



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN

Faculté des Sciences

Département de Chimie



MÉMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme

De MASTER EN CHIMIE

Option : **Chimie Organique**

Présenté par

BENZENINE Djamila

Sujet

Synthèse de monomères O-glycopeptidiques

Soutenu le 22/06/2016, devant le Jury composé de :

Président	CHERIF Leila	<i>Professeur à l'Université de Tlemcen</i>
Encadreur	ZIANI-CHERIF Chewki	<i>Professeur à l'Université de Tlemcen</i>
Examineurs	CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine	<i>Professeur à l'Université de Tlemcen</i>
	BENZERJEB Salima	<i>Maitre Assistante à l'Université de Tlemcen</i>

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique de l'Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen, sous la direction de *Monsieur ZIANI-CHERIF Chewki*, Professeur à l'Université de Tlemcen. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir guidé tout au long de ce travail, pour sa contribution à ma formation et pour l'aide qu'il m'a apportée pour la réalisation de ce mémoire.

J'exprime ma gratitude à *Madame CHERIF Leïla*, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.

Je remercie très sincèrement *Monsieur Choukhou-BRAHAM Noureddine*, Professeur à l'Université de Tlemcen, qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance et gratitude pour sa présence au jury et pour m'avoir bien accueilli dans son laboratoire lors de la préparation de ce mémoire.

Je tiens à remercier également *Madame BENZERJEB Salima*, MAA à l'Université de Tlemcen, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens aussi à remercier monsieur le Professeur Bachir Redouane, qui m'a bien accueilli lors de son mandat en tant que directeur de laboratoire LCSCO.

Je tiens à remercier vivement tous les enseignants qui ont assuré ma formation.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à tous les membres du laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, qui nous ont toujours témoigné sympathie et gentillesse, que tous veuillent bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents

Pour leur patience, leur amour, leur soutien

Et leurs encouragements

A mes frères

A mes sœurs

A mes belles-sœurs

A toute ma famille

A tous les professeurs de mon cursus

A tous mes amis

A tous les membres du laboratoire LCSCO

A toutes les mains qui m'ont été tendues

Sommaire

Introduction Générale	09
Chapitre I : Etude Bibliographique	
Introduction.....	11
I.1. Définition des sucres acides aminés.....	11
I.2. Importance des sucres acides aminés.....	11
I.3. Sucres acides aminés naturels.....	12
I.4. Synthèse de sucres acides aminés / glycopeptides.....	13
I. 5. Généralités sur les virus.....	16
I.6. Présentation du sujet.....	17
Chapitre II : Résultats et Discussion	
II. 1. Synthèse de tert-butyl 2-hydroxyéthylcarbamate (2).....	23
II.2.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (4).....	24
II.3.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (6).....	25
II. 3. Synthèse de glucose pentaacétylé (7).....	26
II.5.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (8).....	27
II.6.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (9).....	27
II.7. Synthèse d'éthyl 2-(tert-butyldimethylsilyl) acetate (12).....	28
II.8. Synthèse de 2-(tert-butyldimethylsilyl)ethanol (13).....	30
II.9. Synthèse d'éthyl 2-(tert-butyldiphenylsilyl)acetate (14).....	30
Conclusion Générale	33
Chapitre III. Partie Expérimentale	
Informations générales.....	35
III. 1. Synthèse de tert-butyl 2-hydroxyéthylcarbamate (2).....	36
III.2.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (4).....	36

III.3.Synthèse de (2R,3S,4S,5R)-6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-hexane-1,2,3,4,5-pentol (5).....	37
III.4.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (6).....	38
III.5.Synthèse de glucose pentaacétylé (7).....	39
III.6.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (8).....	39
III.7.Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (9).....	40
III.8. Synthèse d'éthyl 2-(tert-butyldimethylsilyl) acetate (12).....	41
III.9. Synthèse de 2-(tert-butyldimethylsilyl)ethanol (13).....	43
III.10. Synthèse d'éthyl 2-(tert-butyldiphenylsilyl)acetate (14)	43

Abréviations

AcOEt	acétate d'éthyle
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcONa	acétate de sodium
Boc ₂ O	dicarbonate de di-tert-butyle
BPS	tertiobutyl diphényl silyle
CCM	chromatographie sur couche mince
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
FmocCl	chlorure de fluorénylméthoxycarbone
g	Gramme
Im	Imidazole
mL	Millilitre
MO	mico-ondes
Py	Pyridine
R _f	rapport frontal
SAA	sucre acide aminé
TA	température ambiante
TBDMSCI	chlorure de tertibutyl diméthyl silyle
TBDPSCI	chlorure de tertibutyl diphényl silyle
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
THF	Tetrahydrofurane



Introduction
Générale

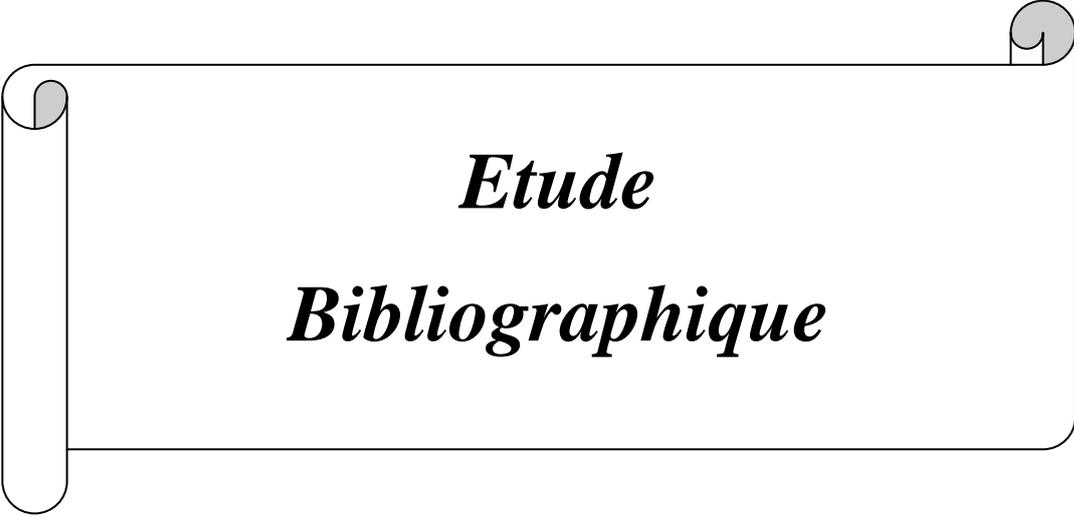
Introduction Générale

Il est estimé que plus que la moitié des protéines trouvées dans la nature sont glycosylées¹. Ces glycoprotéines naturelles renferment dans leur structure les acides aminés et les sucres tel que le glucose comme matière de base. Différentes pathologies comme le cancer, les maladies auto-immunes et l'infection par les virus sont liées à une glycosidation aberrante. Il apparait donc évident que la nature pourrait traiter la nature en corrigeant cette glycosidation anormale.

Vu la disponibilité du glucose et de quelques acides aminés dans notre laboratoire, il serait créatif de tenter faire la recherche de niveau en utilisant ces matières de base.

Il a été estimé qu'il existait environ 150 mille virus vivant autour de nous. La grande majorité de ces virus restent intraitables. Pour ceux qui sont traitables, les antiviraux agissent principalement en ciblant leur matériel génétique. Vu que l'accès de l'antivirus à ce matériel génétique est difficile, il devient clair que très peu de médicaments ont une activité efficace.

Le présent travail décrit dans ce manuscrit inclus une approche nouvelle mais très modeste de la synthèse d'un nouveau type de glycopeptides destinés à être utilisés comme anti-viraux d'une nouvelle génération. Ces nouveaux anti-viraux sont sensés cibler la capsid virale pour l'emprisonner à l'intérieur.



Etude
Bibliographique

Introduction

Les glycoconjugués de lipides et de protéines représentent un groupe très important de composés organiques². Les glycoprotéines comprennent plusieurs classes essentielles de macromolécules telles que les hormones, les immunoglobulines, les molécules d'adhésion cellulaire et les protéines de transport, présentant des activités biologiques diverses³ telles que la reconnaissance cellulaire, la réponse immunitaire, les activités des hormones et de l'inflammation⁴.

Par ailleurs, les hydrates de carbone, présents dans les glycoconjugués, ont été reconnus comme échafauds synthétiques hautement fonctionnalisés qui, s'ils sont modifiés, peuvent démontrer des propriétés intéressantes. En particulier, l'introduction d'un groupement amino et d'une fonction d'acide carboxylique dans la plate-forme de glucides, conduisant à des sucres acides aminés (SAA)⁵.

I. 1. Définition des sucres acides aminés

Les sucres acides aminés sont développés par Kessler⁵ et sont définis en tant qu'hydrates de carbone qui contiennent au moins un groupe amino et une fonction acide carboxylique, ce qui permet leur utilisation dans la chimie peptidique afin de les combiner avec des acides aminés ou d'autres unités de construction^{6, 7}. La variété de taille de leur cycle permet la modification de conformation des glycopeptides⁸ (*Figure1*).

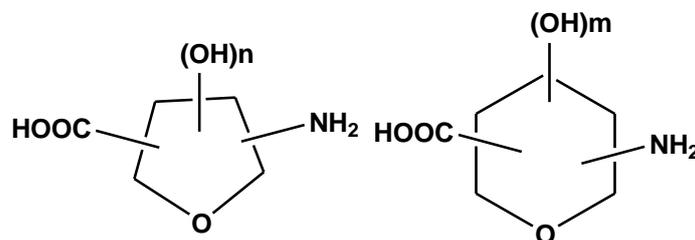


Figure 1 : sucres acides aminés comme blocs de construction des glycopeptides.

I. 2. Importance des sucres acides aminés

Compte tenu de la disponibilité et de la diversité de la chaîne latérale des acides alpha-aminés, du nombre des centres chiraux et des sites de modification sur les sucres, la synthèse des sucres acides aminés peut être conçue comme moyen pour la construction rapide de molécules bioactives potentielles avec des structures accordables et très diverses⁹.

Les liaisons naturelles entre un acide-aminé et un sucre les plus courantes peuvent être de deux types (**Figure 2**)¹⁰ :

- ✚ La liaison N-glycosidique se fait entre le carbone hémiacétal d'un sucre et l'azote de l'acide aminé.
- ✚ La liaison O-glycosidique se fait entre la carbone hémiacétal d'un sucre et la fonction alcool de l'acide aminé.

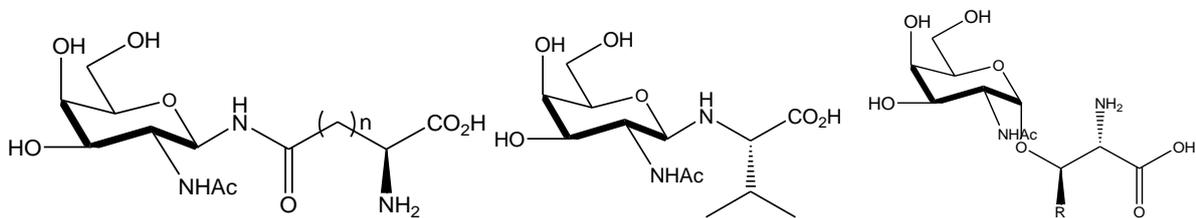


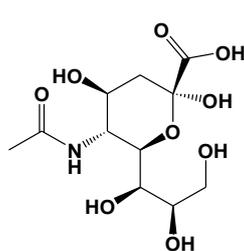
Figure 2 : exemples de liaisons naturelles des SAA

Par cet assemblage, les sucres modifient les propriétés intrinsèques de la protéine à laquelle ils sont reliés. Ils contribuent à modifier la stabilité des protéines, leur solubilité, facilitent l'adoption d'une structure quaternaire et leur permettent de traverser la barrière hémato-encéphalique.

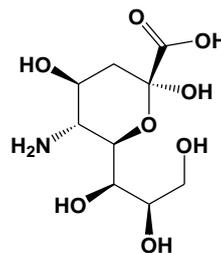
I. 3. Sucres acides aminés naturels

Certains SAAs sont trouvés abondants dans la nature comme éléments de construction¹⁰. L'exemple le plus connu et le plus abondant est l'acide sialique¹¹ (**figure 3**) généralement trouvé sur les glycoprotéines périphériques. Cette famille de composés naturels de SAA sont des dérivés N et O-acyl de l'acide nauraminique. Les principaux substituants sur l'azote sont les groupements N-acétyl et N-glycosyl.

Les acides glycosaminuroniques (**figure4**) sont plus fréquents sous forme de dérivés. Ils sont retrouvés dans la paroi des bactéries, dans la cancomycine, famille d'antibiotiques similaire à la vancomycine.

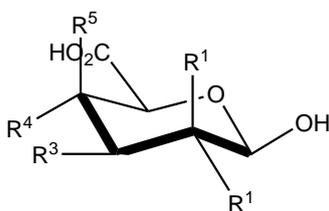


Acide sialique



Acide neuraminique

Figure 3 : exemples de sucres acides aminés naturels



Acide glucosaminuronique ($R^1 = \text{NH}_2$; $R^2 = R^5 = \text{H}$; $R^3 = R^4 = \text{OH}$) ; acide galactosaminuronique ($R^1 = \text{NH}_2$; $R^2 = R^4 = \text{H}$; $R^3 = R^5 = \text{OH}$) ; acide mannosaminuronique ($R^2 = \text{NH}_2$; $R^3 = R^4 = \text{H}$; $R^5 = \text{H}$).

Figure 4 : acides glycosaminuroniques

I. 4. Synthèse de sucres acide-aminés / glycopeptides

Les sucres acides aminés et les glycopeptides ont été synthétisés par différents auteurs :

✚ En 1994, Kessler *et al.* ont reporté le premier exemple de sucre acide aminé (gomme : acide méthylamine glucosyl-uronique, **schéma 1**) comme un nouveau type de peptidomimétique. Le groupement CH_2NH_2 est introduit comme CH_3NO_2 par réaction aldolique nucléophile. Le produit de condensation linéaire est cyclisé par cyclisation intramoléculaire pour obtenir un D-glucopyranosylnitromethane, qui en raison de sa polarité est isolé en utilisant une résine échangeuse d'ions basique. Le composé nitro est réduit avec de l'hydrogène, en utilisant 10% de Pd / C sous pression ensuite protégé avec FmocCl. Le groupe hydroxyle primaire est oxydé sélectivement par oxydation catalysée par TEMPO d'hypochlorite de sodium.

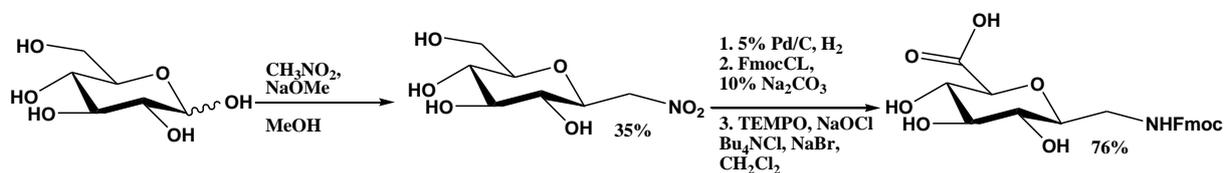


Schéma 1 : Synthèse de l'acide méthylamine glucosyl-uronique

✚ Dans le but de synthétiser un N-sucres acide aminés (**schéma 2**), Bonache¹² *et al.* ont suivi une stratégie de synthèse dans laquelle ils ont utilisé un ribose protégé en C-2 et C-3 avec un groupe isopropylidène rigide qui permet d'éviter l'ouverture du cycle de sucre lors de la réduction de l'azide. La réduction a été effectuée sur l'anomère β en présence de palladium, pour obtenir un mélange d'amines α et β avec un bon

rendement, tel que détecté par un spectre RMN ^1H . La réaction de couplage du mélange anomérique des amines ribosyle α et β avec le Fmoc-L-Asp-AOII a donné la liaison N-glycosidique souhaitée.

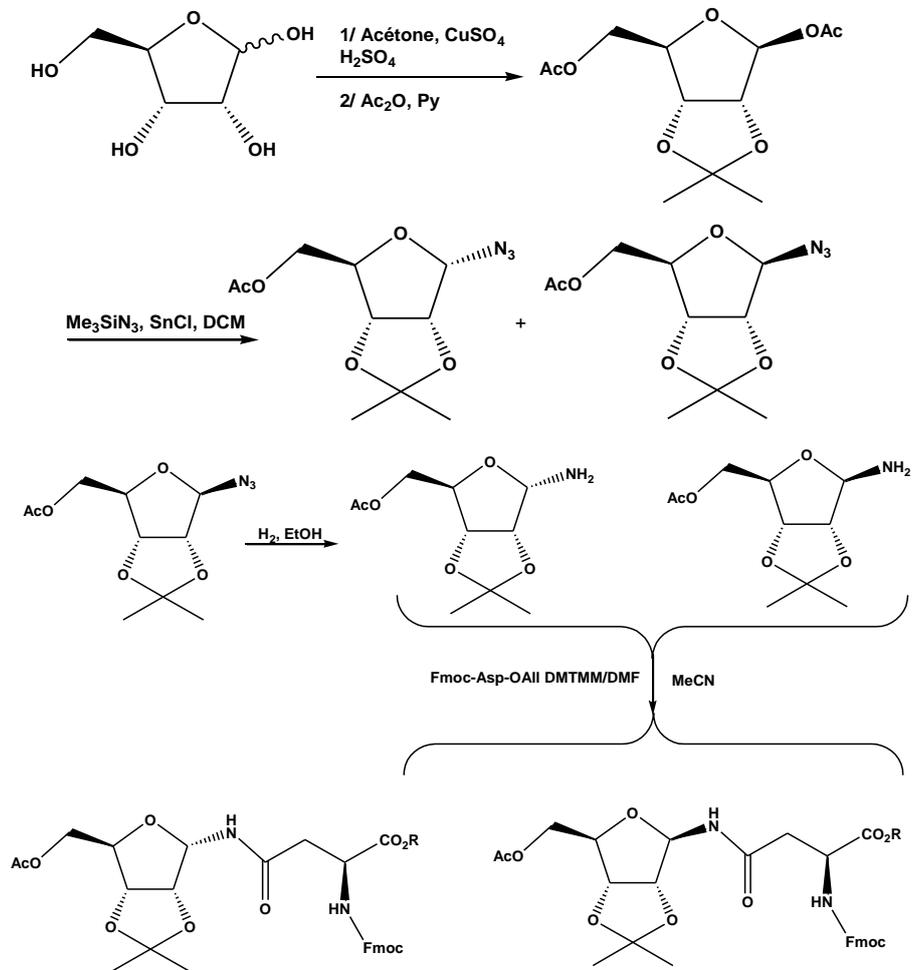


Schéma 2: synthèse d'un N-sucre acide aminé

✚ Fiore *et al.*¹³ ont synthétisé un S-glycopeptide en introduisant une chaîne homoallyle à L-cystéine par réaction avec le 4-bromo-1-butène (**schéma 3**). Ensuite, la cystéine S-butényle ainsi formée a été soumise à une réaction photoinduite avec un thiol glycosyl pour donner la molécule cible.

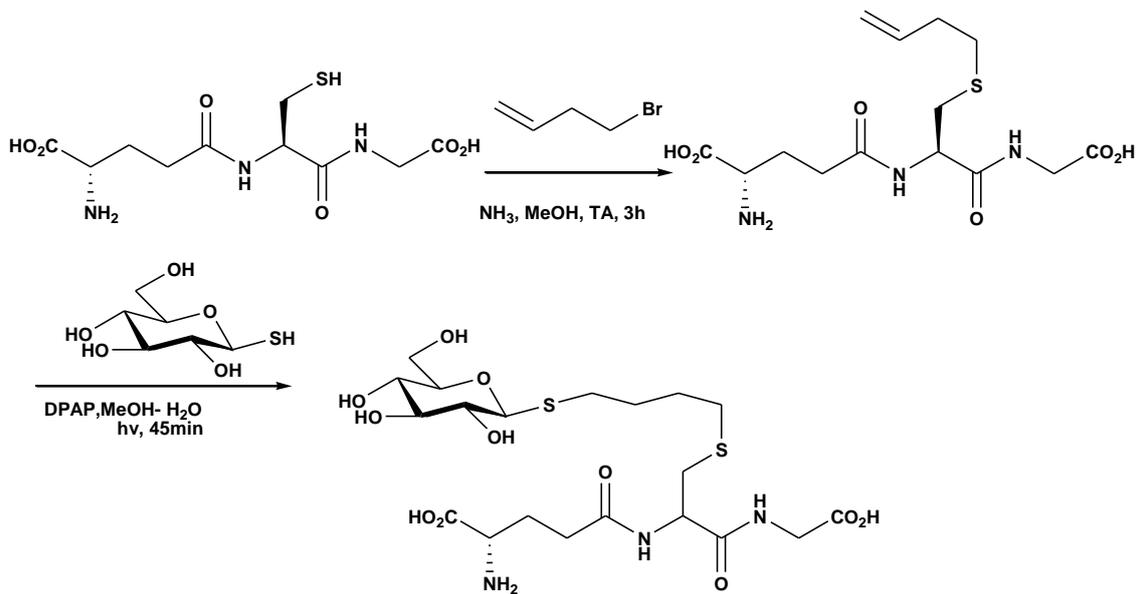


Schéma 3: synthèse d'un S-glycopeptide

Buscat *et al.*¹⁴ ont reporté que le groupe d'Ito a publié un itinéraire qui diffère des approches classiques pour la C-glycosylation. Dans leur approche, la liaison C-C entre la position 2 du cycle indole du tryptophane et le carbone anomérique du mannose a été installée par réaction d'un dérivé d'indole N-C-2 arylsulfoné lithié avec du 1,2-anhydro-mannose (**schéma 4**). Après l'avoir protégé, l'alcool de la chaîne latérale du tryptophane est directement oxydé en l'acide carboxylique correspondant, sans oxydation concomitante de la fraction indole en utilisant une combinaison de TEMPO et diacétate d'iodosobenzène.

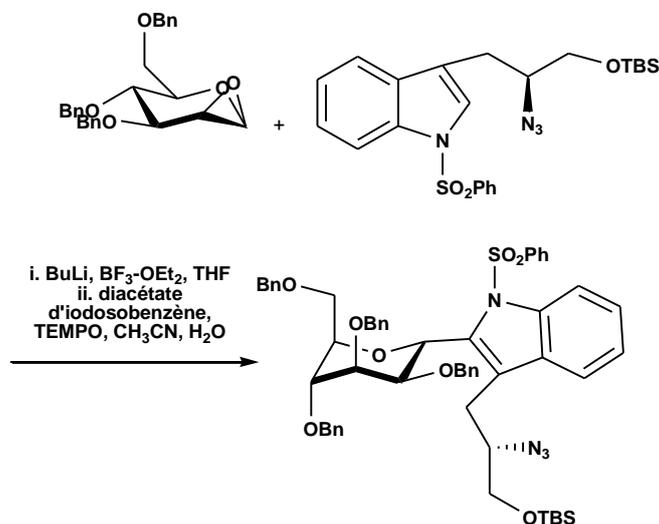


Schéma 4: synthèse d'un C-sucré acide aminé

- ✚ Dondoni *et al.*¹⁵ ont préparés des glycopeptides à partir d'alcényls mannosides (**schéma 5**). Pour ce fait, ils ont développé une stratégie d'oligomérisation linéaire basé sur le clic Cu (I) catalysée de cycloaddition azide-alcyne.

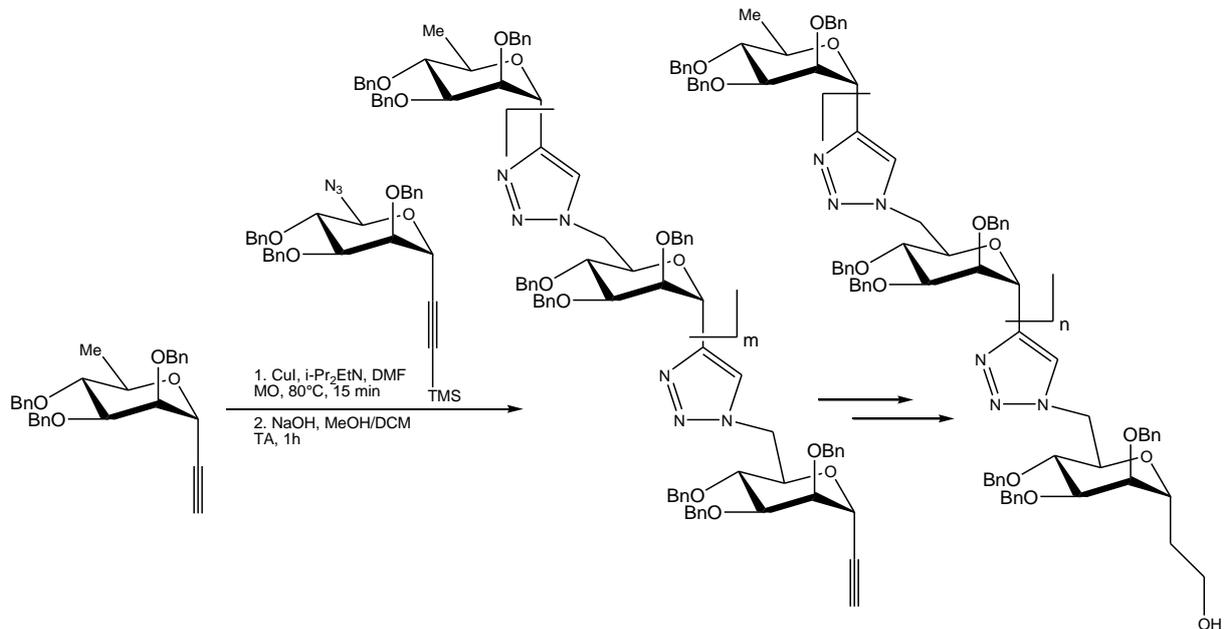


Schéma 5: Synthèse de glycopeptide

Ce glycopeptide a montré une activité biologique intéressante antituberculeuse.

I. 5. Généralités sur les virus

- ✚ Un virus est un agent infectieux qui se caractérise par son incapacité à se multiplier par division. Il a besoin pour cela d'infecter une cellule hôte pour utiliser sa machinerie pour se répliquer.
- ✚ Il est composé d'une ou plusieurs molécules d'acide nucléique entourées d'une coque de protéines appelée capsid, parfois d'une enveloppe.
- ✚ Cette dernière prend naissance au cours de la traversée des membranes cellulaires. Sa constitution est complexe et présente un mélange d'éléments cellulaires et d'éléments d'origine virale. On y trouve des protéines, des glucides et des lipides.
- ✚ Les protéines de l'enveloppe virale¹⁶ sont d'une importance majeure pour la fixation du virus aux cellules hôtes et pour la pénétration dans les cellules. Elles

servent également comme des cibles primaires pour le système immunitaire de l'hôte dans ses efforts pour neutraliser les infections virales.

- ✚ La plupart des protéines de l'enveloppe virale sont glycosylées et les glycanes ont des rôles importants dans l'induction et le maintien de la conformation des protéines et dans le blindage d'épitopes peptidiques antigéniques.
- ✚ Aujourd'hui, l'hépatite C touche environ 200 millions de personnes, soit 3% de la population mondiale, ce qui représente une épidémie humaine qui est plus de quatre fois plus répandue que les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)¹⁷. Le nombre d'infections continue de croître, principalement en raison de la détection inadéquate et l'abus de drogues par voie intraveineuse.
- ✚ Il a été estimé qu'il existait environ 150 mille virus vivant autour de nous. La grande majorité de ces virus restent intractables. Pour ceux qui sont traitables, les antiviraux agissent principalement en ciblant leur matériel génétique. Vu que l'accès de l'antivirus à ce matériel génétique est difficile, il devient clair que très peu de médicaments ont une activité efficace. La figure suivante représente quelques exemples d'anti-viraux utilisés actuellement dans le monde.

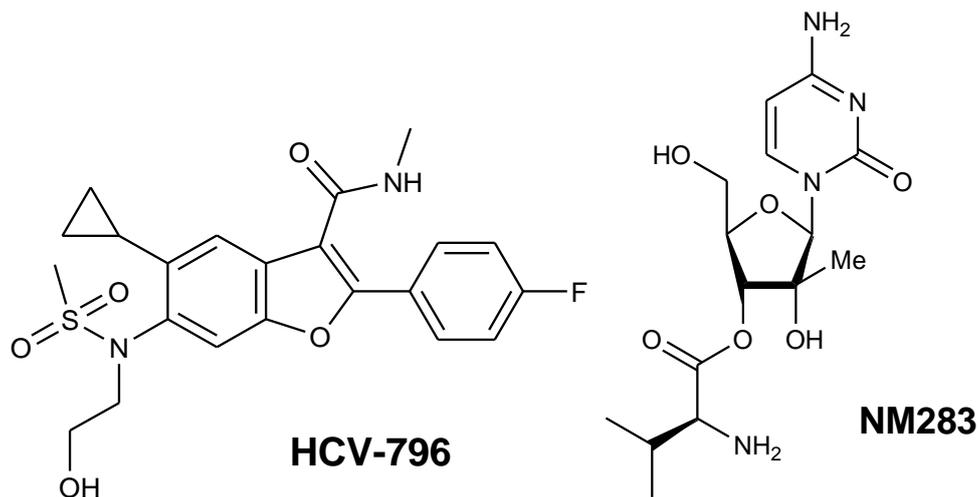


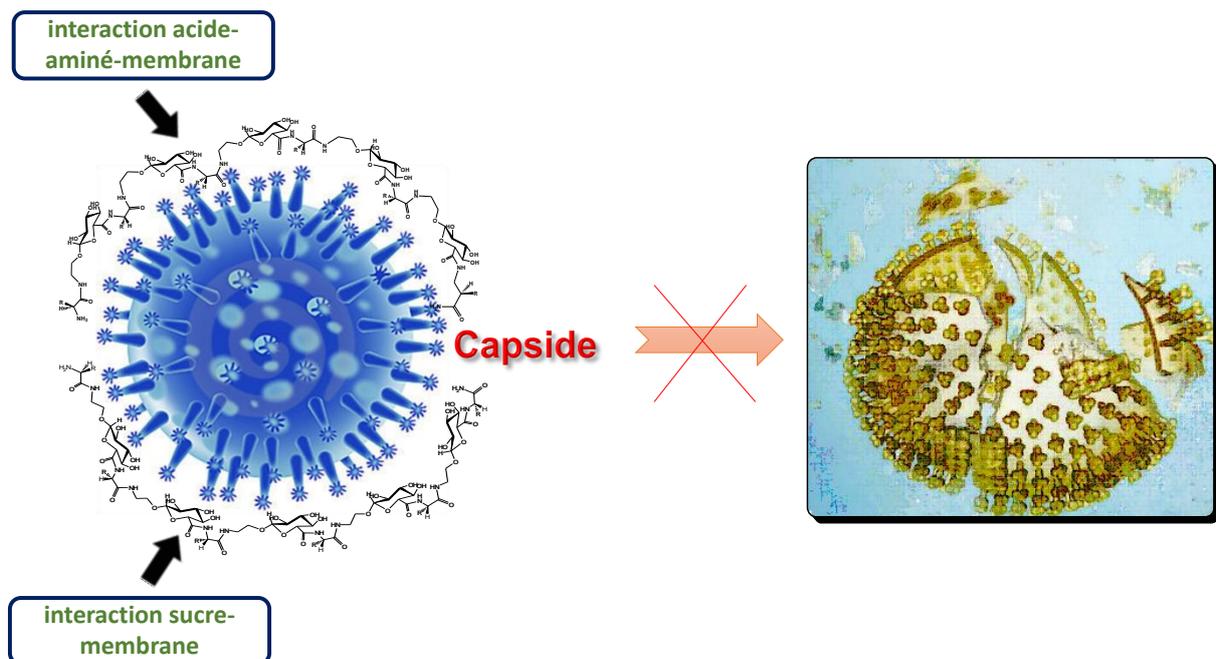
Figure 5: exemples d'antiviraux

I. 6. Présentation du sujet

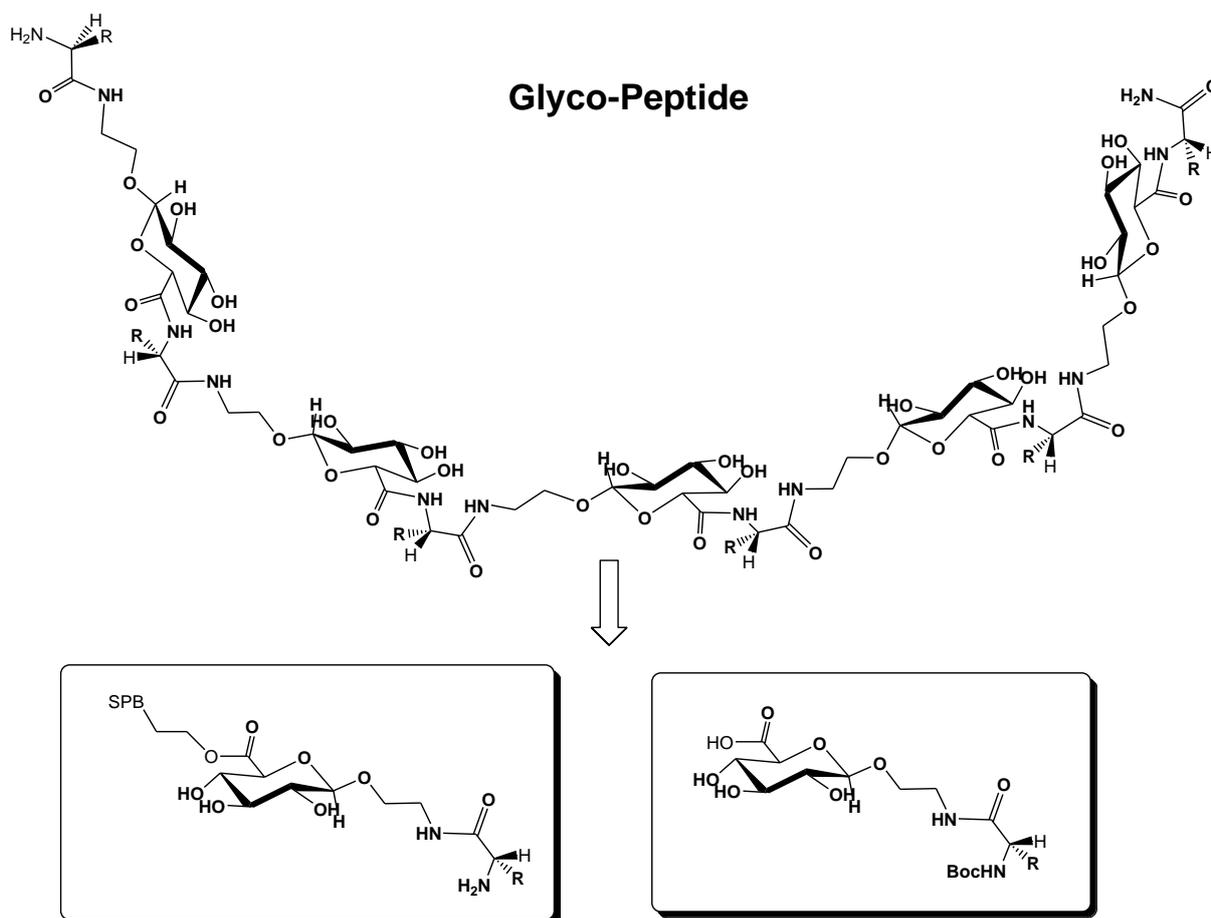
Comme mentionné précédemment, la principale approche lors de la conception d'un antiviral réside dans le fait qu'il est supposé arriver jusqu'au matériel génétique, ce qui souvent très difficile. En effet, le virus possède souvent une double enveloppe protectrice.

Nous avons dans notre laboratoire envisagé une approche catégoriquement différente, à savoir :

Le virus agit de par son matériel génétique qui doit sortir de ses enveloppes pour se fixer sur l'hôte. Si on pouvait piéger le matériel génétique à l'intérieur de son enveloppe, on inactiverait ce virus. Ce virus pourrait à ce moment rester indéfiniment dans l'hôte, sans pour autant le gêner. Cela représente notre nouvelle approche. Vu que la capsid, qui est l'enveloppe la plus extérieure du virus est principalement faite de protéines, il nous a semblé logique de la cibler en utilisant des molécules de type glycopeptidiques qui font d'excellentes interactions avec les protéines. Cela est représenté clairement dans la figure suivante :



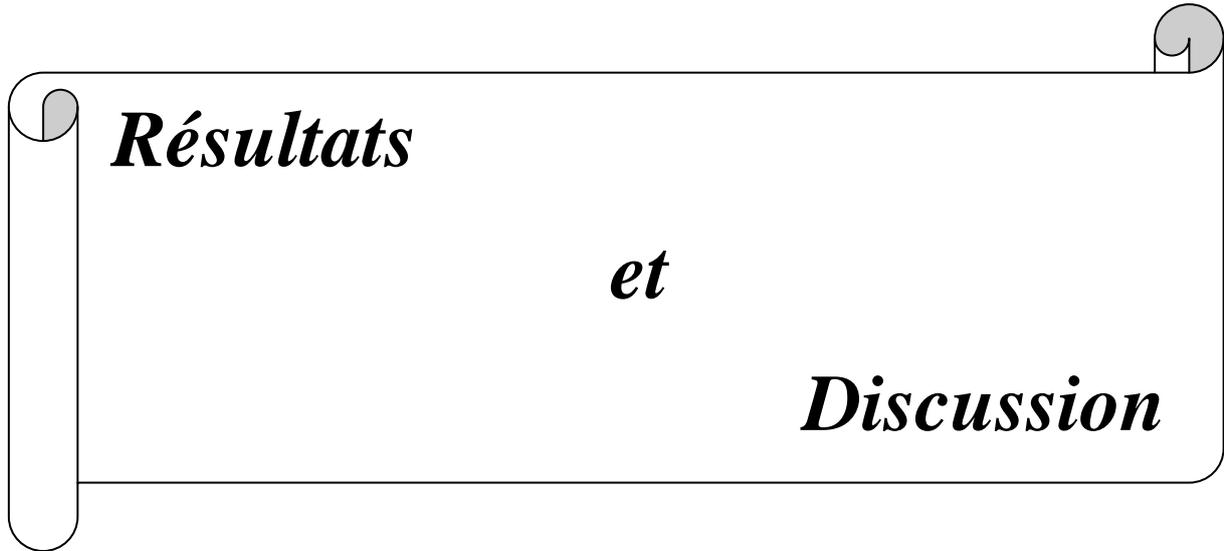
De ce fait, le type de molécules que nous avons à développer est le suivant :



Références Bibliographiques

1. El Ashry, E.; Awad, L.; Atta, A., *Tetrahedron* **2006**, 62 (13), 2943-2998.
2. Kuijpers, B. H.; Groothuys, S.; Keereweer, A. R.; Quaedflieg, P. J.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P., *Organic letters* **2004**, 6 (18), 3123-3126.
3. Aoi, K.; Tsutsumiuchi, K.; Aoki, E.; Okada, M., *Macromolecules* **1996**, 29 (12), 4456-4458.
4. Xiao, C.; Zhao, C.; He, P.; Tang, Z.; Chen, X.; Jing, X., *Macromolecular rapid communications* **2010**, 31 (11), 991-997.
5. Von Roedern, E. G., & Kessler, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, 33(6), 687-689.
6. Burkhart, F.; Hoffmann, M.; Kessler, H., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, 36 (11), 1191-1192.

7. (a) Billing, J. F.; Nilsson, U. J., *Tetrahedron* **2005**, 61 (4), 863-874; (b) Taillefumier, C.; Lakhrissi, Y.; Lakhrissi, M.; Chapleur, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13 (16), 1707-1711.
8. Gruner, S. A.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H., *Chemical reviews* **2002**, 102 (2), 491-514.
9. Liu, H.; Li, X., *Tetrahedron Letters* **2012**, 53 (51), 6957-6960.
10. Adeline FLEURY **2011** Thèse de doctorat, Ecole doctorale sciences et ingénierie de L'université de Cergy-Pontoise.
11. Tuwalska, D., Sienkiewicz, J., & Liberek, B. *Carbohydrate research* **2008**, 343 (7), 1142-1152.
12. Bonache, M. A., Nuti, F., Isaad, A. L. C., Real-Fernández, F., Chelli, M., Rovero, P., & Papini, A. M. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50(28), 4151-4153.
13. Fiore, M., Conte, M. L., Pacifico, S., Marra, A., & Dondoni, A. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52(3), 444-447.
14. Buskas, T., Ingale, S., & Boons, G. J. *Glycobiology* **2006**, 16(8), 113R-136R.
15. L. Conte, A. Chambery, A. Marra, A. Dondoni. *SYNLETT* **2009**, 16, 2679–2681
16. Vuljanic, T., Bergquist, K. E., Clausen, H., Roy, S., & Kihlberg, J. *Tetrahedron* **1996**, 52 (23) 7983-8000
17. (a) Marcus Bäck, **2009**, Linköping Studies in Science and Technology. Dissertation No. 12531. (b) El Ashry, E.; Awad, L.; Atta, A., *Tetrahedron* **2006**, 62 (13), 2943-2998.



Résultats

et

Discussion

Comme mentionné auparavant, notre objectif consistait en la synthèse de monomères O-glycoacides aminés **A** et **B** selon le schéma rétro-synthétique suivant (**Figure 1**):

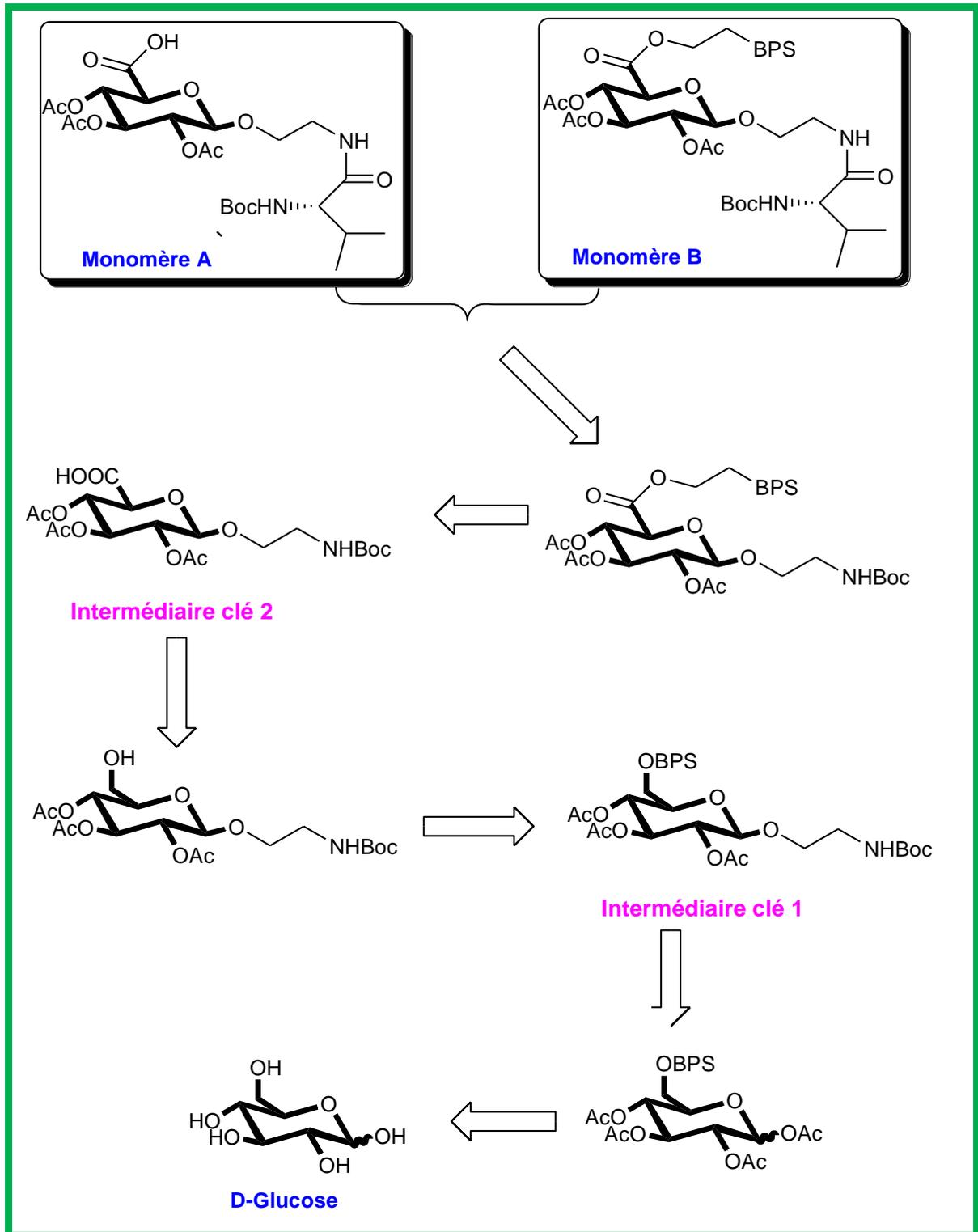


Figure 1 : Approche rétro-synthétique des monomères **A** et **B**.

Il est à noter que la réussite de l'application de cette approche synthétique repose sur la réussite de deux réactions-clé importantes, à savoir :

- Réaction de couplage sur carbone anomérique, médiée par le triflate de stannane II, conduisant à l'intermédiaire-clé **1**, et
- Réaction d'oxydation de l'alcool primaire par la DMF, conduisant à l'acide correspondant (intermédiaire-clé **2**).

De ce fait, l'ordre des réactions à conduire est important.

II. 1. Synthèse du tert-butyl 2-hydroxyéthylcarbamate (**2**)

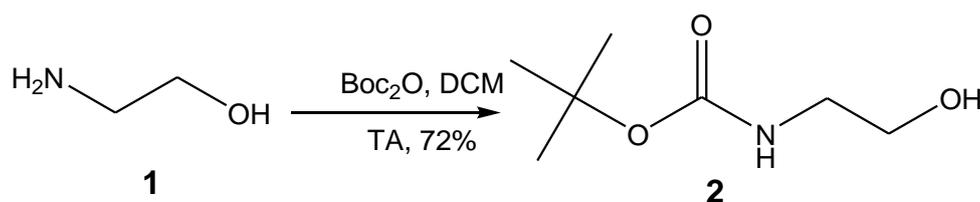


Schéma 1 : protection de l'éthanolamine par le Boc_2O

Le tert-butyl 2-hydroxyéthylcarbamate ou le N-Boc-éthanolamine **2** servira comme « bras de lien » dans les monomères **A** et **B**. Il est obtenu en réagissant l'éthanolamine avec le Boc_2O dans le dichlorométhane anhydre pendant 19 heures (*schéma 1*).

Le rendement obtenu est 72 % inférieur à celui reporté par Ottria *et al.*¹⁸ (100%).

En ce qui concerne l'analyse par infrarouge, on remarque les bandes d'absorption de l'amide (élongation de $\text{C}=\text{O}$ à 1689 cm^{-1} et déformation de $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{H}$ à 1529 cm^{-1}) ce qui confirme la mono-protection de l'éthanolamine par le Boc_2O .

II. 2.Synthèse du (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butylidiphénylsilyloxy)méthyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (4)

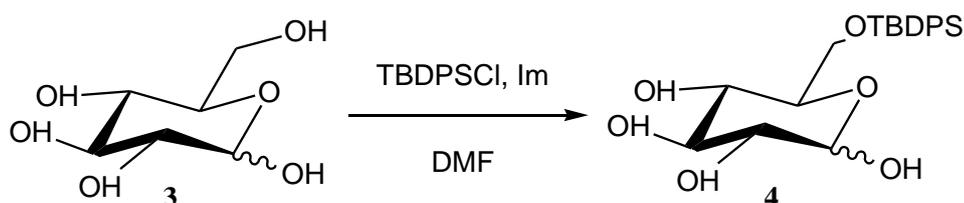


Schéma 2 : protection du D-glucose par le TBDPSCI

Le produit **4** est la forme protégée de l'alcool primaire du D-glucose **3** par le chlorure de tert-butyl diphenyl silyle. L'ajout du TBDPSCI se fait à 0°C car il s'agit de réaction exothermique et qui pourra se faire même sur les alcools secondaires restants. Les conditions opératoires sont ceux reportés par Tsutsui *et al.*¹⁹

L'aspect physique du produit **4** (huile jaune) est le même que celui obtenu par Tsutsui, mais le rendement de 35% dans notre cas est mauvais par rapport au sien (95%).

Ce produit était préparé en premier lieu à température ambiante, mais puisque le rendement n'était pas acceptable, nous avons refait cette réaction à température plus élevée (40°C). Malheureusement, le chauffage n'a pas clairement amélioré le rendement. On a remarqué une légère augmentation du rendement (38%) et pratiquement le même R_f .

L'infrarouge a montré les bandes caractéristiques de l'aromatique (élongation de C=C à 1657 cm^{-1} et élongation de =C-H entre 3080 et 3030 cm^{-1}), du tertibutyl (élongation de C-C à 1260 cm^{-1} et déformation de C-C-H à 1388 cm^{-1}).

Par ailleurs, On a remarqué l'apparition de deux nouvelles tâches par CCM ($R_f = 0$ et 0,92 ; éluant : 100% AcOEt) du produit après environ un mois de conservation au réfrigérateur. Nous ne comprenons pas encore les raisons de cette instabilité du produit **4**, mis à part une éventuelle hydrolyse qui aurait pu se faire dans le réfrigérateur lors de ce mois (**schéma 3**).

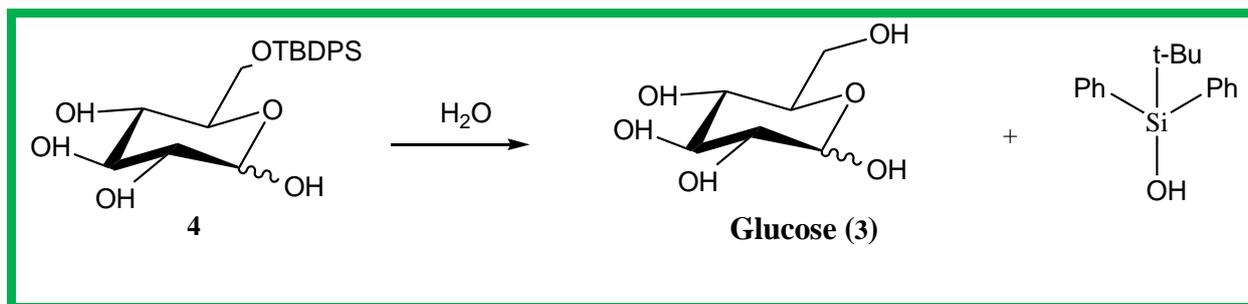


Schéma 3 : décomposition du produit **4** par l'humidité.

Pour confirmer que la protection était faite sur l'alcool primaire et non pas sur celui anomérique, une réaction test de réduction a été effectuée (**schéma 4**).

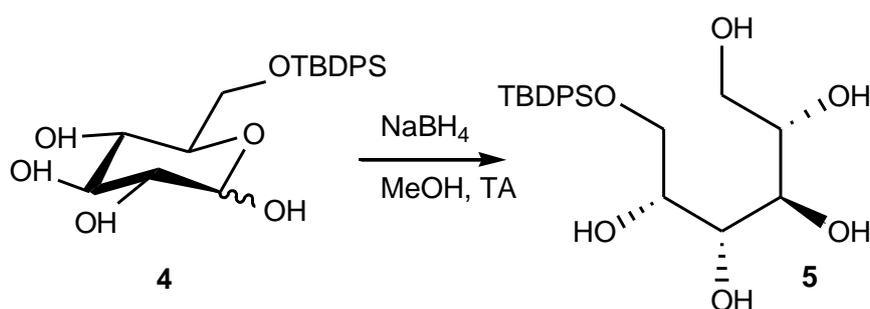


Schéma 4 : réduction du produit **4**

Ainsi, la réduction de l'aldéhyde du produit **4** est faite en réagissant ce dernier avec le NaBH₄ dans le méthanol. On a remarqué, sur CCM, la disparition totale de la tâche du produit de départ **4** ($R_f = 0,55$; éluant : 100% AcOEt) et apparition d'une nouvelle qui correspond à un produit plus polaire ($R_f = 0$; éluant : 100% AcOEt). Ceci nous a confirmé que l'aldéhyde était bel et bien présent, et donc l'alcool anomérique était sous forme libre.

II. 3. Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (**6**)

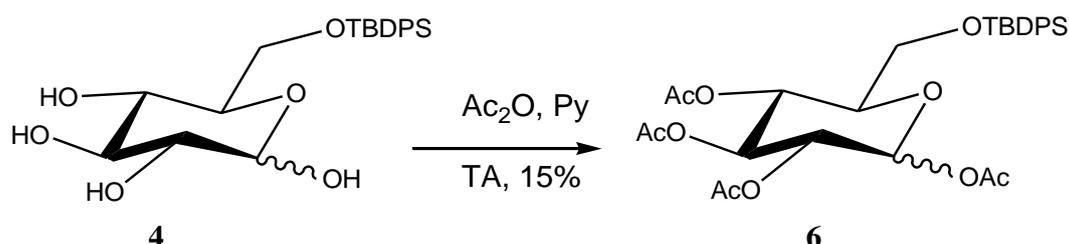


Schéma 6 : pentaacétylation du produit **4**

La tétra-acétylation du produit **4** est faite à température ambiante en utilisant l'anhydride acétique en présence de la pyridine²⁰. Le rendement est très mauvais (15%) malgré le temps de réaction (3 jours) et le nombre d'équivalents de l'anhydride acétique utilisés. Ceci peut être expliqué par l'hydrolyse partielle de ce dernier en acide acétique.

La CCM a montré la présence de tache au même R_f que celle du glucose pentaacétylé en plus du produit **6**. Ceci peut être expliqué par la décomposition partielle du produit de départ **4**. En effet, la littérature reporte que le TBDPS est très stable en milieu acide mais beaucoup moins stable en milieu basique (référence 21, page 37). De ce fait, on a pensé que la pyridine était peut-être trop basique vis-à-vis de TBDPS, ce qui aurait permis une déprotection du TBDPS. Cela nous a poussé à réaliser l'acétylation dans d'autres conditions en commençant par celle du glucose, d'où la réaction suivante.

II. 4. Synthèse de glucose pentaacétylé (7)

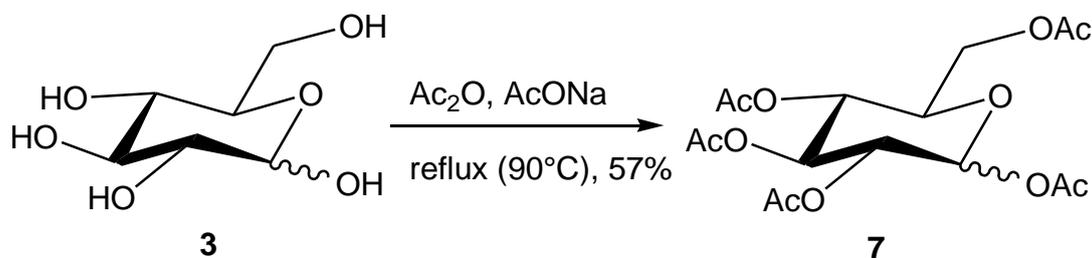


Schéma 5 : tétraacétylation de D-glucose

La penta-acétylation du glucose est faite par l'anhydride acétique en présence de l'acétate de sodium (**schéma 5**). Cette réaction est faite pour vérifier la qualité de l'anhydride acétique utilisé dans la réaction précédente vu son échec.

L'aspect physique, la température de fusion et le rendement sont comme ceux de la littérature (référence 22, page 645).

L'analyse par infrarouge montre une disparition des bandes d'absorption de la liaison O-H et apparition de celles de l'ester (acétyl), élongation de C=O à 1743 cm^{-1} et de C-O-C à 1065 cm^{-1} .

II. 5. Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (8)

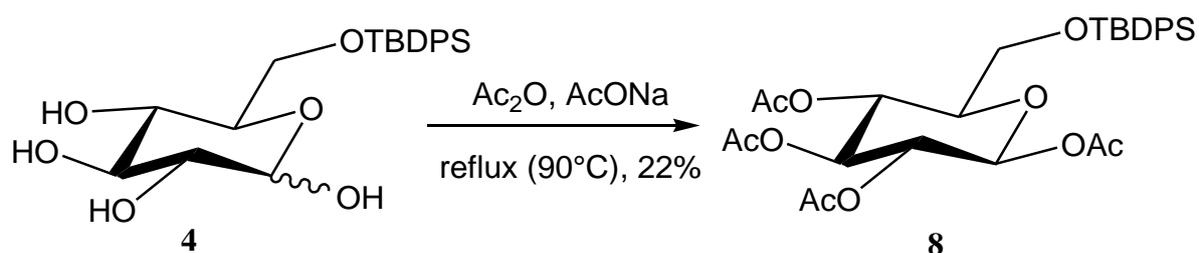


Schéma 7 : pentaacétylation régiosélective du produit 4

En changeant les conditions opératoires, le produit 4 est tétraacétylé de manière régiosélective par le même anhydride cité précédemment en utilisant cette fois-ci l'acétate de sodium comme base et le reflux pendant la réaction.

Il est intéressant de noter que la littérature²² reporte que l'utilisation de ces dernières conditions permettent d'obtenir un isomère β -acétylé uniquement, alors que les conditions citées plus haut permettent d'obtenir un mélange.

Malheureusement, le rendement de réaction après 4 heures n'était que de 22%. Il aurait été, probablement, amélioré si on augmenterait le temps de réaction.

L'aspect physique du produit 8 est identique à celui du produit 6.

Les bandes caractéristiques des groupements acétyl remarquées par analyse infrarouge sont celles de l'élongation de $\text{C}=\text{O}$ à 1662 cm^{-1} et de $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ à 1097 cm^{-1} .

II. 6. Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (9)

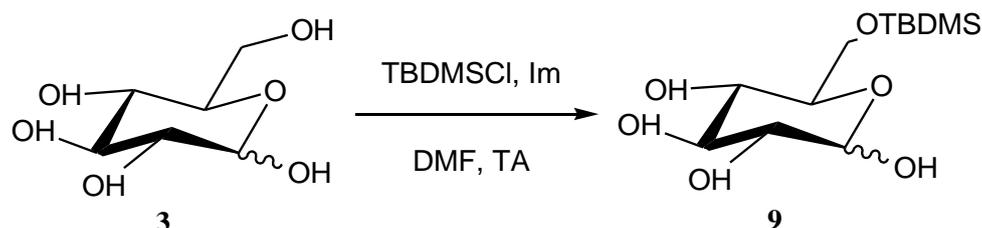


Schéma 8 : protection du D-glucose par le TBDMSCI

Vu la décomposition du produit **4** et la sensibilité de son groupement silylé en milieu basique, nous avons décidé de changer le groupement protecteur de l'alcool du carbone 6. De ce fait, le glucose a été mis en réaction avec le chlorure de tertibutyl diméthyl silyle en présence d'imidazole dans le DMF à température ambiante. Ici, on n'a pas chauffé car le TBDMSCI est moins encombré que le TBDPSCI et est donc moins sélectif ; il pourrait protéger même les alcools secondaires restants. La réaction s'est faite avec un rendement brut de 70 %

L'analyse par infrarouge montre la présence du groupement de tertibutyl (élongation de C-C à 1255 cm^{-1} et déformation de C-C-H à 1386 cm^{-1}) ce qui indique que la protection par le TBSMSCI a eu lieu.

La présence de bandes d'élongation de la liaison Si-O et de déformation de l'angle Si-O-Si entre 799 et 480 cm^{-1} et l'aspect physique du produit **9** qui est aberrant (liquide blanc visqueux confirment la formation d'une silicone liquide (*schéma 9*).

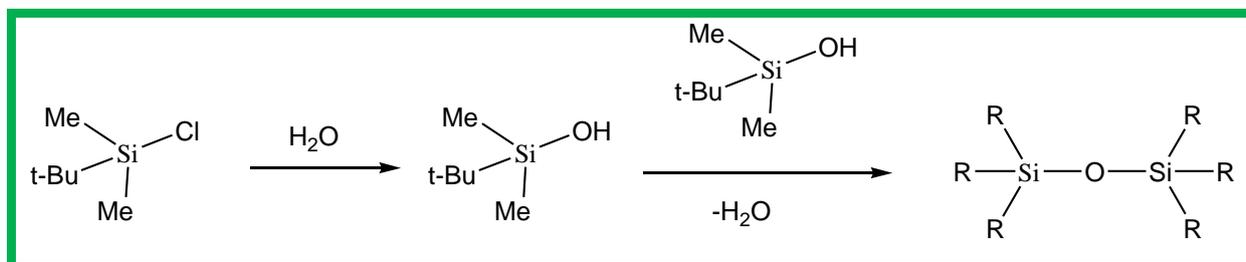


Schéma 9: formation de la silicone

II. 7. Synthèse du 2-(tert-butyldiméthylsilyl) acetate d'éthyle (12)

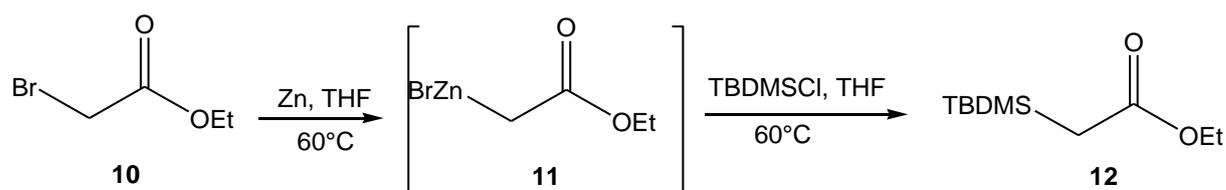


Schéma 10 : synthèse de l'ester silylé **12**

Cette synthèse est faite par trois méthodes en changeant la nature du zinc :

Méthode 1 : Zinc en poudre (granulométrie inférieure à 10 micron)

Après insertion du zinc entre le bromure et le carbone du bromoacétate d'éthyle, l'organozincique formé était quenché avec du t-BDMSCl. Une agitation supplémentaire a conduit à l'ester silylé **12**.

Il est à noter que la CCM ne nous a pas permis de clairement identifier le bon produit, et nous sommes restés dans le doute quant au succès de la réaction. De ce fait, nous avons pensé à changer la nature et l'origine du zinc utilisé, le mettant en cause de l'échec de la réaction.

Méthode 2 : Zinc râpé

Le même mode opératoire précédent est suivi mis à part l'utilisation du zinc râpé à la place de celui de petite granulométrie. Cette méthode ne nous a pas permis d'améliorer les conditions, ou rendements pour autant. Il est encore à noter que la CCM ne nous permettait pas de détecter quelque produit.

Méthode 3 : Zinc râpé activé

Cette dernière méthode est portée sur deux étapes :

a. Activation du zinc :

Le zinc râpé est activé avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, filtré puis séché dans l'étuve.

b. Formation de l'organo-zincique et réaction :

Le même protocole que la méthode 1 est suivi.

Le produit issu des trois méthodes a le même aspect physique, le même R_f ainsi que le même spectre infrarouge. On remarque, en plus des bandes d'absorption de l'ester, la présence de celles du tertio-butyle (élongation de C-C à 1218 cm^{-1} et déformation de C-C-H à 1388 cm^{-1}).

Il est à noter que la réaction avec le zinc de très fine granulométrie a mieux marché par rapport aux deux autres de point de vue rendement et manipulation. On a pu voir clairement le MgBrCl formé, qui est un sel blanc, sur les parois du ballon de réaction.

En dépit de ces résultats, nous avons combinés les produits obtenus des trois méthodes que nous avons soumis à l'étape de réduction suivante.

II. 8. Synthèse de 2-(tert-butyldiméthylsilyl)ethanol (13)

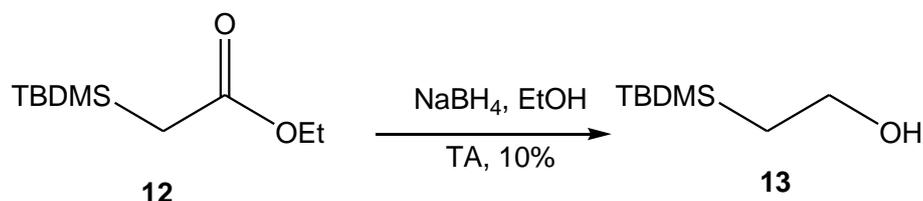


Schéma 11 : réduction de l'ester silylé **12**

Dans le but de la protection de l'acide carboxylique du fragment **A1**, la réduction de l'ester silylé **12** est réalisée par le NaBH_4 dans l'éthanol.

On a remarqué l'apparition d'une nouvelle tâche sur CCM ($R_f = 0,21$) qui correspond à un produit plus polaire que celui de départ ($R_f = 0,56$) ce qui confirme la formation de l'alcool. L'analyse complète de ce produit est en cours.

Cependant, le rendement global de ces dernières réactions reste faible, et présente un certain nombre de désavantages.

En face de cet échec à obtenir le composé **13** avec un bon rendement, nous avons opté pour la substitution du TBDMS par le TBDPS, un groupe largement plus volumineux, plus lourd, et surtout un groupe clairement chromophore et détectable par UV. Ceci nous a amené à réaliser la réaction suivante.

II. 9. Synthèse d'ethyl 2-(tert-butyldiphénylsilyl)acetate (14)

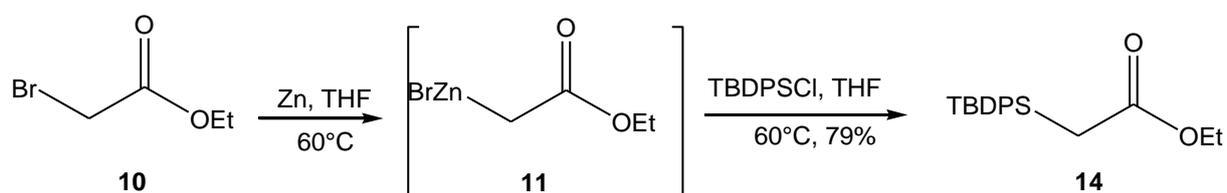


Schéma 12 : synthèse de l'ester silylé **14**

Ainsi, les conditions appliquées dans la méthode 3 plus haut ont été répétées de nouveau en utilisant le TBDPS comme agent de quenchage. Le produit **14** est

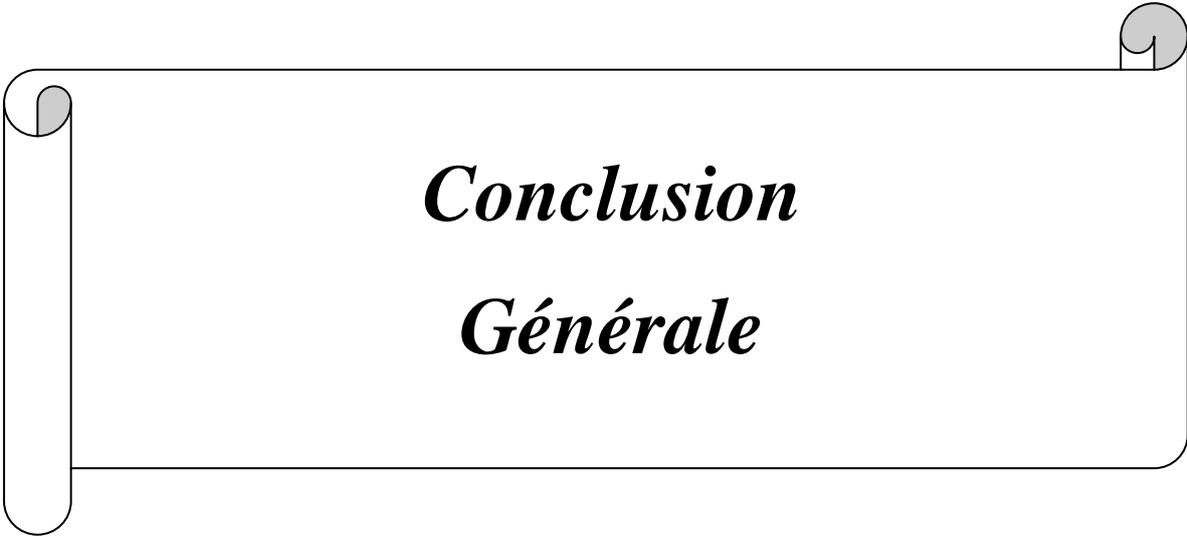
alors obtenu avec un rendement clair de 79%, clairement amélioré par rapport au 15% précédent.

L'aspect physique de ce produit et le R_f sont différents du premier.

Les bandes d'absorption en infrarouge caractéristiques du noyau aromatique sont celles d'élongation de la liaison C=C à 1666 cm^{-1} et de =C-H entre 3080 et 3030 cm^{-1} et de déformation de C=C-H à 1902 cm^{-1} .

Références Bibliographiques

18. Ottria, R.; Casati, S.; Ciuffreda, P., Optimized synthesis and characterization of N-acylethanolamines and O-acylethanolamines, important family of lipid-signalling molecules. *Chemistry and physics of lipids* **2012**, 165 (7), 705-711.
19. Tsutsui, N.; Tanabe, G.; Gotoh, G.; Morita, N.; Nomura, N.; Kita, A.; Sugiura, R.; Muraoka, O., Structure–activity relationship studies on acremomannolipin A, the potent calcium signal modulator with a novel glycolipid structure 2: Role of the alditol side chain stereochemistry. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2014**, 22 (3), 945-959.
20. K.C.Nicolaou, et Helen J.Mitchell. *Angewandte Chemie Int.Engl.Ed* **2001**, vol 40, 1576-1624.
21. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fifth Edition, PETER G. M. WUTS, **2014**, ISBN: 9781118905098
22. Vogel's Textbook of practical organic chemistry fifth edition, B. Furniss, A. Hannaford, P. Smith, A. Tatchell ; **1989** ; Longman group UK ; John Wiley & Sons, ISBN : 0-582-46236-3.



Conclusion
Générale

Conclusion Générale

En conclusion, nous avons réussi à déterminer les bonnes conditions opératoires pour la synthèse du synthon **9** et du synthon **14**. Il nous reste la tétraacétylation du synthon **9** et son le couplage avec le composé **2** à réaliser. Cette étape est la première réaction clé de toute notre approche.

Il est important de souligner que la chimie vue lors de ce travail rentre dans ce qui est communément connu comme la chimie des sucres. Cette chimie est très délicate, ne serait-ce qu'à cause des états physiques très variables des intermédiaires synthétisés au fur et à mesure.



Partie
Expérimentale

Informations générales

1. Chromatographie sur couche mince

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques de gel de silice 60 F254 (Merck, 40-63 μm).

Les révélations ont été faites à l'aide d'une lampe UV (254 nm), de l'iode, de la vanilline (sol 0,5 % dans l'éthanol), d'une solution d'acide phosphomolybdique (5% dans l'éthanol), ou d'une solution de KMnO_4 (2 %) dans l'eau.

2. Infrarouge

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre « Agilent Technologies Cary 640 » à transformée de Fourier en mode ATR.

Les fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde (cm^{-1}) et seules les bandes caractéristiques sont mentionnées.

3. Température de fusion

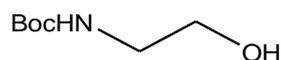
La température de fusion (T_f) a été mesurée sur un appareil Banc Kofler HEIZBANK type WME 50 à 260°C, et n'ont pas été corrigés.

4. Les solvants utilisés ont été séchés avant leur utilisation

Le diméthylformamide (DMF) et le dichlorométhane (DCM) ont été séchés sur tamis moléculaire (TM) (5Å°).

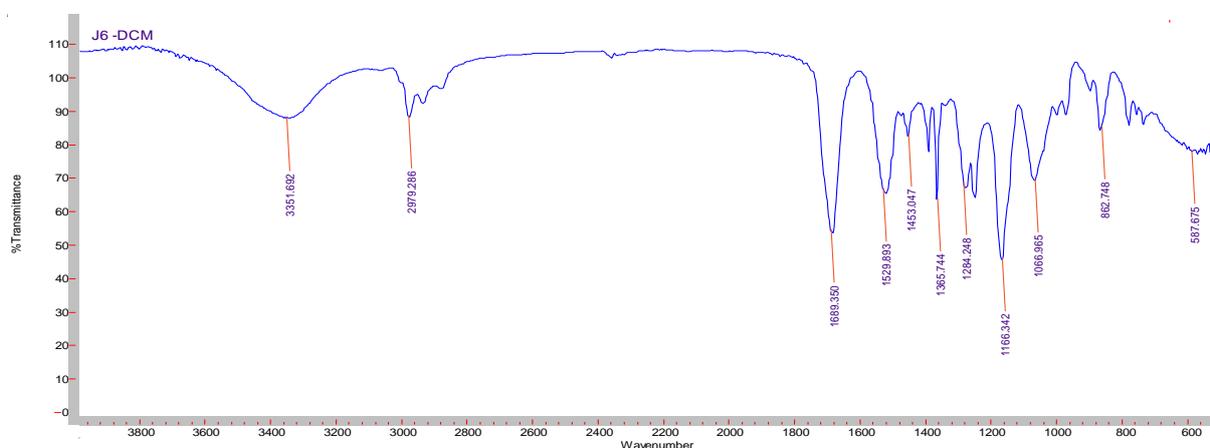
Le tétrahydrofurane (THF) a été distillé sur sodium en présence de benzophénone.

III. 1. Synthèse de tert-butyl 2-hydroxyéthylcarbamate (2)



A une solution d'éthanolamine (0,40 g ; 6,54 mmol) dans le DCM anhydre (6 mL) est ajouté, goutte à goutte, le di-tert-butyl dicarbamate (1,00 g ; 4,58 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure puis laissé **sans** agitation à la même température pendant 18 heures. Le mélange réactionnel est ensuite lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 10mL) et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ anhydre. Le solvant est évaporé pour donner une huile jaune qui a été utilisé tel que. **Masse molaire** : 161,2 g/mol (C₇H₁₅NO₃) ; **Rendement** : 72 % ; **CCM** : R_f : 0,39 (éluant 50% hexane, 50% acétate d'éthyle).

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1689 (C=O, élongation d'amide) ; 3351 (O-H, élongation d'alcool et N-H, élongation d'amide) ; 1529 O=C-N-H, déformation d'amide) ; 1166(C-O-C, élongation).



III. 2. Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (4)



Ce produit est préparé par deux méthodes.

Méthode 1 :

A une solution de D-glucose (1,00 g ; 5,55 mmol) et d'imidazole (0,78g ; 11,10 mmol) dans la DMF (20 mL), est ajouté, goutte à goutte, une solution de t-BDPSCI (1,86g ; 6,76 mmol) dans la DMF (20 mL) à 0°C. Le mélange est agité à température

ambiante pendant 24 heures, avant d'être dilué avec 40 mL d'eau distillée. Le mélange résultant est lavé avec 2 x 40 mL d'hexane et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 40 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec 60 mL d'eau distillée puis séchées sur Na₂SO₄, et concentrées sous vide pour donner une huile de couleur jaune. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne.

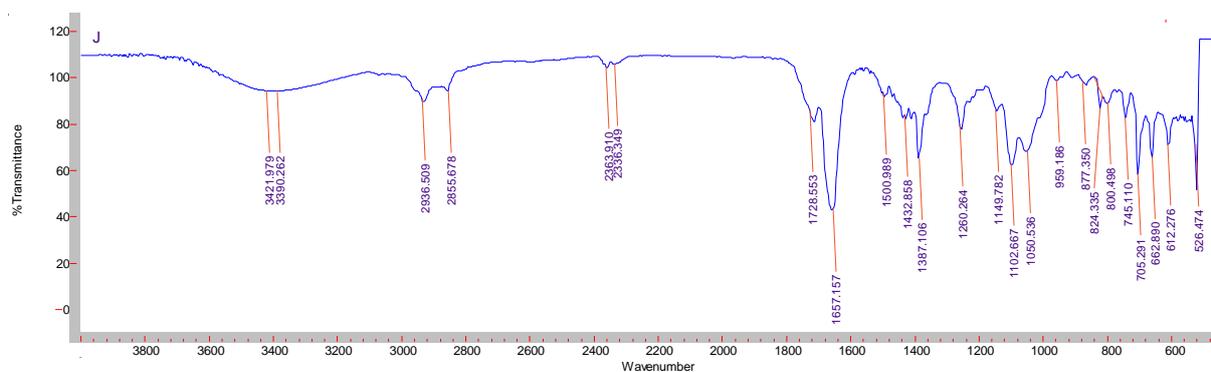
Masse molaire : 418,56 g/mol (C₂₂H₃₀O₆Si) ; **Rendement** : 35 % ; **CCM** : R_f : 0,55 (éluant 100% acétate d'éthyle).

Méthode 2 :

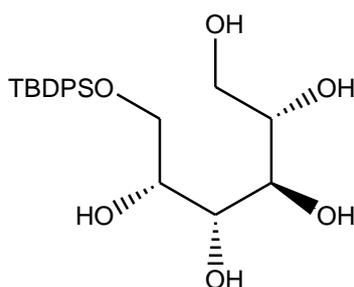
Les mêmes conditions opératoires ont été respectées sauf le changement de température de réaction qui a été augmenté à 40°C.

Rendement : 38 % ; **CCM** : R_f : 0,57 (éluant 100% acétate d'éthyle).

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1728 (C=O, élongation d'aldéhyde) ; 1102 (C-O-C, élongation) ; 3421 (O-H, élongation) ; 1657 (C=C, élongation du noyau aromatique) ; 3080-3030 (=C-H, élongation du noyau aromatique) ; 1260 (C-C, élongation de tertibutyl) ; 1388 (C-C-H, déformation de tertibutyl); 705 (élongation O-Si).



III. 3. Synthèse de (2R,3S,4S,5R)-6-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-hexane-1,2,3,4,5-pentol (5)



Au mélange du produit **2** (0,07g ; 0,17mmol) et du méthanol est ajouté, petit à petit, le NaBH₄ (0,02g ; 0,36mmol) à 0°C et le mélange est ensuite agité pendant 2 heures à température ambiante.

Masse molaire : 420,56 g/mol (C₂₂H₃₂O₆Si) ; **CCM** : R_f : 0 (100% acétate d'éthyle).

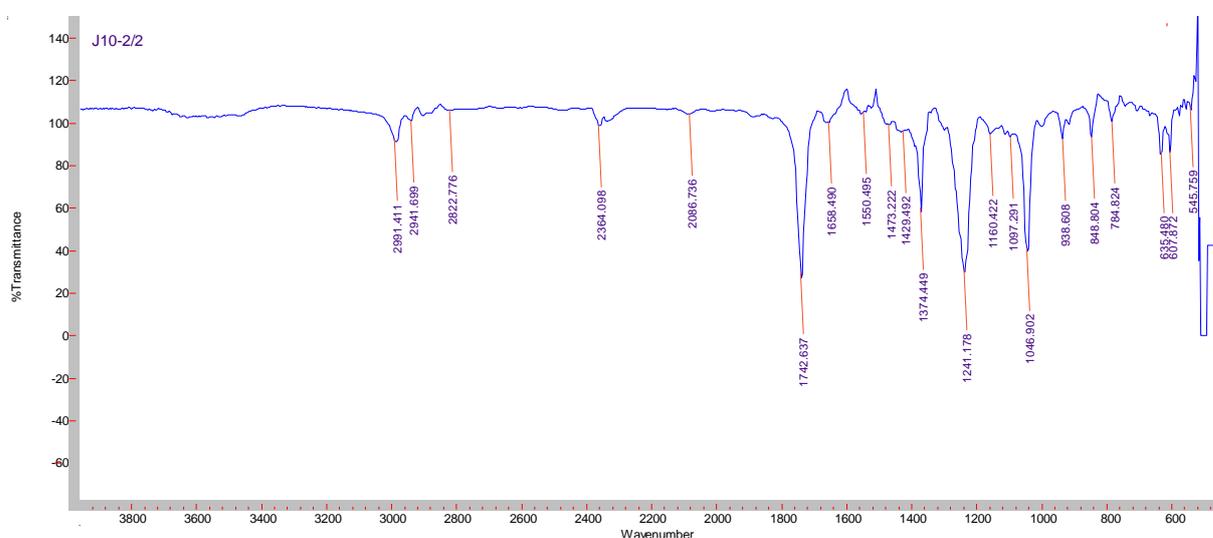
III. 4. Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (**6**)



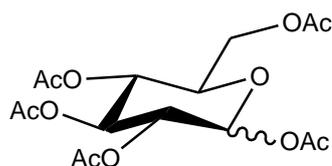
Au mélange du produit **2** (0,25g ; 0,6mmol) et de pyridine (0,47g ; 6mmol), est ajouté l'anhydride acétique (0,61g ; 6mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans 20mL d'acétate d'éthyle puis traité successivement avec 3 x 30mL d'une solution diluée de HCl (10 %), 30mL d'une solution saturée en NaCl et puis 30 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée pour donner un liquide visqueux blanc cassé.

Masse molaire : 586,7 g/mol (C₃₀H₃₈O₁₀Si) ; **Rendement** : 15 % ; **CCM** : R_f : 0,6 (éluant 50% hexane, 50% dichlorométhane).

IR γ_{\max} cm⁻¹ : 1742 (C=O, élongation d'ester) ; 1046 (C-O-C, élongation d'ester).



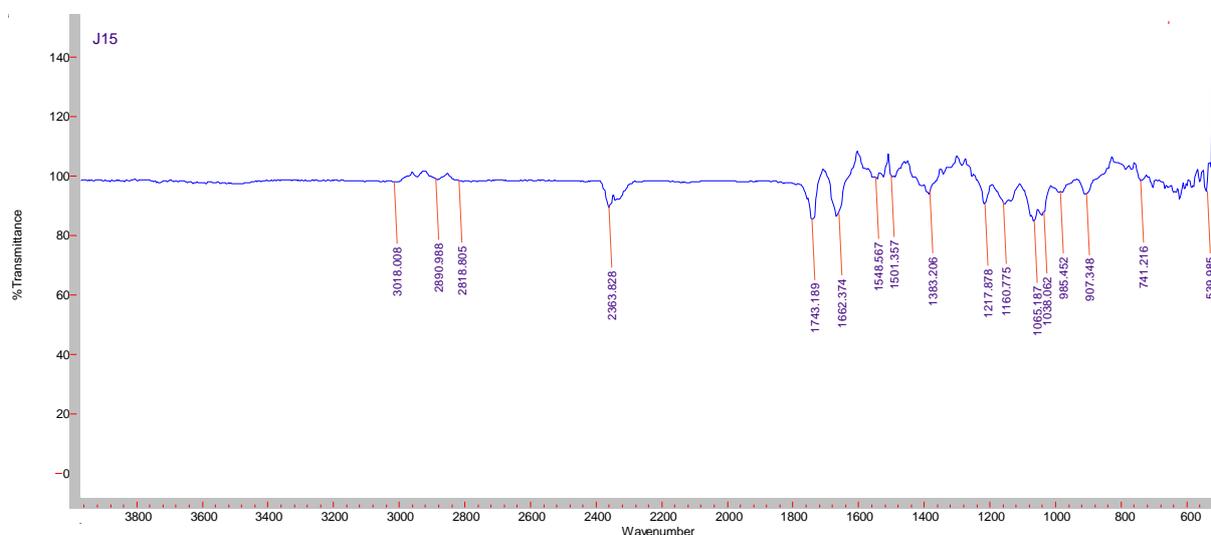
III. 5. Synthèse de glucose pentaacétylé (7)



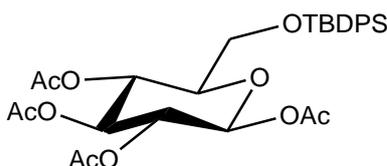
A un mélange de D-glucose (0,25g ; 1,38mmol) et d'acétate de sodium (0,2g ; 2,4 mmol), est ajouté 1,35g d'anhydride acétique (13,24mmol). Ce mélange est ensuite agité sous reflux (90°C) pendant 90 minutes. Il est par la suite refroidi à température ambiante et 1,25g d'eau glacée est ajoutée à ce mélange. Le solide formé est filtré puis recristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux blancs.

Masse molaire : 390,34 g/mol ($C_{16}H_{22}O_{11}$) ; **Rendement :** 57 % ; **CCM :** R_f : 0,8 (éluant : 100% dichlorométhane) ; **T_f** = 136°C.

IR ν_{max} cm^{-1} : 1743 (C=O, élongation d'ester) ; 1065 (C-O-C, élongation d'ester).



III. 6. Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldiphenylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraacetyl (8)

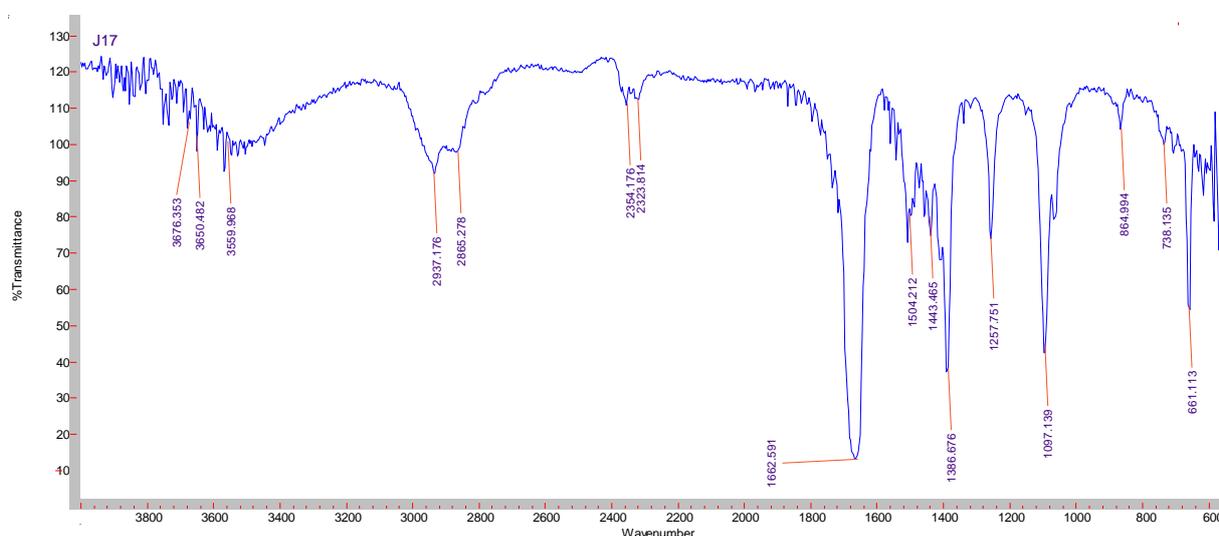


Au mélange du produit **2** (0,5g ; 1,2mmol) et d'acétate de sodium (0,40g ; 4,8mmol), est ajouté l'anhydride acétique (2,45g ; 24mmol) et agité sous reflux (90°C) pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans 40mL de dichlorométhane puis traité successivement avec 2 x 30mL d'une solution diluée de

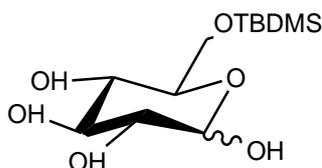
bicarbonate de sodium, 30mL d'une solution saturée en NaCl et enfin avec 30mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous vide pour donner un liquide visqueux blanc cassé.

Masse molaire : 586,7 g/mol (C₃₀H₃₈O₁₀Si) ; **Rendement** : 22 % ; **CCM** : R_f : 0,62 (éluant 50% hexane, 50% dichlorométhane).

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1662 (C=O, élongation d'ester) ; 1097 (C-O-C, élongation d'ester).



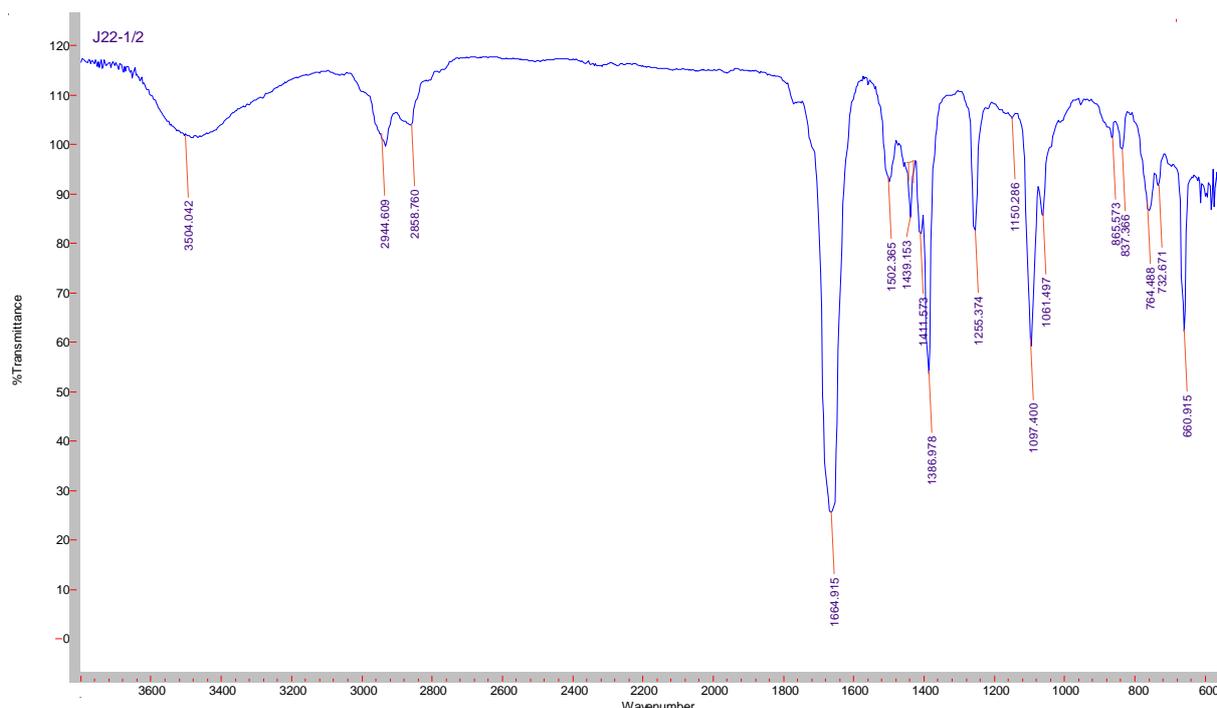
III. 7. Synthèse de (2R, 3S, 4S, 5S)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy) methyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol (9)



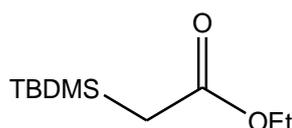
A une solution de D-glucose (1,00 g ; 5,55 mmol) et d'imidazole (0,78g ; 11,10 mmol) dans le DMF (20 mL) est ajouté, goutte à goutte, une solution de TBDMSCI (0,91g ; 6,1 mmol) dans le DMF (20 mL) à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec 40 mL d'eau distillée. Le mélange résultant est lavé avec 2 x 40 mL d'hexane et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 40mL de dichlorométhane. L'extrait est ensuite lavé avec 60 mL d'eau distillée et séché sur Na₂SO₄ puis condensé sous vide pour donner un liquide blanc visqueux.

Masse molaire : 294,42 g/mol (C₁₂H₂₆O₆Si) ; **CCM** : R_f : 0,69(éluant 100% acétate d'éthyle). Le rendement est indéterminé.

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1097 (C-O-C, élongation) ; 3504 (O-H, élongation), 1255 (C-C, élongation de tertibutyl) ; 1386 (C-C-H, déformation de tertibutyl).



III. 8. Synthèse d'éthyl 2-(tert-butyldimethylsilyl) acetate (12)



Cette synthèse est faite par trois méthodes :

Méthode 1 : Zinc en poudre (< 10 micron) lot # 504017-041 Aldrich

A 1,70g de zinc en poudre (26mmol) dans 30 mL de THF, est ajouté 2g de bromoacétate d'éthyle (13mmol). La suspension est agitée à 60°C pendant 24heures. Une solution de TBDMSCI (1,96g ; 13mmol) dans 20mL de THF est ensuite ajoutée goutte à goutte à l'organo-zincique. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 hr avant d'être filtré puis dilué avec 40mL d'une solution diluée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec 2 x 60mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide pour donner une huile jaune qui est soumise directement à la réaction suivante. **Masse molaire** : 202,37 g/mol ($\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$) ; **CCM** : R_f : 0,56 (éluant 80% hexane, 20% acétate d'éthyle). Rendement approximatif par CCM : faible, de lors de 15-20%.

Méthode 2 : Zinc râpé lot inconnu.

Le même mode opératoire précédent est suivi sauf le changement du zinc de petite granulométrie par celui râpé. **Rendement** : traces.

Méthode 3 : Zinc râpé activé lot inconnu.

Cette méthode est portée sur deux étapes :

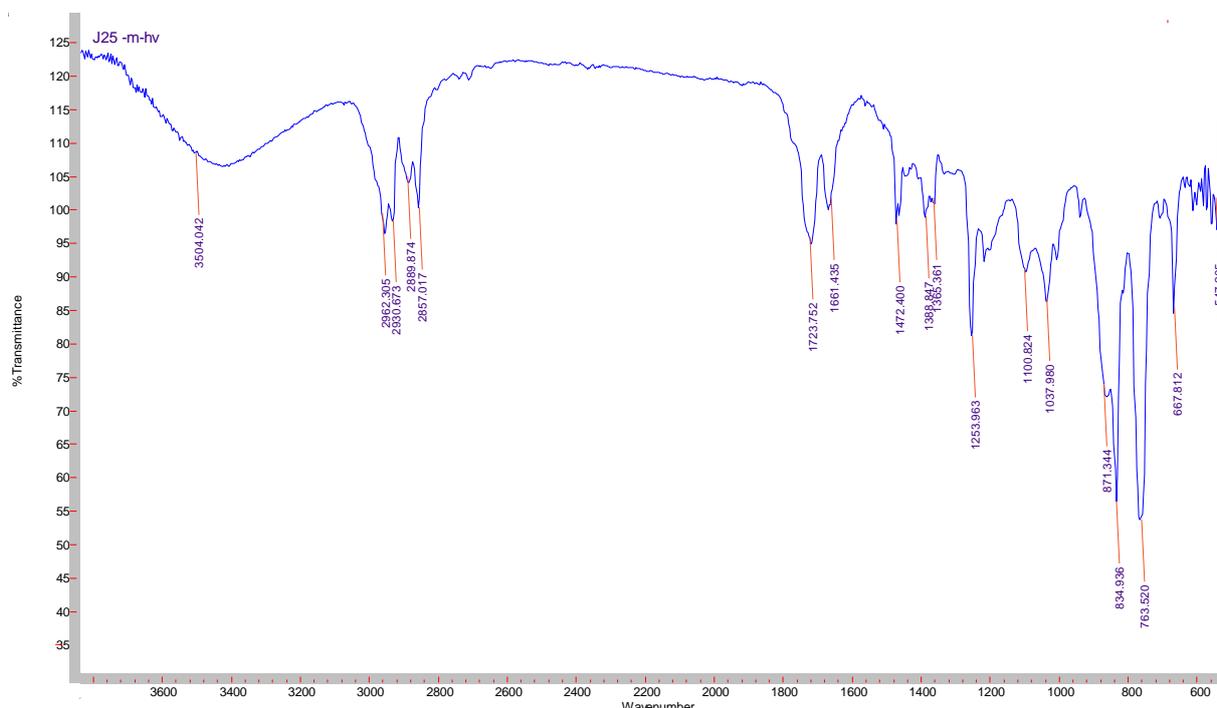
c. Activation du zinc :

2g de zinc râpé et 20mL d'une solution diluée de HCl sont agités vigoureusement pendant 30 minutes à température ambiante. Le précipité est recueilli par filtration et séché dans l'étuve à 100 °C pendant 24 heures.

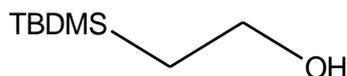
d. Formation de l'organo-zincique et réaction :

Le même protocole que la méthode 1 est suivi. Rendement approximatif par CCM : 9 %.

IR γ_{\max} cm^{-1} : 1723 (C=O, élongation d'ester) ; 1037 (C-O-C, élongation d'ester) ; 1218 (C-C, élongation de tertiobutyl) ; 1388 (C-C-H, déformation de tertiobutyl).



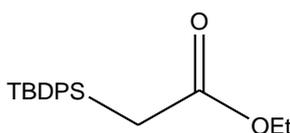
III. 9. Synthèse de 2-(tert-butyltriméthylsilyl)éthanol (13)



Au produit **8** sous forme brute (1,55g ; 8,24 mmol) est ajouté 0,65g de NaBH₄ (17,3 mmol) dans 5mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et l'avancement de la réaction est suivi par CCM (2 heures). Une fois la réaction terminée, l'éthanol est évaporé sous vide et le résidu dilué dans 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est traitée avec 2 x 20 mL d'eau distillée puis avec 20 mL d'eau saturée en NaCl.

Aspect physique : huile jaune ; **Masse molaire** : 160,33 g/mol (C₈H₂₀OSi) ; **Rendement brut** : 10 % ; **CCM** : R_f : 0,21 (éluant 80% hexane, 20% acétate d'éthyle).

III. 10. Synthèse d'ethyl 2-(tert-butyl-diphénylsilyl)acétate (14)

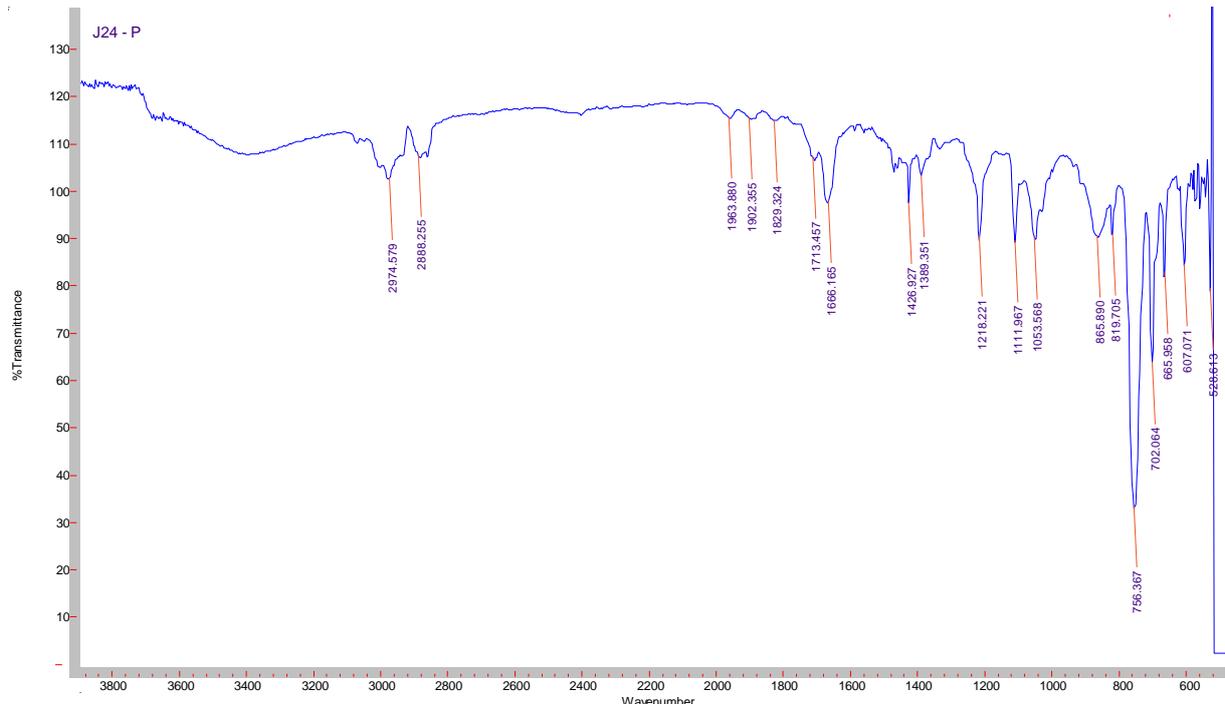


A 0,43g de zinc râpé activé (6,6mmol) dans 10 mL de THF anhydre, est ajouté 0,5g de bromoacétate d'éthyle (3,0 mmol). Le mélange est agité à 60°C pendant 24heures.

Une solution de TBDPSCI (0,82g ; 3,0mmol) dans 10mL de THF est ajoutée goutte à goutte à l'organo-zincique puis portée à 60°C pendant 18heures sous agitation. Le mélange réactionnel est filtré puis dilué avec 20mL d'une solution diluée de NH₄Cl et la phase aqueuse est extraite avec 2x30mL de CH₂Cl₂. L'extrait est séché sur Na₂SO₄ puis évaporé sous vide pour donner une huile marron.

Aspect physique : **Masse molaire** : 326,5 g/mol (C₂₀H₂₆O₂Si) ; **Rendement brut** : 79 % ; **CCM** : R_f = 0,71 (éluant 100% dichlorométhane).

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1713 (C=O, élongation d'ester) ; 1111 (C-O-C, élongation d'ester) ; 1666 (C=C, élongation du noyau aromatique) ; 3080-3030 (=C-H, élongation du noyau aromatique) ; 1902 (C=C-H, harmonique de déformation du noyau aromatique).



Résumé

Les virus sont à l'origine de beaucoup de maladies difficilement traitables, voir non – traitables du tout jusqu'à ce jour. L'une des raisons derrière l'échec humain devant ces virus est dû au fait qu'on n'arrive pas à accéder au matériel génétique viral pour pouvoir l'inhiber ou le modifier de sorte à ce qu'il devienne inerte.

Dans ce présent mémoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux motifs sucre-acide aminés comme monomères de base dans la synthèse de glycopeptides de type nouveau et original, destinés à être des antiviraux puissants. Ces nouvelles molécules sont pensées de sorte à emprisonner le matériel génétique viral à l'intérieur de sa capsid, ainsi inactivant le virus.

Mots clés : sucre acide-aminé, glycopeptide original, antiviral, virus, matériel génétique viral, capsid.

المخلص

الفيروسات هي السبب في كثير من الأمراض صعبة العلاج، أو التي من غير الممكن علاجها على الإطلاق. أحد الأسباب وراء فشل الإنسان في القضاء عليها هو استعصاء الوصول إلى بنيتها الوراثية حيث بالوصول إلى ذلك يصبح الفيروس خامل.

الهدف من هذه المذكرة . تحضير وحدات سكر-حامض أميني أحادية القاعدة لتركييب نوع جديد وأصلي من الجليكوببتيدات لتكون مضادات قوية للفيروسات عن طريق تثبيط مورثاتها وبالتالي إيقاف عمل الفيروس.

كلمات مفتاحية: سكر حمض أميني، جليكوببتيد أصلي، مضاد للفيروسات، فيروس، مواد وراثية فيروسية، قفيصة

Abstract

Viruses are the cause of many untreatable diseases, or treatable with difficulty. One of the reasons behind the human failure against these viruses is because we can't easily access the viral genetic material in order to inhibit or modify it, so that it becomes inert.

In the present manuscript, we were interested in the synthesis of new sugar amino - acids considered as monomers for the synthesis of glycopeptides of new and original type, intended to be powerful antivirals. These new molecules are thought to trap the viral genetic material inside its capsid, thus inactivating the virus.

Keywords: sugar amino-acid, original glycopeptide, antiviral, virus, viral genetic material, capsid.