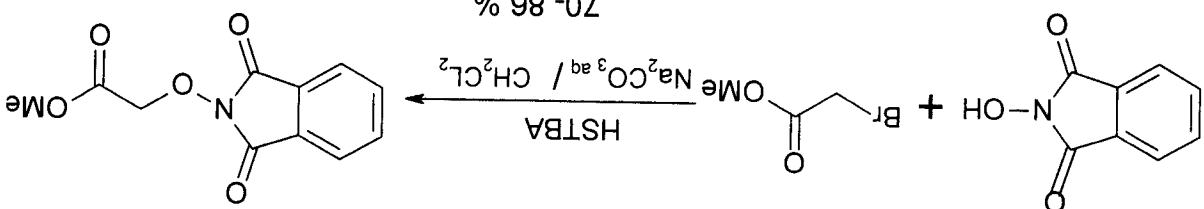
Schéma 31.

Le catalyseur est régénéré :

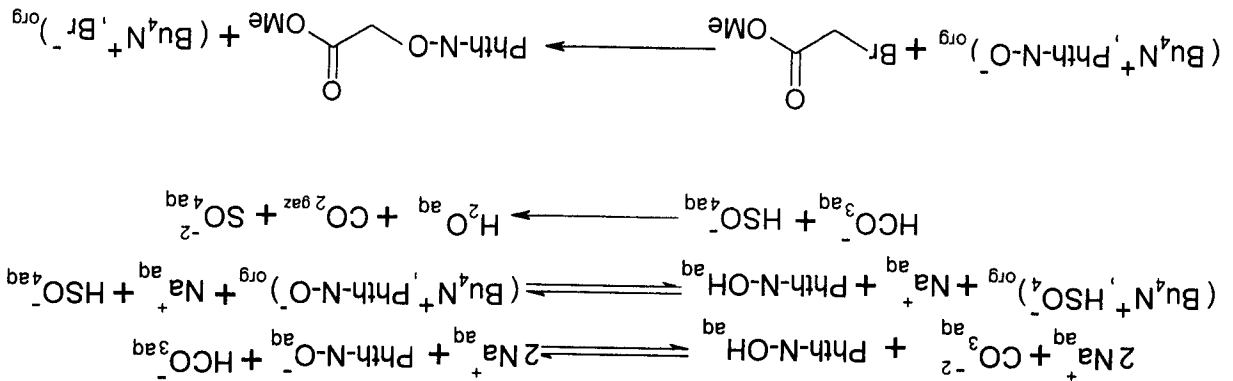
À la fin de la réaction, l'ion ammonium  $Q^+$  retourne dans la phase aqueuse où le

**b- Synthèse du N-phthalimidoxyacétate de méthyle :**

On a synthétisé le N-phthalimidoxy acétate de méthyle par une réaction transfert de phase selon le schéma décrit plus haut (Schéma 31).



Mécanisme proposé pour cette substitution voir Schéma 32.



À la fin, on obtient le N-phthalimidoxyacétate de méthyle (8) avec un rendement correct (70-86%),  $PF=120-125^\circ C$ ,  $RF=0.57$  (DCM/acétate de méthyle (9/1)). Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence du groupe phthalimido dans tous les échantillons : on observe deux bandes caractéristiques entre  $1750-1790\text{ cm}^{-1}$  correspondant au  $C=O$  du phthalimido et pour l'ester une bande vers  $1234\text{ cm}^{-1}$ .  $RMN\text{-}^1H$  (ppm, J (Hz)) : 3.72 (s, 3H, OMe), 4.74 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.72 (m, 4H, Phthalimido).

## c-élimination du groupement phthaloyle

La conversion du groupe protecteur phthaloyle en une fonction amine se fait selon plusieurs procédés, mais le plus utilisé est celui que nous décrivons ci-dessous. Nous avons fait réagir le N-phthalimidooxy acétate de méthyle avec l'hydrate d'hydrazine (2eq) dissous dans un mélange de DCM et méthanol (1 : 1) à température ambiante pendant (18h). Au cours de la réaction, un solide se forme (la tétra hydrophthalazine-1,4-dione)) (Schéma 33).

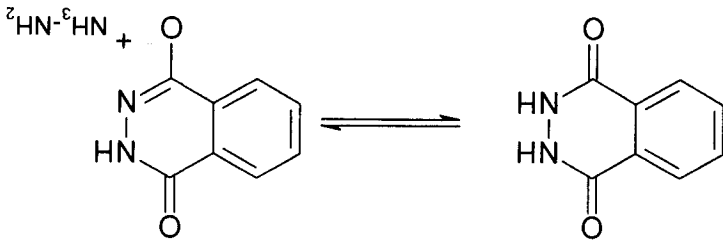


Schéma 33.

A la fin, nous avons éliminé le solide par filtration, évaporé le mélange sous pression réduite, et le résidu est repris dans l'eau, alcalinisée à pH = 11 et extrait dans le DCM. On obtient l'ester aminooxy acétique de méthyle (9) sous forme d'une huile (72%) qui a tendance à solidifier (Schéma 34).

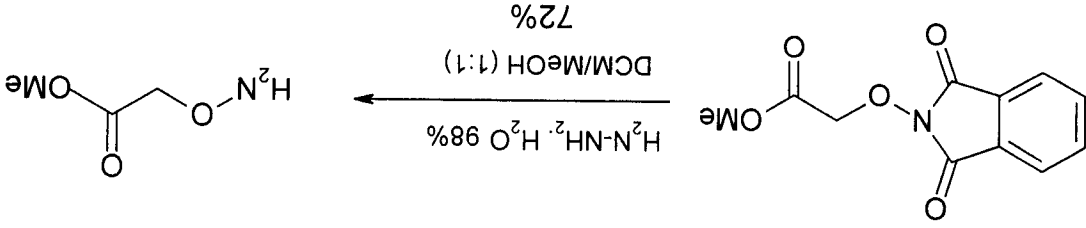


Schéma 34.

Le spectre RMN-<sup>1</sup>H dans CDCl<sub>3</sub> confirme la déprotection du groupe amino de N-phthalimidooxyacétate de méthyle par l'hydrate d'hydrazine.  
 RMN-<sup>1</sup>H (ppm, J (Hz)): 1.65 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.3 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

D'autre part, nous avons fait l'hydrolyse du N-phthalimidooxy acétate de méthyle avec l'hydroxyde de lithium (1N) (1,024eq) dans un mélange de THF et d'eau (2:1) à température ambiante pendant 4heures, à la fin, on ajoute l'acétate d'éthyle et on sépare les deux phases, on acidifie la phase aqueuse à pH = 2 et on extrait avec l'acétate d'éthyle.

On obtient l'acide N-phthalimidooxy acétique (**10**) (64%), Pf =153 ° C, Rf= 0.40 dans chloroforme/MeOH (10 :1) (Schéma 35).

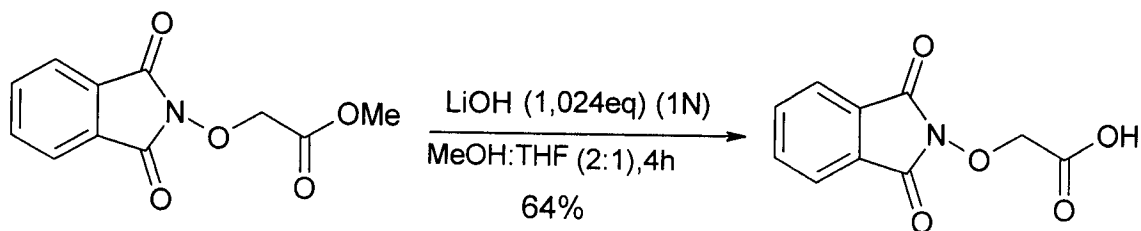


Schéma 35.

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence du groupe acide: on observe une bande large vers 2600-3500 cm<sup>-1</sup> correspondant au OH de l'acide carboxylique.

**Références :**

1. (a) M. Mikalajczyk, *P. Balczewski Synthesis.*, **1987**, 659, (b) J. Domagala, *J. Wemple tetrahedron Lett.*, **1973**, 14,1179.
2. G.M.Coppola, H.F. Schuster *Asymmetric Synthesis (Sandoz Research Institute) John Wiley & Sons. New York. 1987.*
3. L.A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 98
4. F.C. McKay and N.F. Albertson, *J. Am., Chem. Soc.* **1957**, 79, 6186.
5. G.W.Anderson and A.C. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6180.
6. K.B. Hansen, N.S. Finney, E.N. Jacobcen. *Angew. Che. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 676.
7. S. Rahal. *Chimie des produits naturels et des êtres vivants (OPU)*, **2004**, 127.
8. R.B.Merrifield, *Fed. Proc.***1962**, 21, 412.
9. R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.***136**, 85, 2149.
10. R. Schwyzer, H. Kappeler, B. Jselin, W. Rittel and H. Zuber, *Helv. Chim. Acta.* **1959**, 42.1702.
11. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 304.
12. H. Kappeler and R. Schwyzer, *Helv. Chem. Acta.* **1960**, 43, 1453.
13. B. Gutte and R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 501. *J. Biol. Chem.* **1971**, 246, 1922
14. A. Karlsson. G. Lindeberg, J. Porth, and U. Ragnarsson, *Act. Chem. Scand.* **1970**, 24. 1010
15. B. Halpern, and D.E. Nitecki, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3030.
16. R. G. Hiskey, L.M. Beacham, III, V.G. Math, J.N. Smith, E.B. Williams, Jr., A.M. Thomas and E. T. Wolters, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 488.
17. H. Yajima, N. Fujii, H. Ogawa, and Kawatini, *Chem. Commun.* **1974**, 107.
18. M. Zaoral, *Czech. J, Am, Chem. Soc.* **1957**, 79, 3257.
19. E. Schnable, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 188, 702.
20. E. Ali, F. Fahrenholz, and T. Kamiya, B. Weinstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, 11, 29.
21. M. Itoh. D. Hgiwara, and T Kamiya, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4393.
22. M. Itoh, D. Hgiwara, and T. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50,718.
23. M. Bergmann and L. Zervas, *Ber.* **1932**, 65, 1192.
24. R. H. Sifferd, and V. Duvigneaud, *J. Biol. Chem.* **1935**, 108, 753; H. S. Loring and V. Duvigneaud. *Ibid.* **1935**, 111, 385.

25. (a) J. White. *J. Biol. Chem.* **1934**, *106*, 141, (b) K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1958**, *31*, 88.
26. A.E. Barkdoll and W.F. Ross, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 951.
27. N.F. Albertson and F.C. McKay, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5323.
28. (a) D. Ben-Jschai and A. Berger, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1564; D. Ben-Jschai, *Ibid.* **1954**, *1<sup>er</sup>*, 62, (b) G. W. Anderson, J. Blodinger, and A.D. Welcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5309, (c) R. A. Boissonna and I. Schumann, *Helv. Chim. Acta.* **1952**, *35*, 2229.
29. E. Waldschmidt-Leitz and K. Kühn, *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 381.
30. M. Iderson and E.R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4631.
31. M. Bernner and H.C. Curtius, *Helv. Chim. Acta.* **1963**, *46*, 2126.
32. F. Weygand and W. Steglich, *Z. Naturforsch.* **1959**, *14b*, 472.
33. D. A. A. Kidd and F.E. King, *Nature.* **1948**, *62*, 776; *J. Chem. Soc.* **1949**, 3315.
34. G. H. L. Nefkens, *Nature.* **1960**, *185*, 309; G.H.L. Nelfken, G.I. Tesser, and R.J.F. Nivard, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1960**, *79*, 688.
35. A. Rougny. M. Daudon. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1976**, *5*, 833.
36. R. Radenhausen, *J. Prakt Chem.* **1895**, *52*, 446; H.R. Ing and R.H.F. Manske, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 2348.
37. J.C. Scheehan and V.S. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1856.
38. w. Grassmann and E. Schulte-Uebbing, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 244.
39. J. Schumann and R.A. Boissonnas. *Nature.* **1952**, *169*, 154; *Hev. Chim. Acta.* **1952**, *35*, 2235.
40. O. Neunhoeffler, G. Lehmann, D. Haberer, and G. Steinle, *ann*, **1968**, *712*, 208.
41. J. Shumann and R. A. Boissonnas, *Hev. Chim. Acta.* **1952**, *35*, 2237.
42. J.C. Sheehan, M. Goodman, and G.P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1367.
43. R.A. Boissonnas and G. Preitner, *Hev. Chim. Acta.* **1953**, *36*, 875.
44. L. Kisfalady and S. Dualszky, *Acta. Chim. Hung.* **1960**, *24*, 301.
45. J. Mathieu, R. Panico, *Mécanismes réactionnels en chimie organique.* **1972**, Hermann Ed. 1357.
46. Kelly. D. R. Roberts. S. M.; Newton, *R.F. Synth. Commun.* **1979**, *9*, 295.
47. H. Alsaïdi. R. Gallo, *J. Metzger, Synthesis*, **1980**, 912.
48. Pr. P. Caubère, *Le transfert de phase et son utilisation en chimie organique.* **1982**, 103.
49. F.E. King, J.W. Clark-Lewis, D.A. Kidd, and G.R. Smith, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1039.

## Chapitre II

Synthèse de dipeptides tête-à-queue de l'acide  
aminoxyacétique

## CHAPITRE II

## SYNTHÈSE DES DIPEPTIDES TÊTE-À-QUEUE DE L'ACIDE AMINOOXYACÉTIQUE.

## I- Introduction

La synthèse de polypeptides est l'un des secteurs les plus développés de la synthèse chimique. Pratiquement, les synthétiseurs automatiques peuvent produire des peptides qui possèdent des masses moléculaires atteignant 3000, 10000 ou plus élevées.

La formation d'une liaison amide ou ester se réalise par une condensation entre une fonction acide et fonction amine, ou alcool.

- Pour les alcools et les acides, il y a une réaction d'estérification simple équilibrée.
- Pour un mélange d'un acide carboxylique et une amine, il s'agit d'une réaction acido-basique qui favorise la formation d'un sel ( $\text{RCOO}^-$ ,  $^+\text{NH}_3\text{R}'$ ) au lieu de la formation de l'amide ( $\text{RCONHR}'$ ) (schéma 1).

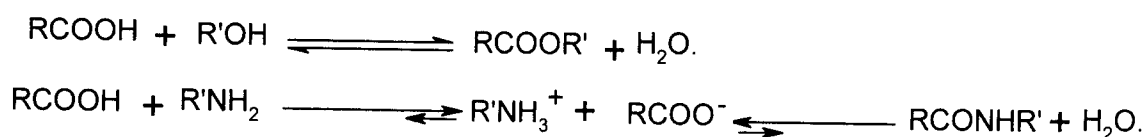


Schéma 1

Par conséquent, pour créer une liaison amide, il faut activer la fonction acide par un groupe partant fixé sur le carbonyle de l'acide carboxylique correspondant. Cela conduit nécessairement à coupler l'amine avec l'acide activé (Schéma 2).



Schéma 2 : activation et aminolyse d'un acide



Dans ce chapitre, nous allons présenter quelques méthodes et stratégies de synthèse des peptides.

## **II- La formation de la liaison peptidique : Méthodes et stratégies**

Les dérivés carboxyliques peuvent être activés par des halogénures d'acyle, azides d'acyle, imidazolyles d'acyle, anhydrides, ester...etc, afin de faciliter le couplage avec différentes amines.

- L'intermédiaire acylant est formé et éliminé après la réalisation de l'aminolyse.
- L'agent activant est fixé sur l'acide carboxylique en différentes étapes, et le processus est suivi du traitement immédiat avec l'amine pour mener directement à l'amide correspondant.
- Les halogénures d'acyle d'un peptide ou d'acides aminés N-protégés sont transformés souvent par une réaction parasite en une oxazolidine lorsque les transformations se déroulent en milieu basique. Les mêmes transformations peuvent provoquer une racémisation (voir *Schéma 5* chapitres I).

### **a- Halogénures d'acyle**

Plusieurs types d'halogénures d'acyle peuvent intervenir dans la création de la liaison amide. Mais le plus utilisé est le chlorure d'acyle. Le couplage avec le réactif halogéné se déroule généralement en deux étapes. Premièrement, on procède à la conversion de l'acide en chlorure d'acyle, et ensuite, on effectue le couplage avec les autres fonctions comme les amines.

#### **1- formation du chlorure d'acyle**

Généralement, on obtient les chlorures d'acyle par l'action d'un certain nombre de réactifs d'halogénéation comme le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ )<sup>(1)</sup>, le chlorure d'oxalyle ( $\text{COCl}_2$ )<sup>(2, 3)</sup>, le trichlorure de phosphore ( $\text{PCl}_3$ )<sup>(4)</sup>, l'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ )<sup>(5)</sup> et le pentachlorure de phosphore<sup>(6)</sup>, ce dernier étant généralement utilisé pour les acides aromatiques.

Le mécanisme réactionnel de la formation d'un chlorure d'acyle avec le chlorure de thionyle et chlorure oxalique est illustré ci-dessous. La réaction se déroule généralement dans le DMF comme solvant <sup>(7)</sup> (Schéma 3).

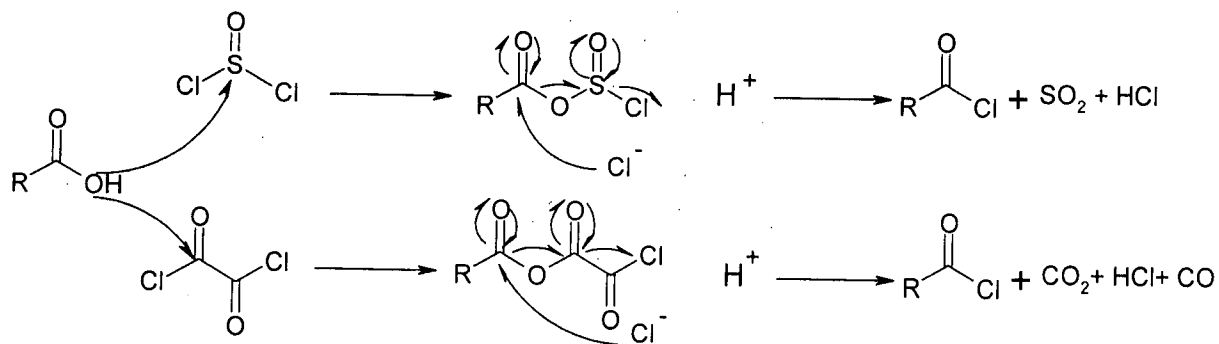


Schéma 3: formation d'un chlorure d'acyle

Dans le cas où le substrat possède une liaison fragile et sensible aux acides, à cause du dégagement de HCl qui accompagne cette transformation, on utilise le chlorure cyanurique (2, 4,6-trichloro-1, 3,5-triazine) dans la TEA ou la pyridine qui donne le chlorure d'acyle sans formation de HCl (Schéma 4).

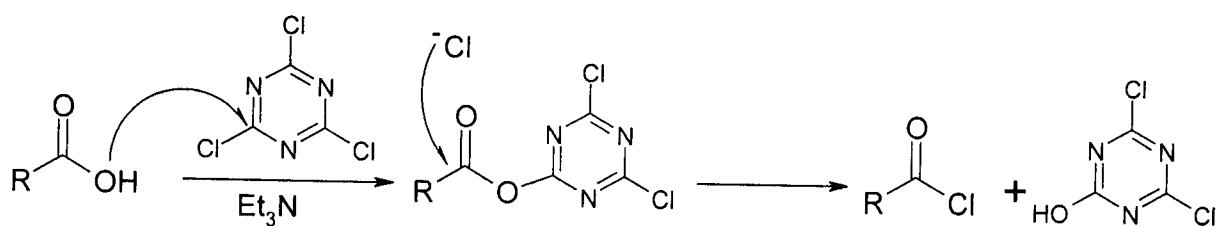
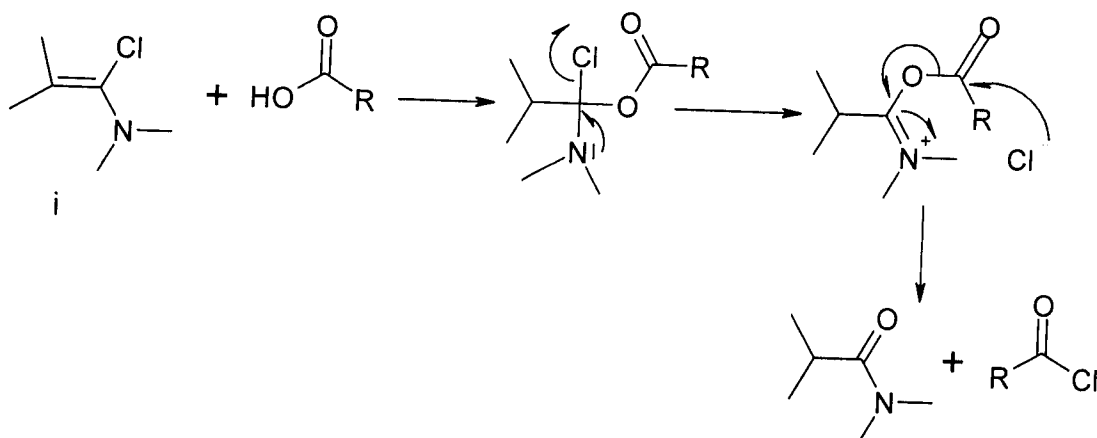


Schéma 4: formation de chlorure d'acyle à partir chlorure cyanurique

C'est de cette manière qu'ont procédé Ghosez et coll.: ils sont utilisés la  $\alpha$ -chloroénamine de tétraméthyle <sup>(8)</sup>. Dans ce processus, la formation de l'acide chlorhydrique a été évitée. Cependant, cette méthode n'est utile que si on utilise des aminoacides *N*-protégés (Schéma 5).

Schéma 5 : i :  $\alpha$ -chloroénamine de tétraméthyle

## 2- Réaction de couplage avec les chlorures d'acyle

La réaction entre les chlorures d'acyle et l'amine se déroule dans un milieu anhydre en présence des amines tertiaires comme la TEA <sup>(9)</sup>, la diisopropyléthylamine (iPr<sub>2</sub>NEt) ou la N-méthylmorpholine qui piègent HCl.

Cette réaction de substitution peut être accélérée en présence d'une quantité catalytique d'une base comme la pyridine ou la N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) <sup>(10)</sup>. L'utilisation de ces bases comme solvant favorise la formation du sel intermédiaire qui est une entité plus stable que le chlorure d'acide de départ (Schéma 6).

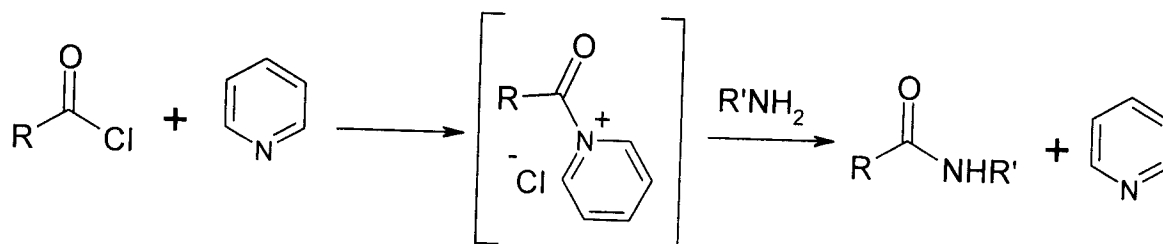


Schéma 6 : rôle catalytique de pyridine

## 3- Limitations synthétiques des chlorures d'acyle

La réaction de couplage d'un peptide avec les chlorures d'acyle est limitée, parce qu'il y a un risque d'hydrolyse, de racémisation, de clivage des groupes protecteurs ainsi que d'autres réactions comme la formation de N-anhydrides de carboxyle ou anhydrides de Leuch (Schéma 7) <sup>(11, 12)</sup>.

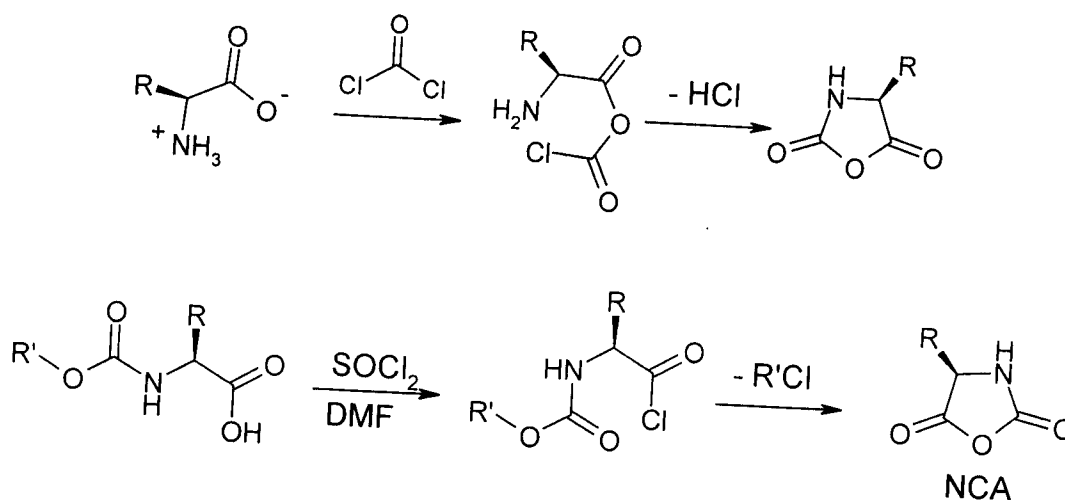


Schéma 7 : préparation de N-carboxyanhydride (NCA)

La tendance à la racémisation de chlorures d'acyle dans un milieu basique est illustrée par la synthèse d'un cétène <sup>(13)</sup> qui réagit avec l'amine pour donner l'amide racémique correspondant (Schéma 8).

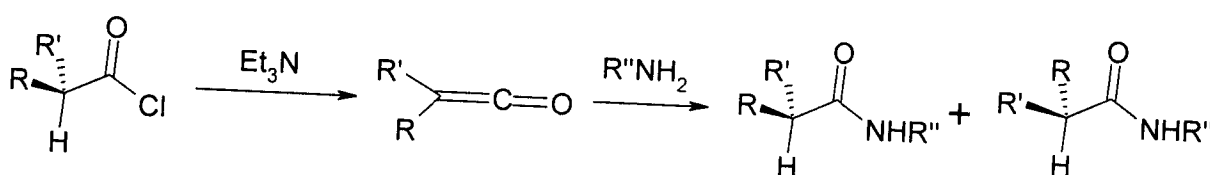


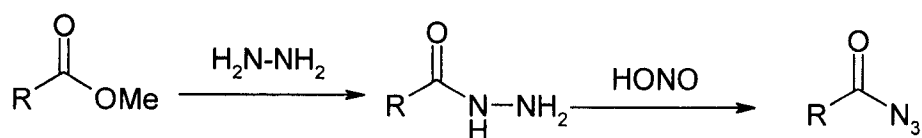
Schéma 8 : racémisation par formation du cétène

### b- Les azides d'acyle

Le couplage d'une amine avec les azides d'acyle a été mis au point par Curtius <sup>(14)</sup>. L'azide d'acyle peut être formé, en deux étapes, à partir de l'ester méthylique correspondant à l'acide de départ.

- On fait réagir l'ester méthylique avec l'hydrazine pour donner l'hydrazide d'acyle qui peut former l'azide d'acyle grâce à une réaction de nitrosation. Une fois obtenu, ce dernier peut former une liaison amide par aminolyse (Schéma 9).

Formation de l'azide:



Réaction avec une amine :

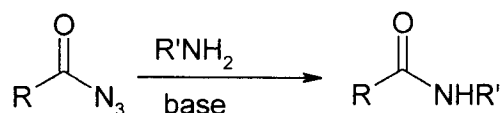


Schéma 9 : formation d'une liaison amide via l'azide d'acyle

- Cette méthode ne conduit pas aux racémisations, mais elle peut présenter une possibilité de formation d'isocyanate par le réarrangement de Curtius<sup>(15)</sup> (Schéma 10).

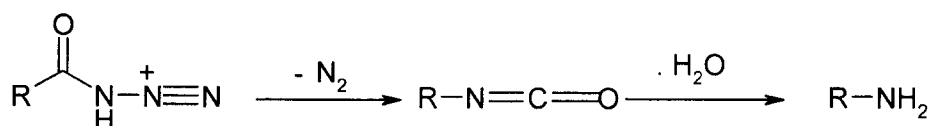


Schéma 10: réarrangement de Curtius

### c- Acylimidazole (DCI)

Le carbonyle de diimidazole (DCI)<sup>(16)</sup> est un agent de couplage utile dans la synthèse des peptides, des esters et des thioesters. L'action du DCI sur l'acide fournit le carboxyimidazole d'acyle et l'imidazole ; ces deux produits réagissent entre eux pour donner l'imidazole d'acyle. Sur le plan pratique, la formation de l'imidazole d'acyle dure une heure de temps ; ensuite on additionne l'amine pour former la liaison amide (schéma 11)<sup>(16, 17)</sup>.

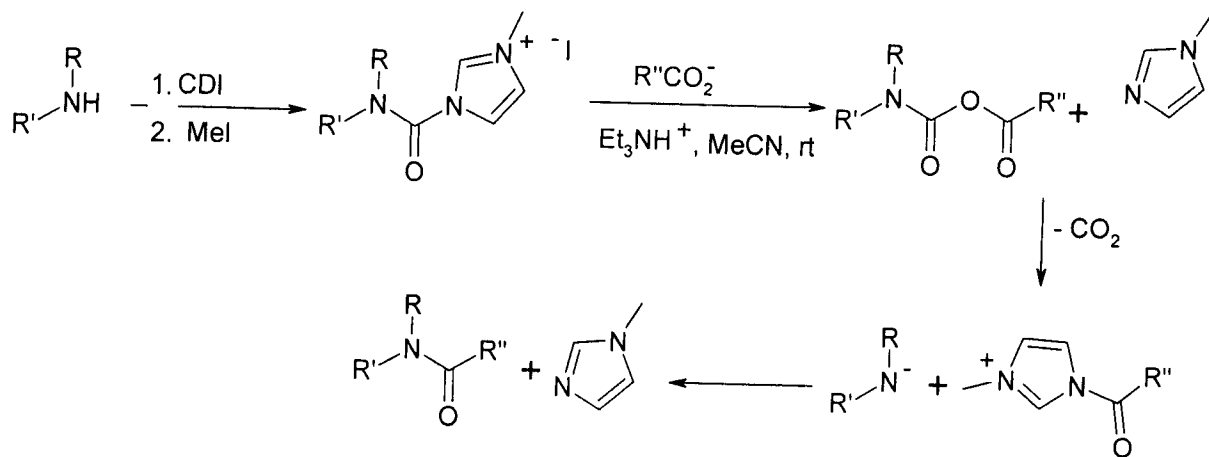


Schéma 11: formation d'une liaison amide par CDI

**d- O-acylisourée**

Les dicyclohexylcarbodiimide (DCC) <sup>(18)</sup>, diisopropylcarbodiimide (DIC) <sup>(19)</sup> et les chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthylamino) carbodiimide (EDC ou WSC.HCl) <sup>(20)</sup> (Schéma 12) sont de agent activateurs de couplage parmi les plus utilisés dans la synthèse des anhydrides, esters et peptides.

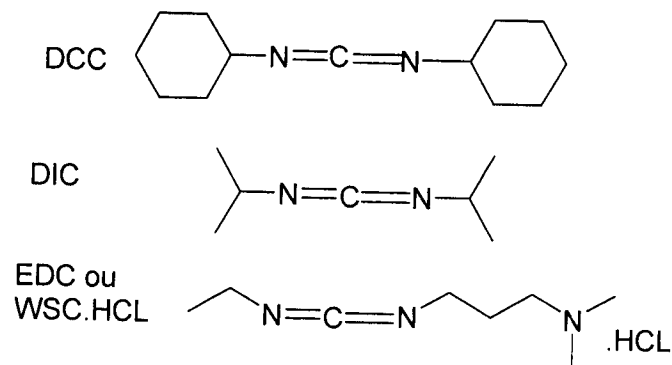


Schéma 12

L'action du DIC sur l'acide donne une O-acylisourée qui réagit très facilement avec une fonction amine, donnant ainsi le peptide accompagné de la diisopropylurée (DIU) qu'on élimine par filtration (schéma 13).

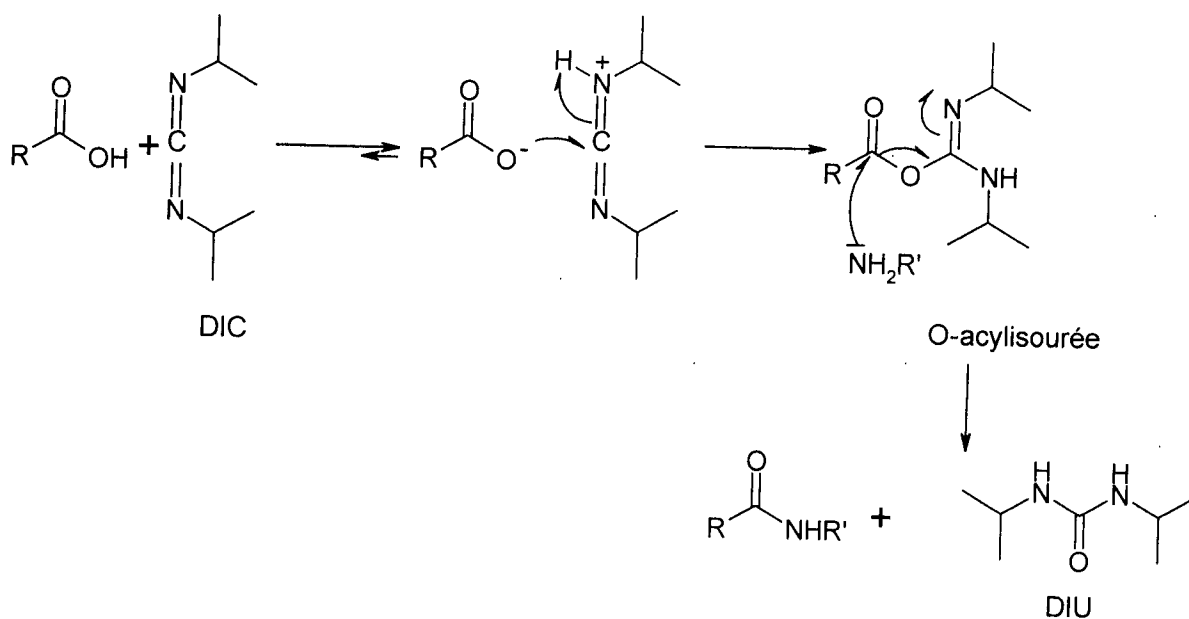


Schéma 13: mécanisme réactionnel d'un couplage avec le DIC

**e- Sel de phosphonium du (Benzo-triazol-1-yl-oxy-tri-(diméthyl-amino)-phosphonium hexafluoro phosphonate (BOP)**

Le BOP (Schéma 14) est un agent activant de couplage largement utilisé dans synthèse des peptides, dans la mesure où la réaction de couplage est rapide.

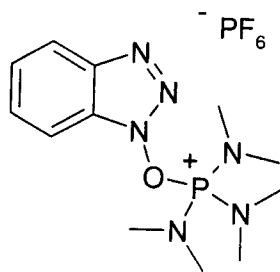


Schéma 14: structure du BOP

En présence d'une base comme la TEA, le BOP réagit avec l'acide carboxylique pour conduire au phosphonium d'acyle et au HOBT (Hydroxy-benzotriazole). A son tour, le HOBT réagit avec le phosphonium d'acyle pour donner l'oxyde de phosphonium accompagné de l'ester de benzotriazole correspondant à l'acide de départ. Ce dernier réagit facilement avec l'amine pour donner l'amide (Schéma 15)<sup>(21)</sup>.

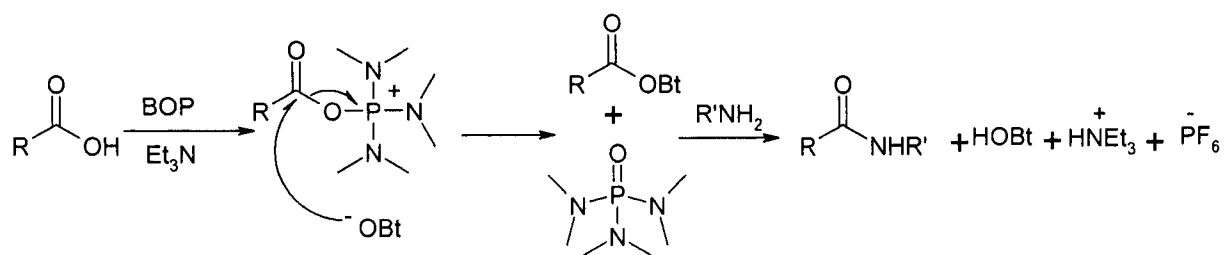


Schéma 16 : procédé de couplage avec le BOP

### III- les couplages effectués :

En ce qui concerne notre travail, nous avons synthétisé quelques dipeptides à partir d'un couplage entre le *N*-aminooxyacétate de méthyle avec différents aminoacides *N*-protégés en présence de DCC comme agent activant <sup>(22)</sup>.

On fait réagir l'acide aminoacide *N*-protégé sur le *N*-aminooxyacétate de méthyle dans le DCM comme solvant, puis nous effectuons l'addition de DCC (1eq) en laissant l'agitation d'abord à 0°C pendant une heure, puis à température ambiante 24 h.

La dicyclohexylurée formée est éliminée par filtration, et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne avec le mélange CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98/2) pour fournir les esters dipeptidiques avec des rendements acceptables (Tableau 01). Le mécanisme réactionnel de cette réaction de couplage est présenté dans le schéma 17.

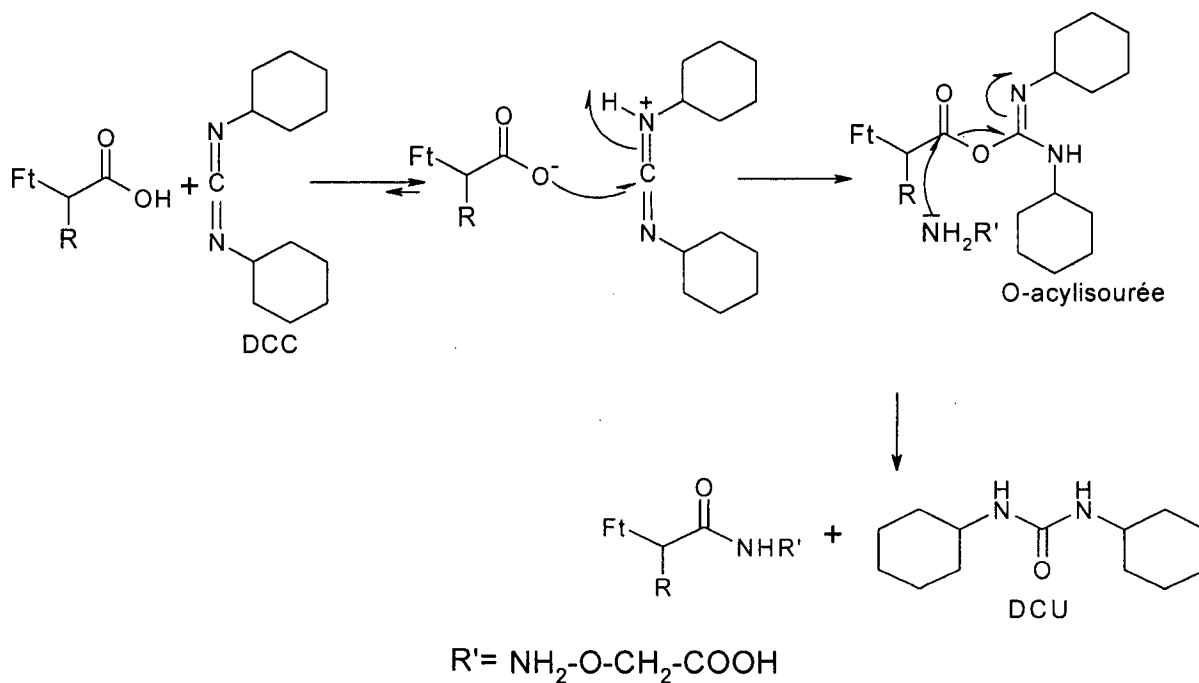
Schéma 17: Couplage des aminoacides *N*-protégés portant différents R'.

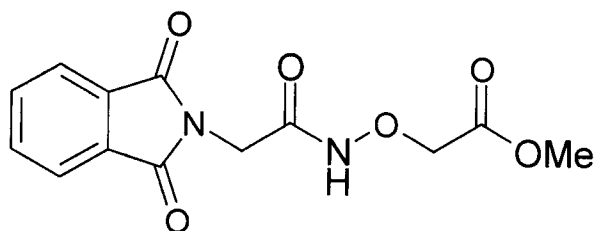


Tableau 01 : les dipeptides des aminooxyacétates de méthyle synthétisés.

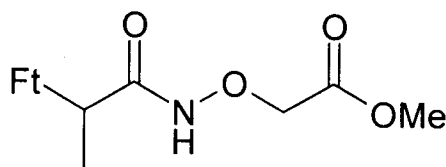
	Structures	Eluant	Rendement %	Pf° C	Rf
(11)		CHCl <sub>3</sub> / MeOH (98/2)	50	80-85	0.57
(12)		CHCl <sub>3</sub> /MeOH (98/2)	65	-	0.74
(13)		CHCl <sub>3</sub> /MeOH (98/2)	87	110-112	0.37
(14)		CHCl <sub>3</sub> /MeOH (98/2)	72	132-135	0.09
(15)		Ether de pétrole/AcOEt 5/2	45	187	0.25
(16)		CHCl <sub>3</sub> /MeOH (98/2)	49	132-135	0.11

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence de la liaison amide dans tous les échantillons : on observe deux bandes caractéristiques vers 1660-1700 cm<sup>-1</sup> correspondant au C=O de l'amide et une bande vers 3200-3300 cm<sup>-1</sup> de NH. Le spectre RMN-<sup>1</sup>H dans CDCl<sub>3</sub> pour les dipeptides donne les caractéristiques suivantes :

- 1- la glycine : RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 3.76 (s, 3H, OMe), 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub> de la glycine), 4.56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.73 (m, 4H, Phtalimido).



- 2- DL alanine : RMN-<sup>1</sup>H (ppm): 1.89 (d, 3H, CH<sub>3</sub> du alanine), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.97 (q, 1H, CH), 7.71 (m, 4H, Phtalimido).



#### 4- Hydrolyses des esters méthyliques :

L'hydrolyse des dipeptides des esters méthyliques de (11) à (16) est effectuée avec l'hydroxyde de lithium (1N) (1,024eq) dans un mélange de THF et d'eau (2 :1) et à température ambiante pendant 4h. A la fin, on ajoute l'acétate d'éthyle et on sépare les deux phases, on acidifie la phase aqueuse à pH = 2 et on extrait avec l'acétate d'éthyle. On obtient les dipeptides de l'acide aminooxyacétique avec des rendements acceptables (*Tableau 02*).

Tous les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne avec CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10 :1).

Tableau 02 : les dipeptides de l'acide aminooxyacétique synthétisés.

	Structures	Rendement %	Pf ° C
(17)		78	133-135
(18)	 DL	82	-
(19)	 DL	80	140
(20)		64	102
(21)	 L	74	-
(22)		74	94

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence de la fonction acide dans tous les échantillons : on observe une bande large caractéristique vers 2500-3400  $\text{cm}^{-1}$  correspondant au OH de l'acide carboxylique.

## Références :

1. Ulijn, R. V.; Moore, B. D.; Janssen, A. E. M.; Halling, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 1024–1028.
2. (a) Synthetic Reagents; Pizey, J. S., Ed.; Wiley: New York, **1974**, 1, 321, (b) *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: New York, **1999**, 370 and (c) Chu, W.; Tu, Z.; McElveen, E.; Xu, J.; Taylor, M.; Luedtke, R. R.; Mach, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 77.
3. (a) Adams, R.; Ulrich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 599 and (b) Kuwajima, I.; Urabe, H. *In Organic Syntheses; Wiley: New York, 1993; Collect. Vol. VIII*, pp 486.
4. Knapp, S.; Gibson, F. S. *In Organic Syntheses; Wiley: New York, 1998, Collect. IX*, 516.
5. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: New York, **1999**, 333.
6. Klosa, J. *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* **1962**, 19, 45.
7. (a) Antell, M. F. *In The Chemistry of Acyl Halides; Patai, S., Ed.; Interscience: London, 1972*, 40 and (b) *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: New York, **1999**, 335.
8. Vogel, A. I.; Tatchell, A. R.; Furnis, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th ed.; Prentice Hall: Harlow, 1996*, 1073.
9. Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms*; Harcourt/Academic: San Diego, **2002**, 238.
10. Urben, P. G. *Bretherick's Handbook of Reactive Chemicals Hazards*, 6th ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1999**, 230.
11. (a) Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta.* **1959**, 42, 1653–1658 and (b) Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms*; Harcourt/Academic: San Diego, **2002**, 239.
12. Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A.-M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180.
13. Sa-nchez-Sancho, F.; Mann, E.; Herradoñ, B. *Synlett* **2000**, 4, 509.
14. Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 494.
15. Leuchs, H. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1906**, 39, 857.
16. Poduska, K.; Gross, H. *Chem. Ber.* **1961**, 49, 527–537.
17. Luknitskii, F. I.; Vovsi, B. A. *Usp. Khim.* **1969**, 38, 1072–1088.
18. Curtius, Th. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1902**, 35, 3226–3228.

19. (a) Curtius, *T. Ber.* **1890**, 23, 3023, (b) Curtius, *T. J. Prakt. Chem.* [2] **1894**, 50, 275; (c) Smith, *P. A. S. Org. React.* **1946**, 3, 337–449.
20. Paul, R.; Anderson, *W. J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4596–4600.
21. Staab, H. A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609, 75–83.
22. Staab, H. A.; Lueking, M.; Duerr, F. H. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1275–1283.
23. Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron* **1981**, 37, 233–284.
24. Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067–1068.
25. Froeyen, P. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 959–968.
26. Castro, B.; Dormoy, J.-R.; Dourtoglou, B.; Evin, G.; Selve, C.; Ziegler, J. C. *Synthesis.* **1976**, 751.

## CONCLUSION GENERALE

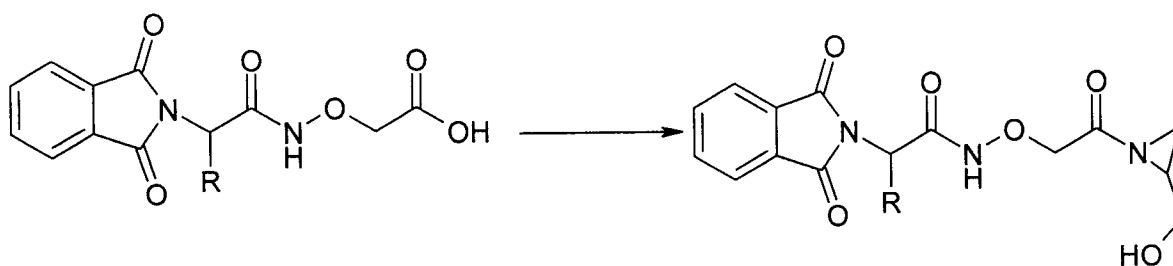
## CONCLUSION GÉNÉRALE

La synthèse des peptides est un domaine de recherche qui intéresse de plus en plus la chimie organique. A ce titre, un nombre important des peptides dont le squelette de base a été modifié ont été synthétisés et ont conduit à de substances intéressantes pour la synthèse organique, la médecine, la chimie pharmaceutique, la biologie et biophysique.

Notre travail fait partie de synthèses peptidomimétiques qui ont inclus le squelette de l'acide aminooxyacétique dans leurs structures. Ce composé se retrouve largement dans la littérature de la synthèse organique de par ses diverses utilisations comme agoniste, antagoniste et inhibiteurs d'enzyme. A cet effet, nous avons choisi de préparer les dipeptides tête-à-queue de l'acide aminooxyacétique à partir de l'aminooxyacétate de méthyle en réaction avec différents aminoacides *N*-protégés.

Tout le processus de synthèse des dipeptides comporte deux étapes. Il implique l'utilisation de réactifs couramment trouvés dans un laboratoire de synthèse organique. Au cours de ce travail, les multiples manipulations que nous avons réalisées nous ont permis non seulement d'obtenir de synthons susceptibles d'être soumis à d'autres transformations ultérieures, mais surtout d'avoir accès à une série de dipeptides originaux dont l'évaluation de l'activité biologique est en cours.

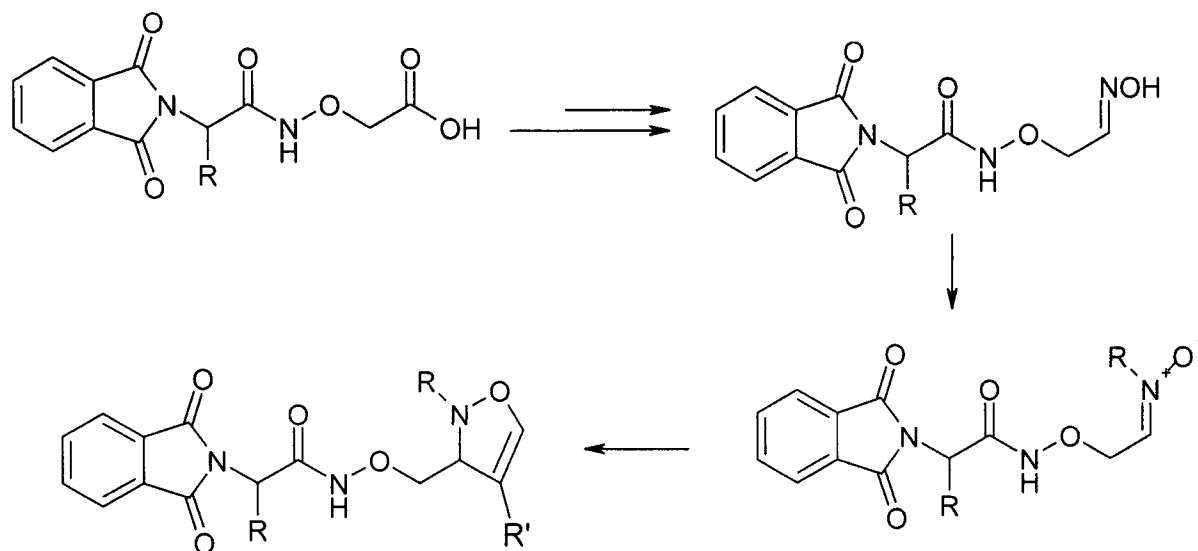
Ceux-ci peuvent constituer un point de départ pour une fonctionnalisation future soit en aziridines correspondant à la structure indiquée ci-dessous.



*peptido aziridine.*

Vu l'importance d'assurer une sélectivité à l'activité biologique de peptidomimétiques, une des solutions les plus en vue consiste à réduire le nombre de leurs conformations. A cet effet, nos dipeptides peuvent faire l'objet d'une alkylation en alpha du carbonyle de l'amide. Par ailleurs, il peut être envisagé le greffage de motif volumineux, ce qui contribuerait à réduire les conformations dont nous avons parlé plus haut.

Nos dipeptides, de par la présence d'un groupe carboxyle libre, permettent un grand nombre de transformations, toutes destinées à rigidifier le squelette de départ par l'introduction de gros motifs.



Finalement, ce travail ouvre des perspectives sérieuses dans la chimie du traitement du cancer et des maladies virales qui touchent un nombre de plus en plus important de personnes dans le monde.



## PARTIE EXPERIMENTALE

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### A- Résonance Magnétique Nucléaire :

Les spectres RMN-<sup>1</sup>H et RMN-<sup>13</sup>C ont été obtenus à l'université Es-senia. Oran sur un appareil BRÜKER AC, à 300MHz.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne, le solvant d'analyse étant le CDCl<sub>3</sub> ou le DMSO-d<sub>6</sub> selon le cas. Les caractéristiques sont mentionnées dans l'ordre suivant : déplacement chimique, multiplicité, constante de couplage (Hz), intégration et attribution.

La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif ou multiplet.

### B- Infra-Rouge :

Les spectres dans l'Infra-rouge ont été obtenus au centre de mesure du laboratoire COSNA sur un appareil « Mattson Genesis II FTIR ». Les échantillons étaient traités soit en solution dans le chloroforme ou sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde (cm<sup>-1</sup>).

### C- Chromatographie sur couche mince :

L'évolution de la réaction, ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Différents éluants ont été utilisés pour chaque échantillon et, à titre d'exemple, le mélange méthanol : chloroforme (2 : 98) a été le plus utilisé. Les taches ont été révélées avec une lampe UV ou avec de la vapeur d'iode.

### D- Chromatographie sur colonne :

La chromatographie sur colonne utilise comme support solide le gel de silice et comme éluant différents mélanges de solvants selon le cas examiné. En général, l'éluant qui donne les meilleurs résultats sur la couche mince est reconduit sur la colonne.

**E- Température de fusion :**

Tous les points de fusion ont été déterminés grâce à un fusionomètre digital de la série IA 9000 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

**F- Purification des réactifs et des solvants :**

Les solvants ou réactifs utilisés au cours des différentes réactions ont été distillés à pression atmosphérique ou à pression réduite et séchés selon le cas

- sur sodium effilé pour le benzène, l'éther diéthylique et le dioxane
- sur chlorure de calcium pour le chloroforme
- sur du pentoxyde de phosphore pour le dichlorométhane et
- sur potasse pour la pyridine.

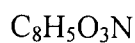
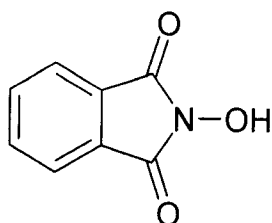
**1- Protection des aminoacides**

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit (10gr, 67mmol) d'anhydride phtalique, (67mmol) de l'acide aminocaproïque et (30ml) d'acide acétique glacial. On porte le mélange à reflux pendant deux heures. Ensuite, on laisse le mélange au repos et le solide cristallise. On filtre le solide formé sous vide et le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange éthanol- eau (1 :4).

**Tableau des réactifs :**

Réactifs	M.M	Pf °C	P.eb. °C
Anhydride phtalique	148.12	130-133	-
Acide acétique	60.05	-	117
Hydroxylamine chlorhydrate	69.49	-	-
Glycine	75.07	250	-
DL-Alanine	89.10	295-300	-
DL-Valine	117.15	295	-
Acide 6-aminocaproïque	131.18	207-209	-
L-Leucine	131.18	-	295

## a- N- hydroxylphthalimide (1)



**M**=163.1g/mol

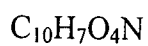
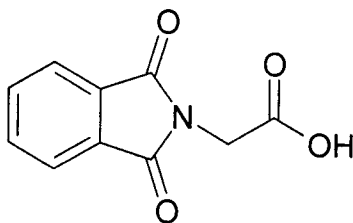
**Rdt**=60%

**Pf**= 230° C

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (2:3).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2600-3400 (O-H de l'hydroxyde) ; 1789-1760 (C=O phthalimido) ; 1607 (C=C aromatique) ; 698 (cycle aromatique).

## b- N- Phtalimidoglycine (2)



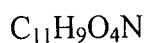
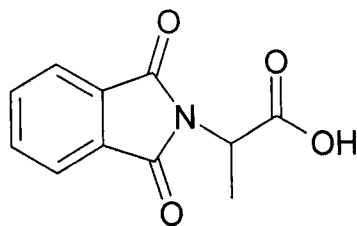
**M**= 205g/mol

**Rdt**= 81 %

**Pf**= 196°C

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1:4).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** :3565 (O-H de la fonction acide) ; 1771-1846 (C=O Phtalimido) ; 1725 (C=O acide) ; 1608 (doublet aromatique) ; 720 (cycle aromatique).

**c - DL N-Phtalimidoalanine (3)**

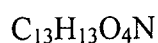
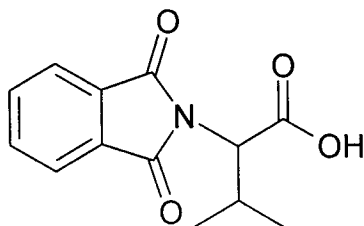
**M**= 295.19 g/mol

**Rdt**= 89 %

**Pf**= 149°C

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (2:3).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : une bande large de 2500-3200 (O-H de la fonction acide) ; 1779-1760 (C=O phtalimido) ; 1711 (C=O acide) ; 719 (Cycle aromatique).

**d- DL N-Phtalimidovaline (4)**

**M**= 247.15 g/mol

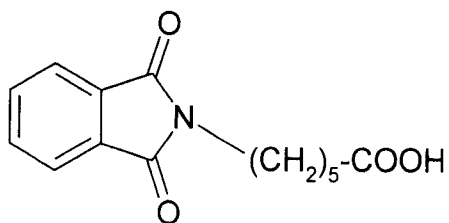
**Rdt**= 83 %

**Pf**= 90°C

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1:3).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 2400-3400 (O-H de la fonction acide) ; 1777-1846 (C=O Phtalimido) ; 1711 (C=O carboxyle) ; 716 (cycle aromatique).

## e- N-Phtalimido-6-aminocaproïque (5)



**M**=261.18 g/mol

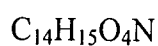
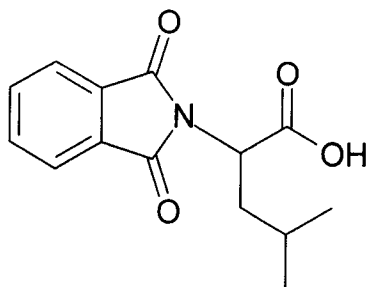
**Rdt**= 87%

**Pf**=108° C

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1:2).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** :2500-3400 (O-H de la fonction acide) ; 1773-1800 (C=O Phtalimido) ; 1719 (C=O carboxyle) ; 1600 (doublet aromatique) ; 716 (cycle aromatique).

## f- L N-Phtalimidoleucine (6)



**M**= 261.27g/mol

**Rdt**= 68%

**Pf**= 292° C

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1:1).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** :3400-2500 (O-H de la fonction acide) ; 1778-1752 (C=O Phtalimido) ; 1712 (C=O carboxyle) ; 1609 (doublet aromatique) ; 718 (cycle aromatique).

### 1- Bromation de l'acide acétique

Munir un bicol de 50 mL à fond rond d'un réfrigérant à reflux surmonté par une garde de  $\text{CaCl}_2$ , une ampoule à décanter dont le bout de la tubulure arrive en dessous du niveau du mélange. Introduire dans le ballon de l'acide acétique glacial (62.5 mL, 1.1mol), de l'anhydride acétique (12.5 mL, 0.133 mol) et (0.12 mL) de pyridine.

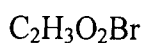
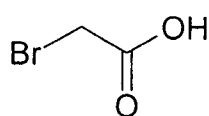
Introduire la pierre ponce et chauffer le mélange à reflux. Dès que l'ébullition commence, arrêter le chauffage et par l'ampoule à décanter, laisser couler environ 1 mL de brome sec et attendre que le mélange se décolore (environ 10min).

Ajouter ensuite le reste de brome (23 ml, 0.44 mol) lentement de telle manière qu'il ne s'échappe pas par le haut du réfrigérant. Pendant ce temps, maintenir un léger reflux. Lorsque environ la moitié de brome a été ajoutée, le mélange se colore en rouge cerise et reste comme cela jusqu'à la fin de la addition. A la fin de cette dernière, chauffer à reflux jusqu'à décoloration complète.

Refroidir le mélange et y verser lentement 20ml d'eau pour détruire l'anhydride acétique en excès. Évaporer l'acide acétique et l'eau sous pression réduite, le résidu cristallise en refroidissant. Le distiller soit sous pression normale (202-204° C), ou pression réduite (117-118° C/15 mmHg)  $P_f=50^\circ \text{C}$ .

#### Tableau des réactifs :

Réactifs	M.M	d	P.eb °C
Acide acétique	60.05	1.05	117
Anhydride acétique	148.12	1.08	138-140
Brome	159.81	3.11	58-59
Pyridine	79.10	0.983	115-116



**M**=138.11 g/mol

**Rdt**= 96 %

**Pf**= 50° C

**P.eb**= 140-145°C (20mmHg)

**IR** (cm<sup>-1</sup>) : 3400-2500 (O-H de la fonction acide) ; 1724 (C=O carboxyle).

**RMN-<sup>1</sup>H** (ppm): 3.9 (s, 2H,-CH<sub>2</sub>-), 10.32 (s, 1H, -O-H).

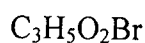
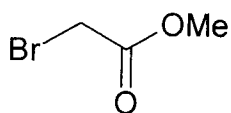
## 2- Estérification de l'acide bromoacétique

Dans un ballon sec, on introduit (100 gr, 724 mmol) d'acide bromo acétique, (10 ml) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et (100 ml, 1.26mol) de méthanol anhydre avec (70 ml) de benzène, on chauffe à reflux pendant 6 à 7 heures. Ensuite, on évapore le solvant (l'excès de MeOH), on lave le résidu une seule fois avec l'eau glacée, et on sépare les deux phases.

Extraire la phase aqueuse trois fois avec DCM (3x40 ml), réunir les phases organiques. Les laver trois fois avec une solution de bicarbonate de sodium (3x40 ml), avec l'eau distillée (3x40 ml), et enfin, sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Chasser le solvant sous pression réduite. On distille le résidu sous pression normale et on obtient le bromoacétate de méthyle (**P.eb**= 138-140° C), avec un rendement de 72%.

### Tableau des réactifs :

Réactifs	M.M	d	Pf °C	P.eb °C
Ac. bromoacétique	138.95	-	46-49	202-204
Acide sulfurique	98.08	1.83	-	-
méthanol	32.04	0.791	-	64-65
benzène	78.12	0.88	-	80
DCM	84.93	1.325	-	40



**M**= 152.11 g/mol

**Rdt**= 72 %



P.eb= 138-140 °C

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1742 (carbonyle), 1285 (C-O-C de l'ester).

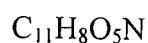
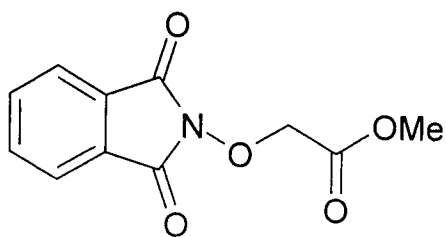
#### 4- Synthèse du *N*-Phtalimidooxyacétate de méthyle (8) par une réaction transfert de phase

Le bromoacétate de méthyle (5gr, 25.63 mmol, 3.78 ml), le *N*-Hydroxyphtalimide (4.18 gr, 25.63 mmol) et l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (4.35 gr, 12.8 mmol) sont vigoureusement agités dans un mélange DCM/ solution 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.6 gr) (100 :100 ml. v: v).

Au bout de cinq min, le mélange se décolore complètement. Laisser agiter toute une nuit ; séparer les deux phases et au besoin, ajouter un peu de chlorure de méthylène pour faciliter la séparation. Laver la phase organique avec l'eau distillée (2x30 ml) et ensuite, avec de l'eau saturée en sel (2x30 ml). Sécher et évaporer le solvant. On obtient un solide blanc de masse 6.15 gr (86 %). Le produit est suffisamment pur, mais on peut le purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange AcOEt/ DCM (1 :9).

#### Tableau des réactifs :

Réactifs	M.M	d	Pf °C	P.eb °C
Bromoacétate de méthyle	152.98	1.664	-	144-145
<i>N</i> -Hydroxyphtalimide	163.13	-	235	-
HSTBA	339.45	-	168-173	-
Acétate d'éthyle	88.11	0.9	-	67-77



M= 235.18 g/mol

Rdt= 86 %

Pf= 120-125° C

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange AcOEt/ DCM (1 :9).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1757-1791 (C=O de groupe phtalimido) ; 1734 (C=O de carbonyle de l'ester) ; 1618 (C=C de l'aromatique) ; 1234 (C-O de l'ester) ; 704 (cycle aromatique).

RMN-<sup>1</sup>H (ppm, J (Hz): 3.72 (s, 3H, -O-CH<sub>3</sub>), 4.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 4H, phtalimido).

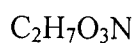
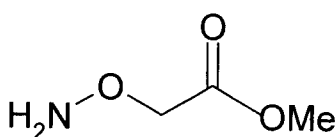
### 5- Elimination du groupement phtaloyle

A une solution du composé à déprotéger (*N*-Phtalimidooxyacétate de méthyle) (18 mmol, 4.23 gr), dissous dans un mélange de DCM et de méthanol (1 :1, 20 ml), on ajoute sous agitation de l'hydrate d'hydrazine (36 mmol, 1.75 ml) à température ambiante.

Après 18 heures à la même température, il y a un solide qui se forme (phtaloyl hydrazine), qui est ensuite éliminée par filtration. On évapore le mélange sous pression réduite. Le solide résiduel est dissous dans l'eau distillée (25 ml). On alcalinise à pH=11 et on extrait avec le DCM ; on sèche et évapore le solvant. On obtient l'aminooxyacétate de méthyle (**9**) sous forme d'une huile (72%) qui a tendance à solidifier.

#### Tableau des réactifs :

Réactifs	M.M	d	Pb °C
Hydrate d'hydrazine	50.06	1.03	118-122



M= 105.06 g/mol

Rdt= 72 %

Purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange MeOH/DCM (2 :98).

**IR (cm<sup>-1</sup>):** 3429 (NH<sub>2</sub> de la fonction amine), 2960-2874 (CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub>) ; 1753 (de carbonyle) ; 1669-1580 (NH de l'amine) ; 1217 (C-O-C de l'ester).

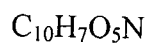
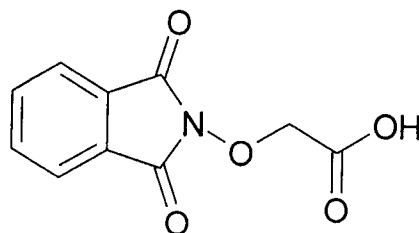
**RMN-<sup>1</sup>H:** 1.65 (s, 2H, -O-NH<sub>2</sub> de l'amine), 3.33 (s, 3H, CO-O-CH<sub>3</sub> de l'ester méthylique), 3.73 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-).

### 6- Hydrolyse de N-Phtalimido oxyacétate de méthyle

Dans un ballon de 100 ml, on introduit (5 gr, 21 mmol) de N-Phtalimidooxyacétate de méthyle dans un mélange de THF (84 ml) et l'eau (42 ml). On additionne goutte à goutte une solution de LiOH (1N) (1.024 eq, 21.7mmo, 0.52 gr dans 21.7ml d'eau) ; on laisse le mélange sous agitation pendant 1h dans la glace et 4h à température ambiante. Laver le mélange avec l'AcOEt (1x40 ml) et séparer les deux phases. On acidifie la phase aqueuse à PH=2, ensuite on extrait avec l'acétate d'éthyle. On obtient l'acide N-phtalimidooxyacétique (**10**) (64%), Pf = 153° C, Rf = 0,33 dans chloroforme/MeOH (10 :1).

#### Tableau des réactifs :

Réactifs	M.M	d	Pb °C
THF	72.17	0.88	65-67
LiOH. H <sub>2</sub> O	41.96	-	-
Acide chlorhydrique	36.46	1.18	-



**M**=221.15 g/mol

**Rdt**= 64 %

**Pf**= 153° C

Rf= 0.33 (Purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange CH<sub>3</sub>Cl/ MeOH (10 :1)).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3400-2500 (O-H de la fonction acide) ; 1778-1752 (C=O Phtalimido) ; 1712 (C=O carbonyle) ; 1609 (doublet aromatique) ; 718 (cycle aromatique).

RMN-<sup>1</sup>H: 7.85 (s, 4H, H- phtalimido), 4.81 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-).

### 6- Synthèse des dipeptides des les esters aminooxy acétate de méthyle

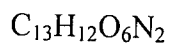
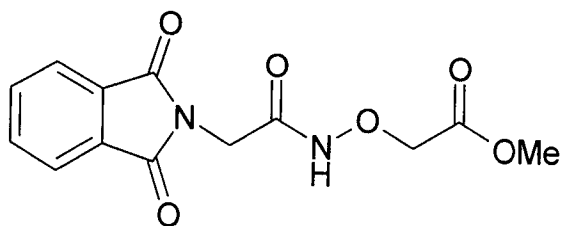
On introduit dans 30 ml de DCM l'acide aminooxy N-protégé (7.3 mmol) avec l'aminooxy acétate de méthyle (7.4 mmol). On additionne à cette solution (7.3 mmol) de DCC dans 20 ml DCM à 0° C. Le mélange est maintenu 0 ° C pendant une heure et à température ambiante pendant 24h.

La dicyclohexylurée (DCU) est filtrée, et on évapore le solvant sous pression réduite. Le produit final est purifié par chromatographie sur colonne par gel de silice et on utilise comme éluant le mélange CHCl<sub>3</sub>/MeOH (98 :2).

#### Tableau des réactifs :

Réactifs	M.M	d	Pf °C	Pb °C
DCC	206.33	-	33-35	-
Chloroforme	119.38	1.48	-	61

#### a- Le N-Phtalimidoglycylaminooxy acétate de méthyle (11)



M= 292.23 g/mol

Rdt= 50 %

Pf= 85° C

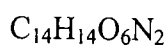
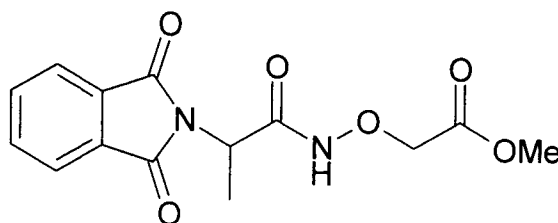
Rf= 0.57

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange CH<sub>3</sub>Cl/ MeOH (98 : 2).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3326 (NH de la fonction amide) ; 1755-1791 (C=O de phtalimido) ; 1734 (C=O de l'ester).

**RMN-<sup>1</sup>H** : 3.768 (s, 3H, CO-O-CH<sub>3</sub>) ; 4.45 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>- Glycine), 4.56 (s, 2H, N-O-CH<sub>2</sub>) ; 7.73-7.89 (m, 4H, H- de groupement phtaloyle).

**b- DL-N-Phtalimidoalanylaminooxy acétate de méthyle (12)**



**M**= 306.27 g/mol.

**Rdt**= 65 %

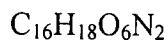
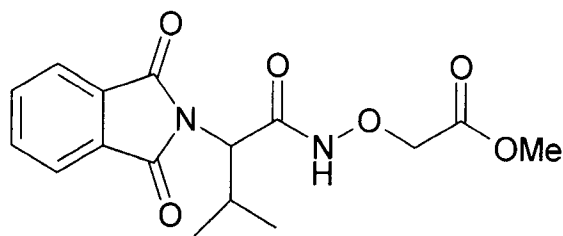
**Rf**= 0.74

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (98 :2).

**IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3325 (NH de l'amide); 1779-1755 (C=O de groupe phtalimido) ; 1713 (C=O carbonyle de l'ester) ; 1613 (C=O de l'amide) ; 1214 (C-O de l'ester) ; 720 (cycle aromatique).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ: ppm, J: Hz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1.89 (d, J= 9Hz, 3H, -CH<sub>3</sub> d'alanine), 3.752 (s, O-CH<sub>3</sub>), 4.97 (q, J= 5.7Hz, 1H alanine), 4.45 (s, 2H, N-O-CH<sub>2</sub>), 7.71-7.89 (m, 4H, H- de groupement phtaloyle).

## c- DL N-Phtalimidovalinyl aminooxyacétate de méthyle (13)



**M**= 334.33 g/mol

**Rdt**= 87 %

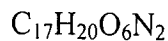
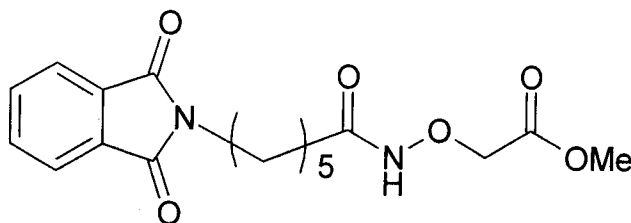
**Pf**= 110-112° C

**Rf**= 0.37

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange  $CHCl_3/MeOH$  (98 :2).

**IR** ( $cm^{-1}$ ) : 3327 (NH de l'amide) ; 1833-1773 (C=O de groupe phtalimido) ; 1721 (C=O carbonyle de l'ester) ; 1626 (C=O de l'amide) ; 1193 (C-O de l'ester) ; 720 (cycle aromatique).

## d- N-Phtalimido-6-caproyl aminooxyacétate de méthyle (14)



**M**= 348.19 g/mol

**Rdt**= 72 %

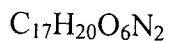
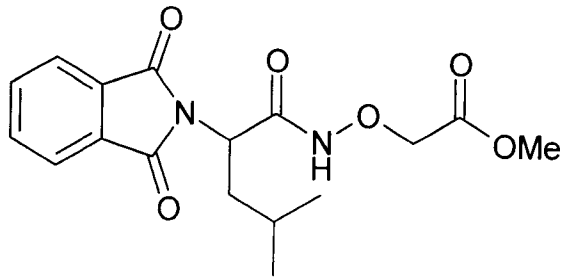
**Pf**= 80° C

**Rf**= 0.09

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange  $CHCl_3/MeOH$  (98 :2).

**IR** ( $cm^{-1}$ ) : 3335 (NH de la fonction amide) ; 1772 (C=O de groupe phtalimido) ; 1711 (C=O carbonyle d'ester) ; 1653 (C=O de l'amide) ; 1048 (C-O d'ester) ; 720 (cycle aromatique).

## e- L-N-Phtalimidoleucyl aminooxyacétate de méthyle (15)



**M**= 349.41 g/mol

**Rdt**= 50 %

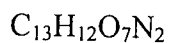
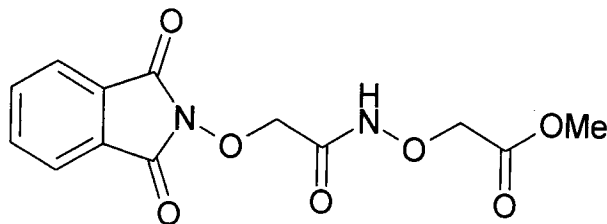
**Pf**= 180° C

**Rf**= 0.25

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange éther de pétrole/ AcEt (5 :2).

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3290 (NH de la fonction amide) ; 1772 (C=O de groupe phtalimido) ; 1715 (C=O carbonyle d'ester) ; 1657 (C=O de l'amide) ; 1222 (C-O d'ester) ; 720 (cycle aromatique).

## f- N-Phtalimidooxyacétyl aminooxyacétate de méthyle (16)



**M**= 322.24 g/mol

**Rdt**= 50 %

**Pf**= 132-135° C

**Rf**= 0.11

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (98 :2).

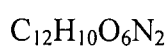
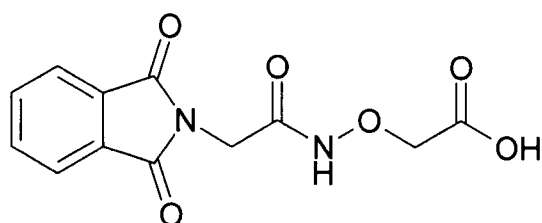
**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3325 (NH de l'amide) ; 1791-1755 (C=O de groupe phtalimido) ; 1734 (C=O carbonyle de l'ester) ; 1627 (C=O de l'amide) ; 1231 (C-O de l'ester) ; 704 (cycle aromatique).

## 8- Hydrolyse des esters peptidiques synthétisés

Dans un ballon de 100 ml, on introduit (100 mmol) de *N*-Phtalimidooxyacétate de méthyle dans un mélange de THF (400 ml) et l'eau (200 ml). On additionne goutte à goutte une solution de LiOH (1N) (1.025 eq, 102.5 mmol, 2.47gr dans 100 ml d'eau), on laisse le mélange sous agitation pendant 1h dans la glace et 4h à température ambiante. Laver le mélange avec l'AcOEt (1x60 ml) et séparer les deux phases. Acidifier la phase aqueuse à pH=2. Ensuite, on extrait avec l'acétate d'éthyle. On obtient le dipeptide de l'acide aminooxy acétique avec un bon rendement.

Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice avec élution par un mélange CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (10 :1).

### a- Acide *N*-Phtalimidoglycyl aminooxy acétique (17)



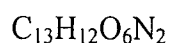
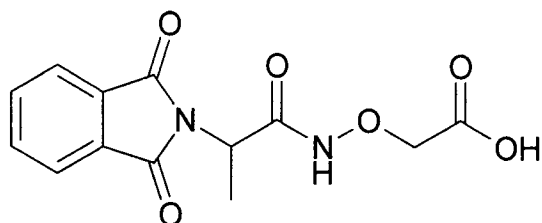
**M**= 278.25 g/mol

**Rdt**= 78 %

**Pf**= 133-135° C

**IR (cm<sup>-1</sup>)** : 3600-2500 une bande large (OH de l'acide carboxylique) ; 1800-1736 (C=O de groupe phtalimido) ; 1679 (C=O de carboxyle) ; 1642 (C=O de l'amide).

### b- Acide (DL)-*N*-Phtalimidoalanyl aminooxy acétique (18)



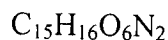
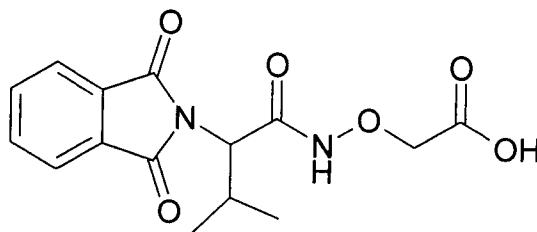
**M**=292.27 gr/mol

**Rdt**= 82 %



**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : Une bande large vers 2400-3450 (OH de l'acide carboxylique); 1779-1755 (C=O de groupe phthalimido); 1613 (C=O de l'amide); 720 (cycle aromatique).

**e- L'acide DL N-Phtalimidovalyl aminooxy acétique (19)**



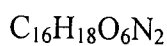
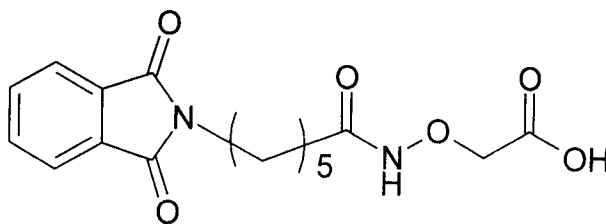
**M**= 320.33 g/mol

**Rdt**= 80 %

**Pf**= 140° C

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : une bande large de 3600-2500 (O-H de la fonction acide) ; 1762 (C=O de groupe phthalimido) ; 1706 (C=O de carboxyle) ; 1647 (C=O de l'amide) ; 722 (cycle aromatique).

**f- Acide N-Phtalimido-6-caproyl aminooxy acétique (20)**

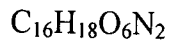
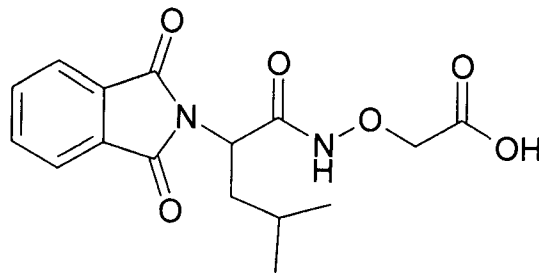


**M**= 334.18 g/mol

**Rdt**= 64 %

**Pf**= 102° C

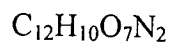
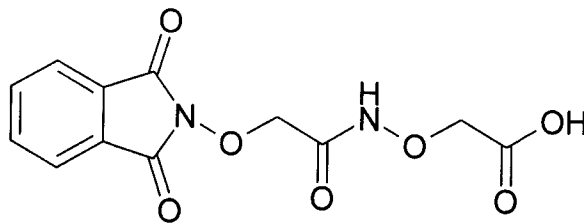
**IR ( $\text{cm}^{-1}$ )** : une bande large de 3600-2500 (O-H de la fonction acide) ; 1752 (C=O de groupe phthalimido) ; 1704 (C=O de carboxyle) ; 1640 (C=O de l'amide) ; 773 (cycle aromatique).

**g- L'acide L N-Phtalimidoleucyl aminooxy acétique (21)**

**M**= 335.41 g/mol

**Rdt**= 74 %

**IR** ( $cm^{-1}$ ) : 3400-2500 une bande large (OH de l'acide carboxylique).

**h- Acide N-Phtalimidooxyacétyl aminooxy acétique (22)**

**M**= 308.24 g/mol

**Rdt**= 74 %

**Pf**=94° C

**IR** ( $cm^{-1}$ ): bande large de 3400-2500 (O-H de la fonction acide).

ANNEXE

FRAN

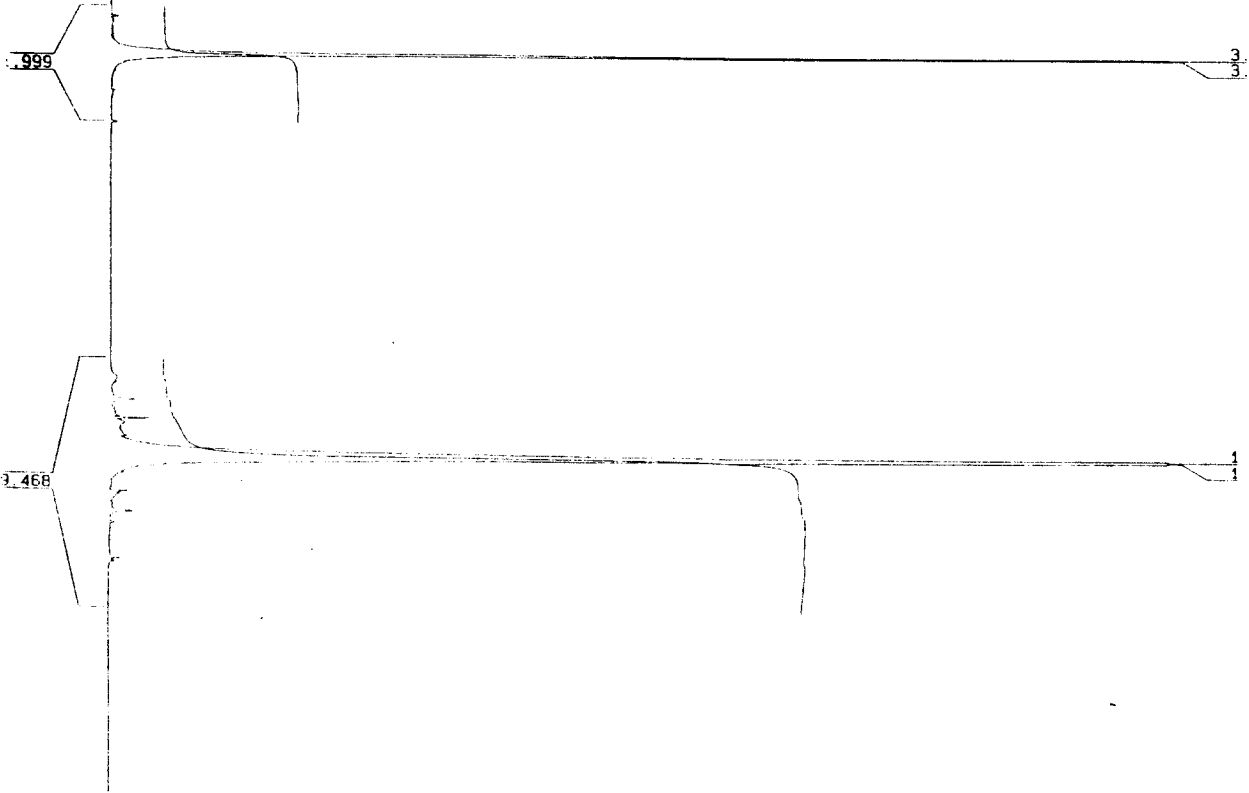
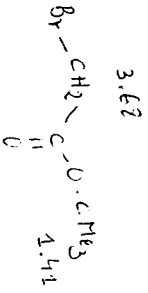


~~DATE~~ 13

SF 200.0  
O1 327  
SI 327  
TD 327  
SW 32  
H2/PT 32

PW  
RD  
AG  
RG  
NS  
TE  
FW 4.3  
O2 33  
DP 171

LB  
GB  
CC  
CY  
F1  
F2  
HZ/CM  
PPM/CM  
SR 2



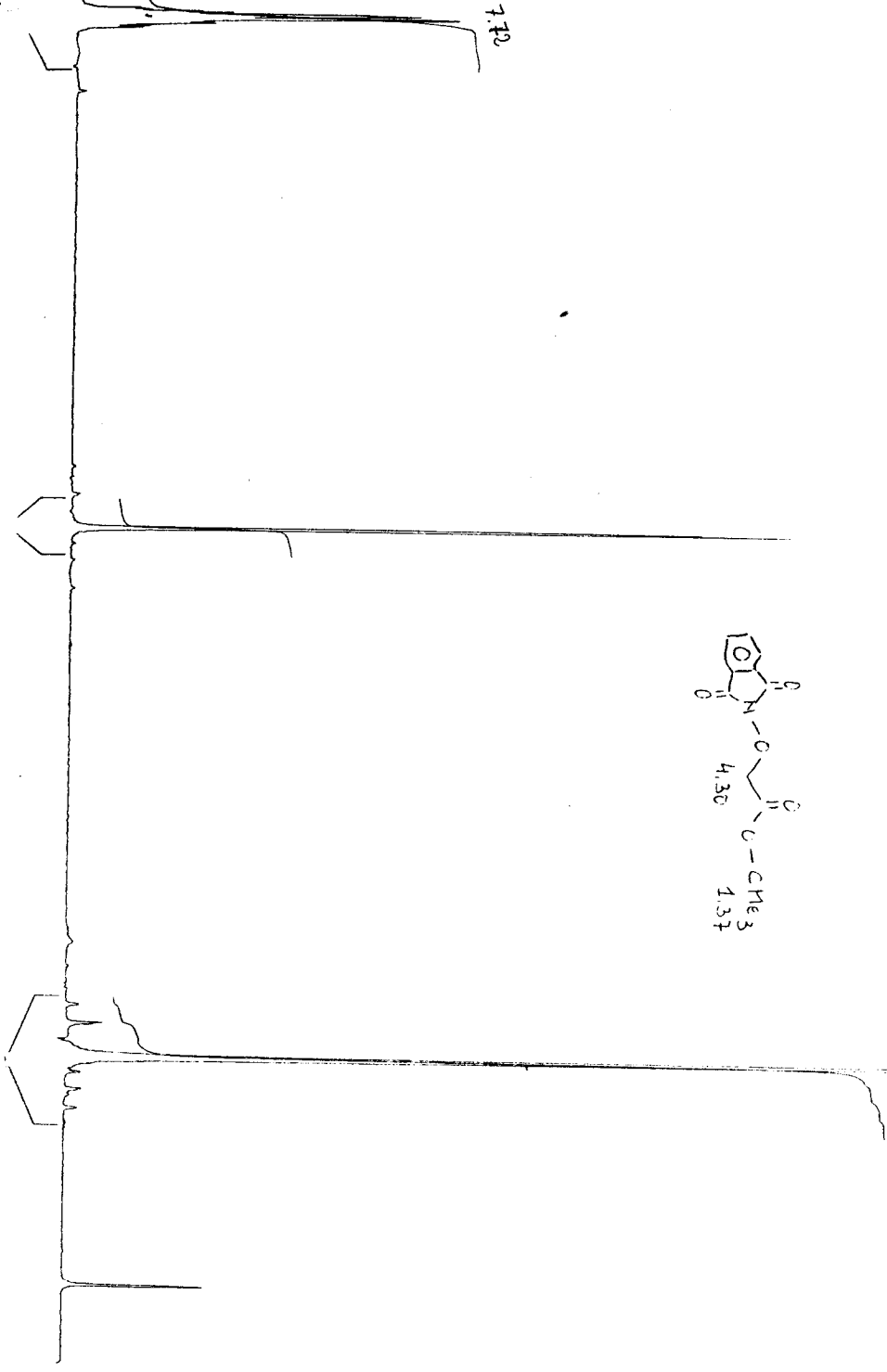
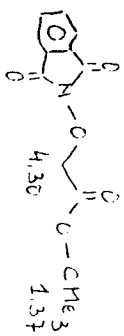
7.76427  
 7.75539  
 7.75130  
 7.74140  
 7.73203  
 7.71896  
 7.71244  
 7.69357  
 7.67607  
 7.67145  
 7.66647  
 7.65714  
 7.65175  
 7.64435

4.6098  
 4.6016

(A)

1.5865  
 1.3830  
 1.3744

-0150



FRANKO  
 B  
 NMR  
 F

NO26397-66  
 DATE 21-7-72

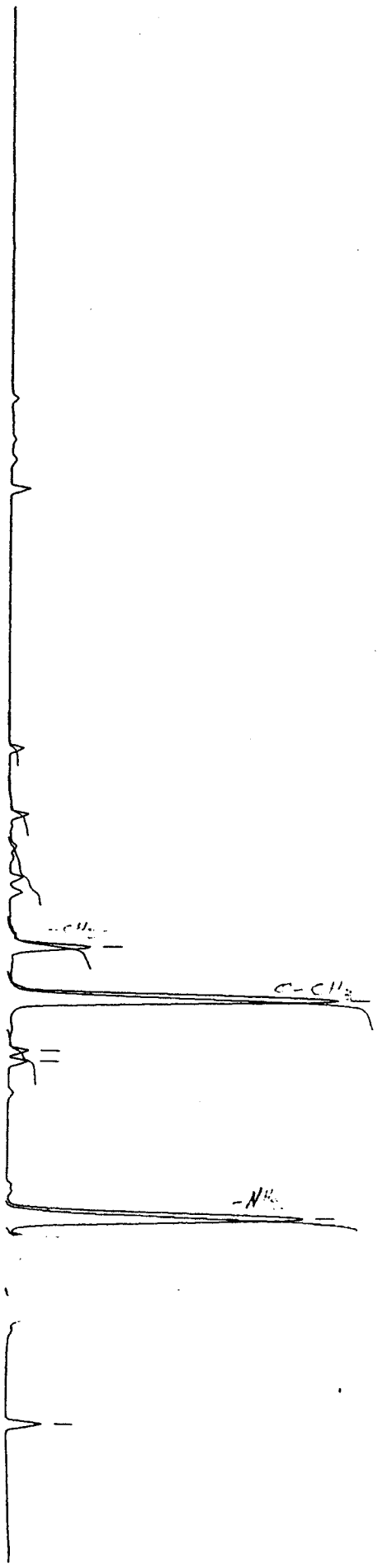
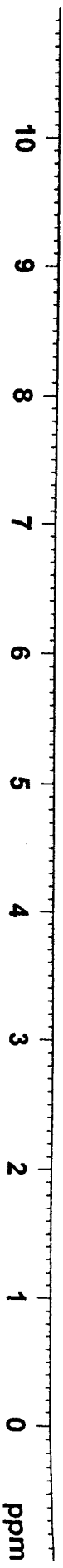
SF 200.01  
 SY 200.01  
 O1 3543.0  
 S1 32768  
 T1 32768  
 SW 3205  
 HZ/PT

PM 2.0  
 RD 0.0  
 AG 5.0  
 RG 2  
 NS 12  
 TE 297

FM 4100  
 O2 3300.0  
 DP 17L PO

LB 0.0  
 GB 0.0  
 CX 35.0  
 CY 0.0  
 F1 10.0  
 F2 60.0  
 PPM/CM  
 SR 2340.0

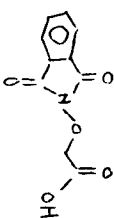
CR027



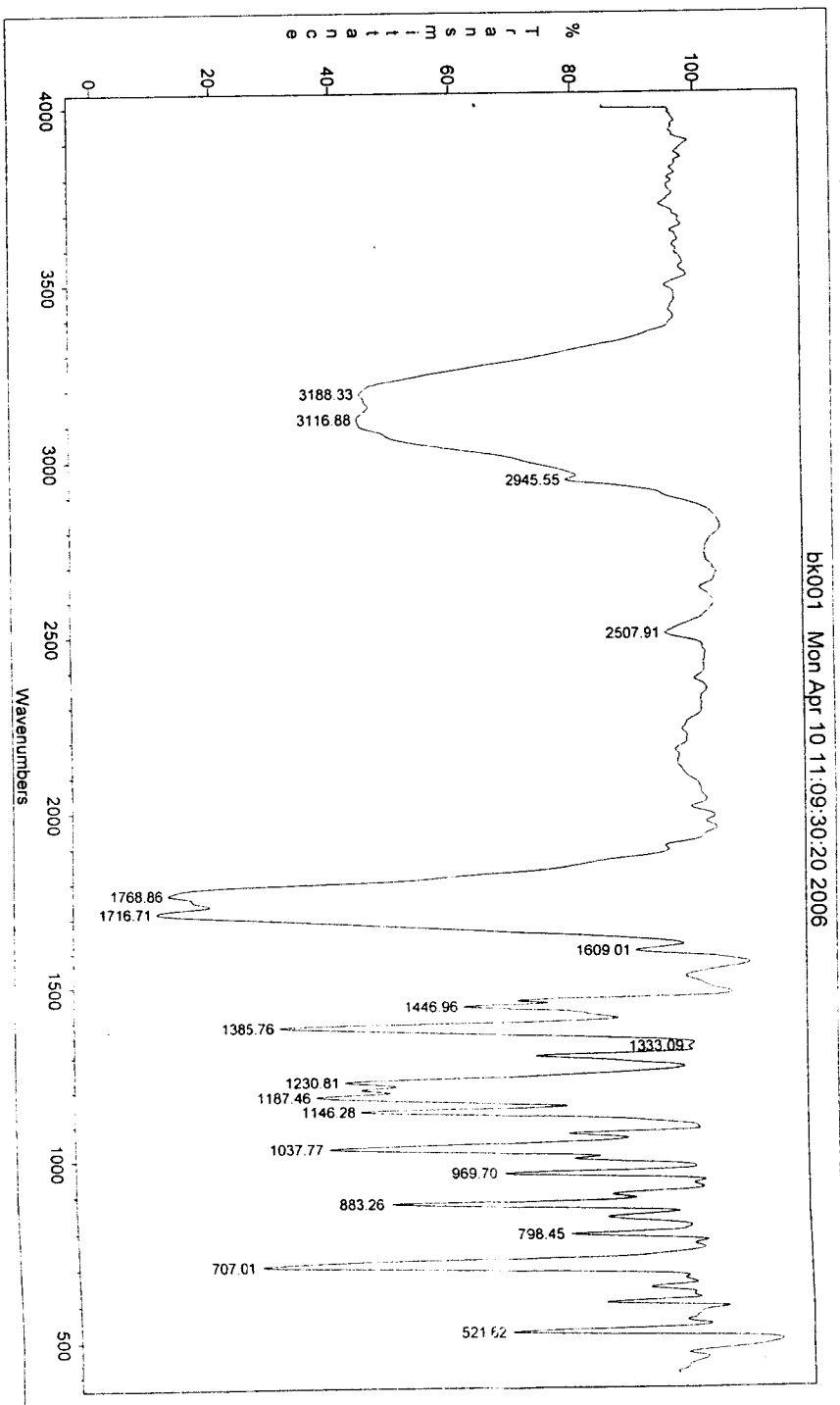
- 0.11
- 0.23
- .39
- .00
- 4.35
- 2.34
- .19
- 4.74
- .67

- 3.738
- 3.336
- 2.932
- 2.848
- 1.650

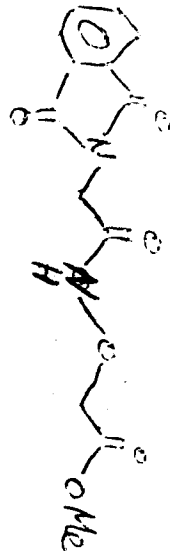
Fluoride



bk001 Mon Apr 10 11:09:30:20 2006



CR019



- 7.899
- 7.890
- 7.881
- 7.873
- 7.764
- 7.753
- 7.746
- 7.736

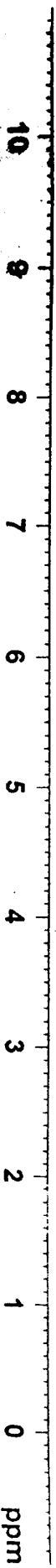
- 4.567
- 4.453

- 3.833
- 3.768

- 1.877

- 1.281
- 1.250

- 0.070

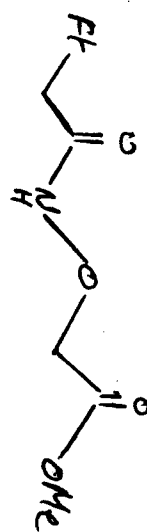


-CH benz

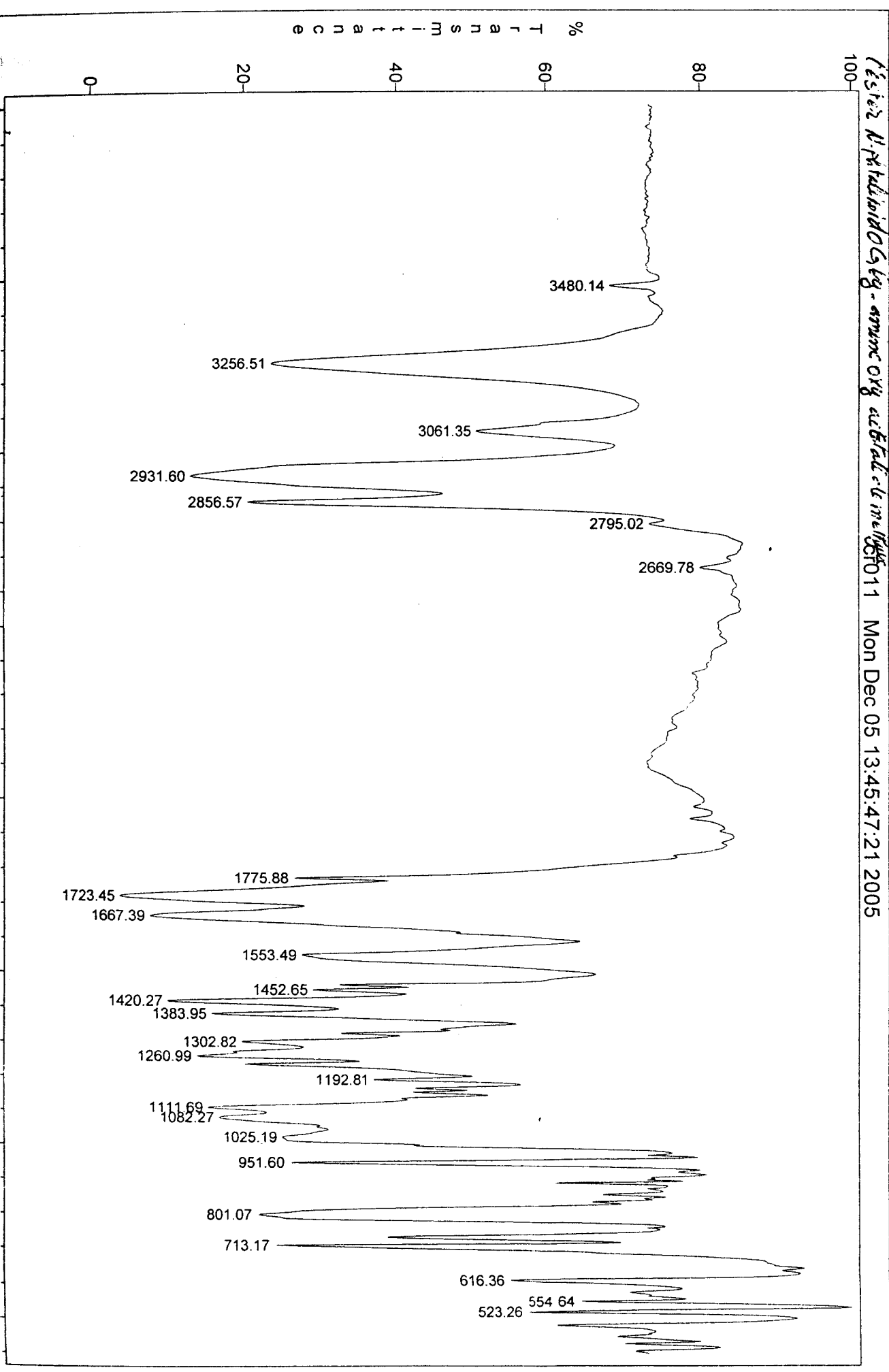
-CH<sub>2</sub>

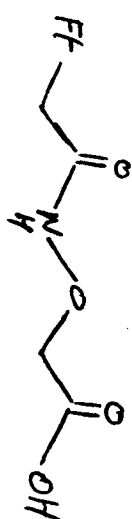
-COO-





File: 2 N-(methoxycarbonyl)glyc - amine Oxy ac Brat de melle  
 OCT011 Mon Dec 05 13:45:47:21 2005





Picido N-Propilnido Gly-ammoxyl acifigul cr028 Mon Feb 27 11:52:13:36 2006

