

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة باجي مختار – عنابة



Badji Mokhtar-Annaba
University

Université Badji Mokhtar-
Annaba

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT de 3^{ème} cycle

en CHIMIE ORGANIQUE FINE

Option : Synthèse et Développement de Molécules Bioactives

par Aïcha AMIRA

Synthèse, Réactivité et Evaluation de l'Activité Biologique d'Hétérocycles Azotés : Conception de Nouveaux Agents Alkylants et Protection *N*-Boc d'Amines Assistée par Ultrasons

Sous la direction du Professeur **Nour-Eddine AOUF**

Soutenue le 06/05/2015, devant le jury composé de :

M^f Oualid Hamdaoui	Pr. Université Badji Mokhtar-Annaba	Président
M^f Abdelmadjid Debache	Pr. Université Constantine 1	Examinateur
M^f Mohamed Abdaoui	Pr. Université 8 Mai 1945-Guelma	Examinateur
M^{me} Malika Berredjem	Pr. Université Badji Mokhtar-Annaba	Examinatrice
M^f Nicolas Inguibert	Pr. Université de Perpignan Via Domitia	Examinateur

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du groupe de « Chimie Bioorganique » au niveau du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) à l'université Badji Mokhtar-Annaba.

*Ma plus sincère gratitude s'adresse en premier lieu à mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur **Nour-Eddine AOUF** de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et d'avoir assuré la responsabilité et la disponibilité à la réalisation de ce travail dans des conditions favorables.*

Je vous remercie infiniment de m'avoir fait confiance, et de m'avoir donné autant d'autonomie dans mon travail. J'ai pu ainsi acquérir une certaine rigueur et une démarche scientifique qui garderont votre empreinte. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté comme connaissances enrichissantes et conseils avisés pendant ces quatre années sans lesquels ce projet n'aurait pu être mené à bien, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Mes remerciements vont aussi à l'ensemble des membres du jury pour le temps consacré à évaluer ce travail et pour toutes les remarques pertinentes le jour de ma soutenance.

*J'exprime ma reconnaissance à Monsieur **Oualid HAMDAOUI**, Professeur à l'université Badji Mokhtar-Annaba pour le grand honneur qui m'a fait en acceptant de présider mon jury.*

*J'exprime ma gratitude à Monsieur **Abdelmadjid DEBACHE**, Professeur à l'université Constantine 1 et à Monsieur **Mohamed ABDAOUI**, Professeur à l'université 8 Mai 1945 Guelma, pour m'avoir honoré de leur présence à ce jury de thèse.*

*J'adresse mes vifs remerciements à Madame **Malika BERREDJEM**, Professeur à l'université Badji Mokhtar-Annaba pour avoir accepté d'examiner ce travail. Merci pour vos encouragements et votre soutien quotidien, je ne peux oublier les qualités de vos conseils aussi bien sur le plan scientifique que psychologique.*

*Je tiens à témoigner toute ma gratitude à Monsieur **Nicolas INGUIMBERT**, Professeur à l'université de Perpignan Via Domitia, pour son accueil, sa disponibilité, et l'enrichissement scientifique qu'il m'a procuré durant mes stages au sein de son laboratoire. Merci beaucoup également pour les analyses spectroscopiques qui ont contribué à l'avancement de mes travaux. Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.*

*Je remercie M^{elle} Imene **BECHEKER**, ainsi Madame Hajira **BERREDJEM** du Laboratoire de Biochimie et Microbiologie Appliquées pour la valorisation biologique.*

Je tiens également à remercier tout les membres du laboratoire avec qui j'ai pu agréablement travailler et échanger pendant ces années. Merci mes amis pour l'ambiance très agréable au labo, aussi pour votre support et vos encouragements.

Enfin, ces à mes parents que je dois tout et je les remercie chaleureusement de m'avoir toujours soutenu dans mes choix et dans ma vie. Merci aussi mon frère, mes sœurs et tous ceux qui me sont chers.

RESUME

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est constitué de deux parties,

L'objectif de la première partie est de concevoir de nouvelles structures de moutardes à l'azote à motifs hétérocycliques azotés. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse de nouveaux dérivés soufrés de 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxydes *N,N'*-disubstitués en cinq étapes (réduction, carbamoylation-sulfamoylation, cyclisation via la réaction de Mitsunobu et acylation) où nous avons diversifié la nature des acides aminés impliqués au départ. L'étude biologique de certains composés synthétisés a montré une activité antibactérienne encourageante vis-à-vis des souches bactériennes variées.

L'étude d'aminolyse du groupement éthoxy des composés hétérocycliques avec la bis-(2-chloroéthyl)amine a mis en évidence de nouvelles structures inattendues de type moutarde à l'azote.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la synthèse de moutardes à l'azote à motif hétérocycliques phosphorés. La stratégie effectuée a conduit seulement à de nouveaux composés dérivés d'aminoalcools, malheureusement les essais tentés de formation d'oxazaphospholidin-2-ones n'ont donné aucun résultat.

Dans une deuxième partie, nous avons développé une nouvelle approche alternative de protection de la fonction amine avec le groupement *tert*-butyloxycarbonyle (**Boc**) en faisant intervenir des irradiations ultrasoniques sans l'utilisation de solvant ou de catalyseur ; des amines simples primaires et secondaires ont été converties aisément en carbamates correspondants, et d'autres contenant de nombreuses fonctionnalités, β -aminoalcools, α -aminoesters et sulfamides ont donné aussi des résultats très satisfaisants.

Notre objectif vise à mettre un procédé simple et efficace obéissant aux concepts de la chimie verte et du développement durable, l'activation par ultrasons a permis d'une part d'éviter les solvants organiques, les substances dangereuses, et les techniques de purification souvent utilisés dans les procédés conventionnels, et d'autre part de diminuer de façon importante les temps réactionnels.

Les différentes méthodes spectroscopiques (RMN ^1H , RMN ^{13}C , SM, et IR) ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des composés synthétisés.

Mots clés : cyclosulfamide, oxazaphospholidin-2-one, moutarde à l'azote, acylation, aminolyse & protection, *N*-Boc, amine, ultrasons.

ABSTRACT

The work of thesis presented in this manuscript consists of two parts,

The aim of the first part is to design the new structures of nitrogen mustards containing nitrogen heterocycles. On the first time, we focused the synthesis of new sulfur derivatives of 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxides *N,N'*-disubstituted in five steps (reduction, carbamoylation-sulfamoylation, cyclization via Mitsunobu reaction and acylation) where we have diversified the nature of the amino acids involved initially. The biological study of some compounds synthesized showed encouraging antibacterial activity to the various bacterial strains.

The study of the aminolysis of ethoxy group of heterocyclic compounds with bis-(2-chloroethyl)amine has been led to a new structures of nitrogen mustards.

In the second time, we have studied the synthesis of nitrogen mustards with phosphorus heterocyclic motif. The strategy carried led only to novel compounds derived from amino alcohols, unfortunately the tests tempted for formation of oxazaphospholidin-2-ones did not give any results.

In the second part, we have developed a new alternative approach for protection of amine function with *tert*-butyloxycarbonyl group (**Boc**) under ultrasound irradiation without the use of solvent or catalyst ; simple primary and secondary amines were easy converted to the corresponding carbamates, and others containing many functions, β -amino alcohols, α -amino esters and sulfamides gave also very satisfactory results.

Our objective is to advance a simple and efficient process respecting the concepts of green chemistry and sustainable development, activation by ultrasound has allowed to avoid organic solvents, hazardous substances and purification techniques often used in conventional methods, and also to reduce significantly the reaction time.

The different spectroscopic methods (^1H NMR, ^{13}C NMR, MS and IR) were used to determine the structural characteristics of the synthesized compounds.

Key words: cyclosulfamide, oxazaphospholidin-2-one, nitrogen mustard, acylation, aminolysis & protection, *N*-Boc, amine, ultrasound.

تنقسم مذكرة هذا العمل إلى جزئين،

يهدف الجزء الأول لتكوين هياكل جديدة من الموتراد الأزوتي تحتوي على حلقات أزوتية. ركزنا أولاً على إصطناع مشتقات كبريتية جديدة من السلفاميدات الحلقية في خمس خطوات (الإرجاع، كربوميلسيون-سلفوميلسيون، تشكيل حلقات عبر تفاعل Mitsunobu، وأسيلاسيون) حيث قمنا بتنويع طبيعة الأحماض الأمينية المستعملة في البداية. أظهرت الدراسة البيولوجية لبعض المركبات المصنعة نشاط محفز مضاد للبكتيريا إزاء سلالات مختلفة.

أعطت دراسة أمينوليز المجموعة إيتوكسي للمركبات الحلقية بالأمين ثنائي-(2-كلوروايثيل) هياكل جديدة غير متوقعة من الموتراد الأزوتي.

ثانياً، قمنا بدراسة إصطناع موترادات أزوتية تحتوي على حلقات فوسفورية، حيث أعطت الاستراتيجية المتخذة مركبات جديدة مشتقة فقط من الكحولات الأمينية، للأسف تجارب تشكيل حلقات الأوكسزفوسفوليدين-2-أون لم تسفر عن أي نتائج.

في الجزء الثاني، قمنا بتطوير طريقة جديدة بديلة لحماية الوظيفة الأمينية بالمجموعة Boc، حيث تم إخضاع التفاعل للإشعاعات فوق الصوتية بدون استخدام أي مذيبات أو محفزات. تم تحويل بسهولة أمينات أولية وثانوية بسيطة إلى الكربامات المقابلة، وأخرى تحوي على العديد من الوظائف، كحولات أمينية، أسترات أمينية، وسلفاميدات واللاتي أعطت أيضاً نتائج جد مرضية.

هدفنا هو وضع عملية بسيطة وفعالة في إطار مبادئ الكيمياء الخضراء والتنمية المستدامة، حيث سمح التنشيط عبر الموجات فوق الصوتية من جهة تجنب المذيبات العضوية والمواد الخطرة وتقنيات التنقية المستخدمة غالباً في الطرق التقليدية، و من جهة أخرى تقليص وقت التفاعل بشكل كبير.

استخدمت الطرق الطيفية المختلفة (الرنين المغناطيسي النووي، مطيافية الكتلة و الأشعة تحت الحمراء) لتحديد الخصائص الهيكلية للمركبات المصنعة.

الكلمات المفتاحية: سلفاميد حلقي، أوكسزفوسفوليدين-2-أون، الموتراد الأزوتي، أسيلاسيون، أمينوليز & حماية، N-Boc، أمين، موجات فوق صوتية.

La recherche menée dans le cadre de cette thèse couvre deux thématiques différentes développées dans notre laboratoire, d'une part l'étude de synthèse d'hétérocycles azotés, et leurs applications dans la préparation de nouveaux agents alkylants, et d'autre part, le développement d'une nouvelle méthode de protection de la fonction amine sous irradiations ultrasoniques.

Concernant la première partie, nous avons étudié la synthèse de nouvelles structures de moutardes à l'azote associées aux hétérocycles azotés en tant qu'unités centrales de ces squelettes, il était donc important de trouver des conditions efficaces pour leurs préparation, objectif que nous nous sommes efforcés d'atteindre au cours du travail présenté.

La deuxième partie s'inscrit dans la continuité des travaux développés par notre équipe concernant la recherche de nouvelles voies vertes pour la protection et la déprotection des fonctions organiques par plusieurs groupements. Les ultrasons sont la technique choisie dans ce travail pour la protection de la fonction amine de diverses structures avec le groupement *tert*-butyloxycarbonyle (**Boc**).

Le fil conducteur de cette thèse apparaît assez hétérogène par ses objectifs, nous traitons donc les deux parties de façon totalement indépendante.

Chaque partie est subdivisée en chapitres, la première en 5 chapitres et la deuxième en 4 chapitres, chacune possède sa propre partie bibliographique, synthèse et expérimentale.

La numérotation des molécules, schémas, figures, tableaux, et références bibliographiques est totalement indépendante pour chaque partie.

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication,

Aïcha. Amira, Hacène. K'tir, Malika. Berredjem, Nour-Eddine. Aouf. A simple, rapid, and efficient *N*-Boc protection of amines under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions. *Monatsh Chem.* 2014, 145, 509–515.

Une seconde publication est actuellement en cours de soumission,

Aïcha. Amira, Hacène. K'tir, Imene. Becheker, Souad. Ouarna, Nicolas. Inguibert, Hajira. Berredjem, Malika. Berredjem, Nour-Eddine. Aouf. A New family of 1,2,5-Thiadiazolidine 1,1-Dioxides: Synthesis, Structure and Antibacterial Activity.

SOMMAIRE

Remerciements.....	1
Résumé.....	2
Abstract.....	3
ملخص.....	4
Avant propos.....	5
Sommaire.....	6
Liste d'abréviations.....	11

Partie 1

*Synthèse, Réactivité, et Evaluation de l'Activité Biologique d'Hétérocycles Azotés :
Conception de Nouveaux Agents Alkylants*

Liste des schémas.....	13
Liste des figures.....	16
Liste des tableaux.....	18
INTRODUCTION	19

Chapitre 1 : Contexte Pharmacochimique : Moutardes à l'Azote.....

1. Généralités sur le cancer.....	23
2. Agents anticancéreux.....	24
2.1. Agents intercalants.....	24
2.2. Antimétabolites.....	24
2.3. Antimitotiques.....	25
2.4. Inhibiteurs de topoisomérases.....	25
2.5. Agents alkylants.....	26
3. Moutardes à l'azote.....	26
3.1. Chlorméthine.....	27
3.2. Cyclophosphamide.....	27
3.3. Chlorambucil.....	27
4. Mode d'action de moutardes à l'azote dans l'organisme.....	28
5. Nouvelles structures de moutardes à l'azote.....	29

Chapitre 2 : Hétérocycles Azotés.....

1. Situation bibliographique de cyclosulfamides.....	34
1.1. Intérêt pharmacologique de cyclosulfamides.....	34

SOMMAIRE

1.1.1. Activité inhibitrice de la protéase.....	34
1.1.2. Activité agoniste du récepteur de sérotonine 5-HT.....	35
1.1.3. Activité antibactérienne.....	35
1.1.4. Activité inhibitrice du virus de Norwalk (norovirus)	36
1.2. Méthodes de synthèse de cyclosulfamides.....	37
1.2.1. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'amines primaires.....	37
1.2.2. Synthèse de cyclosulfamides à partir d' α -aminoesters.....	37
1.2.3. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'aminoalcools.....	38
1.2.4. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'alcènes.....	39
1.2.5. Synthèse de cyclosulfamides à partir d' α -hydroxycétones.....	40
1.3. Réactivité de cyclosulfamides.....	41
1.3.1. Application dans les réactions d'acylation.....	41
1.3.2. Application dans les réactions asymétriques.....	41
1.3.3. Application dans les préparations de 1,2-diamines chirales.....	42
2. Situation bibliographique d'oxazaphospholidin-2-ones.....	43
2.1. Intérêt pharmacologique d'oxazaphospholidin-2-ones.....	43
2.2. Méthodes de synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones.....	44
2.3. Réactivité d'oxazaphospholidin-2-ones.....	45
Chapitre 3 : Résultats et Discussion.....	47
1. Synthèse de moutardes à l'azote à motifs cyclosulfamides.....	48
1.1. Synthèse selon la voie A.....	48
1.2. Synthèse selon la voie B.....	49
1.3. Synthèse selon la voie C.....	49
1.3.1. Préparation des β -aminoalcools.....	50
1.3.2. Préparation de β -hydroxysulfamides.....	52
1.3.3. Cyclisation intramoléculaire des hydroxysulfamides via la réaction de Mitsunobu.....	58
1.3.4. Réactivité de cyclosulfamides synthétisés.....	64
1.3.5. Mise au point de la réaction d'aminolyse.....	70
2. Etude de la synthèse de moutardes à l'azote à motifs oxazaphospholidin-2-ones	75
2.1. Acylation de la bis-(2-chloroéthyl)amine.....	75
2.2. Aminolyse de la moutarde acylée.....	77
2.3. Essai de préparation d'oxazaphospholidin-2-ones	83

SOMMAIRE

Chapitre 4 : Evaluation Antibactérienne	85
1. Matériel.....	86
1.1. Matériel biologique.....	86
1.2. Matériel chimique.....	86
2. Méthodes.....	87
2.1. Détermination des diamètres de la zone d'inhibition.....	87
2.2. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).....	88
2.3. Détermination de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB).....	89
3. Résultats et interprétation.....	89
Chapitre 5 : Partie Expérimentale	
1. Conditions générales de purification et d'analyse.....	95
2. Méthodes de synthèse.....	97
2.1. Synthèse de β -aminoalcools.....	97
2.2. Synthèse de β -hydroxysulfamides.....	99
2.2.1. Carbamoylation.....	99
2.2.2. Sulfamoylation.....	99
2.3. Synthèse de cyclosulfamides.....	102
2.4. Acylation de cyclosulfamides.....	105
2.5. Aminolyse des cyclosulfamides N,N' -disubstitués par la bis(2-chloroéthyl)amine.....	108
2.6. Acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine.....	110
2.7. Aminolyse d'éthyl bis(2-chloroéthyl)carbamate par différents aminoalcools.....	110
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	113

Partie 2

Protection N-Boc d'Amines Assistée par Ultrasons

Liste des schémas.....	115
Liste des figures.....	117
Liste des tableaux.....	118
INTRODUCTION	119

Chapitre 1 : Etat De L'art Des Réactions De Protection De La Fonction Amine.....

1. Caractéristiques des groupements protecteurs.....	122
--	-----

SOMMAIRE

2. Exemples de réactions mettant en jeu des groupements protecteurs.....	123
2.1. Préparation de l'acide 3-aminobenzoïque à partir de la 3-méthylaniline.....	123
2.2. Préparation de l'acide 3-chlorobenzoïque à partir de l'acide 3-hydroxybenzoïque..	124
3. Protection de la fonction amine.....	125
4. Analyse bibliographique.....	126
4.1. Acylation d'amines.....	126
4.2. Sulfonylation d'amines.....	128
4.3. Carbamoylation d'amines.....	130
4.3.1. Introduction du groupement benzyloxycarbonyle (Cbz)	130
4.3.2. Introduction du groupement 9-Fluorénylméthylloxycarbonyle (Fmoc).....	133
4.3.3. Introduction du groupement <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle (Boc).....	135
4.3.3.1. <i>tert</i> -Butyloxycarbonylation en milieu basique.....	136
4.3.3.2. <i>tert</i> -Butyloxycarbonylation en présence d'acides de Lewis	137
4.3.3.3. <i>tert</i> -Butyloxycarbonylation sous micro-onde.....	138
4.3.3.4. <i>tert</i> -Butyloxycarbonylation en phase liquide ionique.....	139
4.3.3.5. <i>tert</i> -Butyloxycarbonylation en présence d'un organocatalyseur.....	141
4.3.3.6. <i>tert</i> -Butyloxycarbonylation en phase solide.....	143
Chapitre 2 : Travaux Antérieurs Et Objectif Du Travail.....	147
1. Protection/ Déprotection en phase aqueuse.....	148
2. Protection sous micro-onde.....	150
3. Objectif du travail.....	152
4. Les ultrasons.....	153
4.1. Onde ultrasonore.....	153
4.2. Bref historique.....	154
4.3. Les ondes de faible puissance et de puissance et leurs domaines d'applications.....	154
4.3.1. Les ultrasons de faible puissance.....	154
4.3.2. Les ultrasons de puissance.....	155
5. Sonochimie: méthode performante en synthèse organique.....	156
5.1. Sonoréacteurs.....	156
5.2. Principe de cavitation.....	157
5.3. Réactions de protection activées par ultrasons.....	158

SOMMAIRE

Chapitre 3 : Préparation Des Carbamates <i>N</i>-Boc Assistée Par Ultrasons	161
1. Protection de l'aniline.....	162
2. Protection des amines primaires.....	165
3. Protection des amines secondaires.....	169
4. Protection de β -aminoalcools.....	171
5. Protection d' α -aminoesters.....	173
6. Protection des sulfamides.....	175
7. Mécanisme réactionnel général proposé.....	177
 Chapitre 4 : Partie Expérimentale	
1. Conditions générales.....	179
2. Mode opératoire de <i>tert</i> -Butyloxycarbonylation de la fonction amine.....	180
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	194

LISTE D'ABREVIATIONS

Unités

°C	Degré Celsius
cm	Centimètre
éq	Equivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
mL	Millilitre
mol	Mole

Solvants, réactifs et Substituants

Ac	Acétyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DEAD	Diéthyl azodicarboxylate
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Fmoc	9-Fluorénylméthoxyloxycarbonyle
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyle
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyle
Ms	Méthylsulfonyle (Mésyle)
NaHMDS	Hexaméthylidisilazane de sodium
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium

LISTE D'ABREVIATIONS

Pyr	Pyridine
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
TFA	Acide trifluoroacétique
Ts	<i>para</i> -Toluènesulfonyle (Tosyle)

D'autres abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
COSY	Correlation spectroscopy
DZI	Diamètre des zones d'inhibition
ESI	Electrospray ionisation
F	Point de fusion
<i>J</i>	Constante de couplage
HQMC	Heteronuclear multiple quantum coherence
OMS	Organisation mondiale de la santé
ppm	Partie par million
R	Radical
Rdt	Rendement
R_f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
SM	Spectrométrie de masse
t.a	Température ambiante
US	Ultrasons
UV	Ultraviolet
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
))))	Irradiation ultrasonore

PARTIE 1

Synthèse, Réactivité, et Evaluation de l'Activité

Biologique d'Hétérocycles Azotés :

Conception de Nouveaux Agents Alkylants

LISTE DES SCHEMAS

N° Schéma	Titre	Page
01	Structure générale de moutardes à l'azote	19
02	Hétérocycles azotés	20
03	Structures proposées de moutardes à l'azote à motifs hétérocycliques	21
04	Structure de la Mitoxantrone (Novantrone®)	24
05	Structure de la 6-Mercaptopurine (Purinéthol®)	24
06	Structure de la Colchicine (Colchimax®)	25
07	Structure du Topotecan (Hycamtin®)	25
08	Différentes structures d'agents alkylants	26
09	Structure du Sulfure de bis-(2-chloroéthyle) (ypérite)	26
10	Structure de la Chlorméthine (Caryolysine®)	27
11	Structure du Cyclophosphamide (Endoxan®)	27
12	Structure du Chlorambucil (Leukeran®)	27
13	Mécanisme d'alkylation de l'ADN au niveau des guanines par les moutardes à l'azote.	28
14	Synthèse de moutardes à l'azote à motif benzothiazoles.	29
15	Synthèse de moutardes à l'azote à motif chalcones.	30
16	Synthèse de moutarde à l'azote à motif acide nicotinique.	31
17	Différentes structures de cyclosulfamides à activité inhibitrice de la protéase	34
18	Structure générale de cyclosulfamides à activité agoniste du récepteur de sérotonine 5-HT	35
19	β -Méthylcarbapénèmes contenant des cyclosulfamides à activité antibactérienne	35
20	Structure analogue de Linézolide à activité antibactérienne	36
21	Structures de cyclosulfamides à activité inhibitrice du norovirus	36
22	Synthèse de cyclosulfamides à partir d'amines primaires	37

LISTE DES SCHEMAS

23	Synthèse de cyclosulfamides à partir d'ainoesters chiraux	38
24	Préparation du réactif du Burgess	38
25	Synthèse de cyclosulfamides à partir d'ainoalcools et le réactif de Burgess	39
26	Synthèse de cyclosulfamides à partir d'alcènes terminaux	39
27	Synthèse de cyclosulfamides à partir de diènes conjugués	40
28	Préparation de <i>N</i> -sulfonylimines cycliques	40
29	Synthèse de cyclosulfamides à partir de <i>N</i> -sulfonylimines cycliques	40
30	Réactivité de cyclosulfamides vis-à-vis les chlorures d'acyles	41
31	Réactivité de cyclosulfamides dans les réactions asymétriques	42
32	Préparation des 1,2-diamines chirales à partir du cyclosulfamides	42
33	Hétérocycles organophosphorés à intérêt biologique	43
34	Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir d'ainoalcools <i>N</i> - <i>t</i> Bu	44
35	Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir d'ainoalcools <i>N</i> -Boc	44
36	Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir de dioxaphosphorimides	45
37	Réactivité d'oxazaphospholidin-2-ones dans les réactions asymétriques	45
38	Synthèse proposée selon la voie A	48
39	Synthèse proposée selon la voie B	49
40	Synthèse proposée selon la voie C	49
41	Préparation des précurseurs β -ainoalcools	50
42	Préparation du carbamate de chlorosulfonyle et de benzyle	52
43	Synthèse de β -hydroxysulfamides	52
44	Mécanisme proposé pour la formation des β -hydroxysulfamides	53
45	Réaction de Mitsunobu	58
46	Synthèse de <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxydes	58

LISTE DES SCHEMAS

47	Mécanisme proposé pour la formation de cyclosulfamides	59
48	Acylation de <i>N</i> -benzyloxycarbonyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxydes	64
49	Mécanisme proposé d'acylation de cyclosulfamides	64
50	Synthèse de moutardes à l'azote à motif cyclosulfamides	70
51	Aminolyse d'ester en présence de triméthylaluminium	70
52	Aminolyse d'esters en présence DABAL-Me ₃	71
53	Aminolyse d'ester non-énolisable sous micro-ondes	71
54	Aminolyse d'ester énolisable sous micro-ondes	72
55	Aminolyse d'ester éthylique et clivage du groupement Cbz	73
56	Synthèse proposée de moutardes à l'azote à motif oxazaphospholidin-2-ones	75
57	Acylation de la bis-(2-chloroéthyl)amine dans l'eau	76
58	Synthèse d'amides à partir de la moutarde acylée et de diverses structures d'aminoalcools	77
59	Mécanisme réactionnel proposé de la réaction d'aminolyse	78
60	Essai de cyclisation des composés 113(a-c) avec le PhPOCl ₂	83
61	Structures des deux molécules testées	86

LISTE DES FIGURES

N° Figure	Titre	Page
01	Spectre RMN ^1H du composé 105d	51
02	Spectre de masse du composé 105d	51
03	Spectre RMN ^1H du composé 106b	54
04	Spectre de masse du composé 106b	55
05	Spectre IR du composé 106b	55
06	Spectre RMN ^1H du composé 106c	56
07	Spectre RMN ^{13}C du composé 106c	56
08	Spectre de masse du composé 106c	57
09	Spectre COSY du composé 106c	57
10	Spectre RMN ^1H du composé 107c	60
11	Spectre RMN ^{13}C du composé 107c	61
12	Spectre de masse du composé 107c	61
13	Spectre RMN ^1H du composé 107d	62
14	Spectre RMN ^{13}C du composé 107d	62
15	Spectre de masse du composé 107d	63
16	Spectre IR du composé 107d	63
17	Spectre RMN ^1H du composé 108a	65
18	Spectre de masse du composé 108a	66
19	Spectre RMN ^1H du composé 108b	66
20	Spectre RMN ^{13}C du composé 108b	67
21	Spectre de masse du composé 108b	67
22	Spectre RMN ^1H du composé 108d	68

LISTE DES FIGURES

23	Spectre RMN ^{13}C du composé 108d	68
24	Spectre de masse du composé 108d	69
25	Spectre IR du composé 108d	69
26	Spectre RMN ^1H du composé 110d	73
27	Spectre RMN ^{13}C du composé 110d	74
28	Spectre IR du composé 110d	74
29	Spectre RMN ^1H du composé 112	76
30	Spectre RMN ^{13}C du composé 112	77
31	Spectre RMN ^1H du composé 113a	79
32	Spectre RMN ^{13}C du composé 113a	79
33	Spectre COSY ^1H - ^1H du composé 113a	80
34	Spectre HMQC ^1H - ^{13}C du composé 113a	80
35	Spectre RMN ^1H du composé 113b	81
36	Spectre RMN ^{13}C du composé 113b	81
37	Spectre IR du composé 113b	82
38	Résultat de l'antibiogramme de 108c (20 mm, 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) vis-à-vis d'E.coli 2	89
39	Résultat de l'antibiogramme de 108d (21 mm, 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) vis-à-vis d'E.coli 2	89
40	Résultats d'antibiogrammes de 108c vis-à-vis de P.a 1	90
41	Résultats d'antibiogrammes de 108d vis-à-vis de P.a 1	90
42	Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes	91
43	Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g}/\text{mL}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes	92

LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Titre	Page
01	Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes	91
02	Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g/mL}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes	92

INTRODUCTION

Les maladies pathogènes font l'objet d'une reconnaissance croissante par le corps médical depuis plusieurs siècles, elles sont déclenchées par différents agents qui sont le plus souvent des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites.

D'autres facteurs chimiques et physiques liés à l'activité humaine et l'environnement, tels que le tabac, les boissons alcooliques, les radiations ultraviolettes dans la lumière solaire, et les substances chimiques nocives sont aussi responsables de maladies plus graves.

Le cancer est une maladie maligne mise en cause de ces facteurs et d'autres favorisants qui restent méconnus, il peut toucher n'importe quelle partie dans l'organisme par des mutations génétiques irréversibles suite à des dérèglements de la progression du cycle cellulaire aboutissant au développement de tumeurs.

La chirurgie, la radiothérapie, ainsi que la chimiothérapie sont les méthodes fréquemment utilisées pour le traitement des cancers, les anticancéreux chimiothérapeutiques sont les moyens privilégiés dans cette quête faisant appel à des molécules cytotoxiques telles que, les moutardes à l'azote. Cette dernière classe est capable de créer un lien chimique fort entre les bases d'ADN altéré en bloquant sa réplication par les deux groupements chloroéthyles (**Schéma 1**) entraînant ainsi la mort de la cellule.

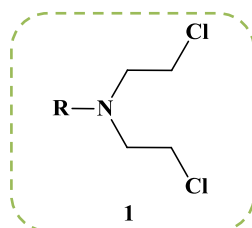


Schéma 1. Structure générale de moutardes à l'azote

Les enjeux actuels induisent le développement de nouvelles molécules à base de ce motif, c'est dans ce contexte que s'inscrivent de nombreuses études dont les thématiques reposent sur le greffage de ce groupement **1** à des molécules ayant des activités biologiques à large spectre.^{1,2}

Notre travail ayant pour but l'élaboration de nouvelles structures de moutardes à l'azote contenant des hétérocycles azotés à cinq chaînons sélectionnés comme squelettes de base en raison de leur rigidité structurelle, afin d'apporter un intérêt notable aux structures désirées, les hétérocycles doivent en avoir plus une réactivité chimique satisfaisante, et une activité biologique intéressante.

¹ Teste, K. *Synthèses et évaluations biologiques d'agents alkylants hétérocycliques*, Thèse de Doctorat en Chimie appliquée-Chimie des Substances Naturelles, Université de Limoges, **2008**.

² Boens, B. *Synthèse et évaluation biologique de moutardes à l'azote à motifs pyrimidiques, puriques et triazoliques*, Thèse de Doctorat en Chimie Appliquée – Chimie des Substances Naturelles, Université de Limoges, **2012**.

En effet, cette dernière conditionne la première par l'identification des groupements clés nécessaires à l'activité désirée. C'est pour cela que nous nous sommes consacrés à la conception de nouvelles molécules susceptibles de satisfaire à ces exigences.

Au regard de la diversité structurale qui est source de nombreux défis synthétiques, nous nous sommes intéressés au cours de ce travail à deux familles d'hétérocycles. Les 1,2,5-thiadiazolidine 1,1,dioxydes (cyclosulfamides) **2** et les 2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidin-2-ones **3** (Schéma 2).

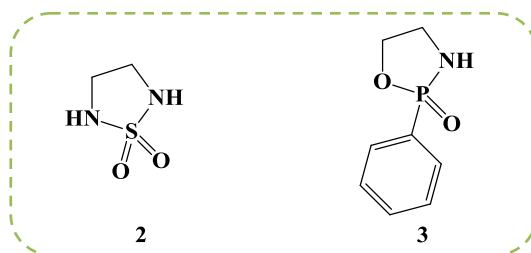


Schéma 2. Hétérocycles azotés

La première famille est celle des cyclosulfamides dont la structure se caractérise par la présence d'un motif -HN-SO₂-NH- qui possède des propriétés biologiques remarquables dès les années 1940 avec le développement des sulfamides linéaires antibactériens.³

Actuellement, les molécules contenant ce motif suscitent un très fort regain d'intérêt au sein de la communauté scientifique dans une perspective de développement de nouvelles thérapies humaines.⁴

Les sulfamides cycliques sont moins fréquents dans la littérature, de nombreuses molécules synthétisées sont douées de plusieurs activités biologiques importantes dont les cibles potentielles y compris des inhibiteurs de la protéase du VIH, des récepteurs de sérotonine agissant dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, et des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques.⁵

Les oxazaphospholidin-2-ones, c'est la deuxième famille qui nous intéresse dont très peu de données existent dans la littérature. En effet, les composés phosphorés possèdent un profil intéressant en raison de leur omniprésence dans les systèmes biologiques⁶ et de leur potentiel dû au motif P=O dans des produits variés pharmaceutiques⁷ et agricoles⁸.

³ Kalmanson, G. M. *J. Bacteriol.* **1940**, 40, 817.

⁴ Reitz, A. B.; Smith, G. R.; Parker, M. H. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2009**, 19, 10.

⁵ Winum, J-Y.; Scozzafava, A.; Montero, J-L.; Supuran, C. T. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2006**, 16, 1.

⁶ Seto, H.; Kuzuyama, T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 589.

⁷ Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 1, 301.

⁸ Fest, C.; Schmidt, K. J. *The Chemistry of Organophosphorus Pesticides*. Springer Verlag, Berlin. **1982**.

Dans cette grande diversité qui explique l'intérêt des hétérocycles en chimie thérapeutique, nous proposons la synthèse de nouvelles moutardes à l'azote à motifs hétérocycliques (**Schéma 3**) dans le but d'apporter une amélioration à ce type de structure.

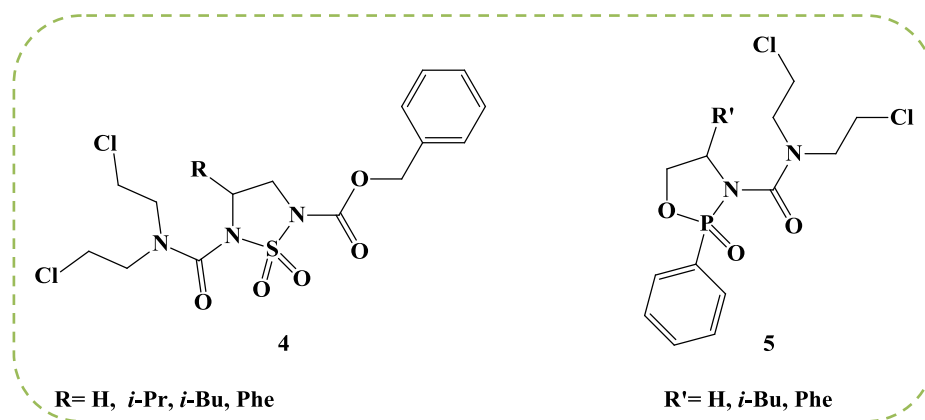


Schéma 3. Structures proposées de moutardes à l'azote à motifs hétérocycliques

Dans cette première partie de manuscrit, nous détaillerons dans le premier chapitre quelques généralités sur le cancer, ainsi les différents types d'antitumoraux utilisés en chimiothérapie, nous nous développerons davantage la famille de moutardes à l'azote, leur mode d'action dans l'organisme, et de nouvelles structures décrites récemment dans la littérature.

Le deuxième chapitre est consacré aux hétérocycles azotés qui constituent la cible potentielle des molécules qu'on veut synthétiser au cours de ce travail. Nous aborderons quelques exemples de cycloulfamides d'intérêt pharmacologique, ainsi différentes méthodes de préparation et d'autres de réactivité rapportées dans la littérature.

Nous présenterons également quelques exemples sur les oxazaphospholidin-2-ones.

Les résultats de nos travaux portant sur la synthèse de nouvelles moutardes à l'azote à motifs hétérocycliques seront discutés et interprétés dans le troisième chapitre.

Le quatrième chapitre sera dédié à l'évaluation antibactérienne *in vitro* de certains cycloulfamides *N,N'*-disubstitués synthétisés au cours de ce travail.

Dans le dernier chapitre seront présentés les protocoles expérimentaux des synthèses réalisées et la caractérisation structurale des molécules obtenues.

Une conclusion et des perspectives sur les avancées réalisées termineront cette partie du manuscrit.

Chapitre 1

Contexte Pharmacochimique:

Moutardes à l'Azote

Selon l'OMS, pas moins de 15 millions de décès sont dus au cancer dans le monde chaque année, presque 1 décès toutes les 2 secondes. En Algérie, les dernières statistiques publiées par le registre du cancer en 2010 estiment le nombre de cas incidents de cancer aux environs 40000 nouveaux cas par an.

Cette recrudescence constatée de l'incidence de plusieurs cancers fait de cette maladie la première cause de mortalité dans le monde. Elle constitue actuellement un enjeu majeur de la santé publique.

La lutte contre le cancer est toujours en progrès, et la poursuite des recherches sur les cibles thérapeutiques classiques telles que l'ADN a stimulé les scientifiques à développer de nouvelles substances bioactives en améliorant leurs applications thérapeutiques, par l'augmentation de leur efficacité contre les cellules tumorales avec moins d'effets secondaires.

Une meilleure compréhension de la progression des cellules cancéreuses, ainsi le rôle et le mode d'action de nombreux facteurs ont permis notamment de réduire le taux de mortalité et de prolonger la survie des patients.

1. Généralités sur le cancer

Le corps humain est constitué de milliards de cellules, elles présentent les structures de base de tous les tissus, dont les formes, les tailles, et les fonctions sont très diverses. Les cellules se multiplient au cours d'un processus cellulaire appelé «Mitose», et s'autodétruisent et meurent dans un processus appelé «Apoptose».

Lors d'un dérèglement minime dans le patrimoine génétique (ADN), un déséquilibre de ces processus peut s'entraîner, et les cellules continuent de se multiplier de façon anarchique en perdant la capacité d'autodestruction en constituant une masse de cellules appelée «tumeur».

Lorsque la tumeur croît lentement et reste localisée dans le tissu ou l'organe dans lequel elle est apparue, c'est une tumeur « bénigne », quand elle a tendance à envahir les tissus voisins et provoquer des métastases dans d'autres endroits du corps, c'est une tumeur «maligne» ou «cancéreuse».

Le développement du cancer se divise en trois grandes étapes (initiation, promotion et progression), il résulte d'une accumulation de plusieurs altérations irréversibles de l'ADN qui se déroulent en première phase d'initiation après exposition à un cancérigène physique, chimique ou viral, la cellule s'endommage davantage suite à des lésions additionnelles et répétées par une exposition prolongée, c'est la deuxième phase de promotion.

La dernière phase de propagation correspond à un emballement du processus tumoral dû à l'incapacité de l'organisme de reconnaître les cellules cancéreuses suivi de l'invasion locale et métastatique.

Plusieurs traitements permettent de lutter contre le cancer mais leur utilisation varie selon le stade de développement de la maladie, la chirurgie et la radiothérapie pour les tumeurs localisées ou bien en association avec la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou l'immunothérapie dans le cas des cancers avec métastases.

La chimiothérapie est un traitement de référence dans la prise en charge des cancers, elle intervient des molécules chimiques cytotoxiques ou modificatrices de la réponse biologique qui agissent par différents modes d'action afin de bloquer la division cellulaire en agissant plus spécifiquement sur les cellules cancéreuses.⁹

Nous présenterons brièvement ci-dessous chaque classe de ces composés.

⁹ *Traité De Chimie Thérapeutique. Médicaments Antitumoraux Et Perspectives Dans Le Traitement Des Cancers.* Association française des enseignants de chimie thérapeutique. **2003**, 6, 879.

2. Agents anticancéreux

Les principaux agents anticancéreux se répartissent en plusieurs classes suivant leur mécanisme d'action, la plupart des molécules aient l'ADN comme cible.

2.1. Agents intercalants

Ce sont généralement des dérivés tricycliques ou tétracycliques qui s'intercalent parallèlement au sein de deux paires de bases de la double hélice d'ADN, ils peuvent entraîner le blocage de la réplication et de la transcription d'ADN.¹⁰

La Mitoxantrone **6** est un médicament utilisé dans le traitement avancé du cancer de la prostate.

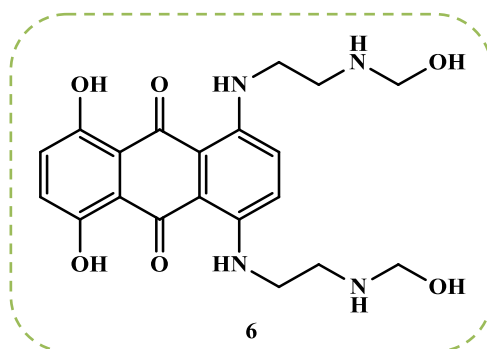


Schéma 4. Structure de la Mitoxantrone (Novantrone®)

2.2. Antimétabolites

Ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques qui s'incorporent à l'ADN ou l'ARN lors de sa réplication à la place des bases puriques et pyrimidiques en inhibant par la suite la synthèse des acides nucléiques indispensables pour la multiplication cellulaire.¹¹

La 6-Mercaptopurine **7** est un analogue purique utilisé dans le traitement de certaines leucémies par l'inhibition du métabolisme de l'adénosine et de la guanosine.

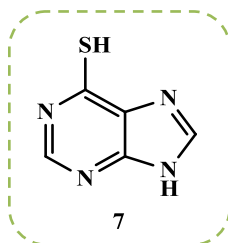


Schéma 5. Structure de la 6-Mercaptopurine (Purinéthol®)

¹⁰ Brana, M. F.; Cacho, M.; Gradillas, A.; de Pascual-Teresa, B.; Ramos, A. *Curr. Pharm. Design.* **2001**, 7, 1745.

¹¹ Estlin, E. J. *Cancer Treat. Rev.* **2001**, 27, 351.

2.3. Antimitotiques

Ce sont des composés qui bloquent la croissance cellulaire au stade de la mitose, en inhibant la polymérisation de la tubuline en microtubules, nécessaire à la formation du fuseau mitotique au cours de la division cellulaire.¹²

La colchicine **8** est un alcaloïde tricyclique indiqué dans le traitement des cancers pour ses propriétés antimitotiques.

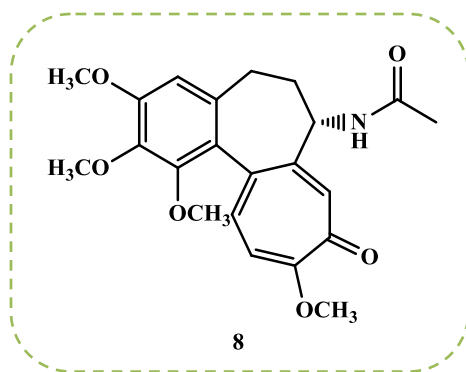


Schéma 6. Structure de la Colchicine (Colchimax®)

2.4. Inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases I et II sont des enzymes indispensables pour dénouer l'enroulement très important de l'ADN avant sa transcription ou sa réplication.

Les inhibiteurs des topoisomérases I et II bloquent le site catalytique de l'ADN agissant comme un poison en stabilisant le complexe de clivage [ADN/topoisomérase] et en empêchant l'étape de relégation, ce qui provoque une coupure définitive des brins d'ADN.¹³

Le Topotécan **9** est utilisé dans le traitement du cancer du poumon.

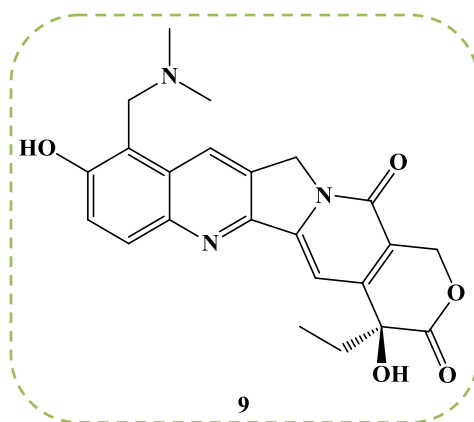


Schéma 7. Structure du Topotécan (Hycamtin®)

¹² Robert, J. *Oncol.* **2007**, 9, 766.

¹³ Hall, G. D.; Perren, T. J. *Rev. Gynaecolog. Practice.* **2002**, 2, 29.

2.5. Agents alkylants

Ce sont les substances les plus anciennement utilisées dans la lutte contre les cancers en chimiothérapie, ce sont des entités fortement électrophiles extrêmement réactives qui permettent le pontage intra et inter-brins d'ADN de manière covalente, entravant ainsi les processus de réplication et de transcription de l'ADN.

Les agents alkylants les plus utilisés sont les nitroso-urées **10**, les sels de platine **11**, les aziridines **12**, les hydrazines **13** et les dérivés de la moutarde à l'azote. Ces derniers sont les plus étudiées parmi les différents types d'agents alkylants.

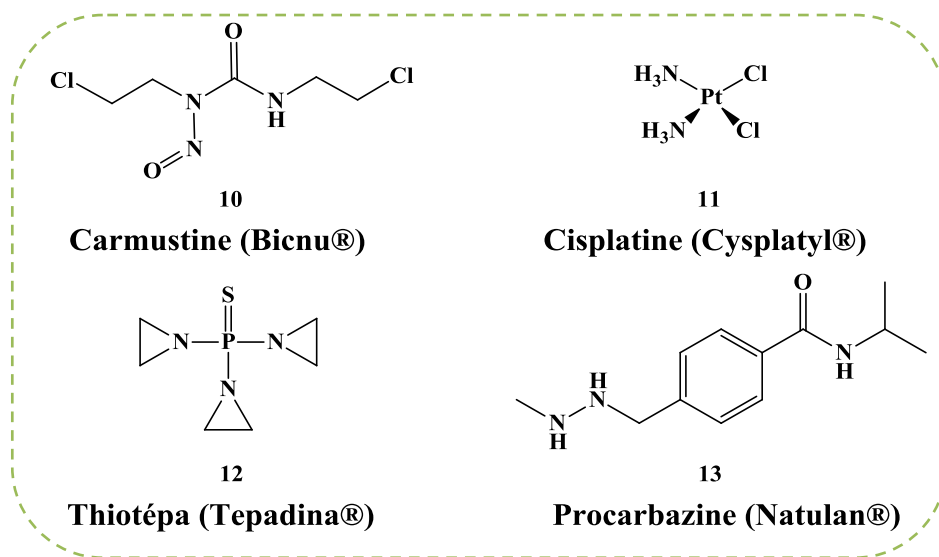


Schéma 8. Différentes structures d'agents alkylants

3. Moutardes à l'azote

Le nom moutarde vient d'une forme impure du gaz dont l'odeur ressemble à celle de la moutarde. La structure de ces dérivés est assez commune, ils possèdent deux chaînes chloroéthyles.

Le premier agent anticancéreux a été découvert de manière fortuite la fin de la Première Guerre Mondiale, du fait des propriétés leucopéniantes sur des soldats gazés par l'ypérite (Sulfure de bis (2-chloroéthyle)), cette constatation a conduit à explorer son effet cytotoxique et anti-tumoral.¹⁴

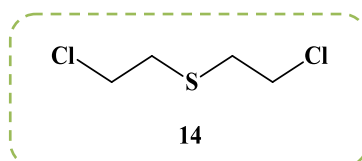


Schéma 9. Structure du sulfure de bis-(2-chloroéthyle) (ypérite)

¹⁴ Adair, F. E.; Baag, H. J. *J. Ann. Surgery.* **1931**, 93, 190.

Il fallu encore plusieurs années pour mettre au point des dérivés moins toxiques, en remplaçant le soufre par l'azote pour obtenir des moutardes à l'azote.

Différentes moutardes à l'azote sont utilisées pour le traitement de différentes formes de cancers.

3.1. Chlorméthine

C'est la première molécule à avoir fait la preuve d'une efficacité significative pour le traitement du cancer de différentes formes, des poumons, des ovaires, et plus spécialement la maladie de Hodgkin.¹⁵

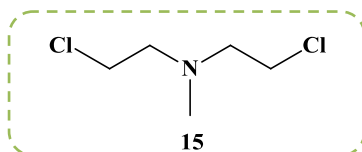


Schéma 10. Structure de la Chlorméthine (Caryolysine®)

3.2. Cyclophosphamide

C'est un agent alkylant de la famille des oxazaphosphorines, utilisé pour le traitement adjuvant des cancers du sein et des ovaires.¹⁶

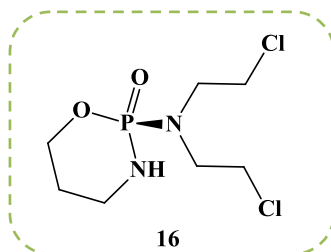


Schéma 11. Structure du Cyclophosphamide (Endoxan®)

3.3. Chlorambucil

C'est un médicament utilisé pour traiter les cancers du sang et du système lymphatique.¹⁷

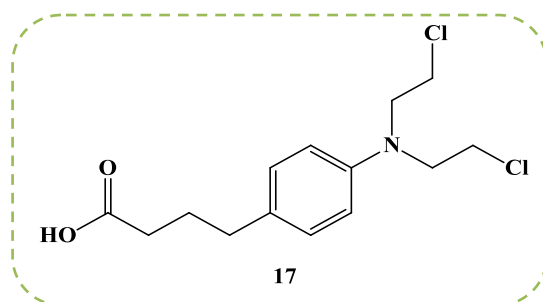


Schéma 12. Structure du Chlorambucil (Leukeran®)

¹⁵ Goodman, L. S.; Wintrobe, M. M.; Dameshek, W.; Goodman, M. J.; Gilman, A.; McLennan, M. *J. Am. Med. Assoc.* **1946**, 132, 126.

¹⁶ Emadi, A.; Jones, R. J.; Brodsky, R. A. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2009**, 6, 638.

¹⁷ Sienkiewicz, P.; Bielawski, K.; Bielawska, A.; Palka, J. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 492, 95.

4. Mode d'action de moutardes à l'azote dans l'organisme

Le captage cellulaire des moutardes à l'azote s'effectue par un transport actif vers l'intérieur de la cellule grâce à des transporteurs physiologiques, par exemple la Chlorméthine utilise le transporteur de la choline, et le melphalan celui de la L-glutamine.

La décomposition des médicaments se produit spontanément au pH physiologique, leurs transformations en ion aziridinium par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire s'avère l'étape la plus déterminante, ces entités extrêmement réactives sont capables d'alkyler les sites nucléophiles de l'ADN.¹⁸

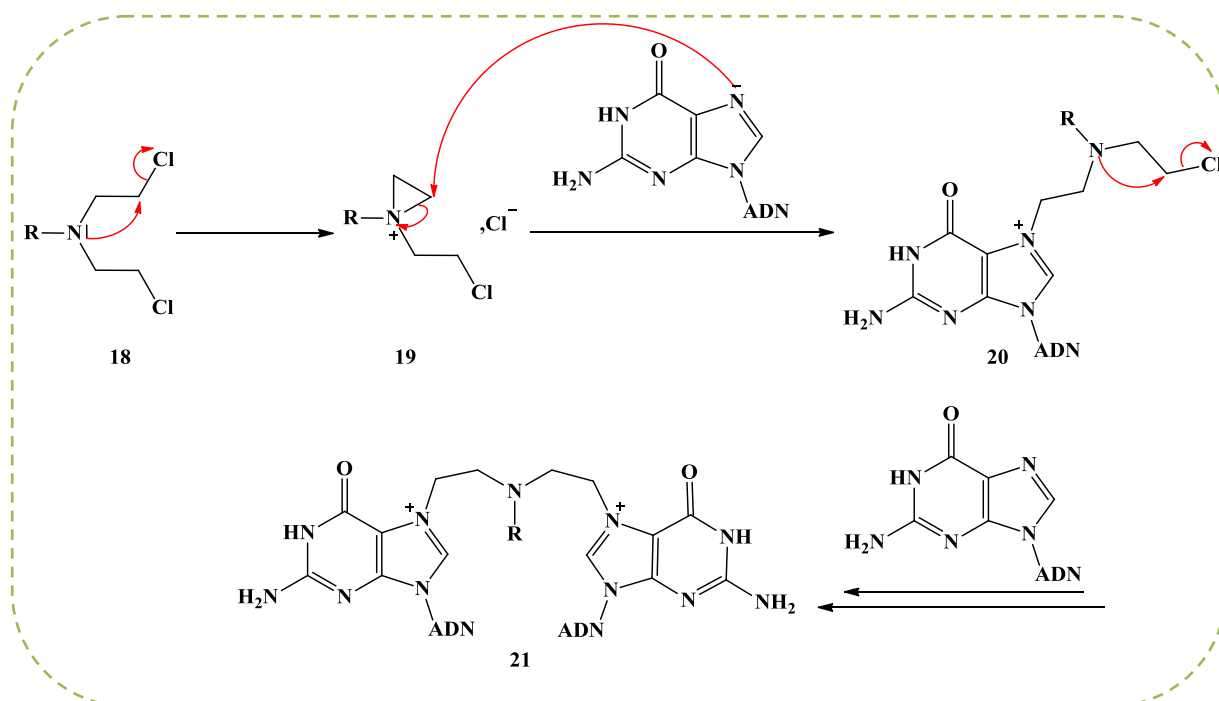


Schéma 13. Mécanisme d'alkylation de l'ADN au niveau des guanines par les moutardes à l'azote.

L'alkylation intervient principalement au niveau des bases puriques, plus particulièrement au niveau des guanines qui présentent quatre sites potentiels de fixation (N2, N3, N7 et O6), alors que les adénines n'en présentent que deux (N7 et N3).

Les deux groupements alkylants peuvent rattacher aux sites nucléophiles de manière monovalente en se fixant sur le même brin formant un pont intracaténaire, ou bivalente reliant les deux brins formant un pont intercaténaire, ce qui empêche l'ouverture de l'ADN lors de sa réplication. De plus, ces lésions induisent souvent des ruptures au niveau des brins de l'ADN ce qui conduit à l'apoptose de la cellule ou à la mise en exécution des systèmes de réparation pour le maintien de la prolifération des cellules tumorales.

¹⁸ Le Pecq, J. B. *Chimiothérapie Anticancéreuse : Mécanismes D'action Des Substances Antitumorales*. Hermann Editeur, 1978, 1, 118.

5. Nouvelles structures de moutardes à l'azote

De nombreuses études ont poursuivi la recherche de nouveaux analogues de moutardes à l'azote, en intégrant la partie bis(2-chloroéthyl)amine à des composés à activité biologique reconnue.

Le noyau thiazole possède de nombreux avantages pour la chimie médicinale,¹⁹ il a été incorporé par Raghavendra *et al.*²⁰ dans une nouvelle série de type moutardes à l'azote à motif thiazoles ou benzothiazoles substitués, en désirant ainsi de combiner leurs activités biologiques pour avoir de nouveaux produits potentiellement actifs.

Le motif moutarde à l'azote a été inclus par le biais de la diéthanolamine via une réaction d'alkylation des substrats **22**, l'action du SO₂Cl₂ en deuxième étape sur les fonctions hydroxyles mène aux produits désirés.

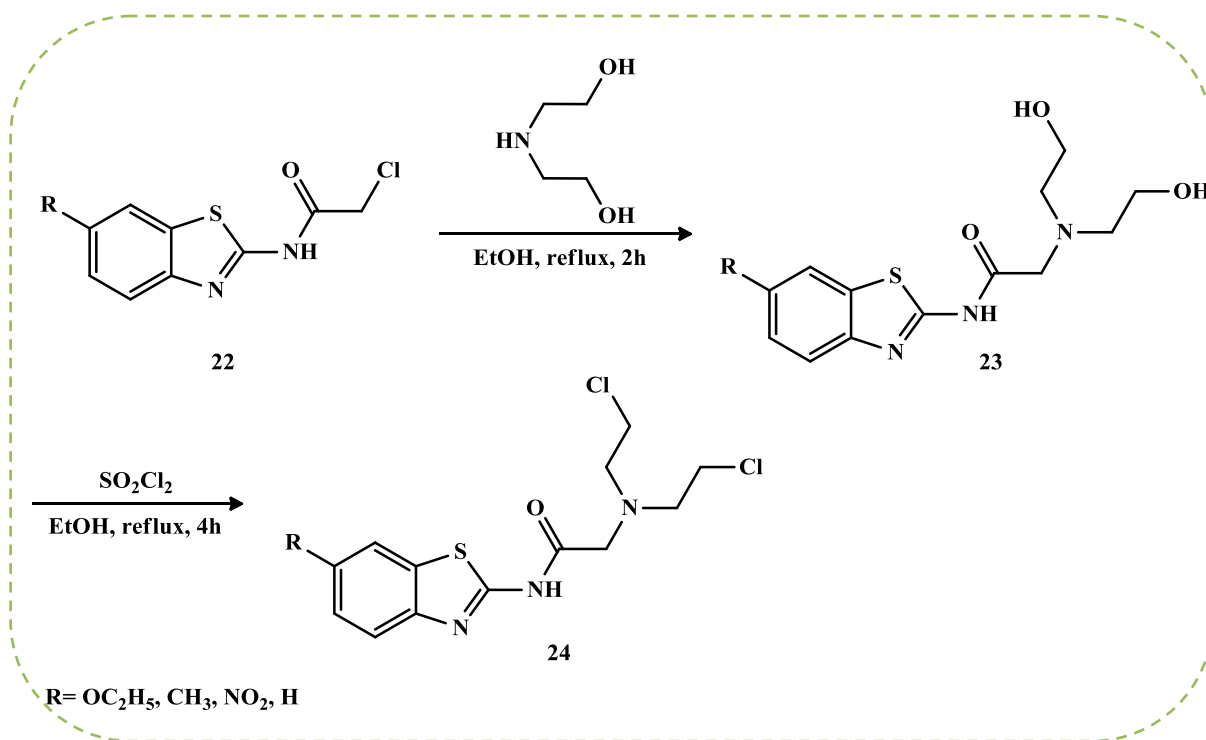


Schéma 14. Synthèse de moutardes à l'azote à motif benzothiazoles.

Les composés synthétisés ont été évalués pour leur potentiel contre des cellules de carcinome pulmonaire, et ils ont montré une prometteuse activité anticancéreuse.

¹⁹ Al-Saadi, M. S.; Faidallah, H. M.; Rostom, S. A. *Archiv der Pharmazie*. **2008**, 341, 424.

²⁰ Raghavendra, N. M.; Renuka, S.; Gupta, S. D.; Divya, P. *Lett. Drug. Des. Discov.* **2011**, 8, 838.

Egalement dans le but d'obtenir de nouveaux agents anticancéreux, l'équipe de Zhou²¹ a développé une série de moutardes à l'azote contenant des chalcones. Cette dernière famille a présentée des propriétés pharmacologiques intéressantes.²²

Le Schéma ci-dessous résume la séquence réactionnelle, l'introduction du motif moutarde à l'azote est assurée par un excès du 2-chloroéthanol suivie d'une tosylation ainsi de chloration avec LiCl. La crotonisation du dérivé d'acétophénone résultant avec une variété structurale de benzaldéhydes a donné une nouvelle série de moutardes à l'azote à motif chalcones.

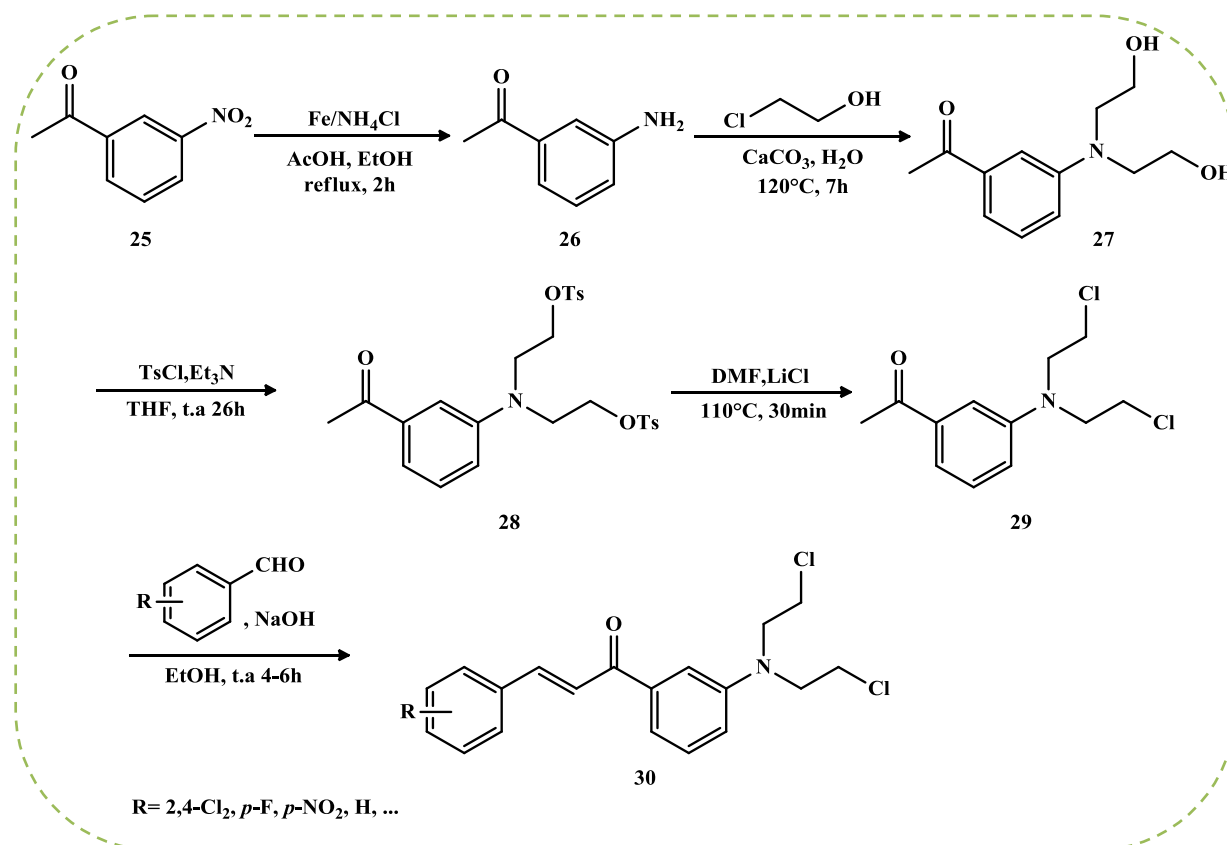


Schéma 15. Synthèse de moutardes à l'azote à motif chalcones.

L'étude de l'activité antitumorale sur des cellules leucémiques humaines a révélé que les molécules synthétisées étant plus actives que la Cisplatine, en montrant une inhibition supérieure. Ces composés peuvent être considérés comme agents anticancéreux potentiels.

²¹ Fang, X.; Yang, B.; Cheng, Z.; Yang, M.; Su, N.; Zhou, L.; Zhou, *J. Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, 346, 292.

²² Ni, L. M.; Meng, C. Q.; Sikorski, J. A. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, 14, 1669.

Un autre travail a rapporté la synthèse d'une nouvelle molécule qui s'est montrée prometteuse comme agent antitumoral actif.²³ Les auteurs se sont intéressés dans leur synthèse à l'acide nicotinique (vitamine B) qui agit comme cofacteur pour les enzymes impliqués dans le métabolisme des acides aminés, des acides gras, et des acides nucléiques.

Afin d'introduire le motif désiré sur la fonction acide, une réaction de chloration est envisagée en première étape suivie d'une acylation avec la bis-(2-chloroéthyl)amine.

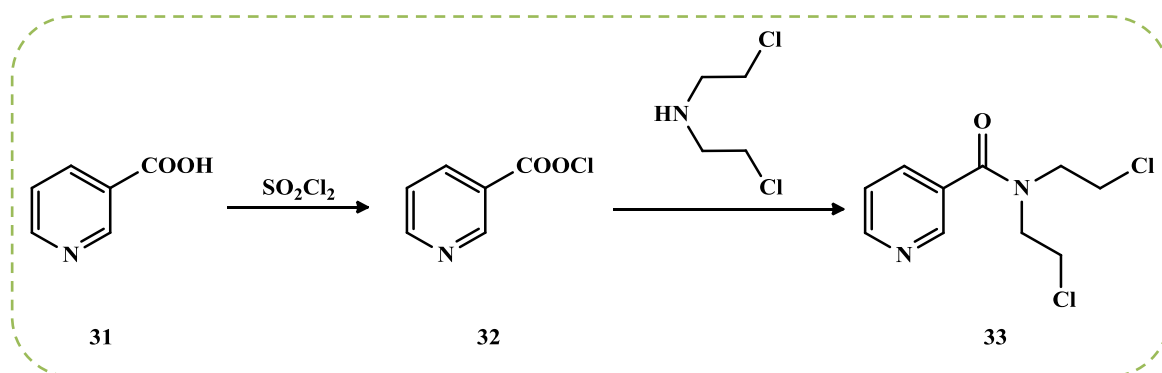


Schéma 16. Synthèse de moutarde à l'azote à motif acide nicotinique.

²³ Singh, R. K. *I. J. P. T. P.* **2014**, 5, 925.

Lors de ce premier chapitre d'étude bibliographique sur le cancer, et les principaux anticancéreux classiques, nous nous sommes particulièrement intéressés à la classe attrayante de moutardes à l'azote qui a une importance considérable au niveau de la chimiothérapie.

Dans le cadre des travaux décrit précédemment portés sur le greffage du motif moutarde à l'azote sur des molécules ayant un intérêt pharmacologique, il nous a semblé que les modifications structurelles apportées peuvent améliorer significativement les activités antitumorales des moutardes à l'azote.

Notre étude s'est orientée vers l'élaboration de moutardes à l'azote contenant des hétérocycles azotés à cinq chaînons, une étude bibliographique sur ces derniers sera abordée dans le chapitre 2.

Chapitre 2

Hétérocycles Azotés

Le développement ininterrompu de la chimie hétérocyclique désormais incontournable en synthèse organique, l'hétérocycle constitue le squelette de base dans une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel. Les hétérocycles contenant un atome d'azote sont parmi les éléments les plus présents dans le domaine de la chimie médicinale, ils se trouvent dans les biomolécules au niveau de la chaîne d'ADN dans les bases puriques et pyrimidiques, également dans de nombreux produits naturels.

La recherche de nouvelles méthodes de synthèse des hétérocycles est cruciale pour le développement de nouveaux composés à potentiel biologique pour répondre à une demande toujours croissante de molécules originales, il est essentiel de développer de nouvelles séquences réactionnelles plus efficaces et sélectives en un nombre limité d'opérations.

Dans ce chapitre nous avons pour but de présenter l'état des travaux antérieurs sur deux hétérocycles azotés: 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde et 1,3,2-oxazaphospholidin-2-one, leurs intérêts biologiques, ainsi que différentes méthodes de synthèse à partir de précurseurs variés et l'étude de la réactivité de quelques dérivés seront illustrés.

1. Situation bibliographique de cyclosulfamides

La chimie du soufre a connu un essor considérable dû aux propriétés particulières résultantes de l'incorporation de cet atome dans une molécule organique, le groupement SO₂ est un motif structural important qui confère des propriétés pharmacologiques significatives.

De nombreuses études sont basées sur ce motif dans les synthèses des sulfamides linéaires et cycliques comme structures intéressantes dans la recherche de composés à potentiel biologique. Dans le cadre de notre travail, nous nous intéressons aux cyclosulfamides.

1.1. Intérêt pharmacologique de cyclosulfamides

De nombreux dérivés de cyclosulfamides synthétiques ont présenté des activités biologiques intéressantes.

1.1.1. Activité inhibitrice de la protéase

Les inhibiteurs de protéases constituent une classe thérapeutique d'antirétroviraux, ils ont pour fonction de protéger l'organisme d'une activité protéolytique exogène en empêchant une cellule infectée de produire de nouvelles particules virales. Plusieurs dérivés de cyclosulfamides (**Schéma 17**) ont été testés pour leur activité inhibitrice, ayant pour cible la protéase du VIH **34**,²⁴ la protéase à sérine **35**,²⁵ et la protéase γ -sécrétase **36**.²⁶

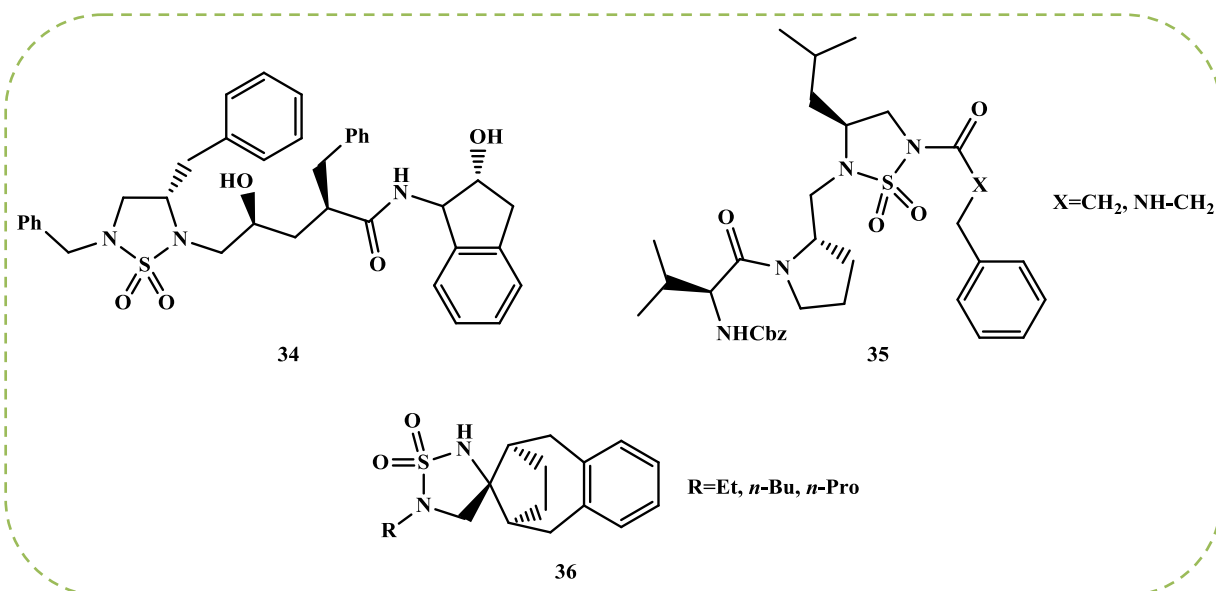


Schéma 17. Différentes structures de cyclosulfamides à activité inhibitrice de la protéase

²⁴ Spaltenstein, A.; Almond, M. R.; Bock, W. J.; Cleary, D. G.; Furfine, E. S.; Hazen, R. J.; Kazmierski, W. M.; Salituro, F. G.; Tung, R. D.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1159.

²⁵ Zhong, J.; Gan, X.; Alliston, K. R.; Lai, Z.; Yu, H.; Groutas, C. S.; Wong, T.; Groutas, W. C. *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 556.

²⁶ Sparey, T.; Beher, D.; Best, J.; Biba, M.; Castro, J. L.; Clarke, E.; Hannam, J.; Harrison, T.; Lewis, H.; Madin, A.; Shearman, M.; Sohal, B.; Tsou, N.; Welch, C.; Wrigley, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4212.

1.1.2. Activité agoniste du récepteur de sérotonine 5-HT

Certains dérivés de cyclosulfamides synthétisés par Castro *et al.*²⁷ exercent une activité agoniste du récepteur 5-hydroxytryptamine (**5-HT**), ils ont montré une activité et sélectivité comparables aux celles du Sumatriptan, médicament utilisé dans le traitement des migraines.

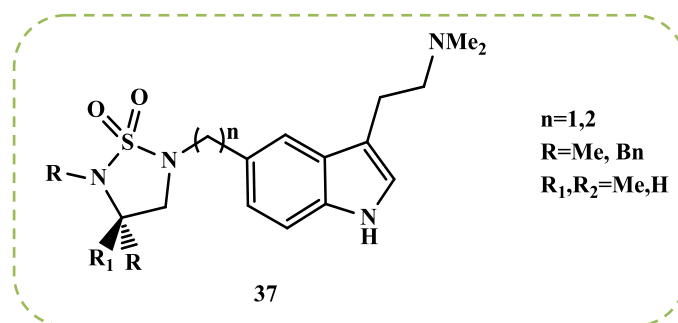


Schéma 18. Structure générale de cyclosulfamides à activité agoniste du récepteur de sérotonine 5-HT

1.1.3. Activité antibactérienne

Une série de β -méthylcarbapénèmes contenant des cyclosulfamides dans leurs structures a été évaluée pour son activité antibactérienne *in vitro* vis-à-vis des bactéries à Gram-positif et à Gram-négatif.²⁸ Les résultats ont montré en général que les composés possèdent une activité similaire ou même supérieure que l'Imipénème ou le Méropénème (carbapénèmes commercialisés contre les maladies infectieuses).

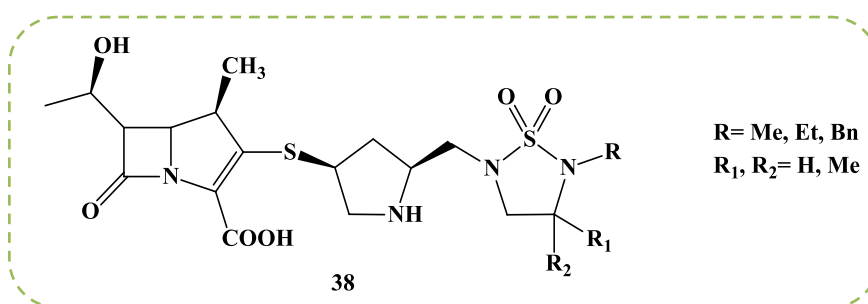


Schéma 19. β -Méthylcarbapénèmes contenant des cyclosulfamides à activité antibactérienne

En 2008, la même équipe²⁹ a décrit une classe de produits hautement actifs, structurellement basée sur la condensation des cyclosulfamides à des oxazolidin-2-ones donnant des composés

²⁷ Castro, J. L.; Baker, R.; Guiblin, A. R.; Hobbs, S. C.; Jenkins, M. R.; Russell, M. G. N.; Beer, M. S.; Stanton, J. A.; Scholey, K.; Hargreaves, R. J.; Graham, M. I.; Matassa, V. G. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3023.

²⁸ Kim, S. J.; Park, H. B.; Lee, J. S.; Jo, N. H.; Yoo, K. H.; Baek, D.; Kang, B-W.; Cho, J-H.; Oh, C-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1176.

²⁹ Kim, S. J.; Jung, M-H.; Yoo, K.H.; Cho, J-H.; Oh, C-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5815.

testés *in vitro*, une activité antibactérienne comparable ou supérieure à Linézolide (antibiotique réservé aux infections graves contre les souches à Gram-positif) a été montrée par la molécule de structure apparentée présentée ci-dessous (**Schéma 20**).

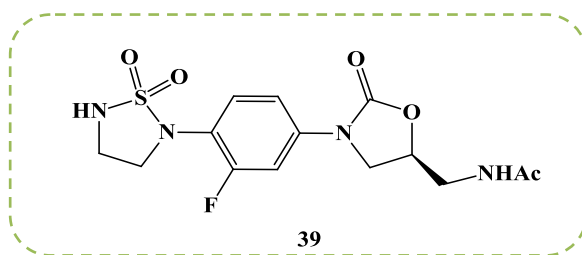


Schéma 20. Structure analogue de Linézolide à activité antibactérienne

1.1.4. Activité inhibitrice du virus de Norwalk (norovirus)

Le norovirus de la famille de Caliciviridae est le plus souvent responsable de gastroentérites aiguës, d'infections entériques modérées ou asymptomatiques.

L'équipe de Groutas^{30,31} a examiné une grande variété de cyclosulfamides vis-à-vis des cellules de norovirus, le cyclosulfamide monosubstitué **40** et son dimère contenant une partie de pipérazine **41** ont présenté des propriétés inhibitrices intéressantes.

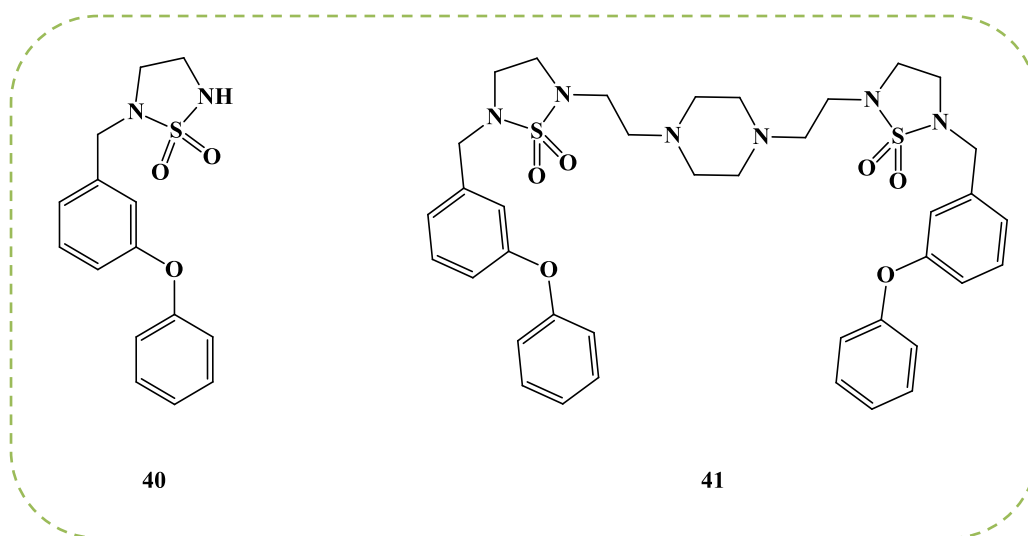


Schéma 21. Structures de cyclosulfamides à activité inhibitrice du norovirus

³⁰ Dou, D.; Tiew, K-C.; He, G.; Mandadapu, S. R.; Aravapalli, S.; Alliston, K. R.; Kim, Y.; Chang, K-O.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5975.

³¹ Dou, D.; Mandadapu, S. R.; Aravapalli, S.; Alliston, K. R.; Kim, Y.; Chang, K-O.; Groutas, W. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 59.

1.2. Méthodes de synthèse de cyclosulfamides

L'intérêt des cyclosulfamides en chimie thérapeutique a stimulé le développement des méthodes de préparation de cet hétérocycle. Nous représenterons dans ce qui suit quelques méthodes ainsi que les principaux précurseurs permettant l'accès à ces molécules.

1.2.1. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'amines primaires

Romero et son équipe,³² ont décrit la synthèse de cyclosulfamides à partir d'une variété d'amines primaires aliphatiques et aromatiques, commençant par la préparation d'un intermédiaire potentiellement réactif en faisant réagir le 2-chloroéthylamine avec un large excès de chlorure de sulfuryle afin d'avoir le motif désiré. Après traitement, l'intermédiaire obtenu est immédiatement engagé dans une réaction de condensation avec différentes amines en milieu basique.

Enfin, la formation de cyclosulfamides correspondants est réalisée par une cyclisation intramoléculaire à température ambiante dans le DMSO avec le K_2CO_3 , avec des faibles à moyens rendements.

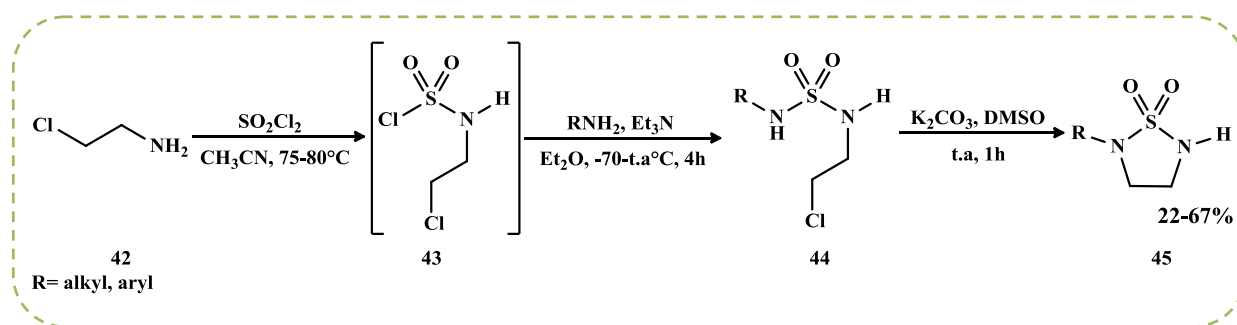


Schéma 22. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'amines primaires

1.2.2. Synthèse de cyclosulfamides à partir d' α -aminoesters

En 2006, notre équipe s'est intéressée à la synthèse de cyclosulfamides à partir d'aminoesters.³³ L'utilisation du SO_2Cl_2 en première étape permet le couplage de deux molécules d'aminoesters formant des sulfamides N,N' -disubstitués, le traitement de ces derniers avec le dibromoéthane dans l'acétone anhydre en milieu basique a permis de récupérer les cyclosulfamides désirés après purification avec des rendements allant de 70% à 80%.

³² Johnson, P. D.; Jewellb, S. A.; Romero, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5483.

³³ Bendjeddou, A.; Djebbar, H.; Berredjem, M.; Hattab, Z.; Regainia, Z.; Aouf, N-E. *Phosphorous. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 1351.

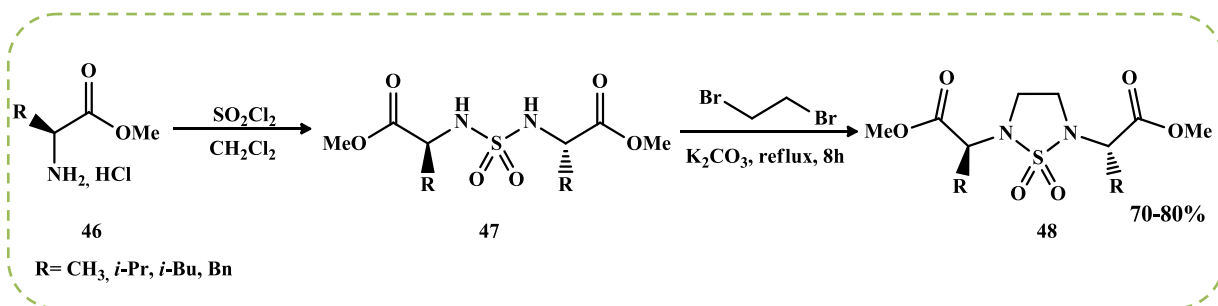


Schéma 23. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'aminooesters chiraux

1.2.3. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'aminoolcools

Le réactif de Burgess était l'entité clé pour la préparation de plusieurs hétérocycles selon K. C. Nicolaou *et al.*³⁴ Il a été préparé en deux étapes, par l'action du méthanol sur l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le THF, le carbamate résultant après 30min est concentré, ensuite dilué dans le benzène, et puis ajouté goutte à goutte à une solution de triéthylamine dans le même solvant pendant une période de 1 h sous agitation constante.

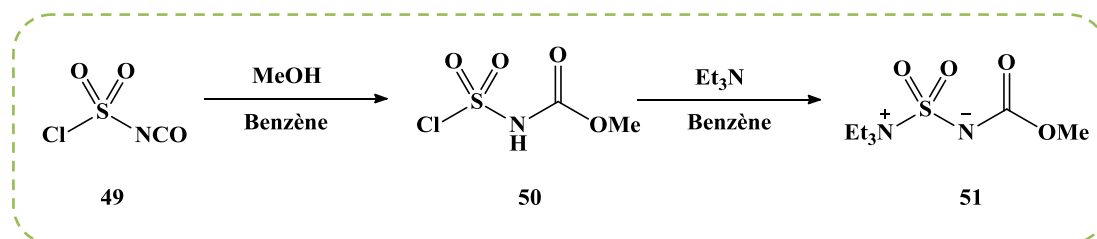


Schéma 24. Préparation du réactif de Burgess

La synthèse des cyclosulfamides a été effectuée à partir de divers aminoolcools et le réactif de Burgess dans le THF, conduisant aux produits désirés avec de faibles à bons rendements selon la nature des substituents.

Un excellent rendement de 90% a été obtenu lorsque le carbone en α du OH est substitué par un aromatique, une inversion de configuration du carbone asymétrique a été observée.

³⁴ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5581.

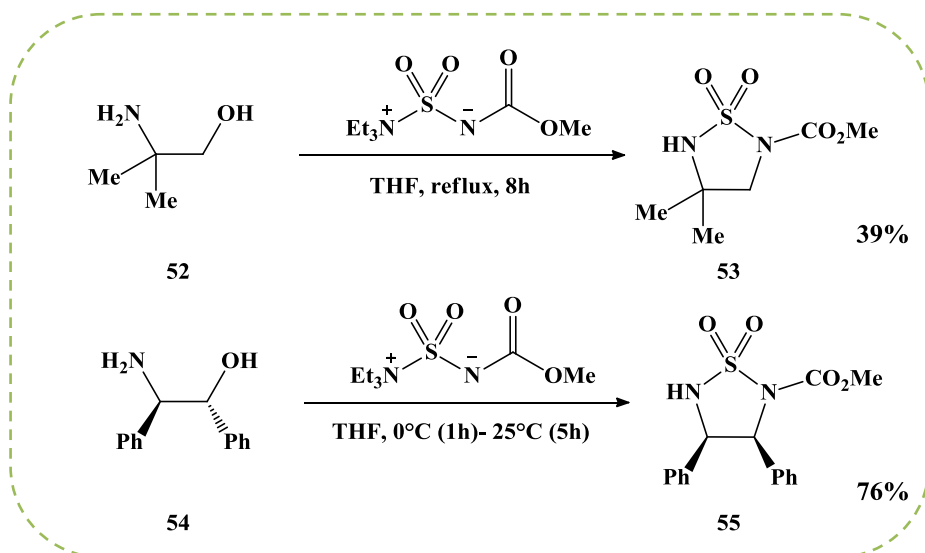


Schéma 25. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'aminoalcools et le réactif de Burgess

1.2.4. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'alcènes

L'addition d'atomes d'azote sur des alcènes connue sous le nom d'amination est une méthode très efficace et économique pour la formation de liaisons C-N.

En 2007, l'équipe de Shi³⁵ a décrit une réaction intermoléculaire de diamination de différents alcènes terminaux catalysée par $\text{CuCl-P}(n\text{-Bu})_3$ en utilisant le di-*tert*-butyldiaziridinone en tant que source d'atomes d'azote. La réaction conduit à la formation de cyclosulfamides avec des moyens à bons rendements.

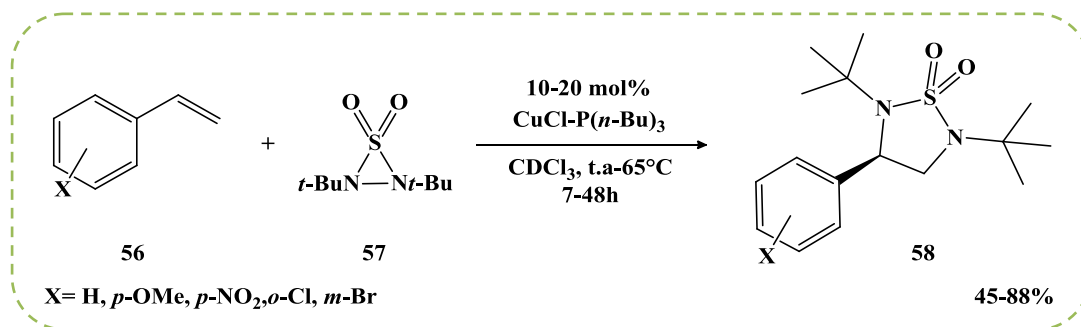


Schéma 26. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'alcènes terminaux

Récemment, la même équipe^{36,37} a développé d'autres méthodes catalytiques de diamination régiosélective de divers diènes conjugués toujours avec le di-*tert*-butyldiaziridinone permettant la formation des cyclosulfamides avec succès.

³⁵ Zhao, B.; Yuan, W.; Du, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4943.

³⁶ Cornwall, R. G.; Zhao, B.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 434.

³⁷ Cornwall, R. G.; Zhao, B.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 796.

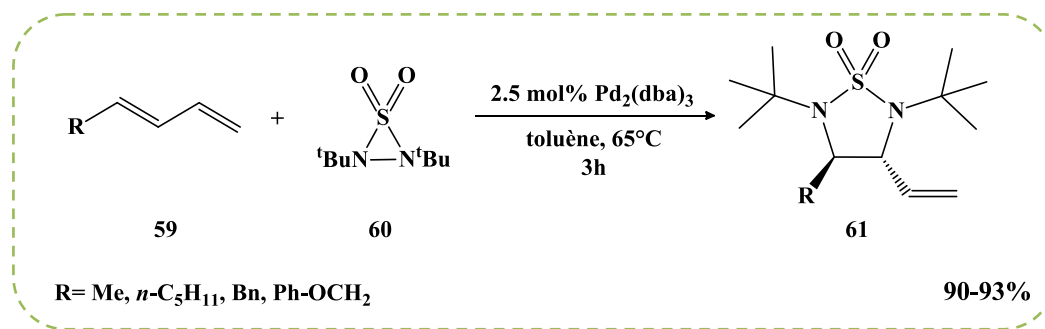


Schéma 27. Synthèse de cyclosulfamides à partir de diènes conjugués

1.2.5. Synthèse de cyclosulfamides à partir d' α -hydroxycétones

Une méthode différente implique dans un premier temps la formation des *N*-sulfonylimines cycliques par l'addition de la diamine sulfurique sur une série d' α -hydroxycétones sous des conditions acides.³⁸

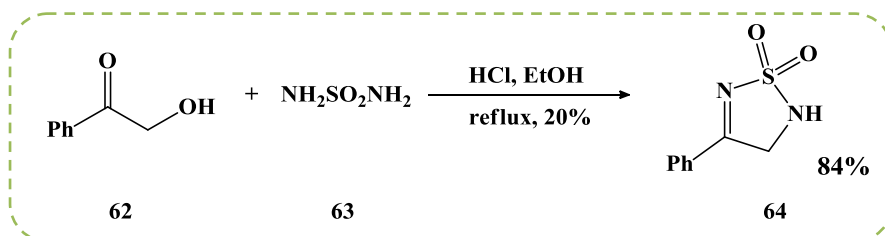


Schéma 28. Préparation de *N*-sulfonylimines cycliques

Les substrats préparés ont été soumis à une réaction de réduction par transfert d'hydrogène en employant un catalyseur à base de rhodium avec un mélange azéotrope d'acide formique et de la triéthylamine dans l'acétate d'éthyle. Cette réaction a conduit aux cyclosulfamides souhaités avec des bons rendements.

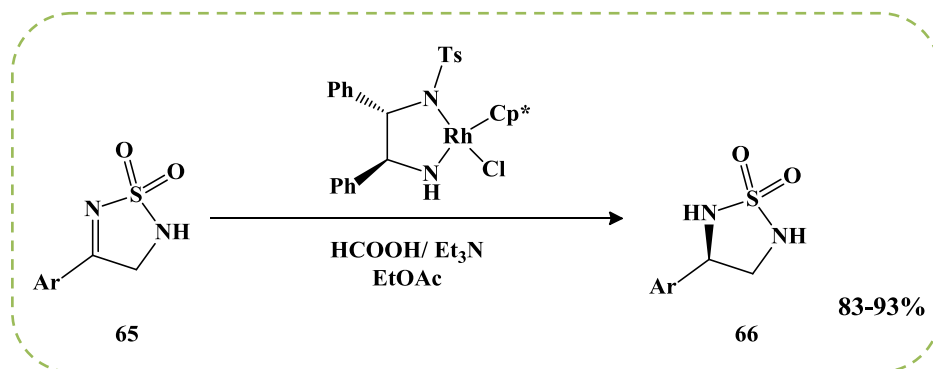


Schéma 29. Synthèse de cyclosulfamides à partir de *N*-sulfonylimines cycliques

³⁸ Lee, S. A.; Kwakb, S. H.; Lee, K-I. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2372.

1.3. Réactivité de cyclosulfamides

Différents cyclosulfamides synthétisés ont été testés pour leur réactivité vis-à-vis de divers réactifs chimiques pour conduire à de nouveaux substrats à potentiel chimique et biologique.

1.3.1. Application dans les réactions d'acylation

La réactivité de cyclosulfamides a été étudiée au sein de notre laboratoire par M. Berredjem *et al.*³⁹ sur des cyclosulfamides *N,N'*-disubstitués par deux groupements protecteurs orthogonaux (benzyle **Bn**, *tert*-butyloxycarbonyle **Boc**) synthétisés à partir d'acides *N*-benzoylés et l'ICS.

Après des réactions de déprotection sélectives sur l'un des groupements, des réactions d'acylations sont menées sur l'azote secondaire sous des conditions basiques avec le chlorure d'acétyle ou de propionyle permettant l'accès à de nouveaux produits acylés hautement fonctionnalisés avec de bons rendements compris entre 72-96%.

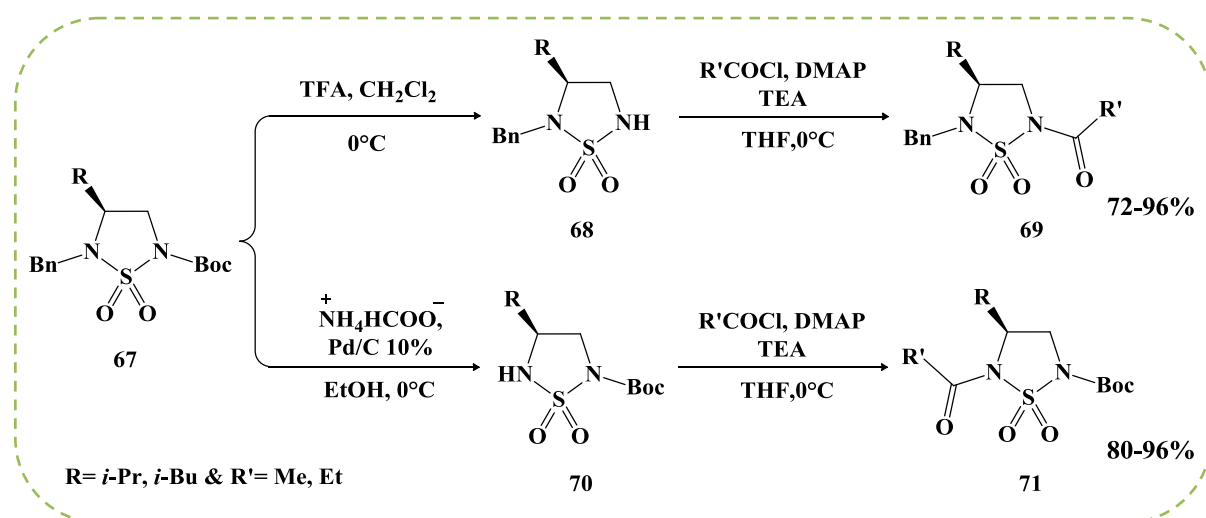


Schéma 30. Réactivité de cyclosulfamides vis-à-vis les chlorures d'acyles

1.3.2. Application dans les réactions asymétriques

Plusieurs travaux ont montré l'intérêt des cyclosulfamides en tant qu'auxiliaires chiraux dans les réactions d'alkylation et d'aldolisation asymétriques. Fécourt et ses collaborateurs,⁴⁰ ont incorporé les cyclosulfamides dans ces deux transformations stéréosélectives passant par la formation d'énolate en milieu basique, qui subit par la suite une alkylation avec le bromure d'alkyle ou une aldolisation avec l'aldéhyde (Schéma 31), et ceci afin de contrôler la

³⁹ Berredjem, M.; Djebbar, H.; Regainia, Z.; Aouf, N-E.; Dewynter, G.; Winum, J-Y.; Montero, J-L. *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 693.

⁴⁰ Fécourt, F.; Lopez, G.; Lee, A.V. D.; Martinez, J.; Dewynter, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2361.

configuration absolue des centres stéréogènes des substrats résultants, l'auxiliaire est ensuite clivé du substrat par hydrolyse et est généralement récupéré pour une utilisation future.

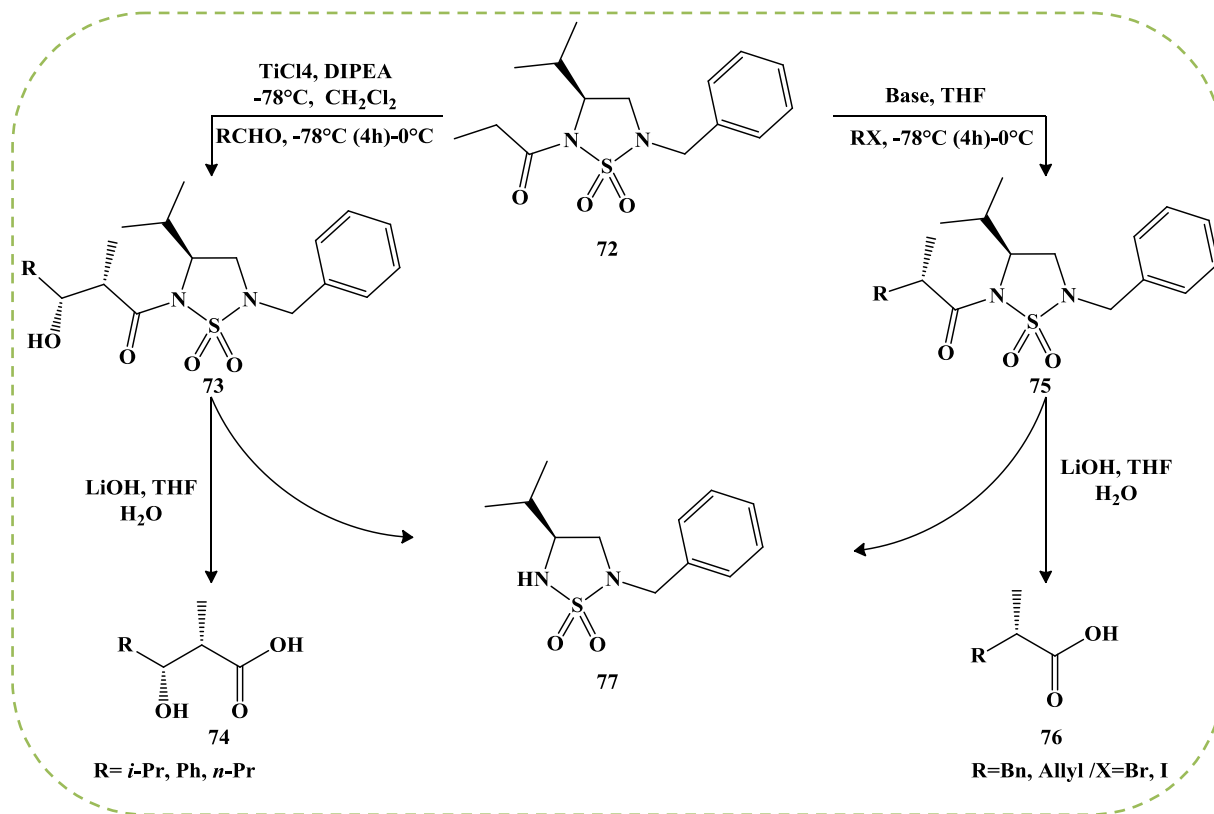


Schéma 31. Réactivité de cyclosulfamides dans les réactions asymétriques

1.3.3. Application dans les préparations de 1,2-diamines chirales

Dans la littérature, les diamines disposent de très bonnes propriétés biologiques.⁴¹ Ces molécules ont fait l'objet d'une étude sur les cyclosulfamides chiraux rapportée par le groupe de Zezschwitz,⁴² où ils sont transformés en 1,2-diamines chirales avec de très bons rendements en utilisant l'hydrazine monohydrate à reflux.

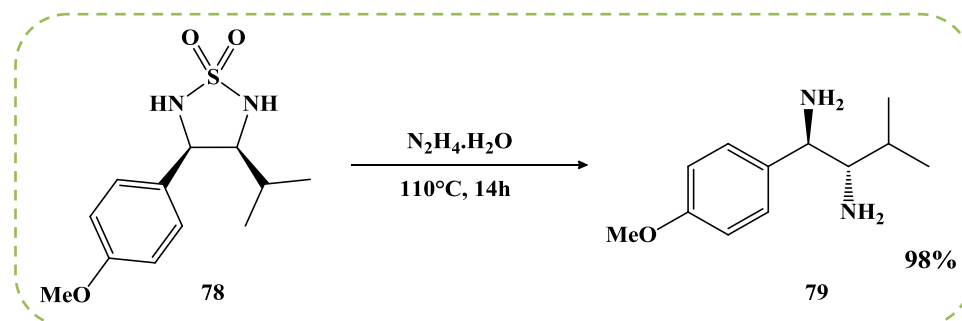


Schéma 32. Préparation de 1,2-diamine chirale à partir du cyclosulfamide

⁴¹ Saibabu Kotti, S. R. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2006**, 67, 101.

⁴² Schüttler, C.; Li-Böhmer, Z.; Harms, K.; Zezschwitz, P. v. *Org. Lett.* **2013**, 4, 800.

2. Situation bibliographique d'oxazaphospholidin-2-ones

Les liaisons phosphore-carbone, phosphore-azote, ou phosphore-oxygène occupent une place prépondérante dans le domaine de la synthèse, due à leur présence dans de nombreuses biomolécules responsable de l'information génétique chez les êtres vivants.

Les hétérocycles phosphorés constituent une part importante en synthèse organique, nous rapportons ici une étude sur les oxazaphospholidin-2-ones.

2.1. Intérêt pharmacologique d'oxazaphospholidin-2-ones

La littérature recense un nombre important de composés phosphorés tels que les phosphonates, les acides phosphoniques, et les alkylphosphites, ainsi que leur activité biologique assez riche.⁴³ Contrairement aux oxazaphospholidin-2-ones qui sont peu relatés dans la littérature, aucun exemple a été rapporté pour son activité pharmacologique, peut être en raison de leur forte réactivité dans les milieux biologiques.

Par ailleurs, les hétérocycles organophosphorés dotés d'un groupement (P=O) sont plus documentés, de nombreuses molécules ayant des activités biologiques assez variées ont été rapportées, certaines ont une activité antibiotique⁴⁴ **80**, anticancéreuse⁴⁵ **81**, et d'autres peuvent être employées comme insecticide⁴⁶ **82** (Schéma 33).

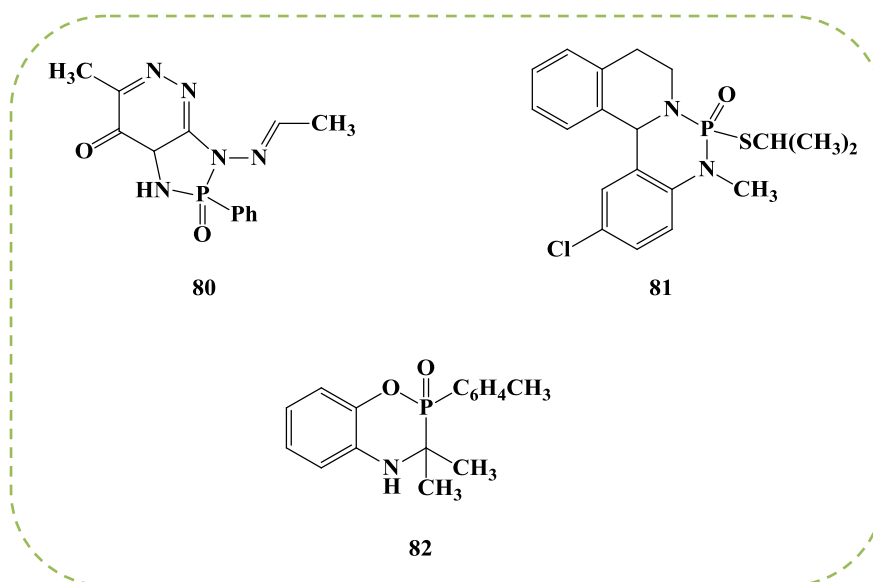


Schéma 33. Hétérocycles organophosphorés à intérêt biologique

⁴³ Elliott, T. S.; Slowey, A.; Ye, Y.; Conway, S. J. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 735.

⁴⁴ Ali, T.E.-S. *Euro. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4539.

⁴⁵ Bull, E. O. J.; Naidu, M. S. R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, 162, 231.

⁴⁶ Eugenia, F. C.; Laichici, M.; Gheorghe, F. C.; Vlascici, D. *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, 71, 1031.

2.2. Méthodes de synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones

La majorité des méthodes de synthèse permettant l'accès aux oxazaphospholidin-2-ones reposent sur l'utilisation de dérivés d'aminoalcools sous des conditions basiques.

Une voie intéressante s'appuyant sur l'utilisation de différents dérivés de dichlorure phosphonique sur un mélange racémique de 2-*tert*-butylamino-1,2-diphényléthanol en présence de la triéthylamine dans le THF a permis l'obtention de deux diastéréoisomères confirmés par diffraction de rayons X.⁴⁷

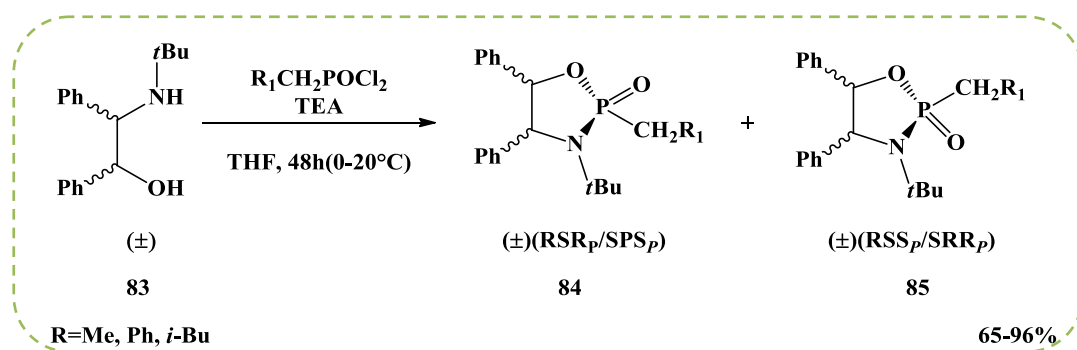


Schéma 34. Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir d'aminoalcools *N-t*Bu

Hattab et al.⁴⁸ ont également synthétisé des oxazaphospholidin-2-ones à partir d'aminoalcools dérivés d'acides aminés protégés par le groupement benzyle, par l'addition du dichlorure phosphonique de phényle et de la pyridine dans le toluène anhydre à basse température.

Une étude cristallographique par diffraction de RX menée sur les hétérocycles attendus a démontré la formation de deux diastéréoisomères séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

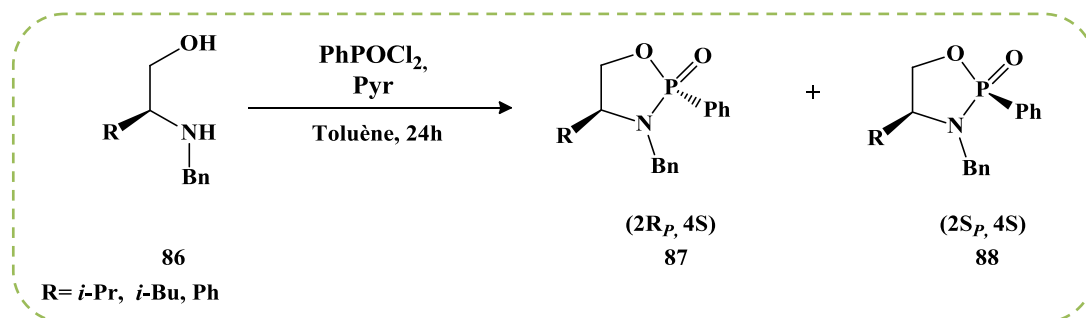


Schéma 35. Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir d'aminoalcools *N*-Boc

⁴⁷ Pirat, J-L.; Marat, X.; Clarion, L.; Van der Lee, A.; Vors, J-P.; Cristau, H-J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2626.

⁴⁸ Hattab, Z.; Barbey, C.; Monteil, M.; Retailleau, P.; Aouf, N-E.; Lecouvey, M.; Dupont, N. *J. Mol. Struct.* **2010**, 973, 144.

Cabrita *et al.*⁴⁹ décrivent une méthode différente pour la synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones via un réarrangement de dioxaphosphorimides sous l'action d'un acide de Lewis dans l'éther diéthylique. La formation de l'intermédiaire est l'étape clé de la réaction de réarrangement, qui se produit avec rétention de la configuration dans le cas du carbone asymétrique.

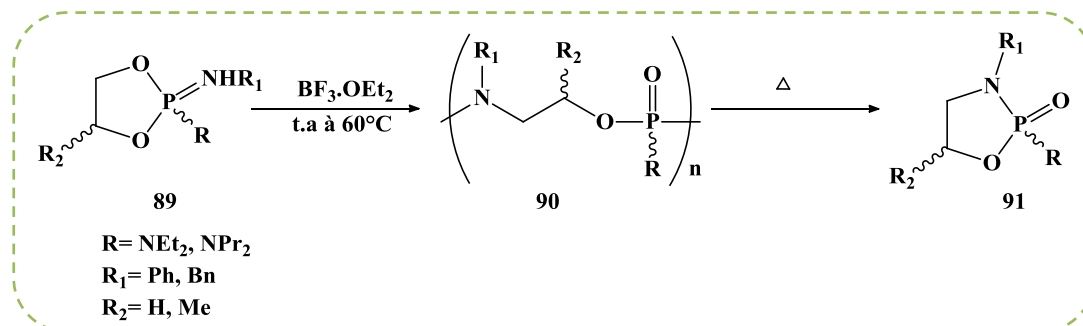


Schéma 36. Synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones à partir de dioxaphosphorimides

2-3. Réactivité d'oxazaphospholidin-2-ones

Les oxazaphospholidin-2-ones synthétisés par Pirat *et al.*⁴⁴ ont été ensuite soumis sous des conditions basiques de réaction d'acylation suivie d'alkylation pour tester leur réactivité en synthèse asymétrique.

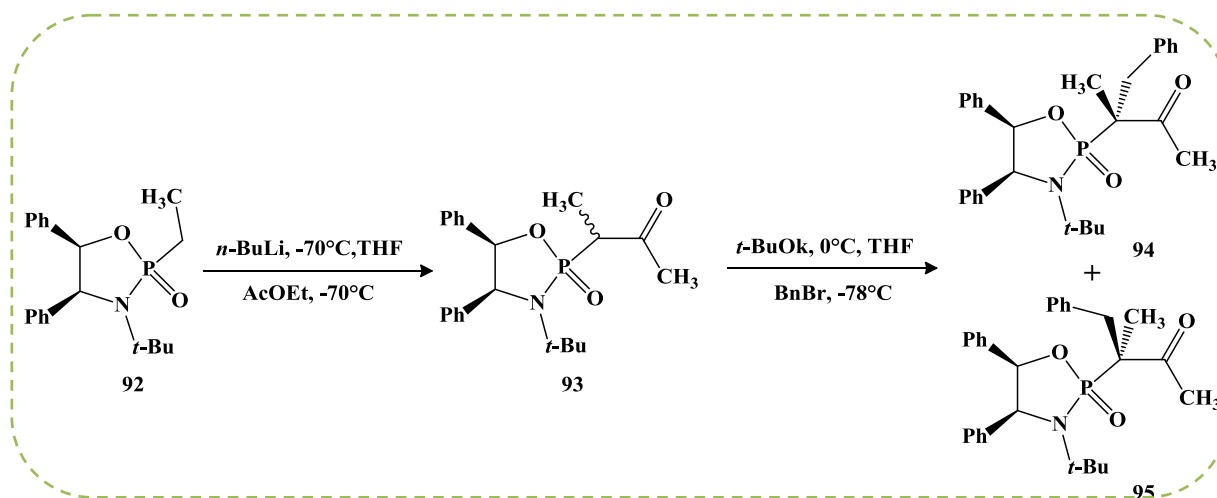


Schéma 37. Réactivité d'oxazaphospholidin-2-one dans les réactions asymétriques

Les auteurs ont réussi à mettre au point une alkylation diastéréosélective pour la synthèse des β-ketophosphonamides α,α'-disubstitués avec des bons rendements à partir d'oxazaphospholidin-2-ones.

⁴⁹ Cabrita, E. J.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 11933.

⁴⁴ Pirat, J-L.; Marat, X.; Clarion, L.; Van der Lee, A.; Vors, J-P.; Cristau, H-J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2626.

Ce chapitre consacré à une mise au point bibliographique sur deux hétérocycles azotés à cinq chaînons nous a permis de mettre en évidence l'intérêt de les préparer dans nos stratégies de recherche.

Dans un premier temps, nous avons mis l'accent sur les cyclosulfamides en exposant leur intérêt pharmacologique ainsi que les conditions de quelques méthodes de synthèse à partir de divers composés et réactifs. Quelques applications de ces hétérocycles montrant leur réactivité dans différentes réactions chimiques ont été aussi développées.

Dans un deuxième temps, nous avons fait l'état d'oxazaphospholidin-2-ones, qui se sont avérés peu décrits dans la littérature, ce qui fait de cet hétérocycle un axe de recherche qui reste à explorer.

Dans le but d'élargir le potentiel synthétique de ces hétérocycles et de démontrer leurs réactivités en synthèse organique, nous souhaitons développer une nouvelle série hétérocyclique et étudier sa réactivité dans la préparation de nouvelles molécules de type moutarde à l'azote, en utilisant les aminoacides comme substrats de départ.

Une étude détaillée sera présentée dans le chapitre 3.

Chapitre 3

Résultats et Discussion

Les acides aminés constituent l'unité de base de tous les organismes vivants où ils remplissent un rôle essentiel dans le maintien de la vie. Ils rentrent dans la constitution d'une panoplie de biomolécules tels que les peptiques, les protéines et leurs analogues. Ces molécules revêtent une importance considérable due à la présence d'un centre chiral qui assure sans aucun doute un intérêt biologique. En fait, environ la moitié des médicaments mis sur le marché contiennent au moins un centre asymétrique.

Dans la recherche de nouvelles structures pouvant avoir des activités biologiques intéressantes, nos efforts se sont orientés vers l'élaboration de nouvelles structures de moutardes à l'azote à motifs hétérocycliques préparés à partir d'acides aminés. Le chlorhydrate de la bis-(2-chloroéthyl)amine était le réactif de base pour atteindre les molécules désirées.

Les travaux personnels que nous avons effectués font l'objectif de ce chapitre, en présentant les voies de synthèses détaillées, la caractérisation des différentes structures et les mécanismes réactionnels proposés.

1. Synthèse de moutardes à l'azote à motif cyclosulfamides

1.1. Synthèse selon la voie A

Cette procédure était la première voie qu'on a essayée pour accéder aux cyclosulfamides (**Schéma 38**), la synthèse a été entreprise à partir d'aminoacides commerciaux qui se sont soumis à une réaction de réduction, de chloration, ensuite de protection par le groupement benzyle, et qui se sont effectuées avec succès ; l'étape de cyclisation destinée à fournir l'hétérocycle se révèle difficile, elle dépend fortement du choix de la base et semble inefficace en présence de la triéthylamine vu la présence d'un groupement carbonyle électroattracteur voisin du NH, l'association d'une quantité catalytique de DMAP marque une bonne influence sur l'avancement de la réaction, mais le produit attendu n'était pas isolé, l'action de l'azote du DMAP sur le site électrophile du carbamate forme majoritairement un intermédiaire stable confirmé par les méthodes spectroscopiques.

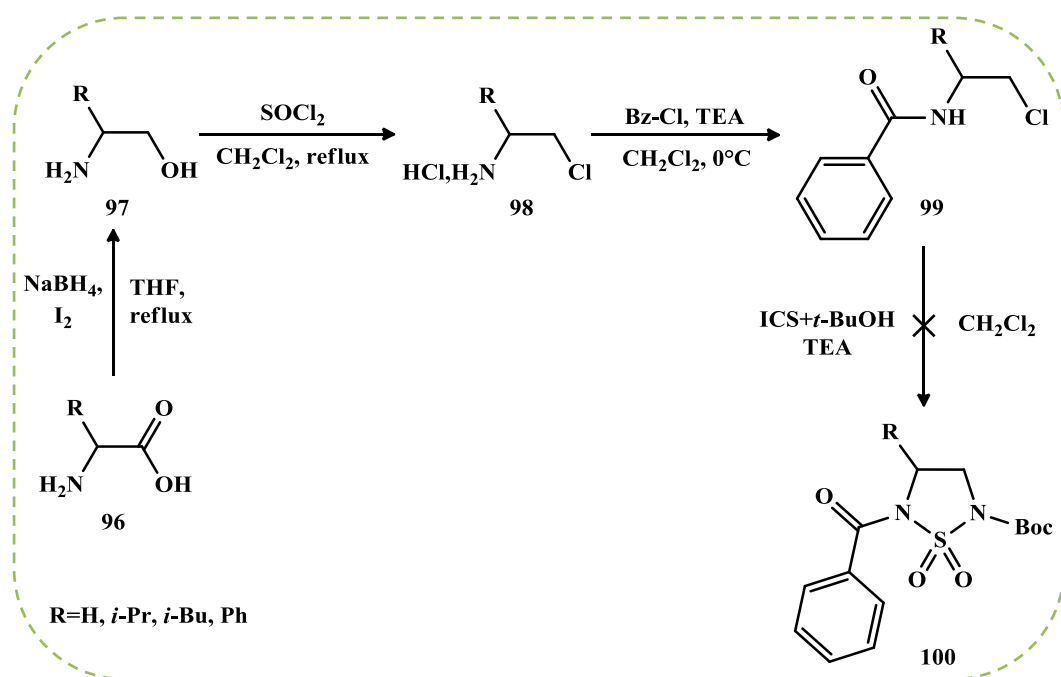


Schéma 38. Synthèse proposée selon la voie A

Cette stratégie de synthèse a été abandonnée afin de chercher une voie plus efficace.

1.2. Synthèse selon la voie B

La deuxième voie appliquée repose sur la formation de cyclosulfamides en une seule étape selon Nicolaou *et al.* (Méthode détaillée dans le chapitre 2) en faisant réagir 2.2 équivalents du réactif du Burgess sur des aminoalcools primaires, la réaction est maintenue à 78°C

pendant 2h. Le suivi par chromatographie sur couche mince indique la disparition du produit de départ au profit de la formation du cycle. Les analyses spectroscopiques confirment que ce dernier n'est plus présent et que l'hydroxysulfamide correspondant s'est formé.

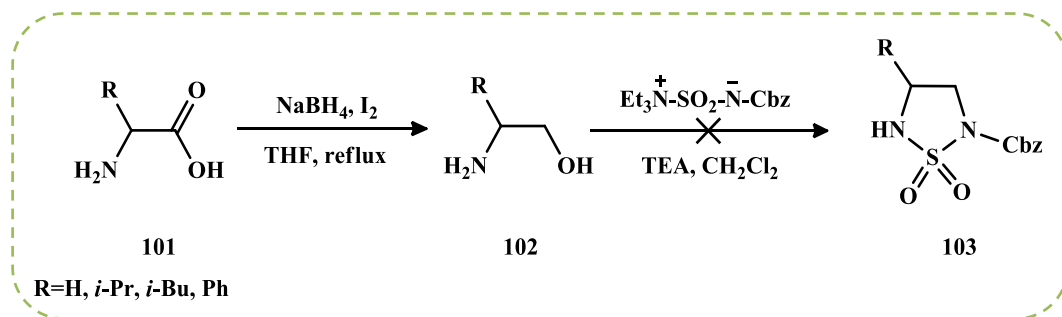


Schéma 39. Synthèse proposée selon la voie B

1.3. Synthèse selon la voie C

Nous avons poursuivi nos recherches en se basant sur ce qu'on a obtenu par la voie B, on détaillera dans ce qui suit chaque étape de la voie C.

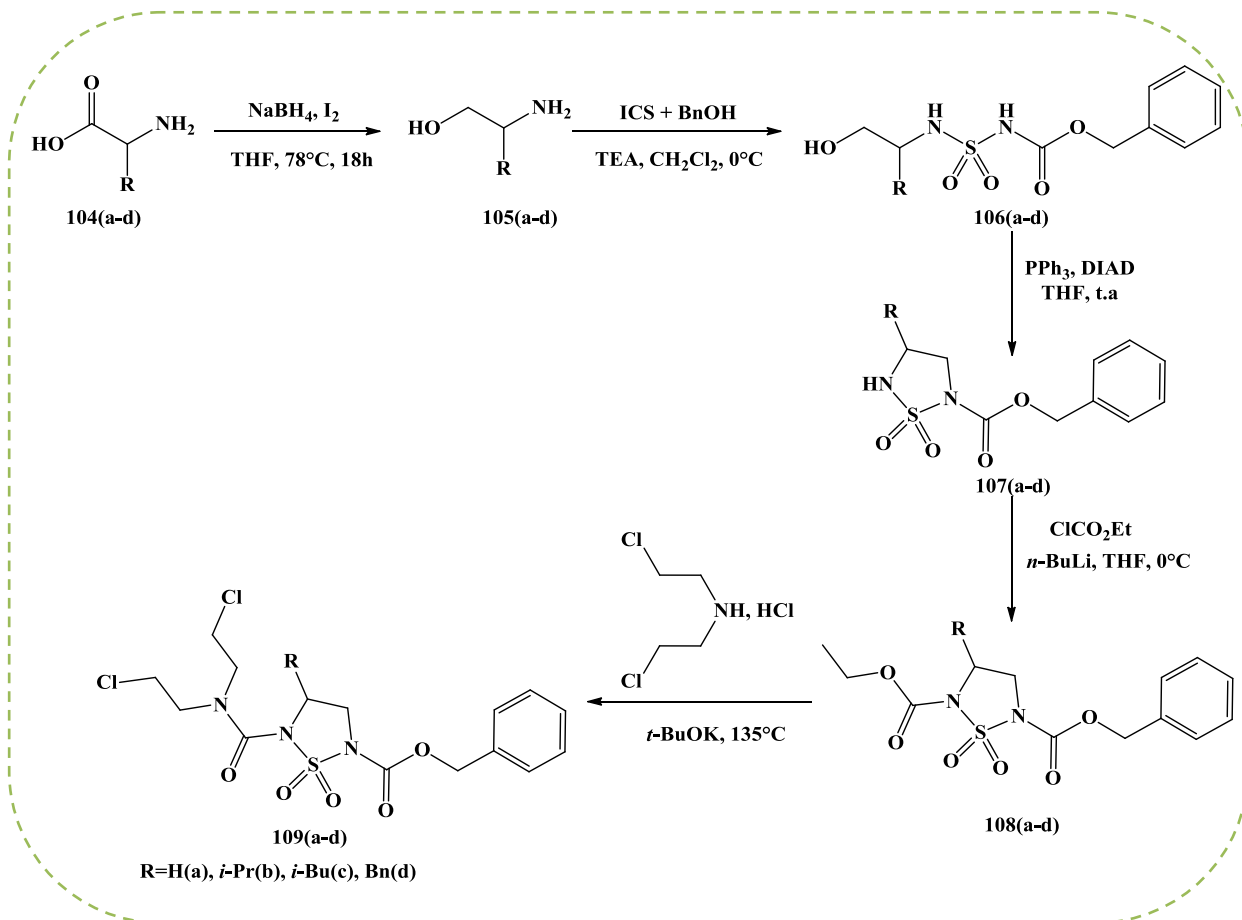


Schéma 40. Synthèse proposée selon la voie C

1.3.1. Préparation des β -aminoalcools

Une grande partie des synthèses asymétriques décrites dans la littérature fait intervenir des β -aminoalcools, l'insertion de ces intermédiaires stables permet la préparation de nombreux auxiliaires chiraux et composés biologiquement actifs⁵⁰ en procédant des transformations sur les deux fonctions amine et alcool.

La préparation des aminoalcools à partir des L-aminoacides est réalisée selon la méthode d'Ager *et al.*⁵¹ La stratégie est d'effectuer une réduction par le borohydrure de sodium (NaBH_4), en présence d'iode (I_2) sur quatre dérivés d'aminoacides, une méthode douce et aussi efficace que celle faisant intervenir l'hydrure d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) comme réducteur.

Les dérivés β -aminoalcools ont été obtenus avec de très bons rendements de 85-95%.

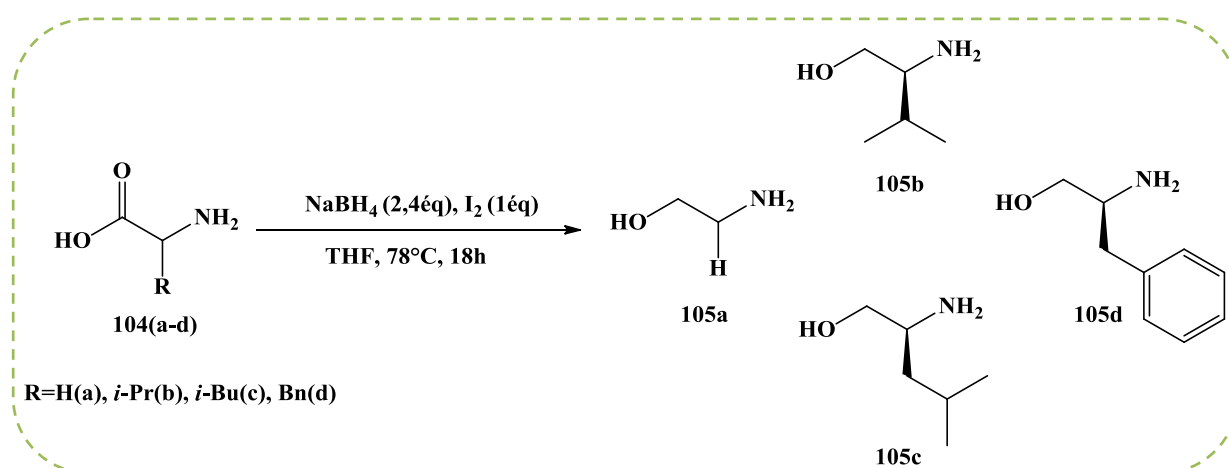


Schéma 41. Préparation des précurseurs β -aminoalcools

Les produits ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , SM et IR.

Le spectre de RMN ^1H dans le cas d'aminoalcools chiraux révèle l'existence d'un système ABX correspondant aux 2 protons portés par le carbone adjacent au groupement hydroxyle.

L'analyse en spectroscopie de masse indique la présence d'un ion m/z correspondant à $[\text{M}+\text{H}]^+$.

La spectroscopie infrarouge confirme la présence des deux fonctions amine et hydroxyle par deux bandes caractéristiques à $3280\pm 10\text{ cm}^{-1}$ et $3530\pm 10\text{ cm}^{-1}$ respectivement, et l'absence du groupement carbonyle à $1650\pm 10\text{ cm}^{-1}$.

⁵⁰ Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.

⁵¹ McKennon, M. J., Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

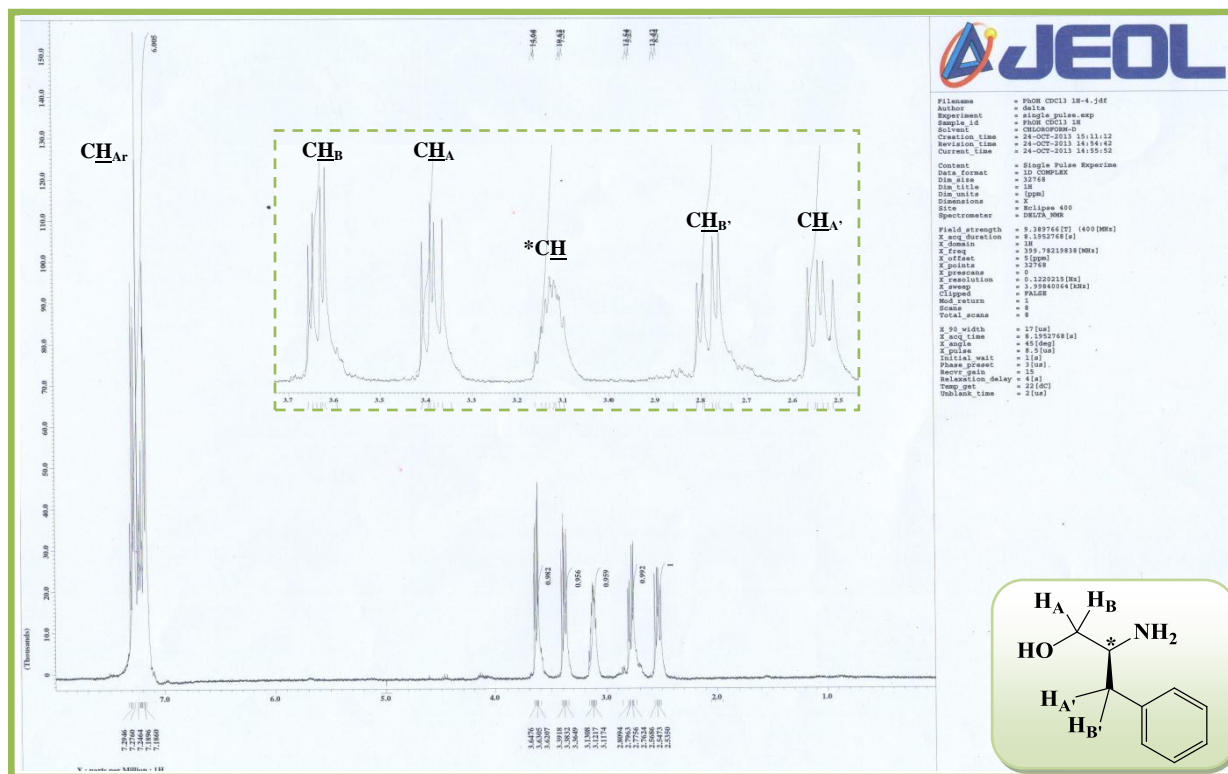


Fig 1. Spectre RMN ¹H du composé 105d

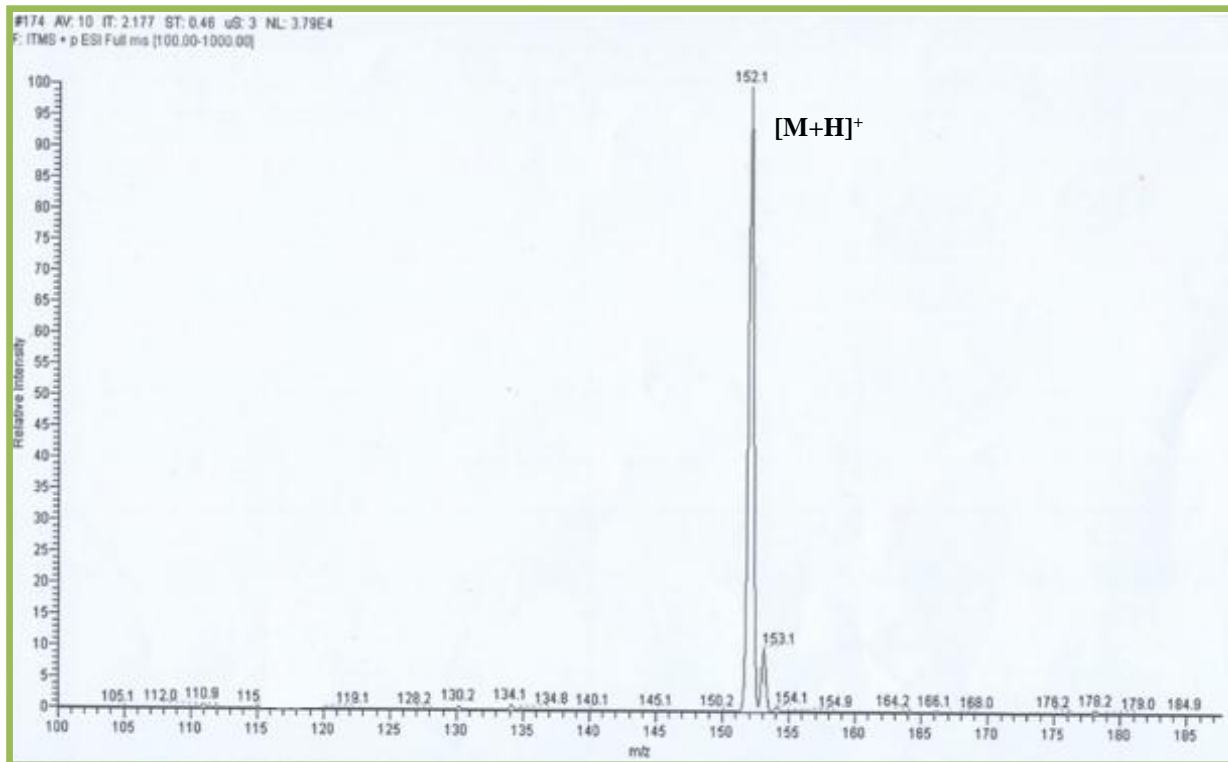


Fig 2. Spectre de masse du composé 105d

1.3.2. Préparation de β -hydroxysulfamides

La stratégie adoptée pour la synthèse des hydroxysulfamides s'effectue en deux étapes comme le montre les schémas réactionnels **42** et **43**.⁵²

La première étape consiste à préparer le carbamate de chlorosulfonyle en faisant réagir un alcool sur l'isocyanate de chlorosulfonyle à 0°C dans le dichlorométhane. Dans notre cas, nous avons choisis l'alcool benzylique pour former un intermédiaire contenant un groupement **Cbz** stable en milieu acide et basique ce qui nous permet de manipuler aisément sous les conditions des réactions projetées prochainement.

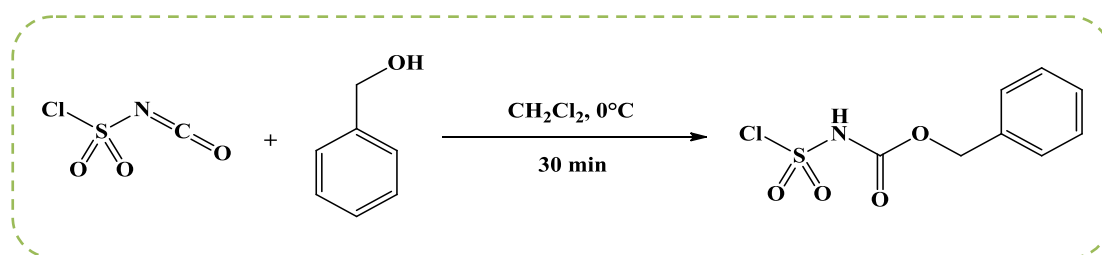


Schéma 42. Préparation du carbamate de chlorosulfonyle et de benzyle

La deuxième étape de sulfamoylation est ensuite effectuée en additionnant à basse température le carbamate préparé et 1.1 équivalent de TEA à une solution d'aminoalcool.

Après 2 heures de réaction, l'analyse par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire. Après traitement acide et cristallisation dans l'éther diéthylique ou purification sur colonne de gel de silice les hydroxysulfamides sont obtenus sous forme de poudre blanche avec des rendements allant de 78 jusqu'à 90%.

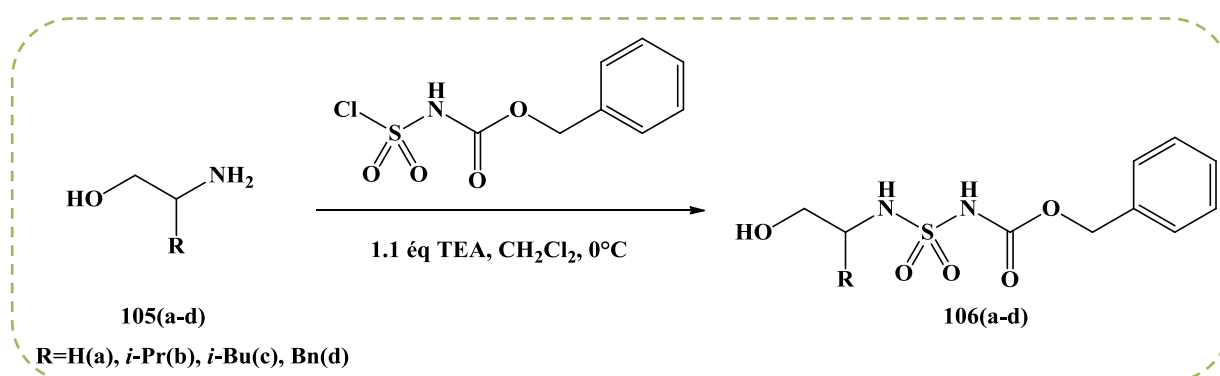


Schéma 43. Synthèse de β -hydroxysulfamides

La présence de deux sites électrophiles dans l'isocyanate de chlorosulfonyle le rend très réactif pour la synthèse des hydroxysulfamides, l'alcool benzylique attaque en premier lieu le

⁵² Dhar, D. N.; Murthy, K. S. K. *Synth.* **1986**, 437.

site isocyanate en formant un dérivé de chlorosulfonamide, cet intermédiaire continue de réagir en deuxième étape *in situ* en milieu basique, où l'azote de l'aminoalcool prend l'initiative par une réaction de substitution nucléophile sur le motif sulfonyle devant le comportement assez long du groupement hydroxyle vu son caractère nucléophile faible, formant ainsi sélectivement l'hydroxysulfamide désiré.

L'utilisation de la triéthylamine a pour objet d'activer la réaction et de piéger l'acide chlorhydrique formé, et ceci grâce aux caractères basique et nucléophile de l'amine.

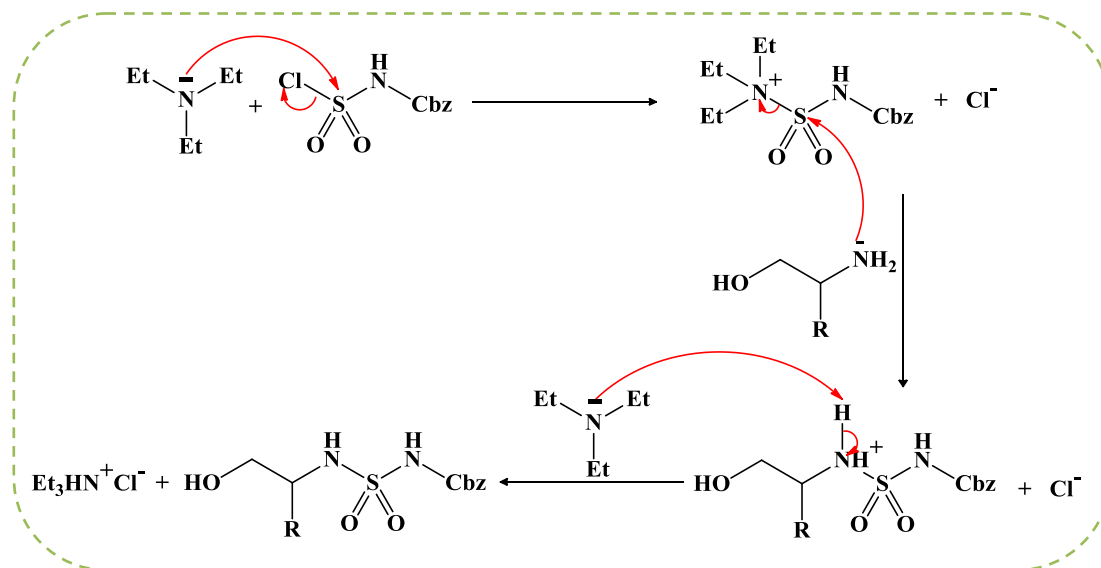


Schéma 44. Mécanisme proposé pour la formation des β -hydroxysulfamides

Les molécules ont été caractérisées par les techniques habituelles d'analyses (RMN ^1H et ^{13}C , IR, et SM).

L'ensemble des composés synthétisés présente en RMN ^1H , un singulet vers 5.2 ppm et un multiplet dans la zone 7-8 ppm qui caractérisent le groupement Cbz, deux autres signaux confirment les structures, un sous forme de doublet vers 5.4 ppm et un singulet vers 8.1 ppm attribués aux deux protons portés par les fonctions NH.

La spectroscopie RMN ^{13}C confirme les structures des produits attendus par la présence des pics caractéristiques du cycle aromatique, du CH_2 et du groupement carbonyle constituant le groupement Cbz.

En spectroscopie infrarouge, la formation des composés est aussi confirmée par l'apparition de deux bandes d'élongation vers 1160 ± 10 et 1330 ± 10 cm^{-1} caractéristiques du groupement SO_2 , une bande intense à 1717 ± 10 cm^{-1} correspond au groupement $\text{C}=\text{O}$, les deux fonctions

NH se réunissent dans une bande large à $3277 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, et une bande intense à $3523 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ caractéristique du groupement OH.

De plus l'analyse de masse montre bien la présence d'un signal à 100% qui correspond à l'ion $[M+Na]^+$.

Un spectre COSY du composé **106c** a été enregistré afin d'identifier les corrélations possibles, où on peut observer des pics croisés très bien définis entre les protons de la chaîne latérale, aussi entre le NH et le carbone asymétrique, et entre le CH_2 et le cycle aromatique.

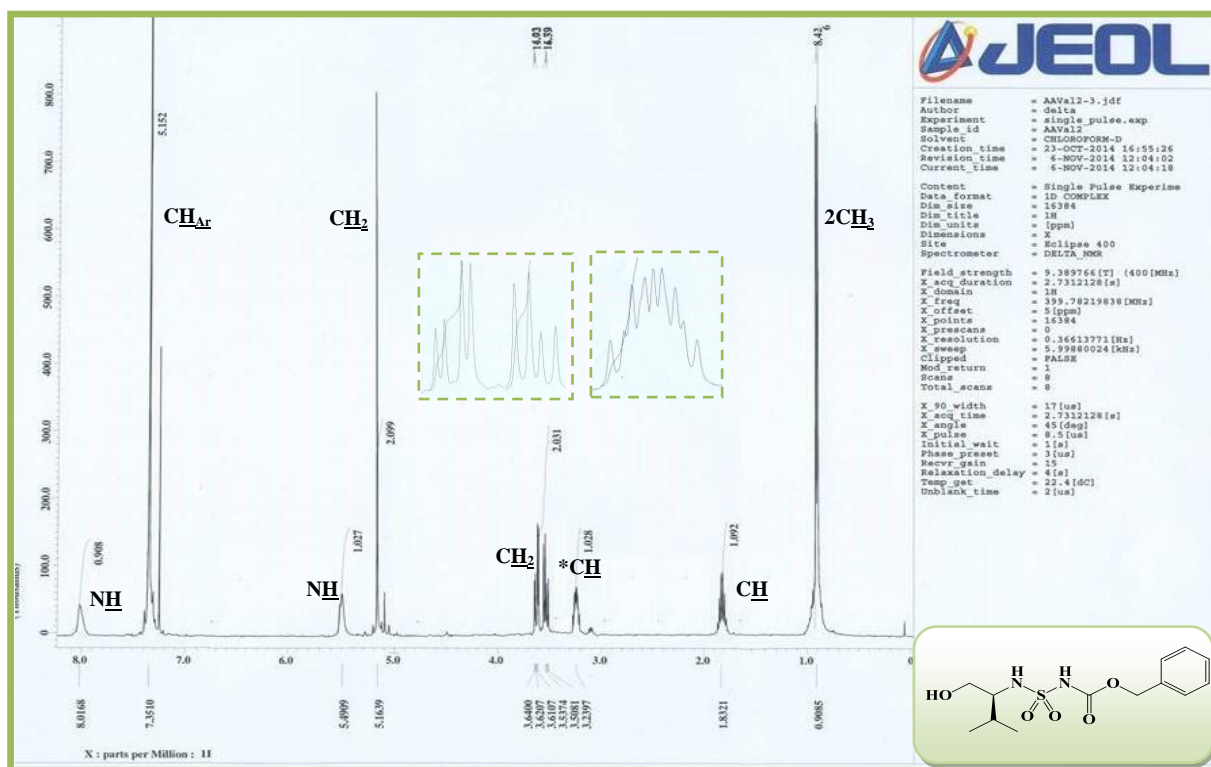


Fig 3. Spectre RMN ^1H du composé 106b

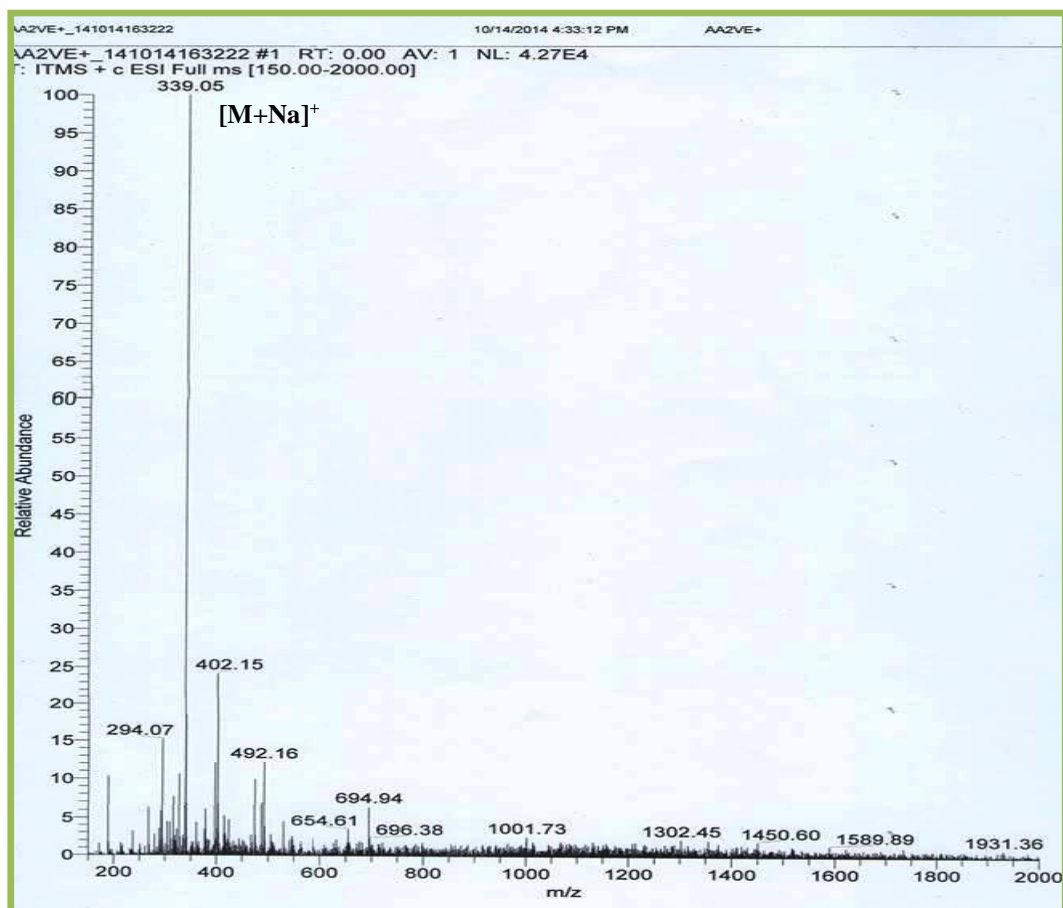


Fig 4. Spectre de masse du composé 106b

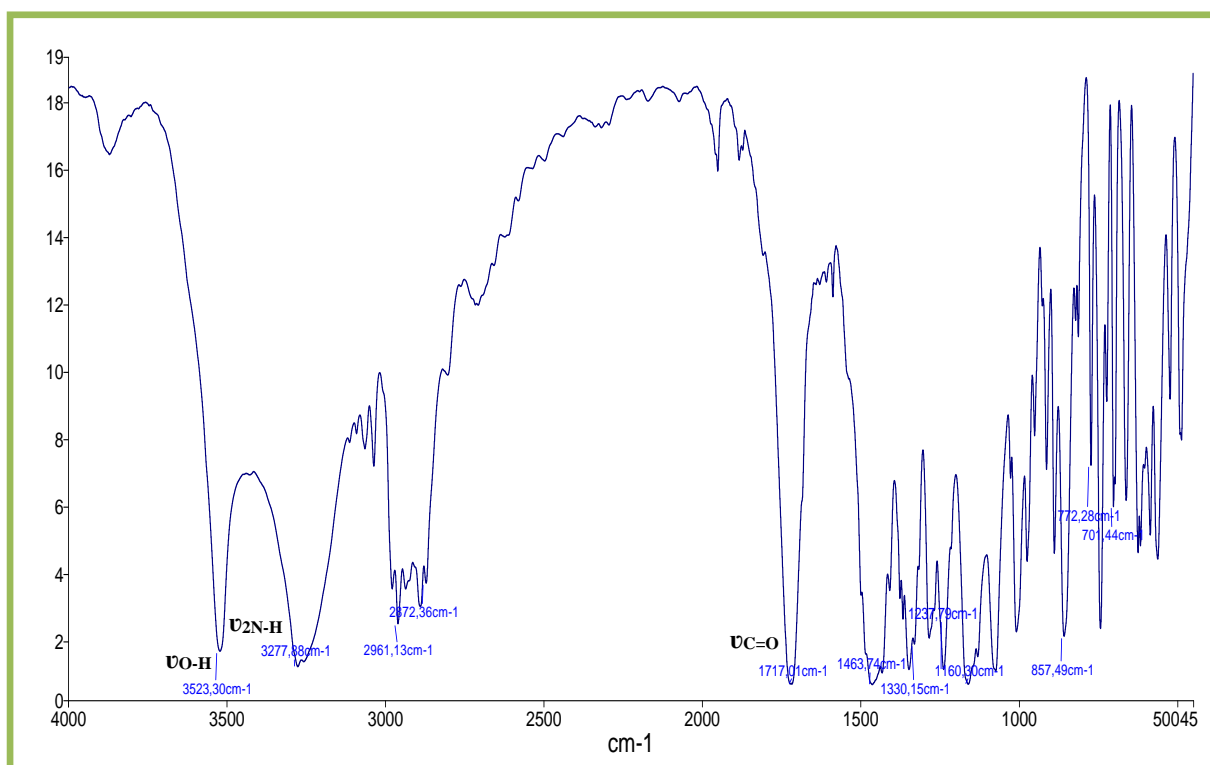
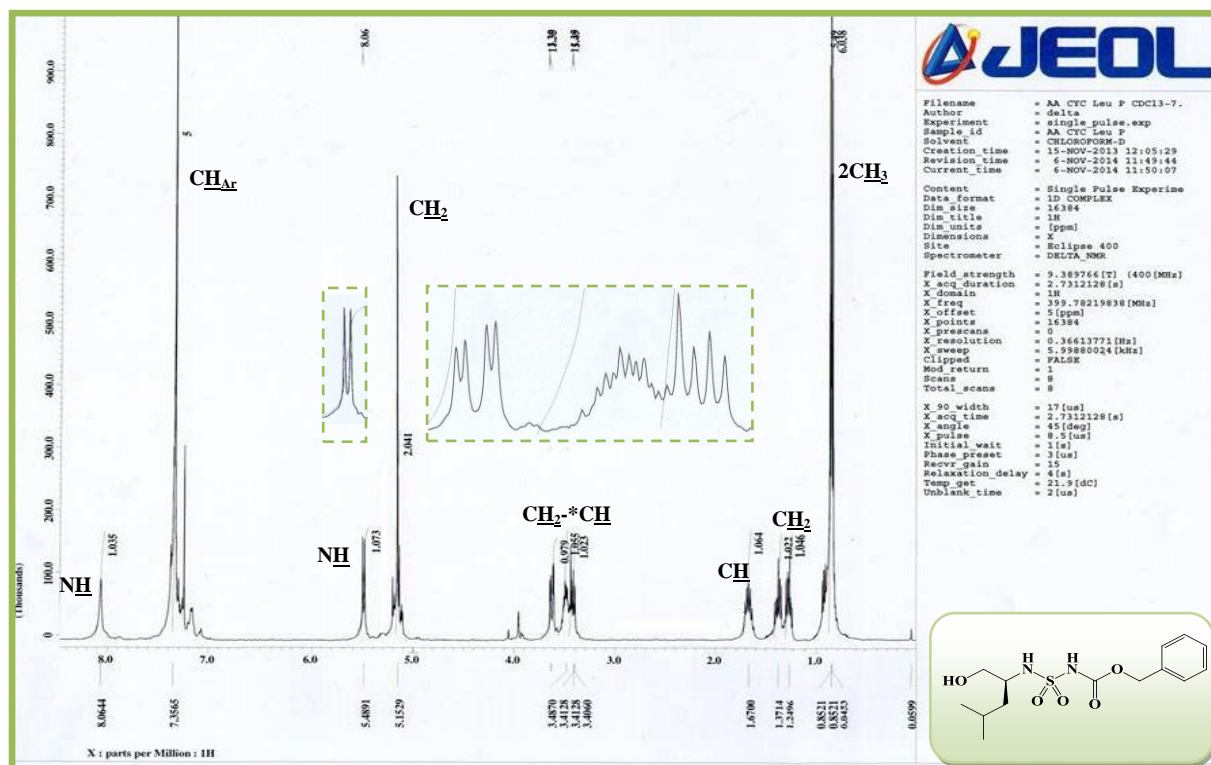
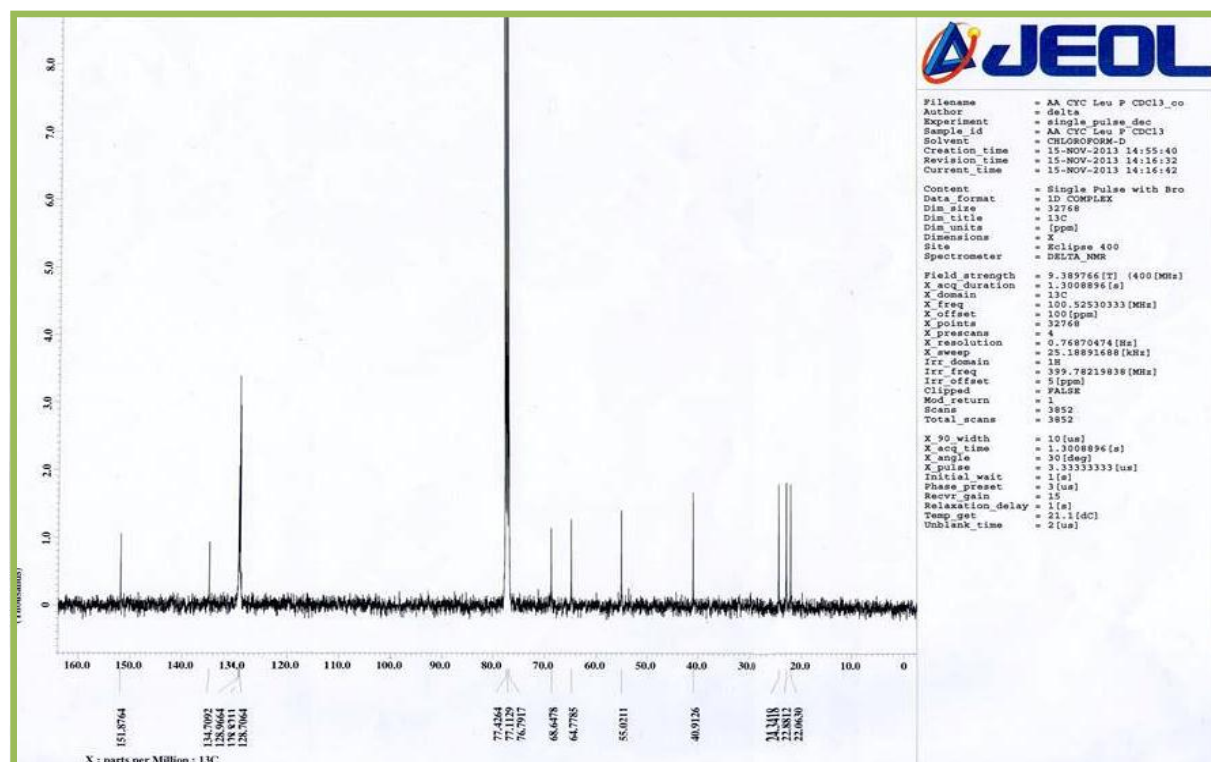


Fig 5. Spectre IR du composé 106b

Fig 6. Spectre RMN ^1H du composé 106cFig 7. Spectre RMN ^{13}C du composé 106c

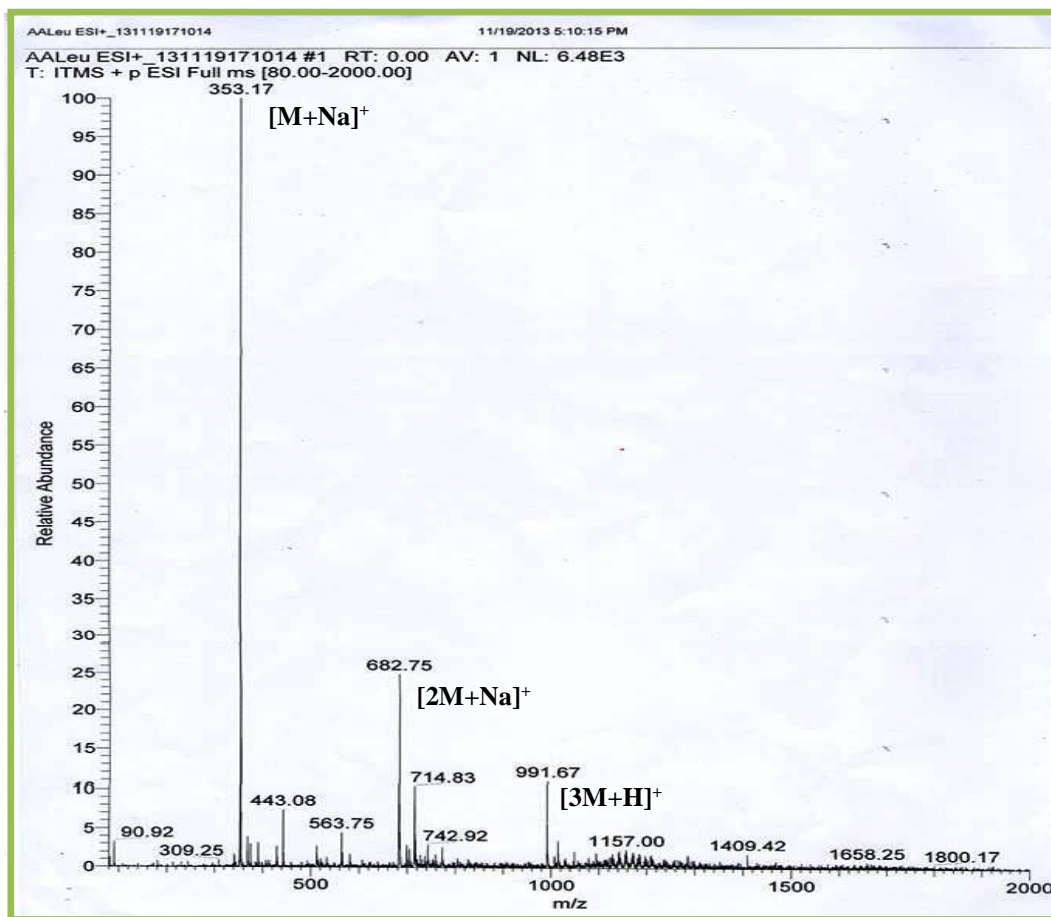


Fig 8. Spectre de masse du composé 106c

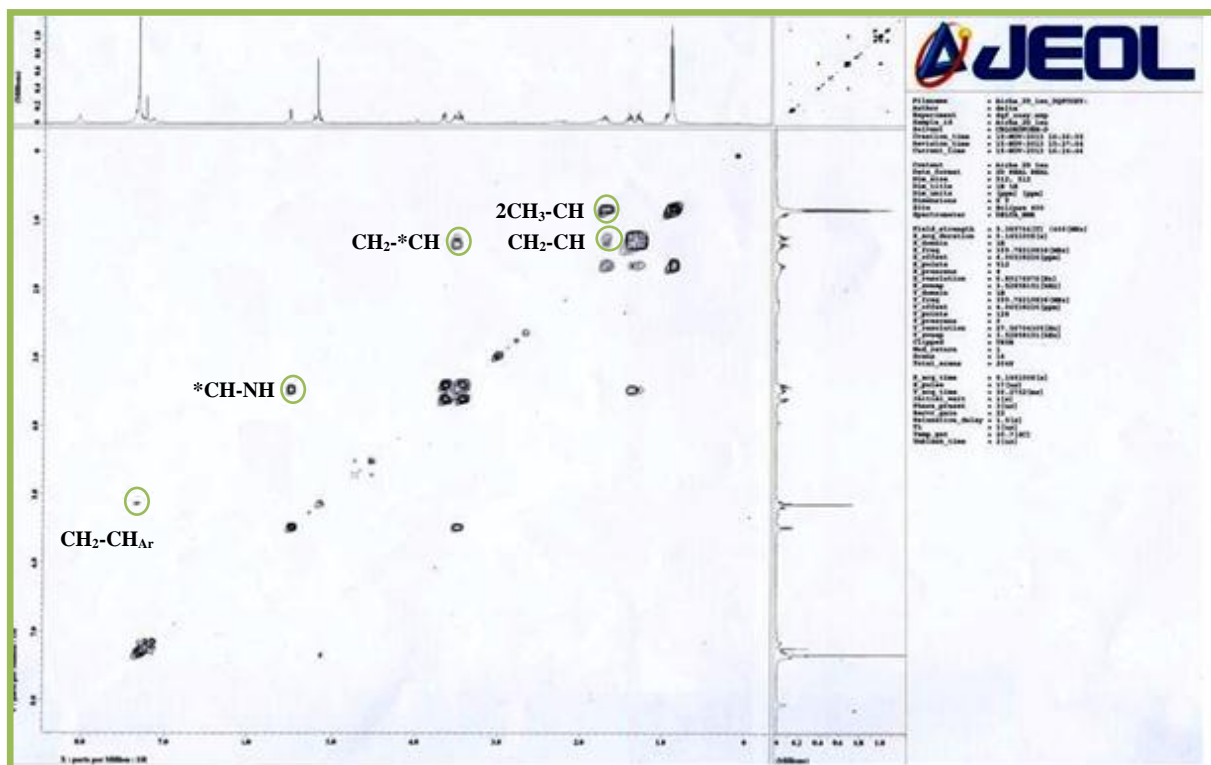


Fig 9. Spectre COSY du composé 106c

1.3.3. Cyclisation intramoléculaire des hydroxysulfamides via la réaction de Mitsunobu

En 1967, Oyo Mitsunobu⁵³ décrit la préparation d'esters à partir d'alcools et d'acides carboxyliques avec une quantité équimolaire d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et de triphénylphosphine (PPh₃), une inversion de configuration est constatée dans le cas d'alcool chiral.

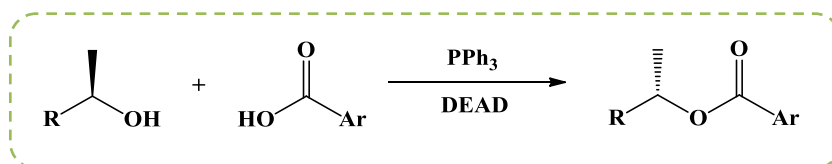


Schéma 45. Réaction de Mitsunobu

La réaction est un processus hautement stéréosélective se déroule sous des conditions douces, compatible avec une large gamme de groupes fonctionnels qui permet de remplacer un groupement hydroxyle par une variété de nucléophiles pour donner des composés contenant de nouvelles liaisons C-O, C-S, C-N ou C-C.

Nous avons soumis les hydroxysulfamides sous les conditions de la réaction de Mitsunobu. L'étape clé de cette synthèse⁵³ repose sur la formation intramoléculaire de la liaison C-N entre l'azote en position 5 et le carbone porteur de la fonction alcool en utilisant des quantités de 1.5 équivalent de DIAD et de PPh₃ dans le minimum du THF, la réaction commence à 0°C et se maintient à température ambiante pendant 3 heures. L'analyse sur CCM montre la disparition des sulfamides linéaires qui sont convertis aux cyclosulfamides, des produits moyennement polaires avec des moyens rendements compris entre 59% et 68%.

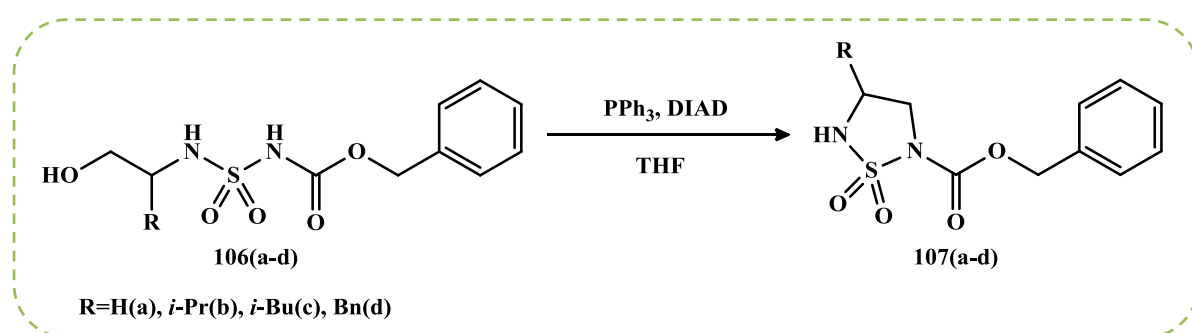


Schéma 46. Synthèse de *N*-benzyloxycarbonyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxydes

⁵³ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380. (b) Mitsunobu, O.; Eguchi, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3427.

Les limitations de cette réaction vient des produits secondaires qui se forment (l'oxyde de triphénylphosphine et l'hydrazine) et aussi des excès de PPh_3 et de DIAD utilisés au départ. La cristallisation du brut réactionnel était la meilleure solution pour séparer le maximum d'oxyde de triphénylphosphine, ainsi une purification sur colonne de gel de silice éluée par l'éther de pétrole et le dichlorométhane permet d'obtenir les cyclosulfamides purs avec des rendements moyens. En effet, la nature des radicaux des acides aminés ne semble pas influencer l'avancement de la réaction ou l'inversion de la configuration vu que le carbone fonctionnel de l'alcool est primaire.

En regard à notre réaction, les hydroxysulfamides ont joué le rôle d'alcool et du nucléophile simultanément, la présence de deux fonctions NH dans leurs structures procure une régiosélectivité d'attaque. En fait, les effets électroattracteurs des groupements sulfonyle et carbonyle confèrent au proton porté par l'azote un caractère plus acide en lui impliquant comme un bon nucléophile sur l'alcool primaire pour former le cycle à cinq chaînons que celui porté par l'autre azote entre le $^*\text{CH}$ et le groupement sulfonyle seulement.

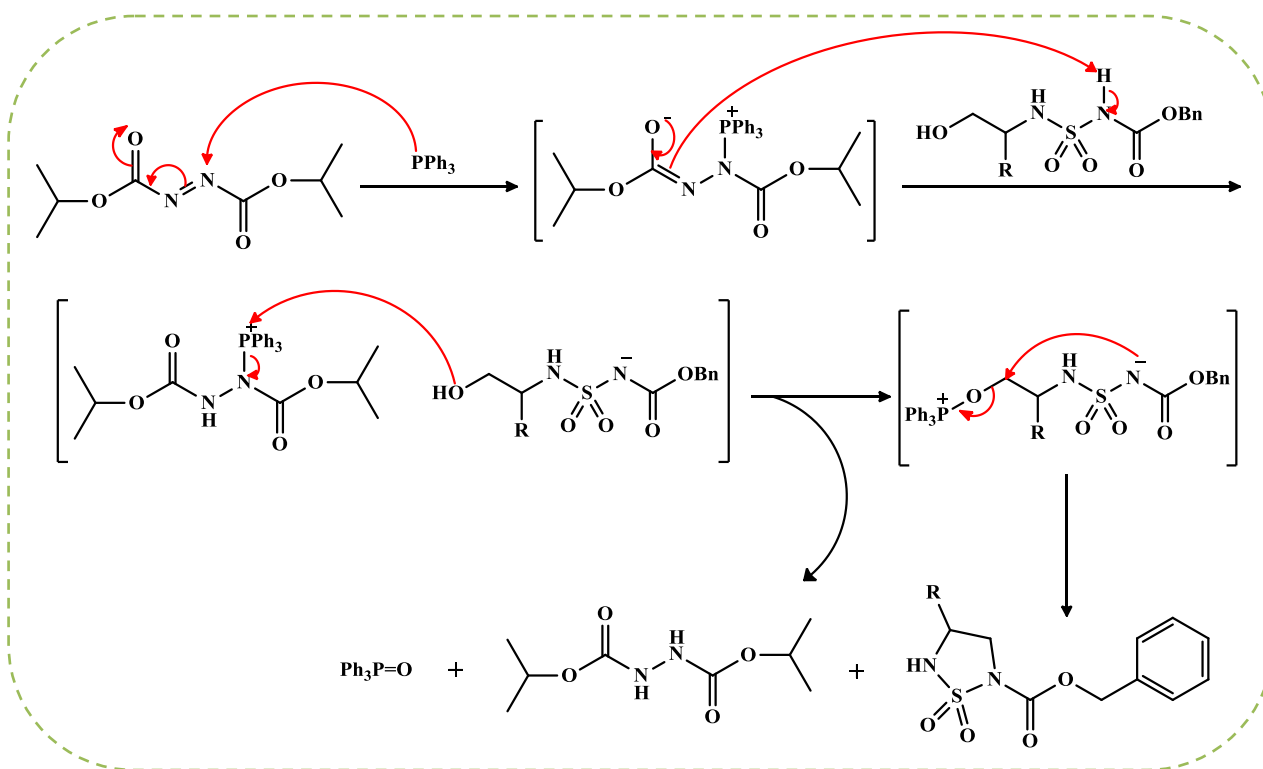


Schéma 47. Mécanisme proposé pour la formation de cyclosulfamides

Bien que le milieu semble neutre, la réaction du PPh_3 sur l'azodicarboxylate du diisopropyle (DIAD) forme un adduit zwitterionique appelé « bétaine », ce dernier peut jouer le rôle d'une base suffisamment forte pour arracher le proton d'atome d'azote d'hydroxysulfamide en le rendant plus nucléophile. Le groupement hydroxyle réagit ensuite sur le sel de phosphonium qui est transféré pour former un sel d'oxyphosphonium et l'hydrazine réduite. Finalement, le nucléophile déprotonné réagit avec le groupement oxyphosphonium par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire $\text{S}_{\text{N}}2$ pour former le cyclosulfamide souhaité.

Les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , ^{13}C , IR et SM) ont servi pour déterminer les structures des produits obtenus.

La formation de cyclosulfamides est affirmée par l'apparition d'un seul signal caractéristique du proton porté par l'azote sur les spectres de RMN ^1H aux environs de 5.5 ppm prouvant que la substitution s'est bien faite sur l'atome d'azote entre les groupements sulfonyle et carbonyle où le proton a disparu.

En RMN ^{13}C , le déplacement chimique du signal caractéristique du CH_2 des aminoalcools, vers les champs forts passant des alentours de 64 et quelques ppm vers 50 ppm dû à la disparition de l'hydroxyle et la formation de l'hétérocycle désiré.

En IR, la disparition de la bande large caractéristique du groupement hydroxyle confirme la cyclisation de l'hydroxysulfamide.

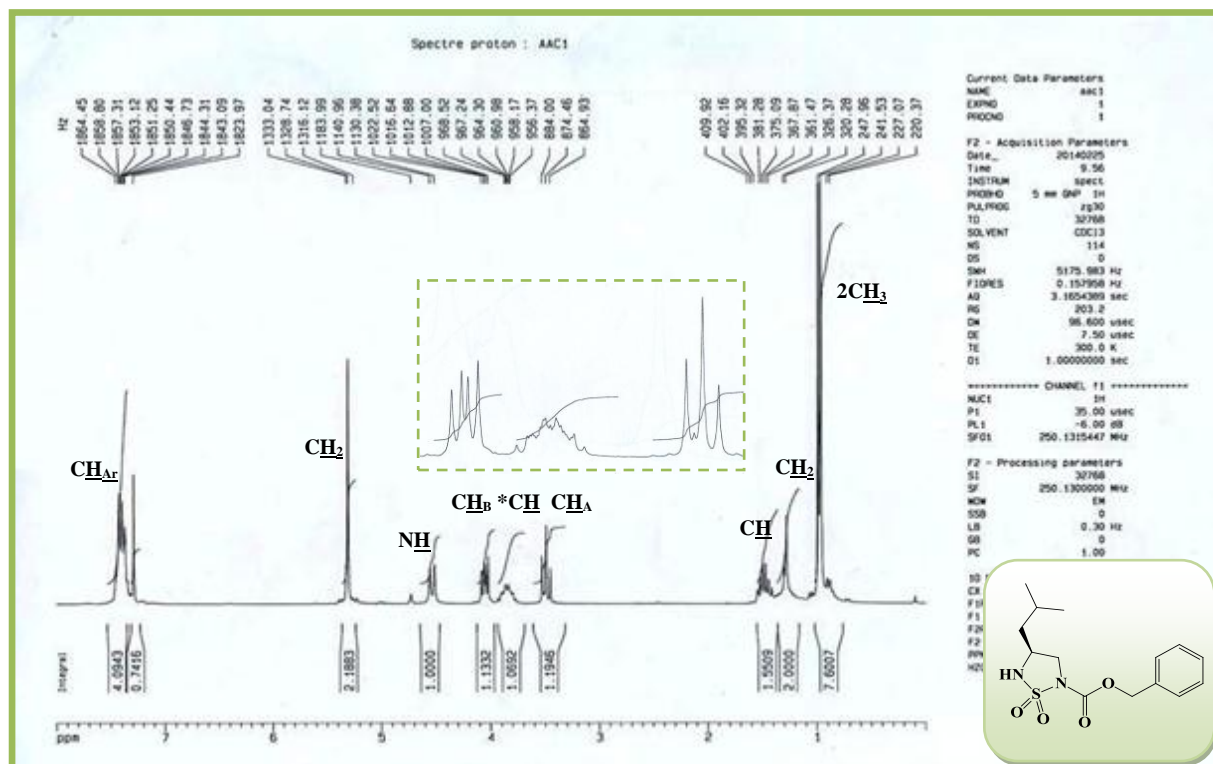


Fig 10. Spectre RMN ^1H du composé 107c

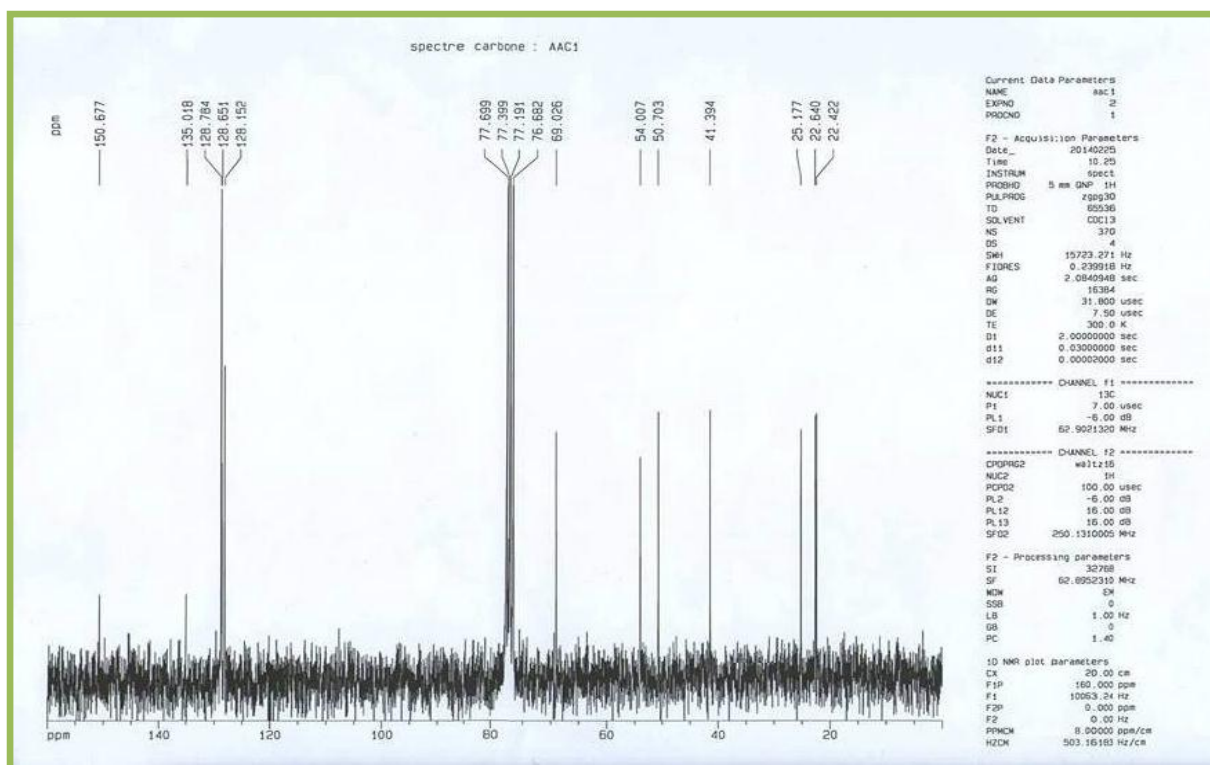
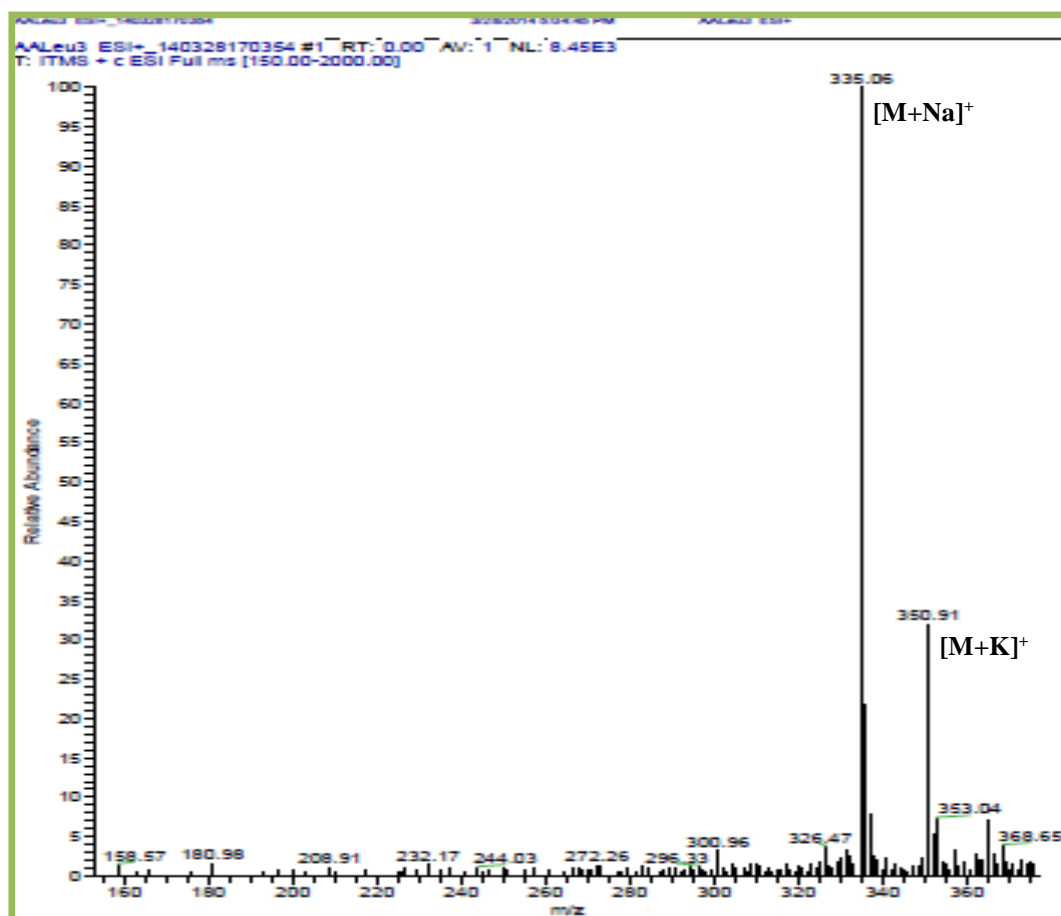
Fig 11. Spectre RMN ^{13}C du composé 107c

Fig 12. Spectre de masse du composé 107c

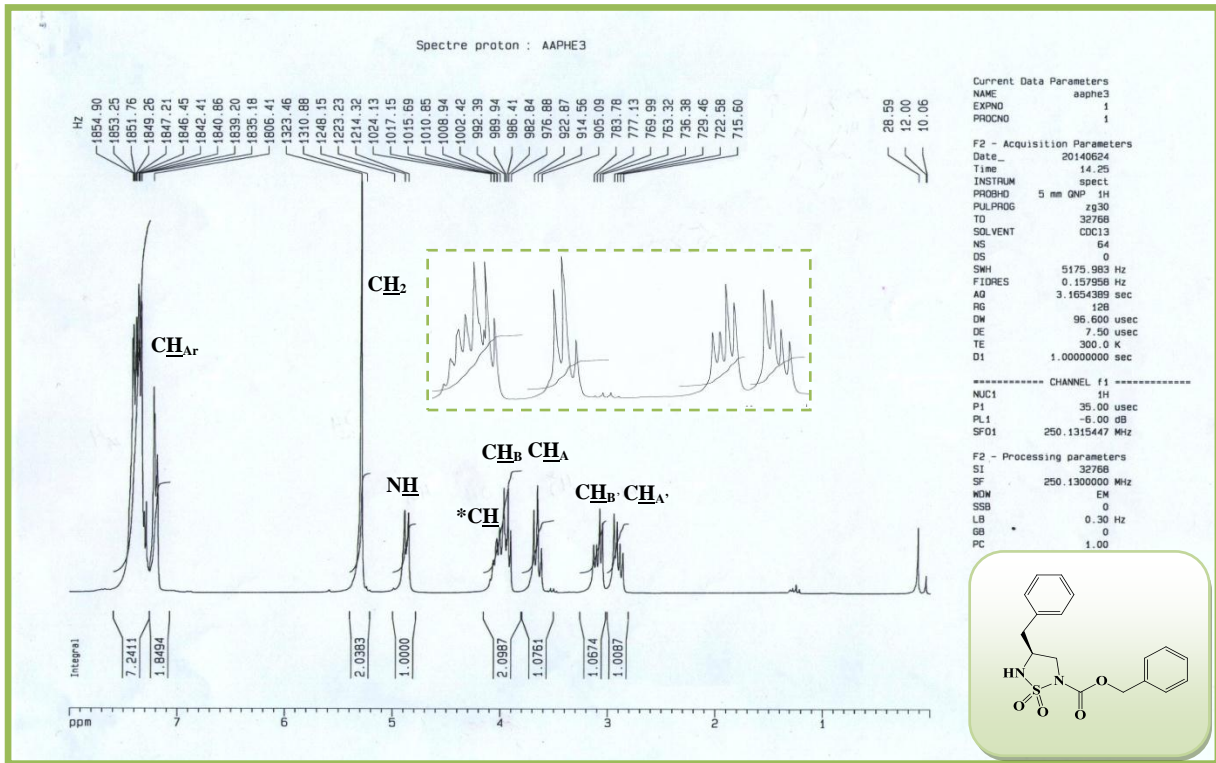


Fig 13. Spectre RMN ¹H du composé 107d

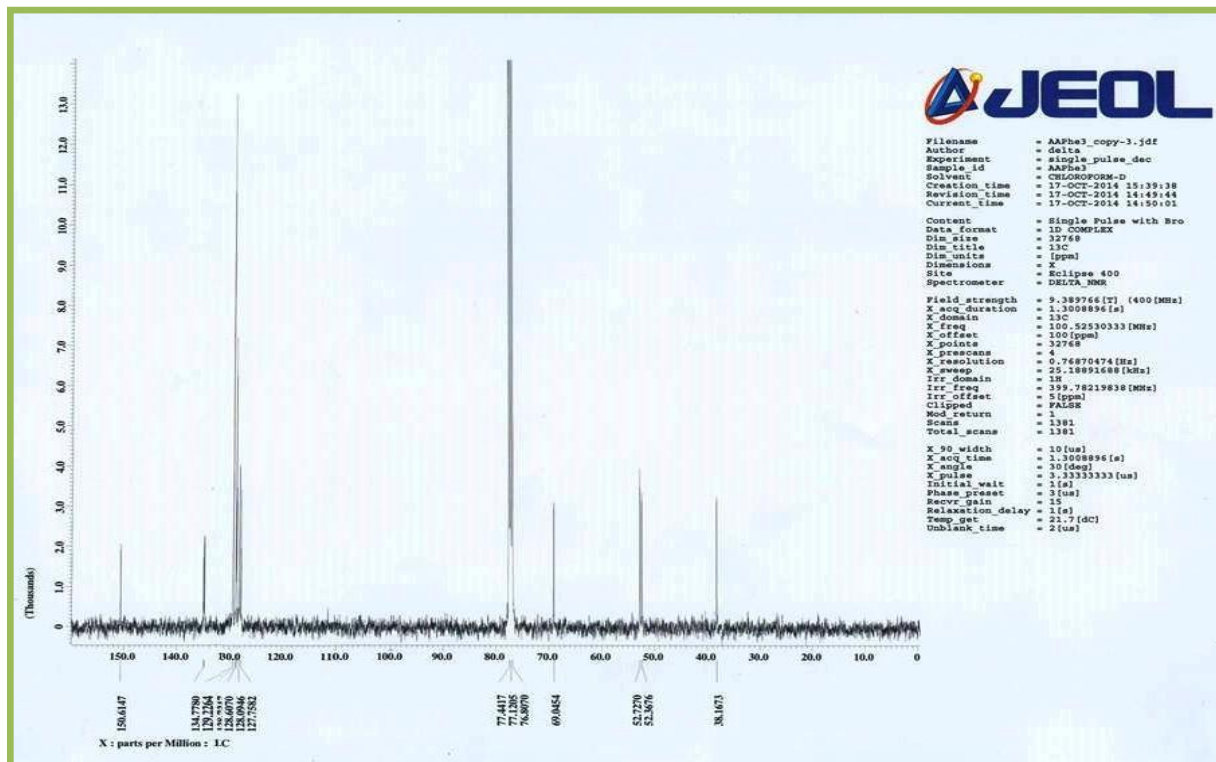


Fig 14. Spectre RMN ¹³C du composé 107d

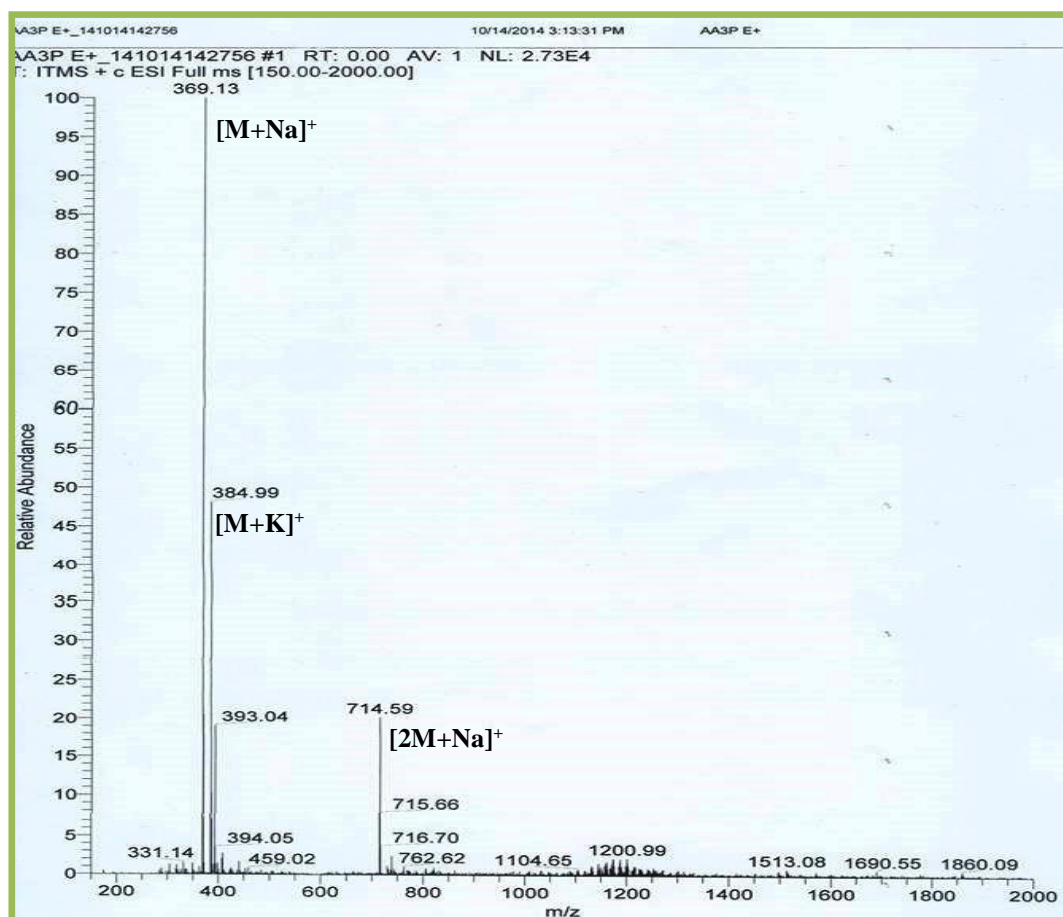


Fig 15. Spectre de masse du composé 107d

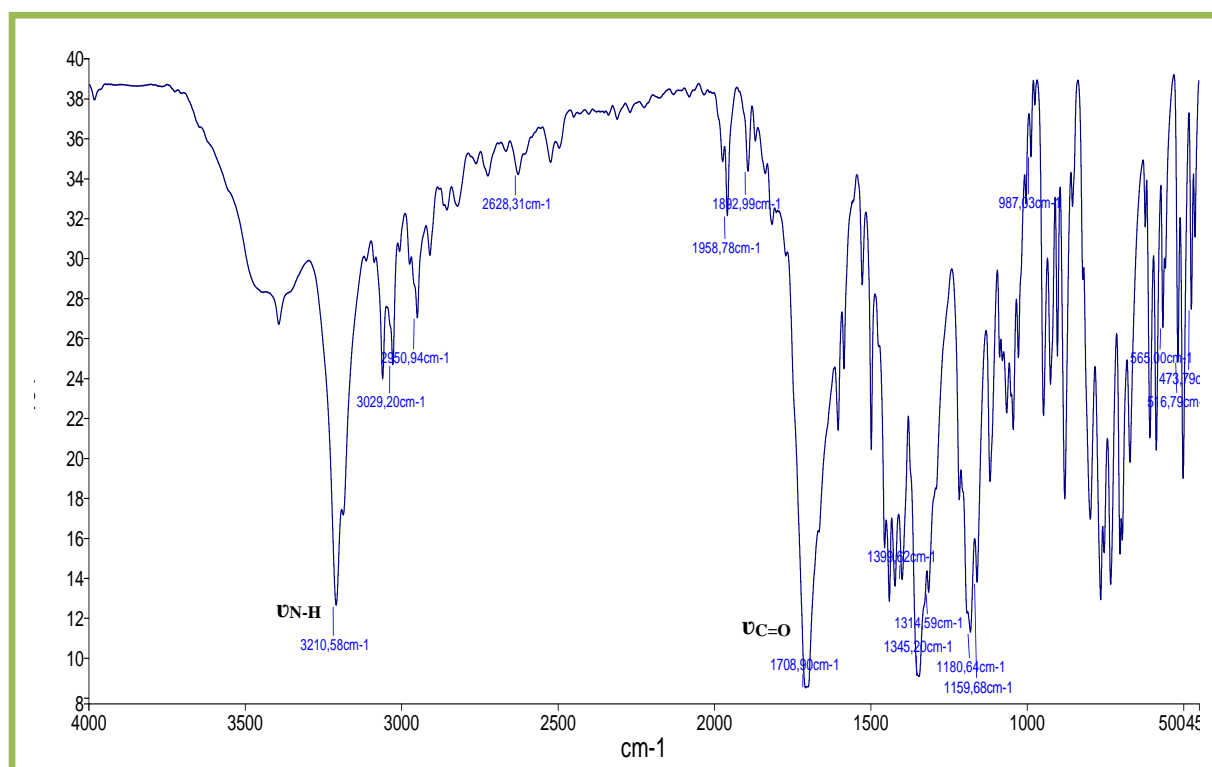


Fig 16. Spectre IR du composé 107d

1.3.4. Réactivité de cyclosulfamides synthétisés

La réactivité des cyclosulfamides dépend principalement de la substitution de ces derniers, la présence d'une fonction amine secondaire adjacente d'un groupement sulfonyle induit une réactivité particulière, l'atome d'hydrogène acide porté par l'azote peut être substitué en milieu basique.

Ce type de synthèse est très utilisé dans les travaux d'Evans sur les oxazolidin-2-ones⁵⁴ et met en jeu des mécanismes connus depuis plusieurs années et nécessitent des bases fortes.

Les cyclosulfamides présentent une bonne réactivité à l'égard des chlorures d'acyle, leur mise en réaction avec le chloroformiate d'éthyle mène aux produits **108(a-d)** par l'action de 1.1 équivalent de *n*-BuLi dans le THF anhydre avec d'excellents rendements (90-95%) après purification sur colonne de gel de silice éluée par le dichlorométhane.

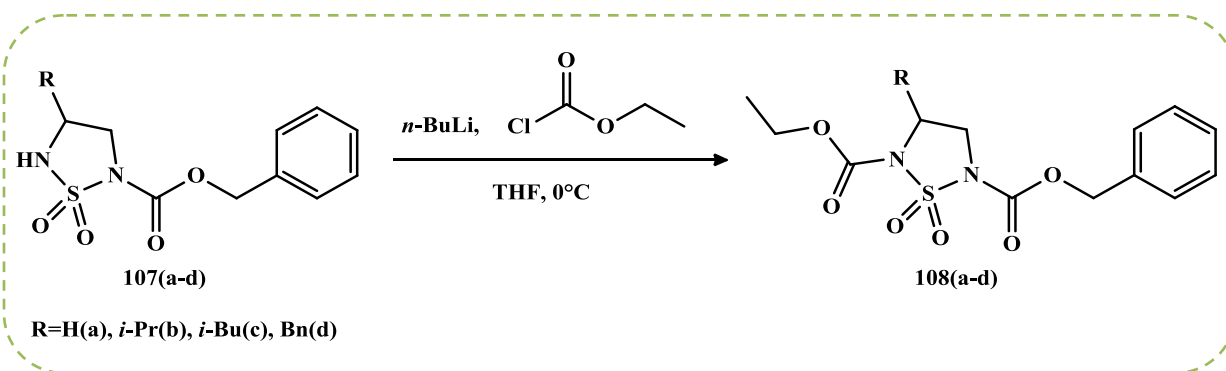


Schéma 48. Acylation de *N*-benzyloxycarbonyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxydes

L'introduction d'un organolithien assure un échange métal-hydrogène (Li-H), la complexation du cycle avec le lithium accroît fortement la polarité de la liaison N-Li et l'azote devient un nucléophile très puissant. L'intermédiaire formé peut subir par la suite une réaction d'acylation pour former les produits désirés.

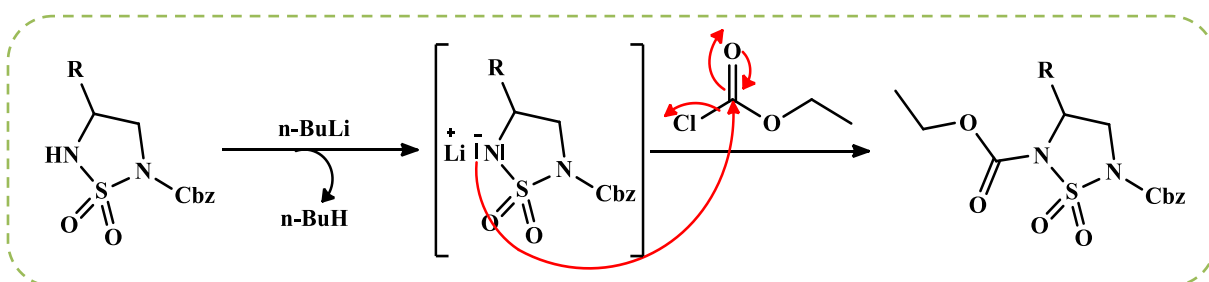


Schéma 49. Mécanisme proposé d'acylation de cyclosulfamides

⁵⁴ Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**,103, 2127.

L'observation des spectres RMN ^1H des composés obtenus suggère la présence des deux signaux caractéristiques attendus, un triplet aux environs de 1 ppm qui s'intègre à la résonance de trois protons, et un quadruplet vers 4 ppm intégrant à deux protons.

En spectroscopie RMN ^{13}C , le carbone du CH_3 apparaît vers 14 ppm, et le groupement méthoxy résonne dans l'intervalle [64-65] ppm, l'analyse montre aussi l'existence d'un nouveau signal à champ magnétique faible vers 150 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester introduite.

En IR, la disparition de la bande d'absorption de la fonction NH confirme la substitution d'hydrogène par le groupement acyle, qui est caractérisé par une bande d'élongation intense à $1737\pm 10\text{ cm}^{-1}$ du groupement carbonyle.

La spectrométrie de masse permet l'identification des structures par des pics moléculaires qui correspondent aux ions $[\text{M}+\text{Na}]^+$ et $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

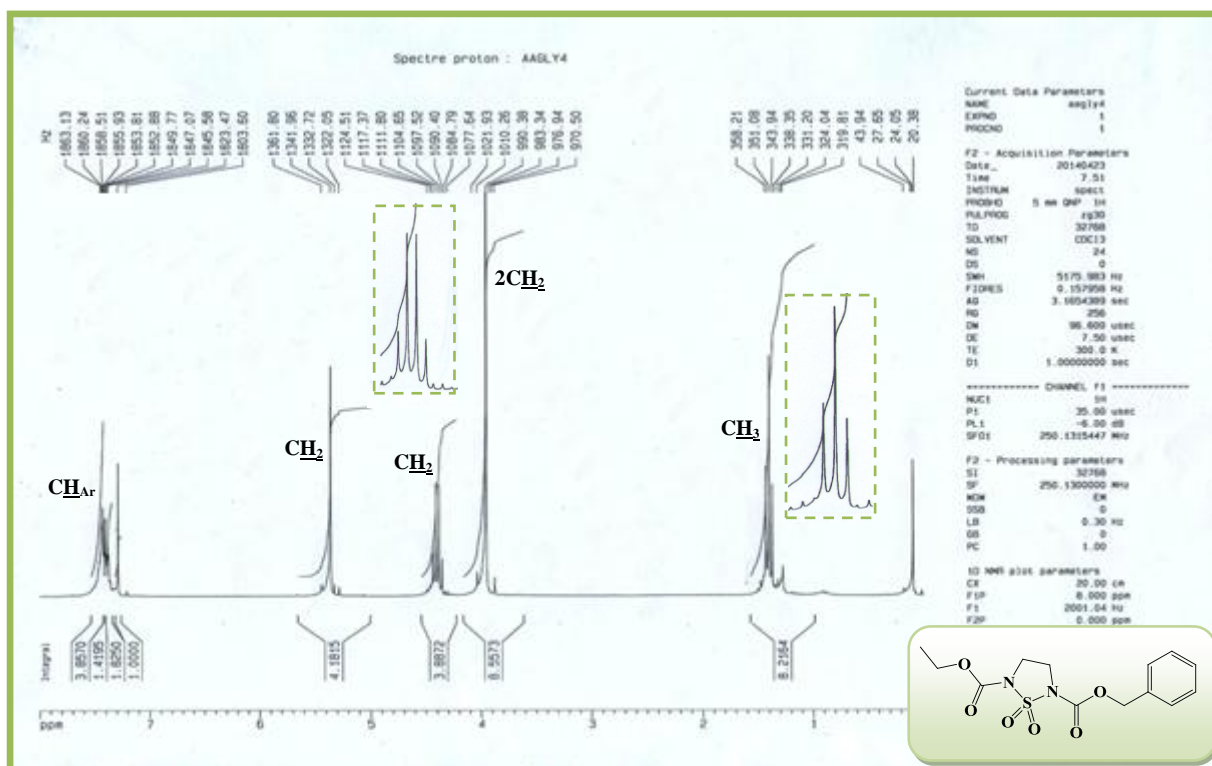


Fig 17. Spectre RMN ^1H du composé 108a

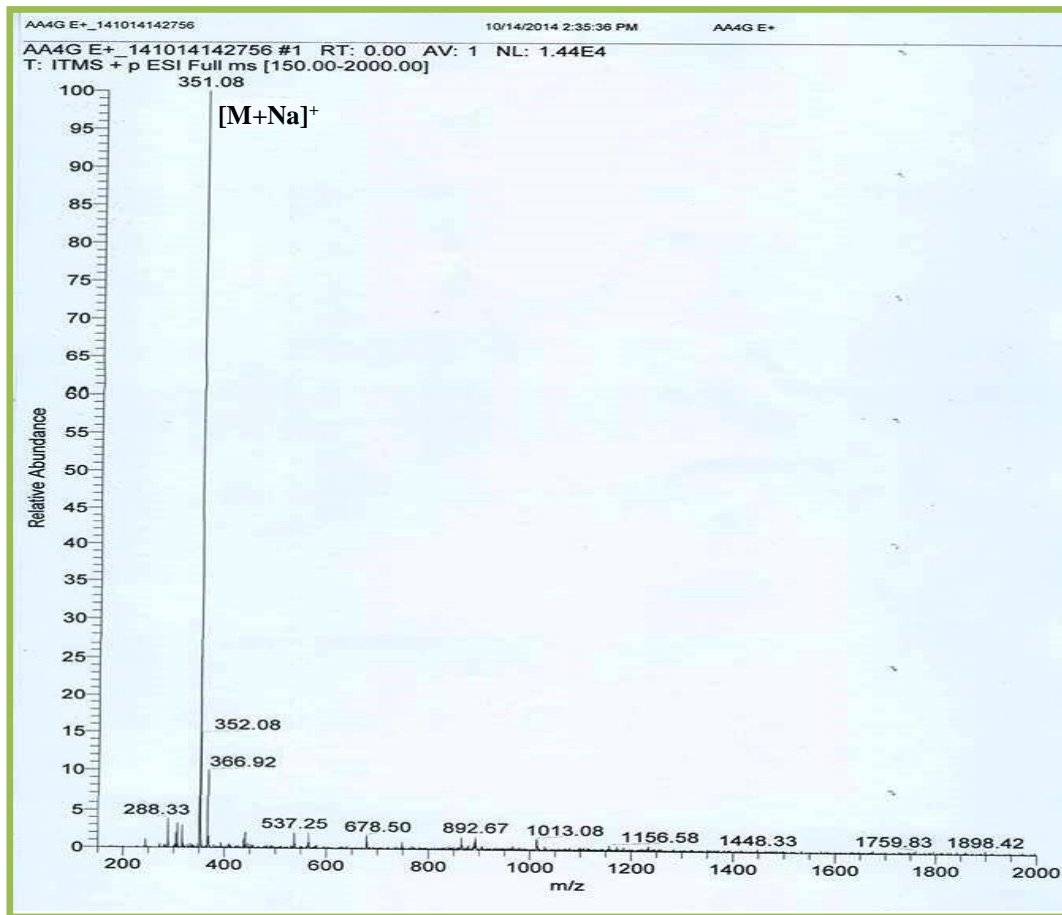
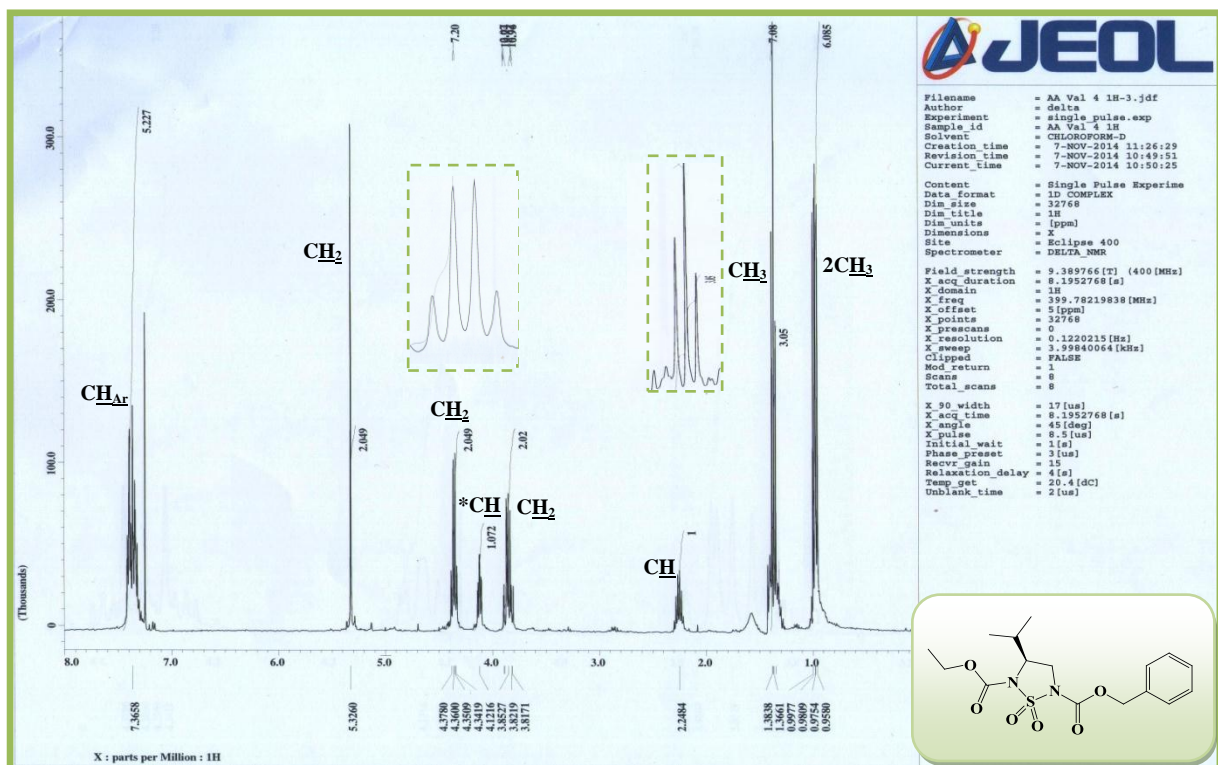


Fig 18. Spectre de masse du composé 108a

Fig 19. Spectre RMN ¹H du composé 108b

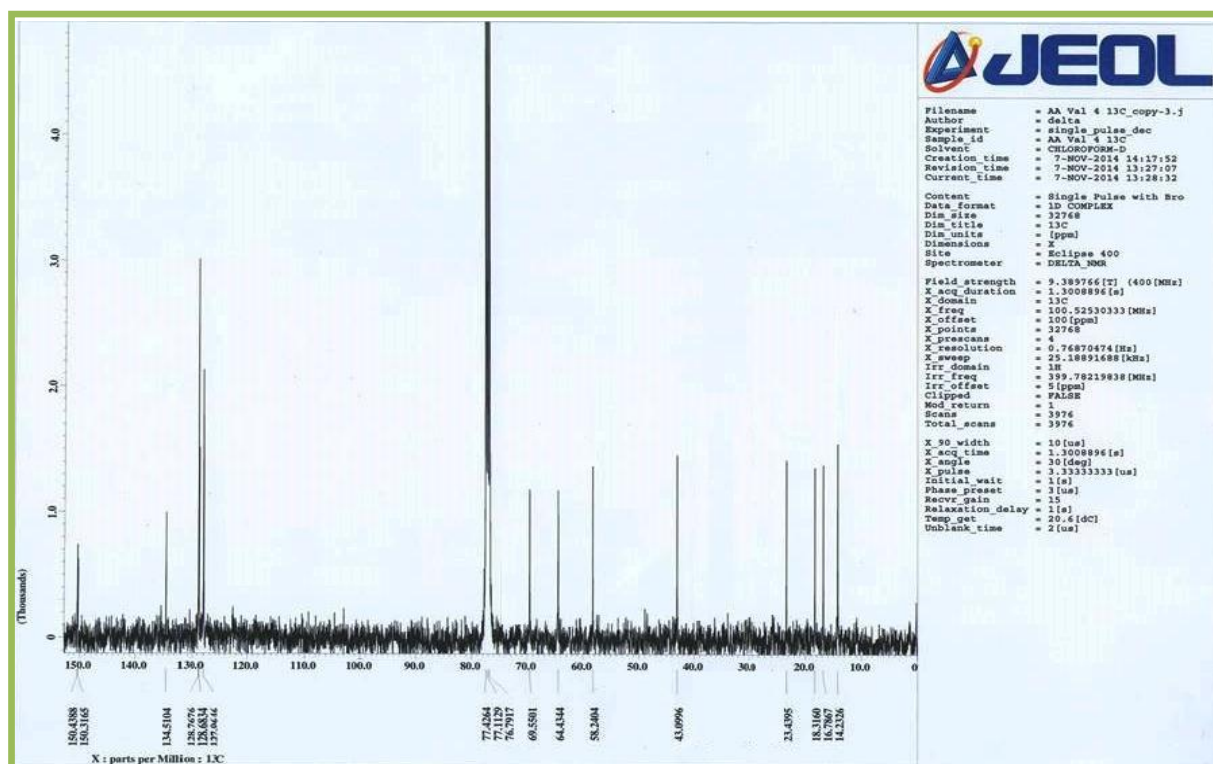
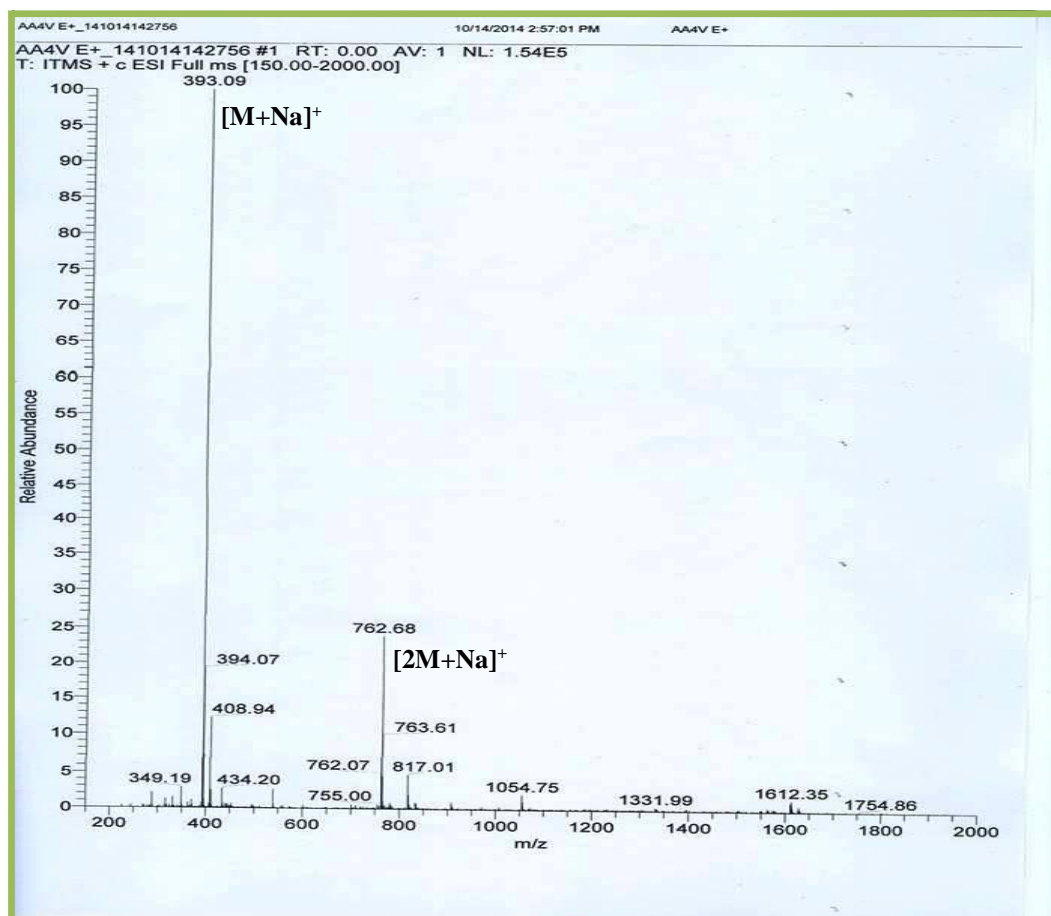
Fig 20. Spectre RMN ^{13}C du composé 108b

Fig 21. Spectre de masse du composé 108b

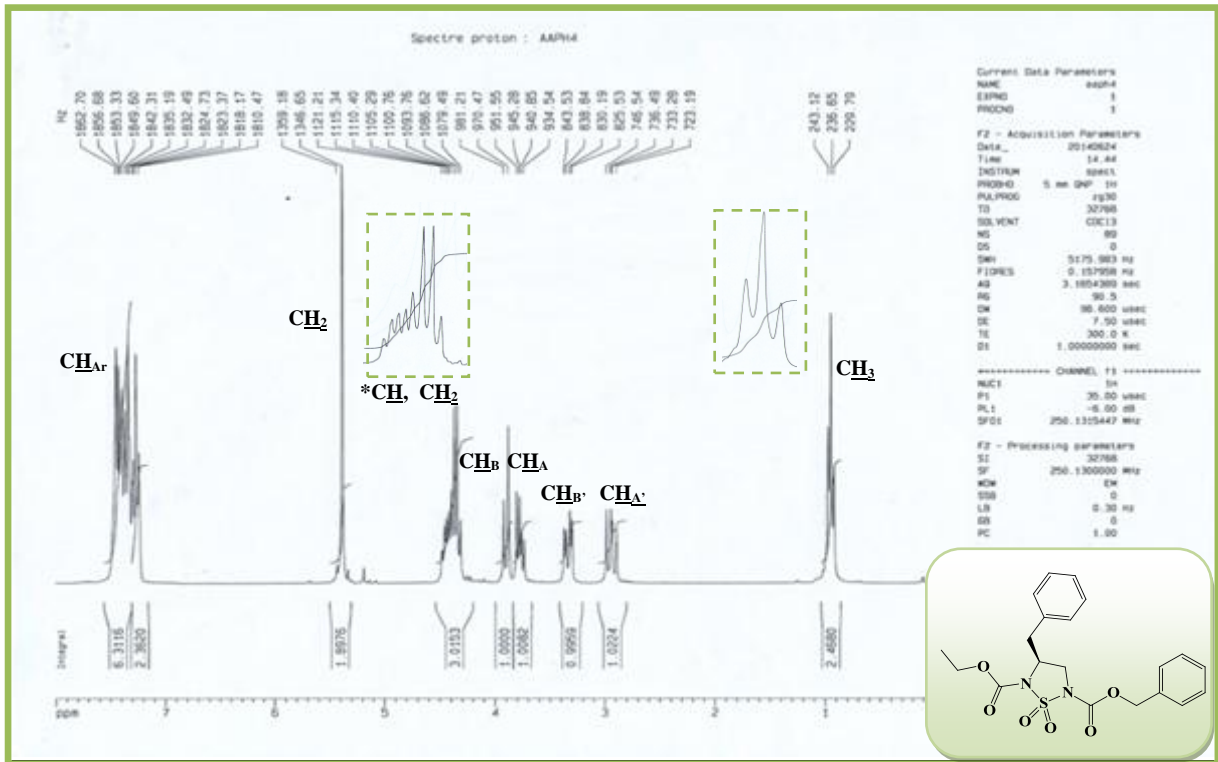


Fig 22. Spectre RMN ¹H du composé 108d

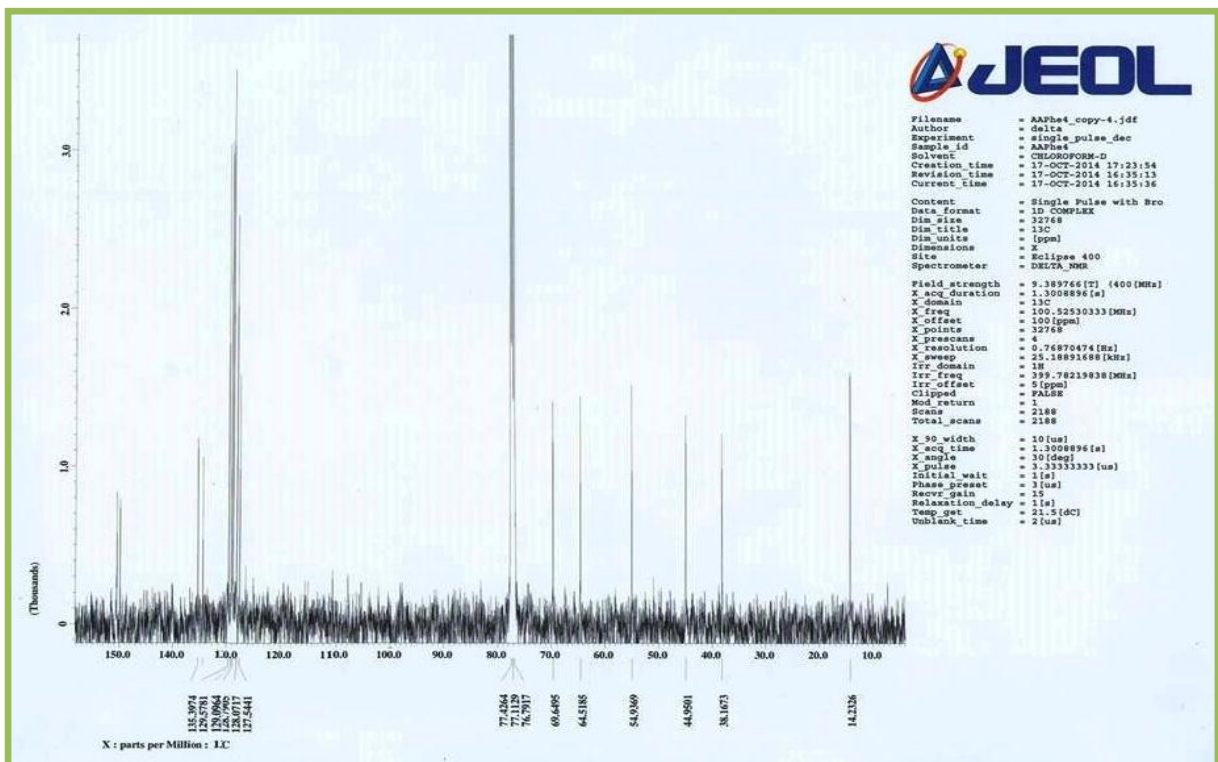


Fig 23. Spectre RMN ¹³C du composé 108d

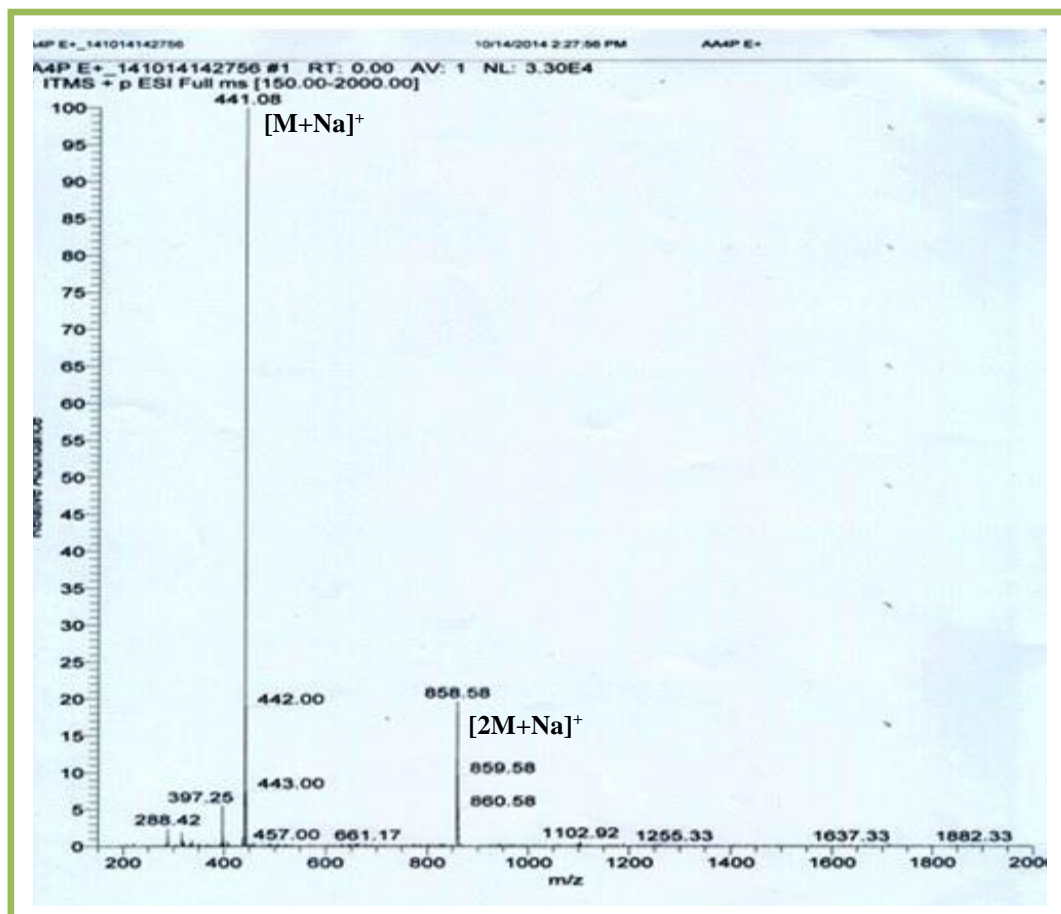


Fig 24. Spectre de masse du composé 108d

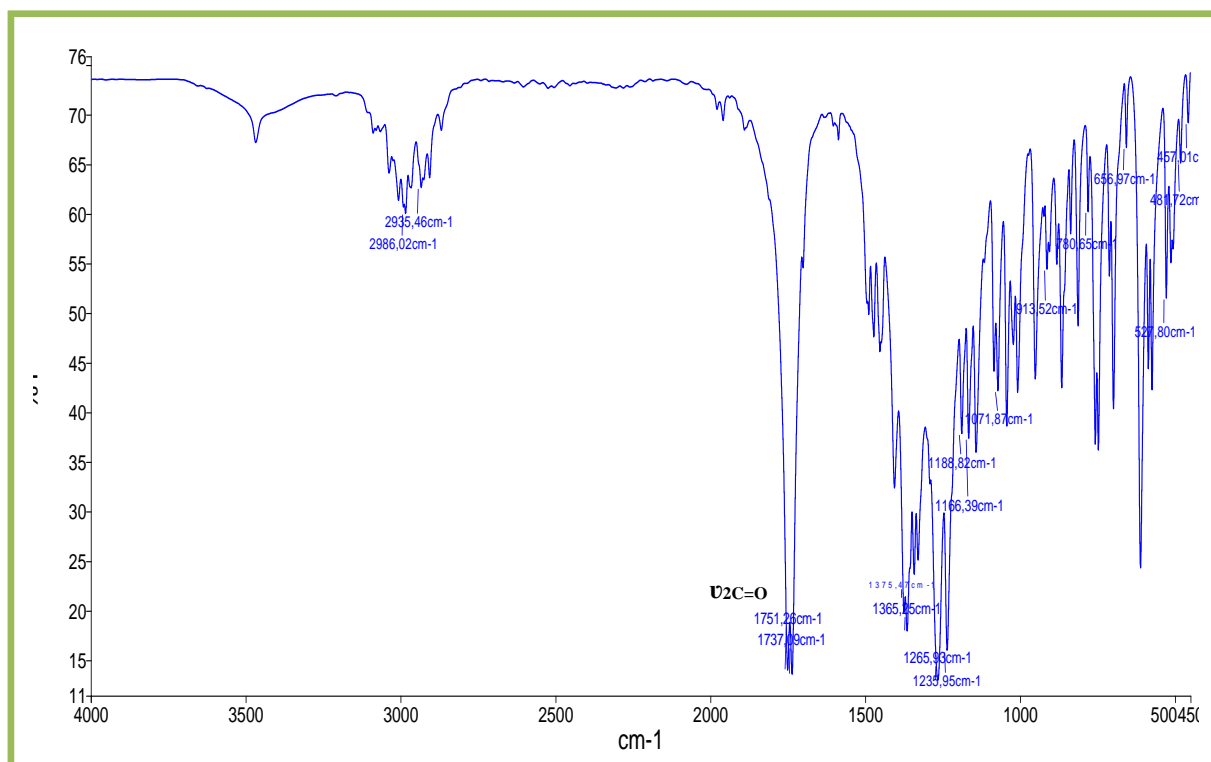


Fig 25. Spectre IR du composé 108d

1.3.5. Mise au point de la réaction d'aminolyse

La synthèse de moutardes à l'azote à motif cyclosulfamides s'avère l'étape clé de cet enchainement, elle consiste à condenser la bis(2-chloroéthyl)amine disponible en commerce sous forme de chlorhydrate sur les composés **108(a-d)** qui auront pour avantage de former une variété structurale importante de composés finaux **109(a-d)**.

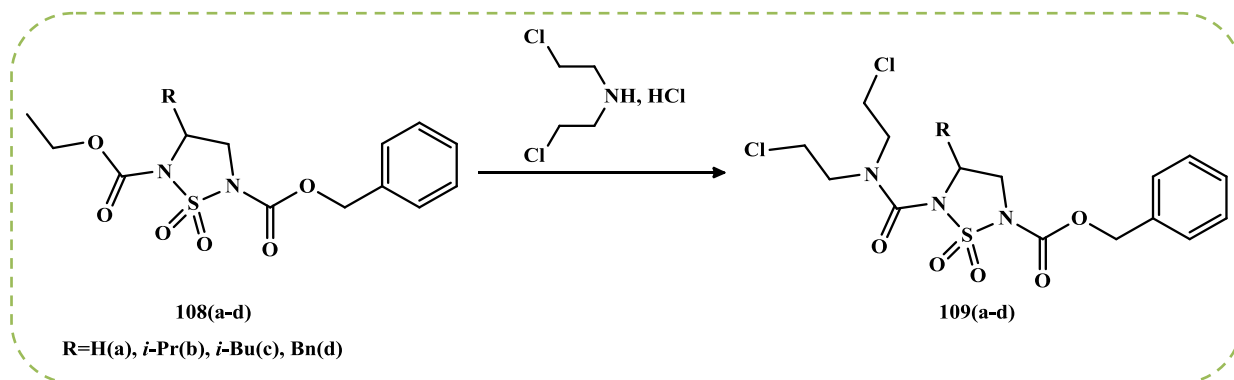


Schéma 50. Synthèse de moutardes à l'azote à motif cyclosulfamides

Cette étape finale nous a conduits à étudier tout particulièrement la réaction d'amidation entre un ester et une amine.

Dans la littérature, un ester peut être couplé à une amine en présence d'acide de Lewis dérivé d'aluminium, tels que AlMe_3 en formant un intermédiaire d'amidure métallique avec des amines primaires ou secondaires libres ou sous forme de chlorhydrate. Ainsi l'espèce active formée réagit avec les esters dans le benzène à reflux pour conduire aux amides primaires, secondaires ou tertiaires correspondantes.⁵⁵

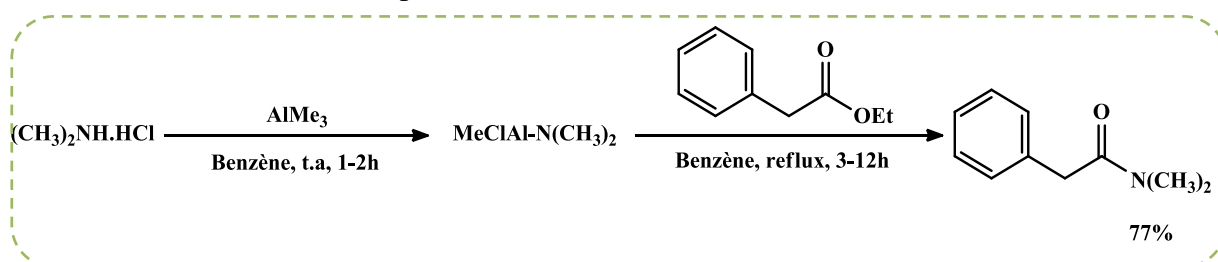


Schéma 51. Aminolyse d'ester en présence de triméthylaluminium

Une alternative plus efficace par Novak *et al.*,⁵⁶ basée sur l'association du AlMe_3 et le DABCO en formant le complexe DABAL- Me_3 relativement stable à l'air et à l'humidité,

⁵⁵ Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989.

⁵⁶ Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5767.

source capable d'activer une variété d'amines primaires aliphatiques et aromatiques, et permet par la suite l'aminolyse d'une diversité d'esters de méthyle et d'éthyle dans le THF à reflux sous azote.

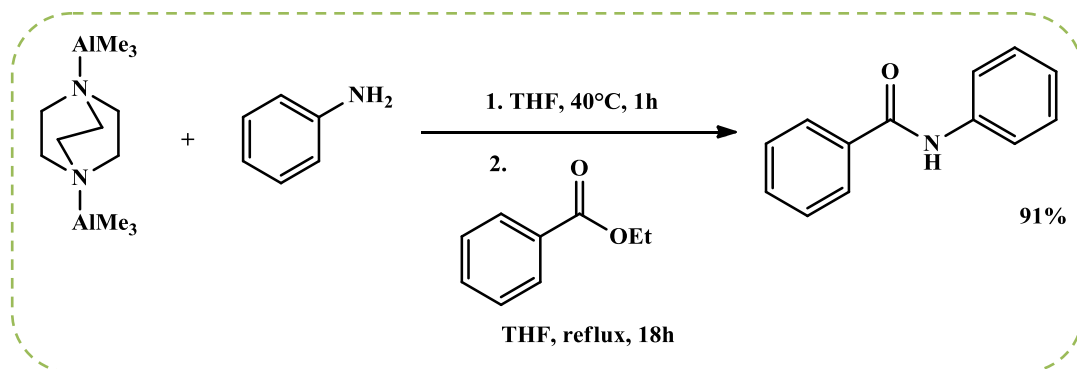


Schéma 52. Aminolyse d'esters en présence DABAL-Me₃

Suite à ces travaux, nous avons testé l'aminolyse des composés **108(a-d)** avec 1.5 équivalent du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine en utilisant 1.5 équivalent d'AlCl₃ dans le toluène à reflux. Le suivi de la réaction par CCM révèle la présence de l'ester et de l'amine de départ et l'absence d'un produit nouveau après 24h de reflux sous atmosphère inerte.

La complexation du AlCl₃ par le DABCO sous les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment n'avait aucune influence sur l'avancement de la réaction, les produits de départ ne montre plus de consommation.

Ces résultats insatisfaisants nous ont poussés à étudier l'aminolyse sous d'autres conditions recensées dans la littérature en présence d'une base.

Varma et Naicker⁵⁷ ont développé un procédé d'aminolyse pour les esters non énolisables limité aux amines primaires aromatiques en présence d'une quantité stoechiométrique de *tert*-butanolate de potassium, sans solvant et sous irradiation micro-ondes.

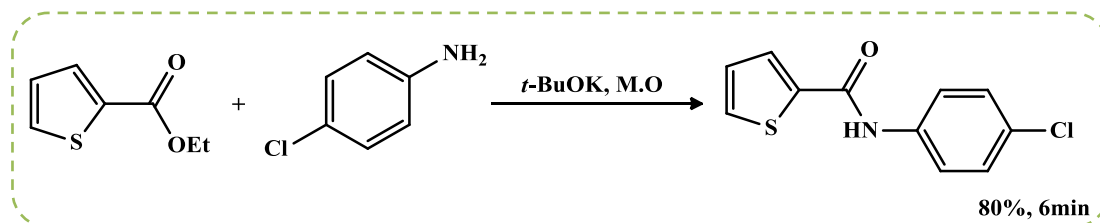


Schéma 53. Aminolyse d'ester non-énolisable sous micro-ondes

⁵⁷ Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6177.

Polshettiwar et Kaushik⁵⁸ ont mis en évidence que le même procédé peut fonctionner avec des esters énolisables et des amines aliphatiques.

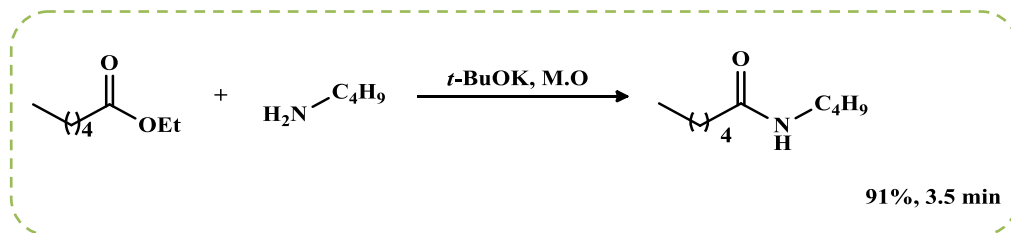


Schéma 54. Aminolyse d'ester énolisable sous micro-ondes

Travailler sans solvant était difficile dans notre cas, étant que les composés avec lesquels on a commencé les essais sont sous forme de poudre, et aussi l'amine qui est sous forme de chlorhydrate.

On a pensé d'effectuer l'aminolyse en utilisant un système de distillation avec 2 équivalents de *t*-BuOK dans l'éthanol à 135°C. Après élimination totale du solvant, l'analyse par CCM montre bien la disparition totale des produits de départ (l'ester et l'amine), en revanche, deux nouvelles taches distinctes, une moyennement polaire et l'autre apolaire sont apparues. Après séparation de la base et purification du brut réactionnel sur colonne de gel de silice éluée par le dichlorométhane, les produits ont été obtenus sous forme d'huiles transparentes.

Quand la réaction est menée avec le K_2CO_3 et sans solvant à 135°C, le même résultat a été obtenu.

Ces produits ont été caractérisés par différentes méthodes d'analyses, IR, RMN 1H et ^{13}C .

L'analyse spectroscopique de RMN 1H du produit moyennement polaire montre la présence des signaux caractéristiques des quatre CH_2 des deux chaînes chloroéthyles et la disparition des signaux correspondants au groupement éthoxy.

De manière surprenante, on a constaté l'absence du singulet à 5.2 ppm et le multiplet à 7.3 ppm caractéristiques du groupement Cbz.

L'analyse par RMN ^{13}C vient de confirmer cette absence du groupement Cbz, et aussi le greffage de la moutarde à l'azote.

En IR, on a constaté la présence d'une seule bande d'élongation vers $1727\pm 10\text{ cm}^{-1}$ caractéristique du groupement C=O, et une bande à $3262\pm 10\text{ cm}^{-1}$ correspond à la fonction NH. Aussi la présence de deux bandes moyennes d'élongation des liaisons C-Cl vers $767\pm 10\text{ cm}^{-1}$ confirme le greffage du motif moutarde à l'azote.

⁵⁸ Polshettiwar, V. ;Kaushik, MP. *Indian. J. Chem.* **2005**, 44B, 773.

Le spectre RMN ^1H du produit apolaire montre la présence d'un singulet vers 3.56 ppm qui s'intègre à trois protons, et un multiplet vers 7.30 ppm qui correspond à la résonance de cinq protons. Ces signaux peuvent être attribués à un cycle aromatique substitué par un CH_3 .

D'après ces observations, on peut confirmer le clivage du groupement **Cbz** en milieu basique de manière fortuite selon la séquence réactionnelle illustrée ci-dessous. En effet, ces conditions sont différentes et plus douces que celles décrites pour la déprotection *N*-Cbz dans la littérature⁵⁹, et qui se fait généralement par hydrogénation catalytique.

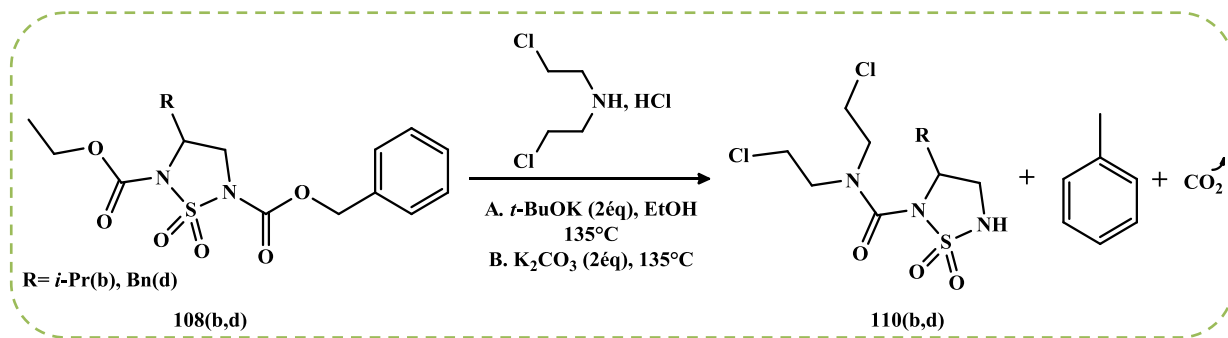


Schéma 55. Aminolyse d'ester éthylique et clivage du groupement Cbz

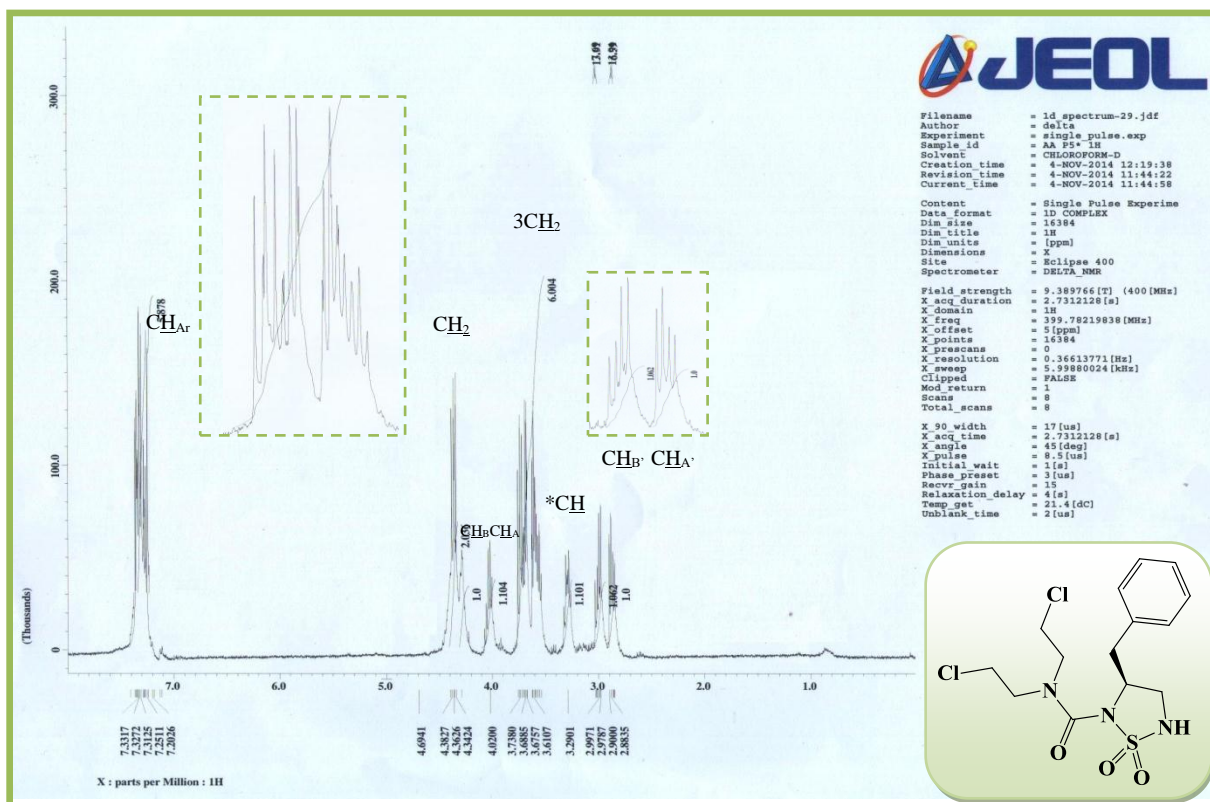


Fig 26. Spectre RMN ^1H du composé 110d

⁵⁹ Wuts, P.G.M.; Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. John Wiley & Sons, New York, 2007.

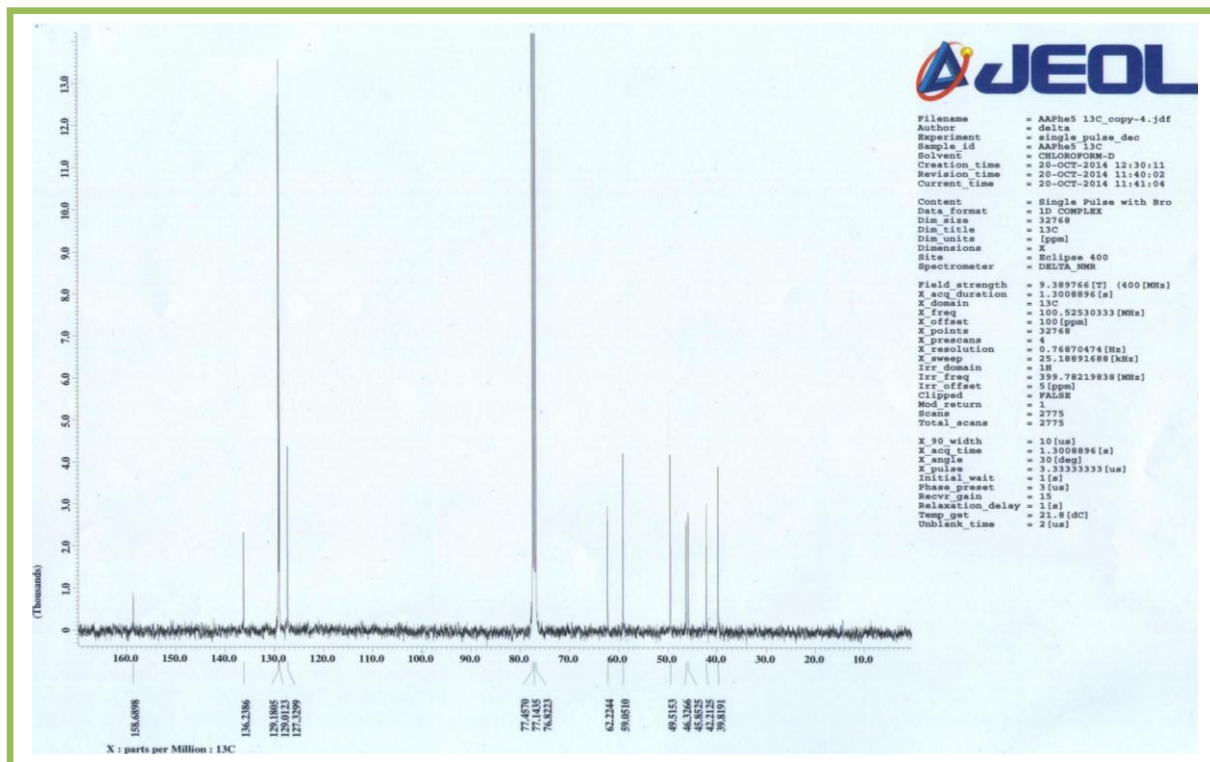
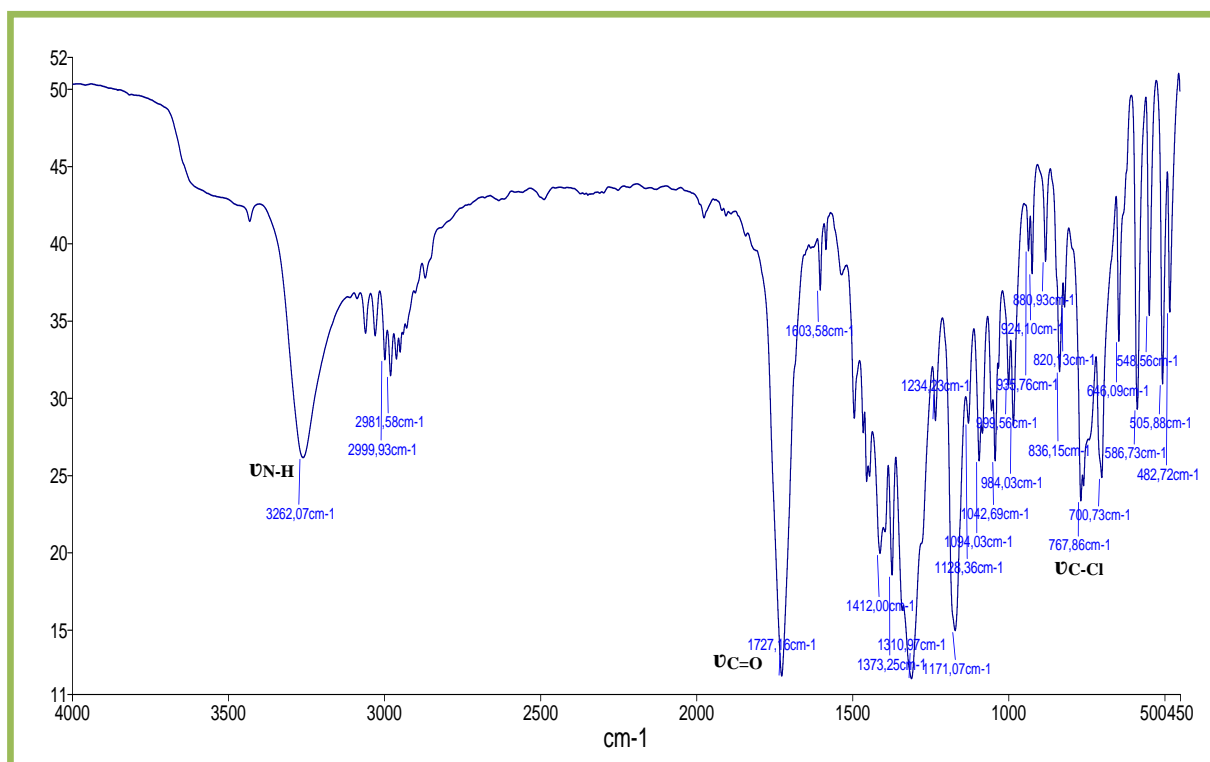
Fig 27. Spectre RMN ^{13}C du composé 110d

Fig 28. Spectre IR du composé 110d

2. Etude de la synthèse de moutardes à l'azote à motif oxazaphospholidin-2-ones

Nous avons vu précédemment la difficulté de faire introduire le groupement bis-(2-chloroéthyl)amine sur les composés hétérocycliques soufrés.

Dans cette deuxième partie consacrée aussi à la synthèse d'analogues de moutardes à l'azote à motif hétérocyclique phosphoré, on a proposé d'entamer la stratégie de synthèse par une acylation de la moutarde à l'azote, qui sera ensuite condensée avec différents aminoalcools et enfin une cyclisation avec le dichlorure phosphonique de phényle.

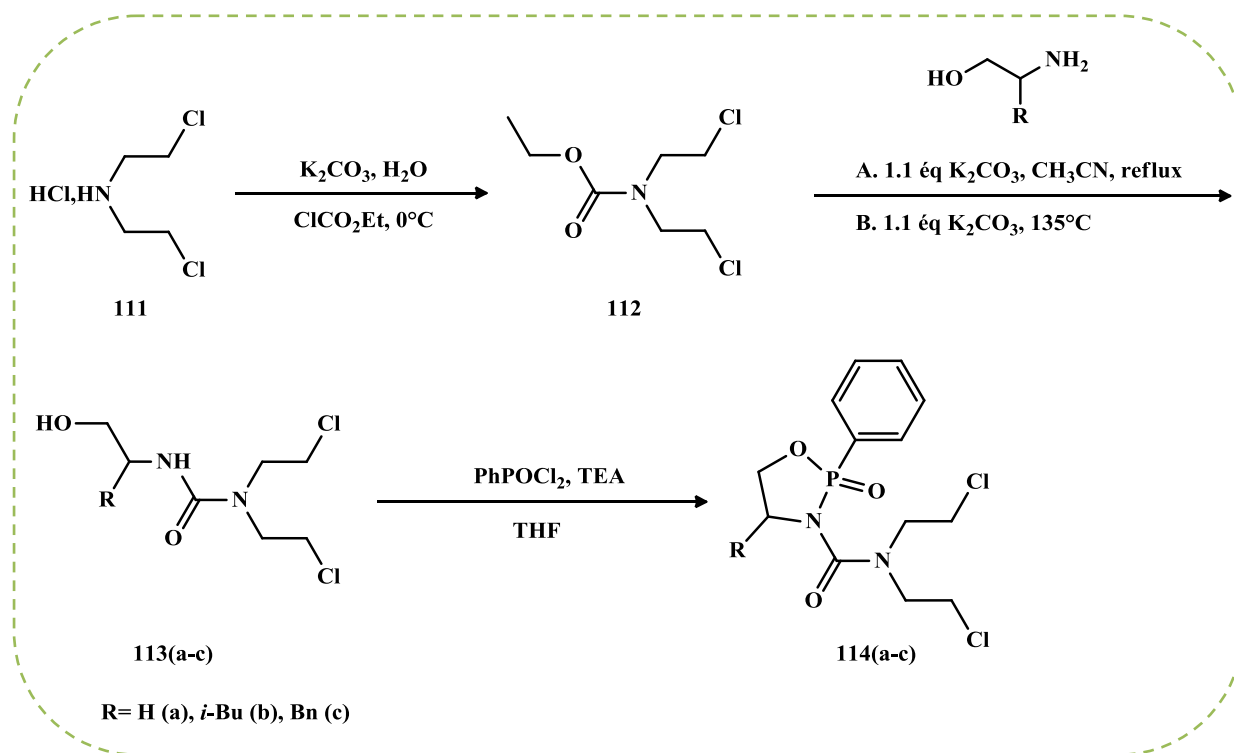


Schéma 56. Synthèse proposée de moutardes à l'azote à motif oxazaphospholidin-2-ones

2.1. Acylation de la bis-(2-chloroéthyl)amine

La première étape de synthèse consiste sur l'acylation de la bis-(2-chloroéthyl)amine par le chloroformiate d'éthyle.

Dans un premier temps, la réaction est réalisée dans le THF anhydre en présence de 2.1 équivalents de triéthylamine, à 0°C on ajoute goutte à goutte 1.1 équivalent de chloroformiate d'éthyle.

La CCM montre une évolution lente de la réaction, au bout de 24h la moutarde à l'azote n'est pas totalement consommée avec l'apparition d'un nouveau produit moins polaire.

Ce résultat peu satisfaisant nous a conduits à étudier la réaction dans l'eau en utilisant 2 équivalents de K_2CO_3 . L'analyse par CCM montre la disparition totale du produit de départ après 3h.

Cette méthode plus efficace a permis d'obtenir la moutarde acylée sous forme d'huile avec un rendement de 90% après une simple extraction avec l'acétate d'éthyle.

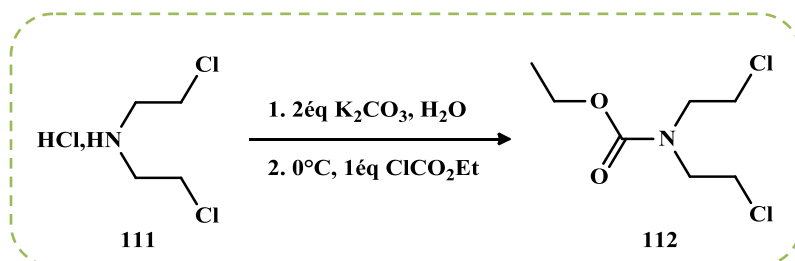


Schéma 57. Acylation de la bis-(2-chloroéthyl)amine dans l'eau

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H de la moutarde acylée confirme la fixation du groupement éthoxy, par la présence d'un triplet à 1,25 ppm, et un quadruplet à 4,14 ppm correspondants respectivement à la résonance des protons CH_3 et CH_2 du groupement éthyle. On observe également un multiplet à 3,61 ppm, correspondant aux 8 protons de la moutarde. Le spectre RMN du carbone confirme cette substitution.

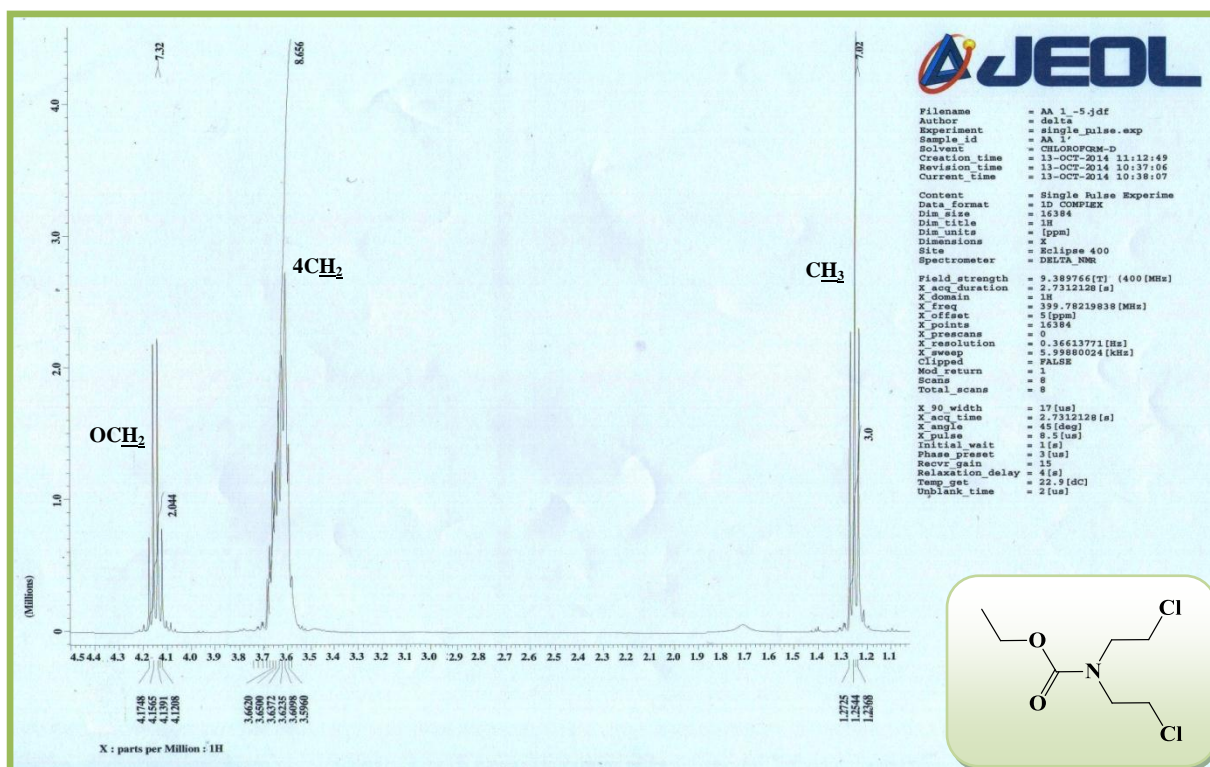


Fig 29. Spectre RMN ^1H du composé 112

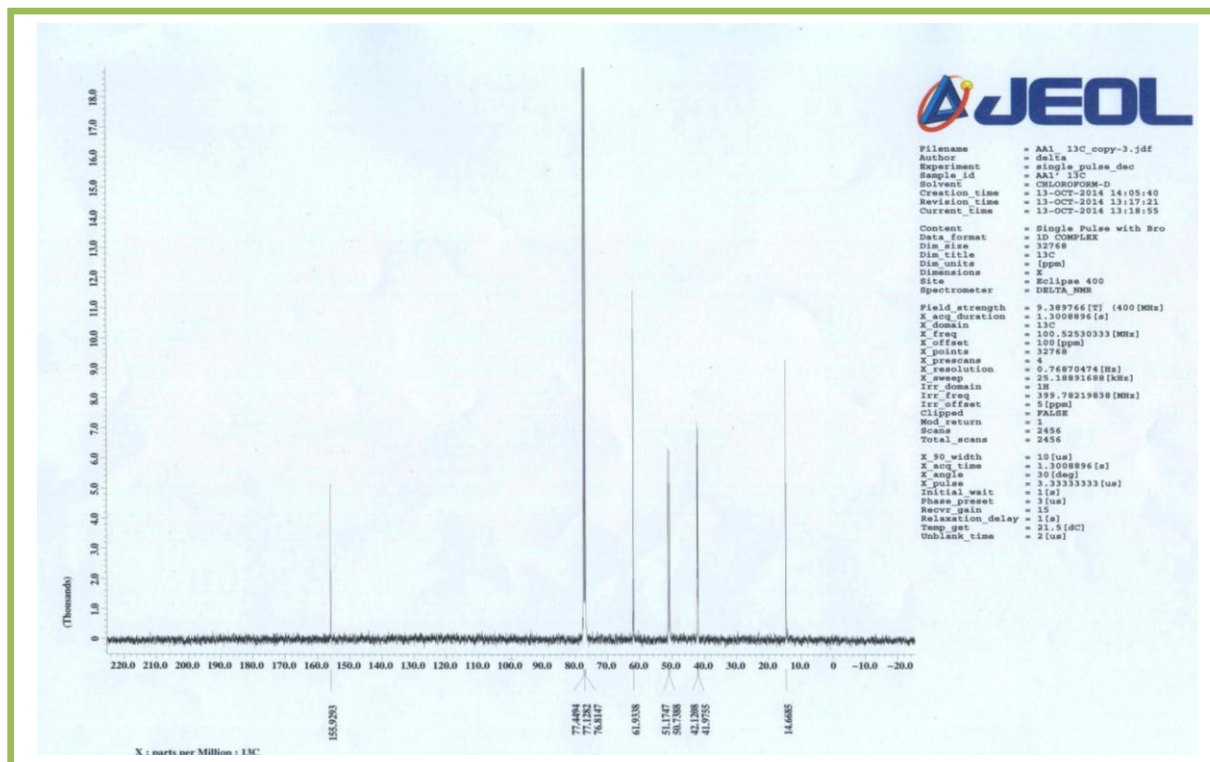


Fig 30. Spectre RMN ^{13}C du composé 112

2.2. Aminolyse de la moutarde acylée

La moutarde acylée est mise en présence de 1 équivalent d'aminoalcool et 1.1 équivalent de K_2CO_3 dans l'acétonitrile à reflux, ou sans solvant en utilisant le système de distillation.

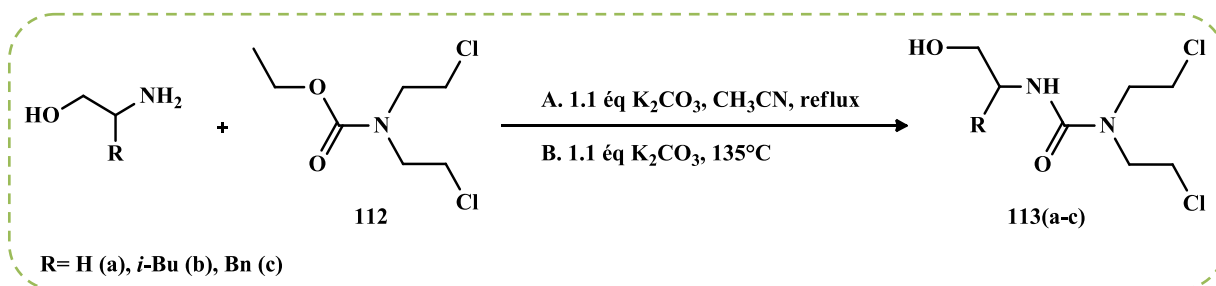


Schéma 58. Synthèse d'amides à partir de la moutarde acylée et de diverses structures d'aminoalcools

Au bout de 24 heures de réaction à reflux dans l'acétonitrile, on obtient le produit d'amidation avec un rendement de 49-54%, après purification sur colonne chromatographique.

L'utilisation du système de distillation entraîne une diminution considérable du temps de réaction et conduit à un bon rendement de 70-75%.

Le mécanisme réactionnel proposé dans cette étape est présenté sur le **schéma 59**. L'aminoalcool est déprotoné à l'aide du carbonate de potassium pour former un intermédiaire de potassium, la fonction amine devient plus nucléophile ce qui facilite l'attaque du groupement carbonyle de la fonction ester entraînant une réaction d'addition suivie d'élimination d'éthanol donnant les produits désirés.

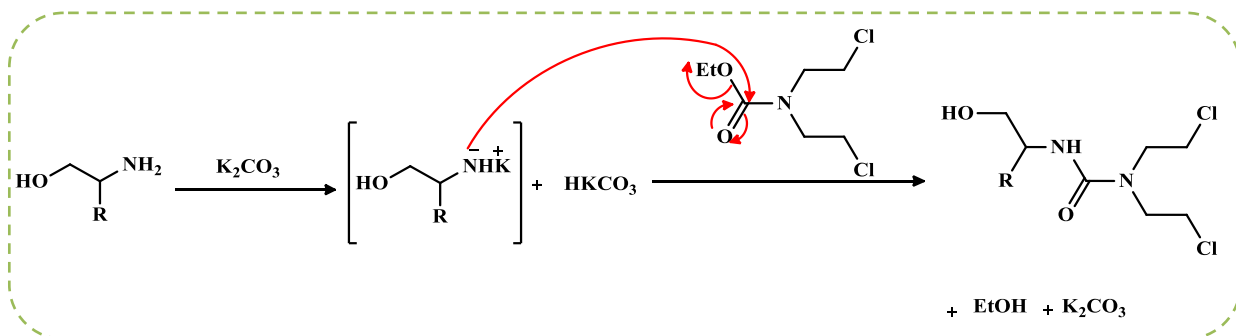


Schéma 59. Mécanisme réactionnel proposé de la réaction d'aminolyse

L'analyse structurale en RMN ^1H et ^{13}C des produits obtenus montre la disparition du groupement éthoxy, ainsi que la présence des pics caractéristiques du groupement bis(2-hydroxyéthyle) avec des signaux correspondants aux aminoalcools.

En IR, la présence d'une bande intense à $1737\pm 10\text{ cm}^{-1}$ et une bande large à $3275\pm 10\text{ cm}^{-1}$ et $3403\pm 10\text{ cm}^{-1}$ attestant la formation de la liaison amide et la présence de la fonction alcool respectivement.

Des spectres RMN à deux dimensions ont été aussi élucidés par lesquels nous avons pu déterminer plusieurs tâches de corrélation.

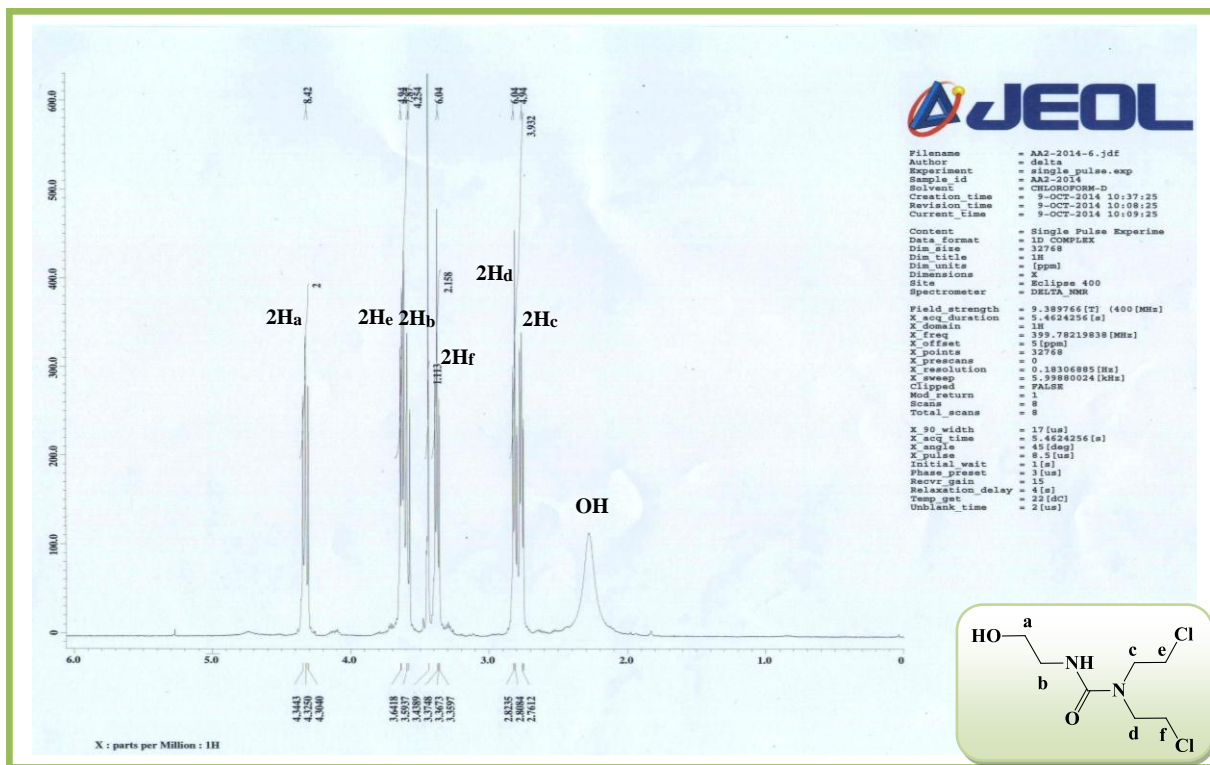


Fig 31. Spectre RMN ¹H du composé 113a

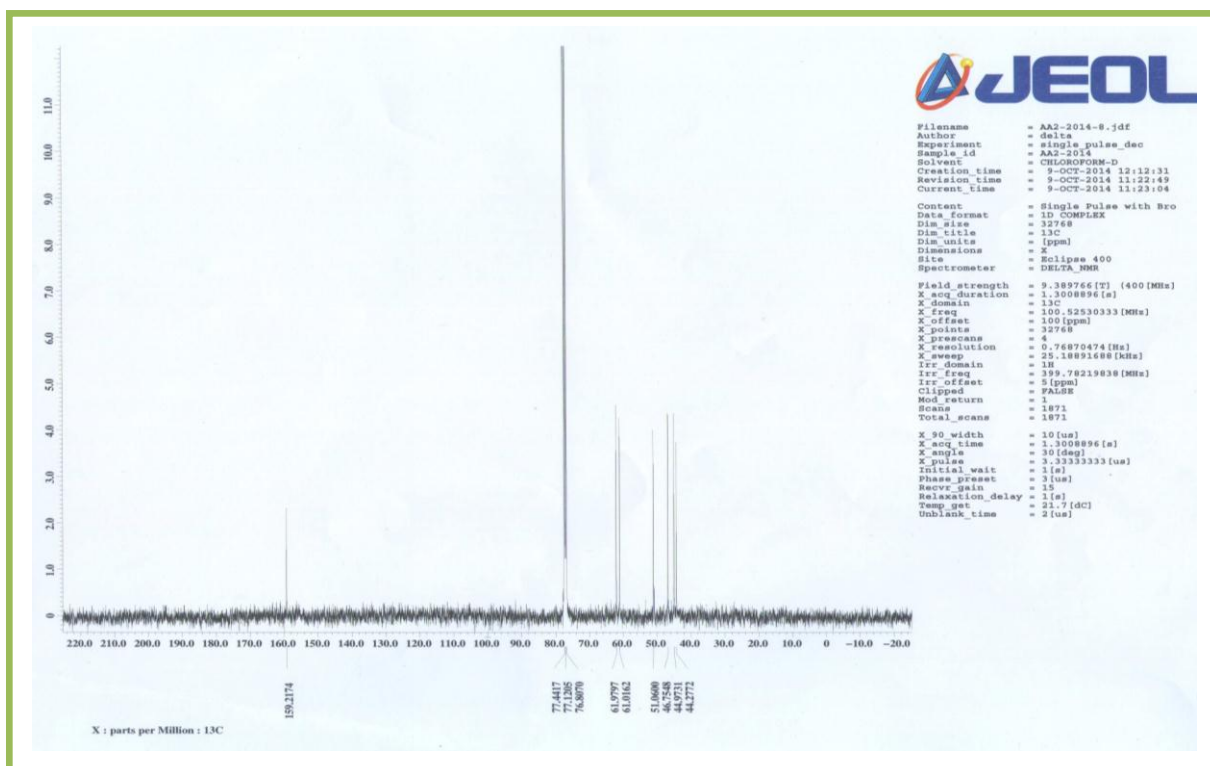


Fig 32. Spectre RMN ¹³C du composé 113a

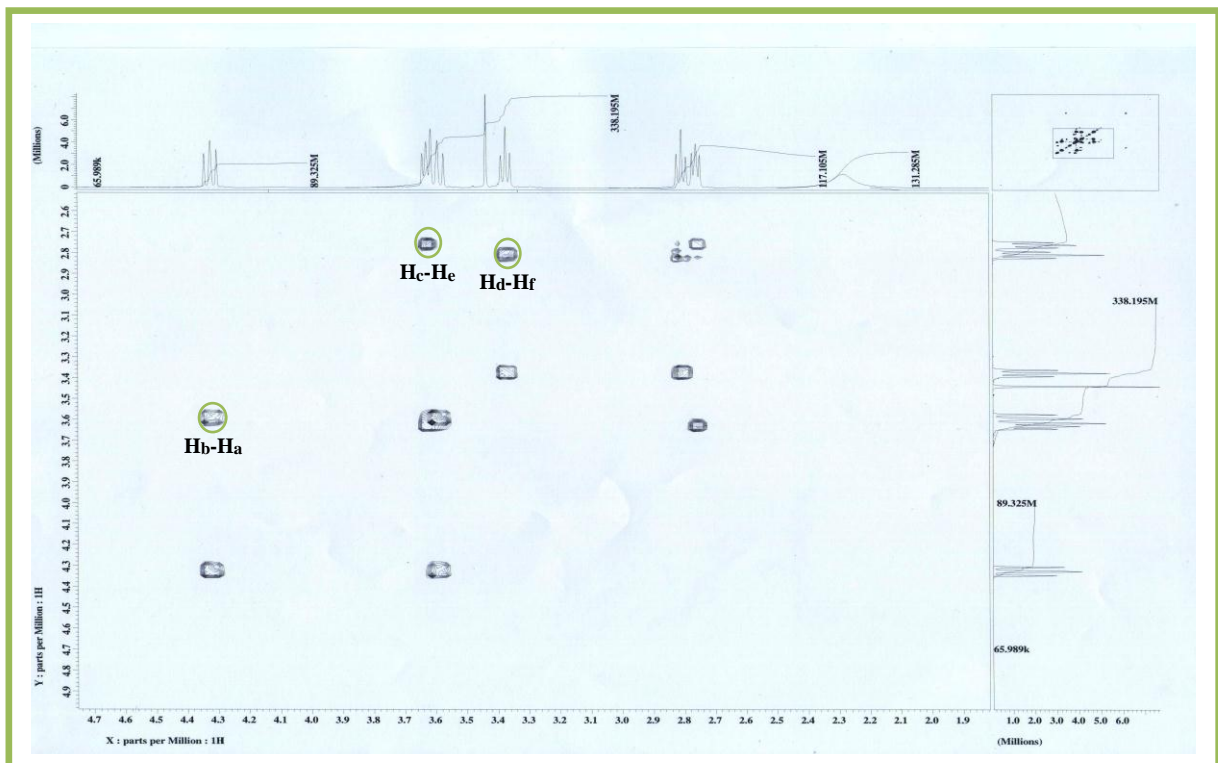


Fig 33. Spectre COSY ^1H - ^1H du composé 113a

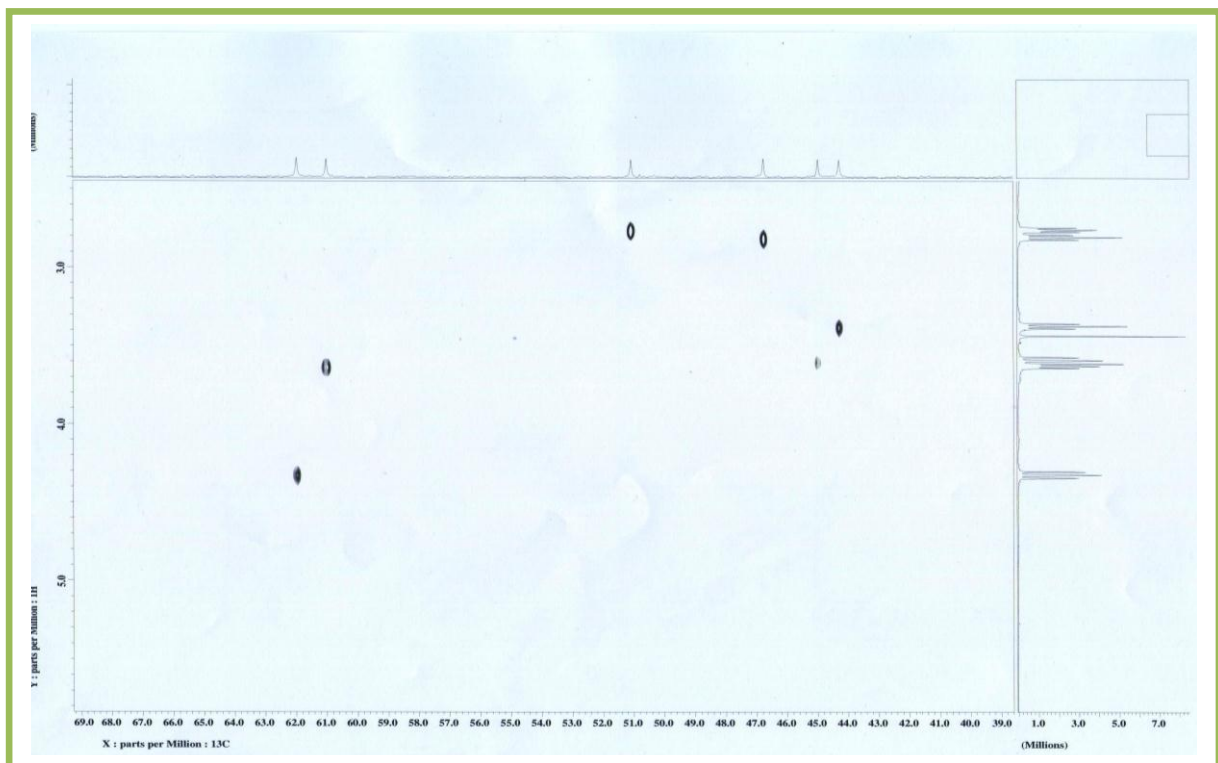


Fig 34. Spectre HMQC ^1H - ^{13}C du composé 113a

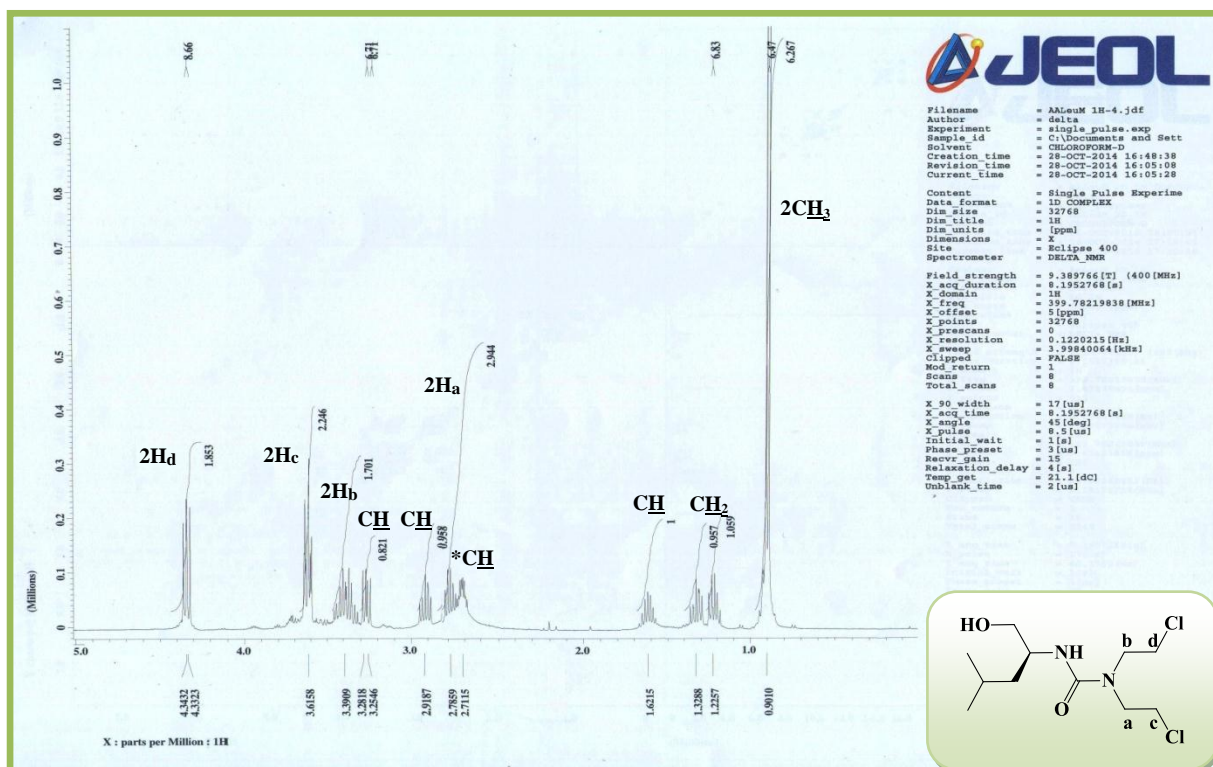


Fig 35. Spectre RMN ¹H du composé 113b

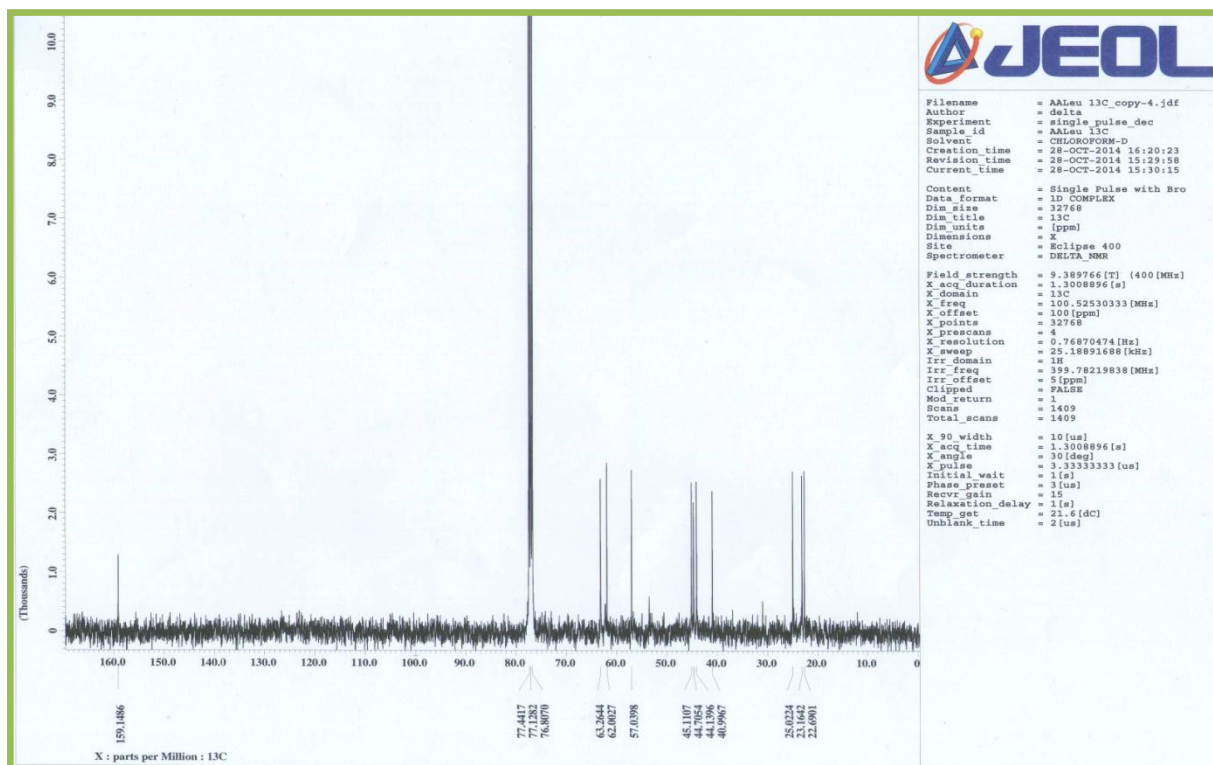


Fig 36. Spectre RMN ¹³C du composé 113b

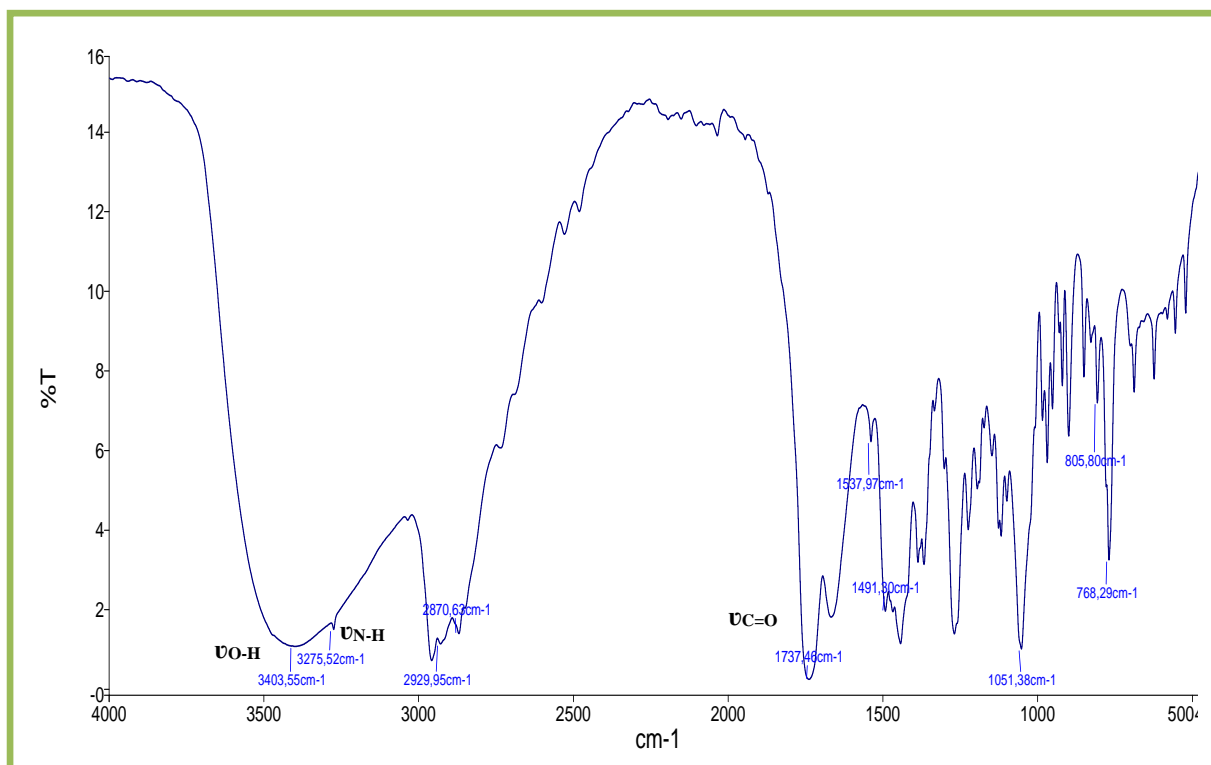


Fig 37. Spectre IR du composé 113b

2. 3. Essai de préparation d'oxazaphospholidin-2-ones

La réaction de cyclisation des composés **113(a-d)** a été menée dans le THF anhydre en présence de deux équivalents de triéthylamine, et 1.1 équivalent de dichlorure phosphonique de phényle. Après 5 minutes nous avons constaté la formation d'un précipité blanc. L'analyse par CCM a montré la disparition complète du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit très polaire.

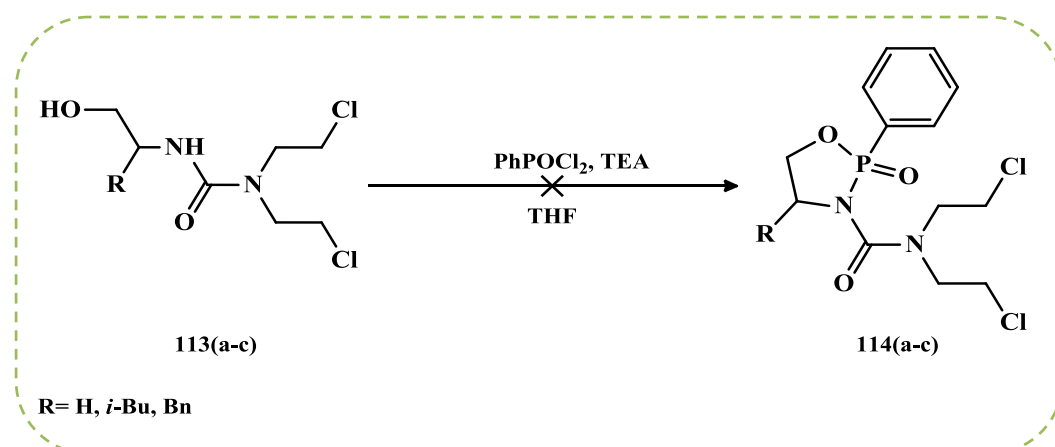


Schéma 60. Essai de cyclisation des composés **113(a-c)** avec le PhPOCl_2

Après filtration et évaporation, la mauvaise solubilité du brut réactionnel dans les solvants organiques a entraîné des difficultés de purification sur colonne de gel de silice, aussi les tentatives de cristallisation n'ont pas abouti à récupérer le produit désiré.

Au cours du présent chapitre, nous avons synthétisé sélectivement des cyclosulfamides via la réaction de Mitsunobu par cyclisation intramoléculaire des β -hydroxysulfamides, ces derniers sont préparés en deux étapes à partir de β -aminoalcools et le carbamate de chlorosulfonyle et de benzyle, l'ICS était le réactif de base permettant la constitution de ces hétérocycles soufrés.

Le groupement éthoxycarbonyle est facilement incorporé par réaction d'acylation sur les différents cyclosulfamides en milieu basique fort. Les nouvelles structures de cyclosulfamides N,N' -disubstitués sont obtenus avec de très bons rendements.

Nous avons réussi ensuite à synthétiser de nouvelles structures de moutardes à l'azote par l'introduction du motif bis-(2-chloroéthyl)amine sur le groupement éthoxy. Nous avons constaté que la réaction d'aminolyse a entraîné le clivage inattendu du groupement Cbz.

Nous avons par ailleurs réussi à relier la moutarde acylée avec de diverses structures d'aminoalcools par des liaisons amides rigides de manière efficace par aminolyse de la fonction ester en milieu basique.

La cyclisation de ces derniers avec le dichlorure phosphonique de phényle n'était pas possible pour des questions de purification et d'analyse.

Chapitre 4

Evaluation Antibactérienne

Bien que la majorité des microorganismes soient très bénéfiques et inoffensifs pour les êtres vivants, certains sont néfastes et restent toujours une cause majeure de mortalité dans le monde en provoquant plusieurs maladies qui peuvent être très graves.

Pour combattre les agents pathogènes, il est important de posséder des moyens efficaces, la découverte des antibiotiques était à l'origine d'une des plus grandes révolutions du monde médical. Un antibiotique est une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui a le pouvoir d'inhiber ou de détruire des bactéries sans perturber le fonctionnement des cellules de l'hôte.

En effet, l'utilisation massive et souvent intempestive des antibiotiques peut développer des mécanismes de résistance par les bactéries pathogènes contre plusieurs familles d'antibiotiques disponibles actuellement.

Pour cela, la synthèse chimique de nouvelles molécules continue à ce jour à produire de nouveaux agents antibactériens qui peuvent contribuer à la lutte contre la crise des antibiotiques. Ci-après, l'évaluation antibactérienne de deux molécules synthétisées vis-à-vis différentes souches bactériennes sera développée.

L'évaluation antibactérienne *in vitro* de deux cyclosulfamides *N,N'*-disubstitués a été réalisée au sein du laboratoire de Biochimie et Microbiologie Appliquées, Département de Biochimie, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar ANNABA.

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

- **Souches bactériennes**

Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont fréquentes en pathologie humaine, elles sont les suivantes:

3 souches de référence :

- *Escherichia coli* (E.c.ATCC 25922).
- *Staphylococcus aureus* (S.a.ATCC 25923).
- *Pseudomonas aeruginosa* (P.a. ATCC 27853).

6 souches cliniques isolées à partir des urines de patients atteints d'infections urinaires

- 2 souches d'*Escherichia coli* (E.c.1, E.c.2).
- 2 souches de *Staphylococcus aureus* (S.a.1, S.a.2).
- 2 souches *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.1, P.a.2).

1.2. Matériel chimique

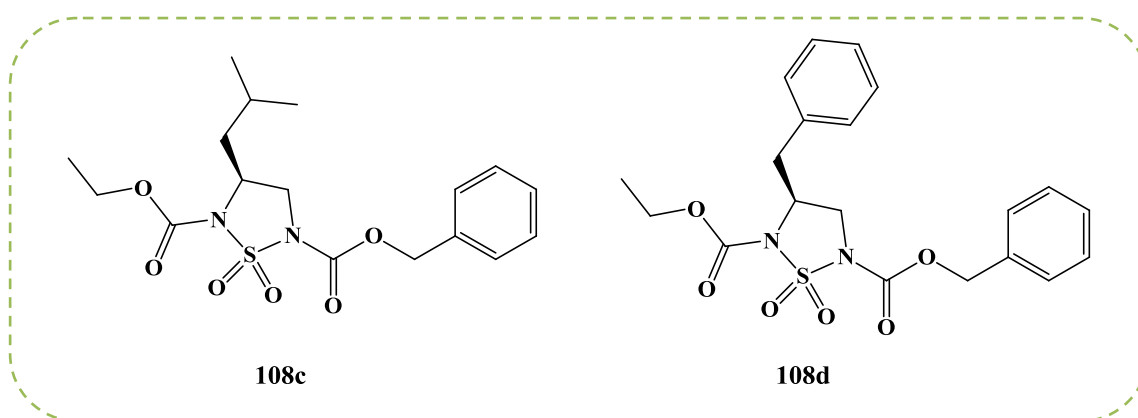


Schéma 61. Structures des deux molécules testées

2. Méthodes

Les méthodes utilisées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne ont été inspirées à partir de celles décrites par les recommandations de l'Institut des Standards Cliniques et des Laboratoires.⁶⁰

Deux techniques ont été utilisées :

- Technique de diffusion des disques sur milieu solide
- Technique des dilutions sur milieu solide.

2.1. Détermination des diamètres de la zone d'inhibition

La sensibilité aux cyclosulfamides a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide (méthode des disques) qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance rapide vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques.

Elle est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration, différentes dilutions des deux molécules à tester ont été préparées dans l'acétone 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 et 0.5 µg/mL.

- **Préparation de l'inoculum**

A partir d'une culture pure de 18 heures sur milieu d'isolement, une suspension bactérienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 %) a été préparée, et son opacité doit être équivalente à une densité optique de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm.

Pour les méthodes de diffusion en milieu solide la suspension bactérienne est diluée au 1/100^{ème}.

- **Ensemencement**

L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage.

-Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbiber.

-Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.

-Ensemencer la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.

-Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

- **Application des disques**

⁶⁰ Wayne, P.A. Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically Approved standard M7-A7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2006.

Les disques sont préparés à partir du papier wattman N° 3, déposés avec une pince sur la gélose Muller Hinton à l'aide d'un distributeur ou d'une pince bactériologique stérile, (une fois appliquée le disque ne doit pas être déplacé). Les concentrations sont déposées successivement en valeurs croissantes. 3 essais sont réalisés pour chaque couple souche/molécule.

- **Incubation**

Incuber les boîtes à l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures.

- **Lecture**

Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique:

- Mesurer avec précision en millimètre le diamètre de la zone d'inhibition (DZI)
- Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est Sensible (S), Intermédiaire (I) ou Résistante (R) à l'antibiotique.

L'activité antibactérienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm. Elle est évaluée généralement comme suit : **Très Forte activité** : diamètre ≥ 20 mm ; **bonne activité** : diamètre entre 16-19 mm ; **moyenne activité** : diamètre entre 11-15 mm ; **faible activité** : diamètre ≤ 10 mm.

2.2. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

La CMI est la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber totalement la croissance bactérienne après 18 à 24 heures de contact à 37°C.

- **Protocole expérimental**

- Mettre une série de 12 tubes stériles pour chaque souche contenant chacun 9 mL de bouillon nutritif.
- Préparer une suspension bactérienne d'une densité optique de 0.08 à 0.01 lue à 625nm.
- Répartir 9mL de ce milieu ensemencé dans les différents tubes.
- Ajouter 1mL de chaque dilution de l'antibiotique dans les différents tubes, le tube numéro « 1 » ne reçoit pas d'antibiotiques et sert de témoin.
- Après 24 h d'incubation à 37°C, la présence de trouble dans le tube témoin valide le test.
- La lecture se fait à l'œil nu et la CMI est la plus faible concentration à laquelle aucune croissance visuelle n'est décelée.

La CMI est indiquée par le tube qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

2.3. Détermination de la Concentration Minimale Bactéricide (CMB)

La concentration minimale bactéricide est la plus faible concentration permettant de détruire ou de tuer 99,99% des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.

Un volume de 0,1 ml de tous les tubes qui ne montrent pas de turbidité est subcultivé sur un milieu de gélose nutritif et incubé à 37° C pendant 18 à 24 h.

3. Résultats et interprétation

Après incubation à 37°C pendant 24h, les cyclosulfamides ont donné des zones d'inhibition autour des disques vis-à-vis de toutes les souches testées d'*E.coli* et de *Ps.aeruginosa* (Gram négatif), tandis que les souches de *S. aureus* (Gram positif) ont montré une résistance.

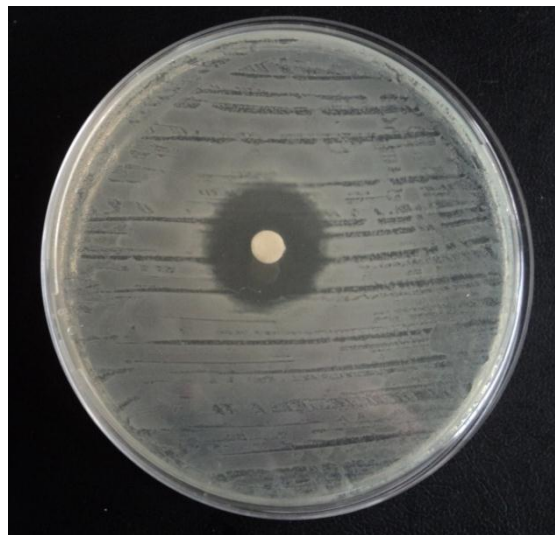


Fig 38. Résultat de l'antibiogramme de **108c** (20 mm, 16 µg/mL) vis-à-vis d'*E.coli* 2

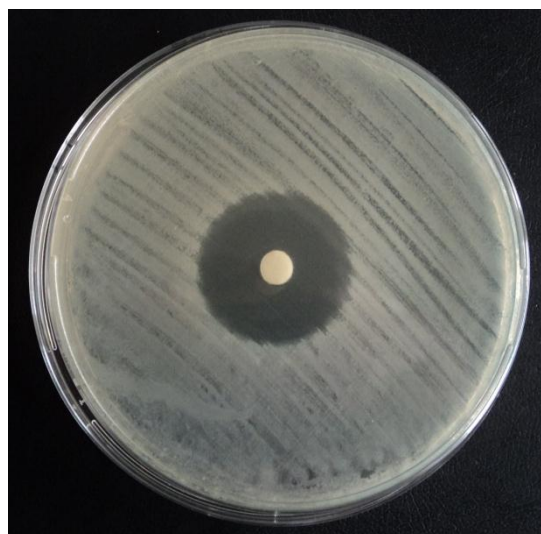


Fig 39. Résultat de l'antibiogramme de **108d** (21 mm, 32 µg/mL) vis-à-vis d'*E.coli* 2

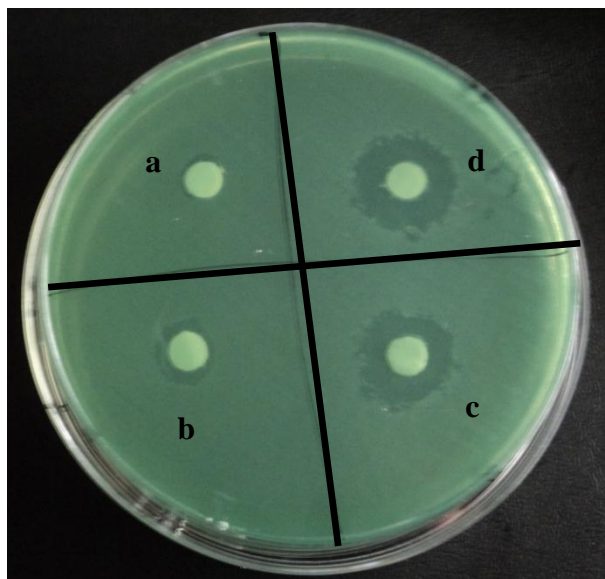


Fig 40. Résultats d'antibiogrammes de **108c** vis-à-vis de P.a 1
a: témoin ; b: 0.5 $\mu\text{g/mL}$; c: 1 $\mu\text{g/mL}$; d: 2 $\mu\text{g/mL}$ (17 mm)

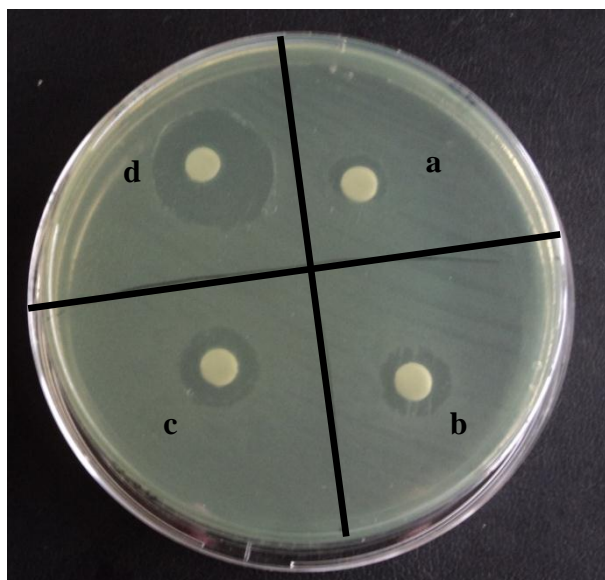


Fig 41. Résultats d'antibiogrammes de **108d** vis-à-vis de P.a 1
a: 4 $\mu\text{g/mL}$; b: 8 $\mu\text{g/mL}$; c: 16 $\mu\text{g/mL}$; d: 32 $\mu\text{g/mL}$ (18mm).

Le tableau 1 et la figure 42 présentent les diamètres des zones d'inhibition des produits de synthèse testés vis-à-vis de différentes bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

Tableau 1. Diamètre des zones d’inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

	E.c. ATCC 25922	E.c.1	E.c.2	S.a. ATCC 25923	S.a.1	S.a.2	P.a. ATCC 27853	P.a.1	P.a.2
108c	18	18	20	R	R	R	16	17	18
108d	22	20	21	R	R	R	15	18	17

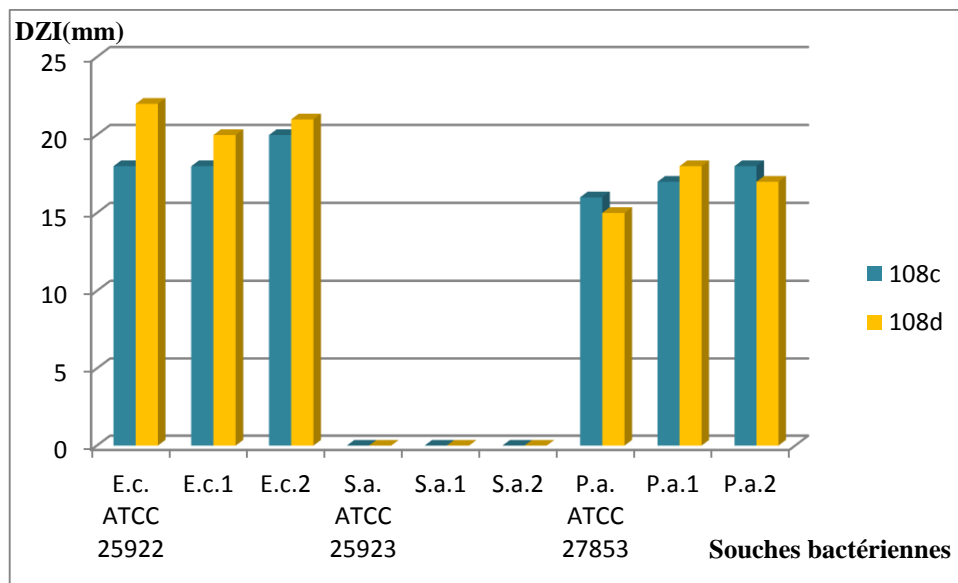


Fig 42. Diamètre des zones d’inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

Les deux molécules montrent une activité antibactérienne vis-à-vis de toutes les souches d’*E.coli* et de *P. aeruginosa* avec des diamètres de zones d’inhibition compris entre 15 et 22 mm. Cependant, les souches de *S. aureus* ont montré une résistance, aucune zone d’inhibition intéressante n’a été enregistrée.

La molécule **108d** montre une très forte activité vis-à-vis de la souche *E. coli* de référence avec un diamètre de zone d’inhibition de 22 mm, et une bonne activité vis-à-vis de *P. aeruginosa* avec un diamètre de 18 mm.

Une bonne activité aussi a été enregistrée vis-à-vis des 6 souches de référence et clinique pour la molécule **108c** avec des diamètres des zones d’inhibition très proches entre 16 et 20 mm.

L'étude de la CMI a été réalisée ensuite par la méthode des dilutions en milieu solide vis-à-vis de différentes souches bactériennes. Les résultats des deux molécules sont représentés dans le tableau 2, et la figure 43.

Tableau 2. Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g/mL}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

	E. c. ATCC 25922	E. c. 1	E. c. 2	S. a. ATCC 25923	S. a. 1	S. a. 2	P. a. ATCC 27853	P. a. 1	P. a. 2
108c	32	64	16	R	R	R	128	128	128
108d	8	32	32	R	R	R	128	64	128

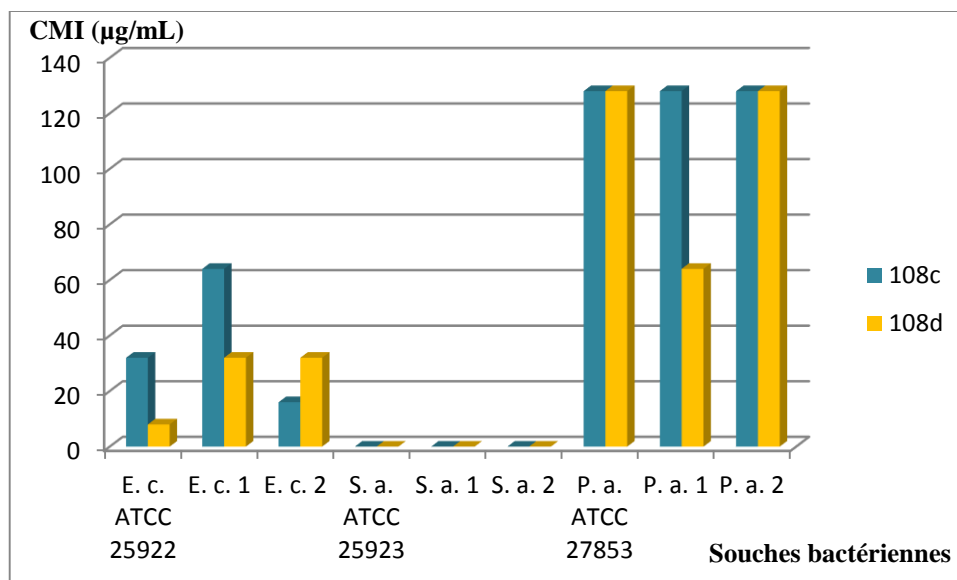


Fig 43. Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g/mL}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

Les résultats montrent que les deux molécules possèdent des CMI variant entre 8 et 218 $\mu\text{g/mL}$ vis-à-vis des souches d'*E. coli* et de *P. aeruginosa*. Aucune CMI n'a été enregistrée vis-à-vis de toutes les souches de *S. aureus*.

La plus basse CMI notée par la molécule **108d** est de l'ordre de 8 $\mu\text{g/mL}$ vis-à-vis d'*E. coli* de référence. Les autres souches ont été aussi sensibles à cette molécule à des CMI de 32, 64 et 128 $\mu\text{g/mL}$.

La molécule **108c** a montrée une activité à des CMI variées de 16, 32 et 64 $\mu\text{g/mL}$ vis-à-vis des souches d'*E. coli*. Cependant, des CMI égales à 128 $\mu\text{g/mL}$ vis-à-vis de toutes les souches de *P. aeruginosa* ont été enregistrées.

Pour la CMB, après incubation le dénombrement des bactéries avant et après incubation en présence des molécules testées a donné un nombre de colonies supérieur à 100 UFC/ml dans toutes les boîtes et qui correspond à un nombre supérieur à 0.01% du nombre initial des bactéries, ce qui signifie que ces molécules ont une action bactériostatique, non pas bactéricide.

Ce chapitre a porté sur l'évaluation de l'activité antibactérienne de deux dérivés de cyclosulfamides N,N'-disubstitués.

L'activité antibactérienne a été évaluée in vitro vis-à-vis de différentes souches à Gram positif et à Gram négatif. Ces bactéries sont connues pour être à l'origine de plusieurs maladies infectieuses urinaires.

*La meilleure activité a été enregistrée par la molécule **108d** vis-à-vis des bactéries à Gram négatif où la plus faible concentration d'inhibition est de 8 µg/mL et le plus grand diamètre de la zone d'inhibition exhibée est de 22 mm vis-à-vis d'E. coli de référence.*

*Le pouvoir antibactérien de la molécule **108c** est relativement bon, avec des zones d'inhibition variant entre 16 et 20 mm obtenus à des concentrations faibles.*

*La molécule **108c** possède un groupement benzyle en position C-4 tandis que la molécule **108c** possède une chaîne linéaire iso-propyle. Ceci nous permet de dire que la présence d'un cycle aromatique à cette position permet d'améliorer l'activité antibactérienne particulièrement vis-à-vis des bactéries à Gram négatif.*

Les cyclosulfamides N,N'-disubstitués ont une activité bactériostatique.

Chapitre 5

Partie Expérimentale

1. Conditions générales de purification et d'analyse

• Réactifs et solvants

Les réactifs de départ sont commerciaux et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

Les solvants utilisés ont été distillés en présence d'agents desséchants.

• Chromatographie sur couche mince CCM

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice *Merck* 60 F₂₅₄ (Art. 5554).

La révélation des plaques CCM s'est faite par différentes méthodes :

- ❖ Lampe UV (254 nm)
- ❖ Ninhydrine dans l'éthanol
- ❖ Acide phosphomolybdique.

L'immersion des plaques, suivie d'un chauffage provoque l'apparition de taches.

• Purifications

Les purifications ont été réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice *Merck* 60H (Art. 9285). Les éluants utilisés sont des gradients associant le CH₂Cl₂, l'éther de pétrole, et le MeOH suivant la nature des composés.

• Spectrométrie de RMN

Les spectres RMN sont enregistrés à température ambiante sur un spectromètre JEOL EX-400 (400 MHz ¹H, 100 MHz ¹³C) au centre de phytopharmacie de l'université de Perpignan Via Domitia, ou sur Bruker (250 MHz ¹H, 62MHz ¹³C) à l'unité de recherche de l'université Constantine 1.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au TMS pris comme référence. Les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hertz.

La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (sl) singulet large, (d) doublet, (dd) doublet dédoublé, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

• Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été réalisés par LC/MS sur un appareil Fisher Scientific device, par la méthode d'ionisation (ESI) en utilisant l'acétonitrile.

- **Spectrométrie IR**

Les spectres infrarouges sont enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer IRTF (Infra Rouge à Transformée de Fourier). Les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression. Les nombres d'ondes sont donnés en cm^{-1} .

- **Point de fusion**

Les points de fusion des produits solides ont été déterminés en capillaire sur un appareil électrothermal.

2. Méthodes de synthèse

2.1. Synthèse de β -aminoalcools

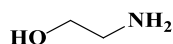
Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un barreau aimanté, sont placés 1 équivalent d'acide aminé, et 2.4 équivalents de NaBH_4 dans 80 mL de THF anhydre, à 0°C est ajouté goutte à goutte 1 équivalent d'iode I_2 dissout dans le même solvant.

Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 18h.

Un volume de méthanol est ajouté au mélange refroidi à 0°C jusqu'à la solution devienne claire. Après 30 min, le solvant est évaporé et la pâte blanche obtenue est dissoute dans une solution de KOH (20%), le mélange est agité pendant 4 heures.

La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (3×100 mL), les phases organiques sont rassemblées, ensuite un séchage sur sulfate de sodium anhydre suivi de l'évaporation du solvant sous pression réduite permet de récupérer l'aminoalcool sous forme d'huile ou cristallisé dans l'éther diéthylique pour donner un solide blanc avec des rendements élevés.

2-Aminoéthanol (105a)



$\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}$

$M = 61.08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: huile

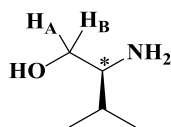
$R_f = 0.40$ (AcOEt/MeOH: 9/1)

Rdt = 92%

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 3.25 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.65 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 43.6 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 62.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ppm.

(S)-2-Amino-3-méthylbutan-1-ol (105b)



$C_5H_{13}NO$

$M = 103.16 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: huile

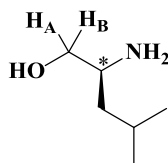
$R_f = 0.43$ (AcOEt/MeOH: 9/1)

Rdt = 85%

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (2d, $J = 8.5$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.86 (m, 1H, CH), 3.20 (m, 1H, *CH), 3.36-3.62 (2dd, H_A - H_B , $J_{AX} = 7.5$ Hz, $J_{BX} = 5.2$ Hz, $J_{gem} = 12.6$ Hz, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, $CDCl_3$) δ 21.1 (CH_3), 21.3 (CH_3), 24.8 (CH), 50.2 (*CH), 63.4 (CH_2) ppm.

(S)-2-Amino-4-méthylpentan-1-ol (105c)



$C_6H_{15}NO$

$M = 117.19 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: huile

$R_f = 0.47$ (AcOEt/MeOH: 9/1)

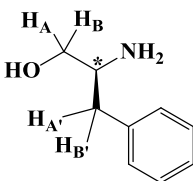
Rdt = 90%

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (2d, $J = 8.2$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.25 (m, 2H, CH_2) 1.69 (m, 1H, CH), 3.00 (m, 1H, *CH), 3.30-3.62 (2dd, H_A - H_B , $J_{AX} = 7.2$ Hz, $J_{BX} = 4.5$ Hz, $J_{gem} = 11.7$ Hz, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 22.2 (CH_3), 22.9 (CH_3), 24.7 (CH), 41.2 (CH_2), 55.0 (*CH), 65.2 (CH_2 -OH) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z: 118.1, $[M+H]^+$).

(S)-2-Amino-3-phénylpropan-1-ol (105d)



$C_9H_{13}NO$

$M = 151.21 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 91^\circ\text{C}$

$R_f = 0.46$ (AcOEt/MeOH: 9/1)

Rdt = 95%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.54-2.78 (2dd, $\text{H}_{\text{A}'\text{X}}$ - $\text{H}_{\text{B}'\text{X}}$, $J_{\text{A}'\text{X}} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{B}'\text{X}} = 5.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 13.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.12 (m, 1H, *CH), 3.38-3.64 (2dd, H_{A} - H_{B} , $J_{\text{AX}} = 7.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 3.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 10.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$) 7.25 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 38.3 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 57.3 (*CH), 63.9 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 127.0, 128.5, 129.2 (CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z: 152.1, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2. Synthèse de β -hydroxysulfamides

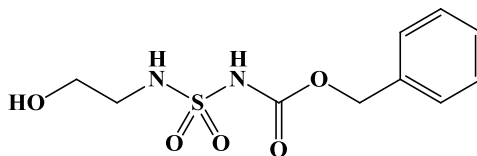
2.2.1. Carbamoylation

Dans un ballon de 50 mL, on dissout 1 équivalent d'isocyanate de chlorosulfonyle (**ICS**) dans le dichlorométhane anhydre, puis on additionne à 0°C goutte à goutte une quantité équimolaire d'alcool benzylique (**BnOH**) dissoute dans le même solvant. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi-heure à température ambiante.

2.2.2. Sulfamoylation

Dans un ballon de 100 mL, un équivalent d'aminoalcool est solubilisé dans le CH_2Cl_2 anhydre, ensuite la solution de carbamate de chlorosulfonyle préparée préalablement et 1.1 équivalent de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte simultanément. La réaction est complète au bout de 2 heures et le produit résultant est révélé par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage.

Le mélange réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, lavé avec une solution HCl (0,1N) jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée à sec. Le brut réactionnel est cristallisé dans l'éther diéthylique donnant le sulfamide directement sous forme de poudre blanche ou purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 à 90/10 ; v/v).

Benzyl N-(2-hydroxyéthyl)sulfamoylcarbamate (106a) $C_{10}H_{14}N_2O_5S$ $M = 274.29 \text{ g.mol}^{-1}$

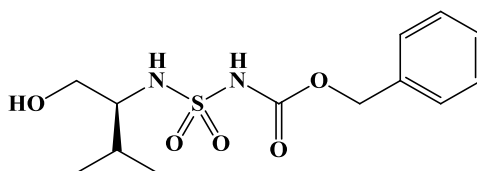
Aspect: poudre blanche

 $F = 141^\circ\text{C}$ $R_f = 0.36$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$)

Rdt = 88%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.44 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5.14 (s, 2H, O- CH_2), 5.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 7.38 (m, 5H, CH_{Ar}), 8.17 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 43.3 (CH_2), 58.3 (CH_2), 67.2 (CH_2), 128.6, 128.8, 129.0 (CH_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 152.1 (C=O) ppm.

(S)-Benzyl N-(1-hydroxy-3-méthylbutan-2-yl)sulfamoylcarbamate (106b) $C_{14}H_{22}N_2O_5S$ $M = 316.37 \text{ g.mol}^{-1}$ $F = 135^\circ\text{C}$

Aspect: poudre blanche

 $R_f = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$)

Rdt = 78%

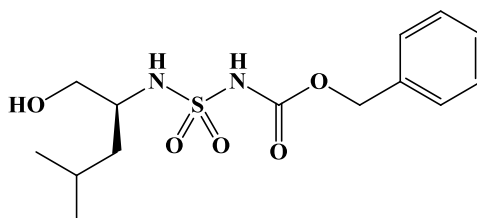
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.90 (2d, $J = 8.4$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.83 (m, 1H, CH), 3.23 (m, 1H, *CH), 3.52-3.62 (2dd, $H_A\text{-}H_B$, $J_{\text{AX}} = 6.5$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.0$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5.16 (s, 2H, O- CH_2), 5.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{NH}\text{-*CH}$) 7.34 (s, 5H, CH_{Ar}), 8.01 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 17.4 (CH_3), 18.0 (CH_3), 24.2 (CH), 55.0 ($^*\text{CH}$), 64.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 68.6 (O-CH_2), 128.6, 128.7, 129.4 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 151.9 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z : 339.05, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

IR (KBr, ν) 1160 et 1330 (SO_2), 1717 (C=O), 3277 (2NH), 3523 (OH) cm^{-1} .

(S)-Benzyl N-(1-hydroxy-4-méthylpentan-2-yl)sulfamoylcarbamate (106c)



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

$M = 330.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 121^\circ\text{C}$

$R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$)

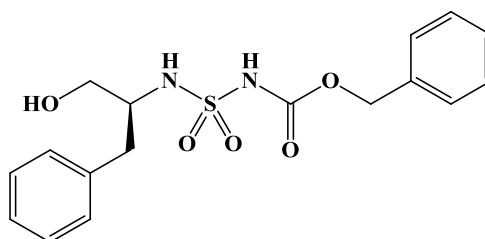
Rdt = 82%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (2d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 6H, 2CH_3), 1.24-1.37 (2m, 2H, CH_2), 1.67 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 3.41-3.63 (2dd, $\text{H}_\text{A}\text{-H}_\text{B}$, $J_{\text{AX}} = 5.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 3.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 11.3 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.48 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 5.15 (s, 2H, O-CH_2), 5.48 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{NH-}^*\text{CH}$), 7.35 (s, 5H, CH_{Ar}), 8.06 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 22.0 (CH_3), 22.8 (CH_3), 24.3 (CH), 40.9 (CH_2), 55.0 ($^*\text{CH}$), 64.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 68.6 (O-CH_2), 128.7, 128.8, 128.9 (CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 151.8 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z : 353.17, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 25% (m/z : 682.75, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$), 11% (m/z : 991.67, $[\text{3M}+\text{H}]^+$).

(S)-Benzyl N-(1-hydroxy-3-phénylpropan-2-yl)sulfamoylcarbamate (106d)



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

$M = 364.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : poudre blanche

F = 116°C

R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1)

Rdt = 90%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.83 (m, 2H, CH₂-Ar), 3.44-3.59 (2dd, H_A-H_B, J_{AX} = 5.4 Hz, J_{BX} = 4.0 Hz, J_{gem} = 11.3 Hz, 2H, CH₂-OH), 3.70 (m, 1H, *CH), 5.08 (s, 2H, O-CH₂), 5.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH-*CH) 7.25 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.99 (s, 1H, NH) ppm.

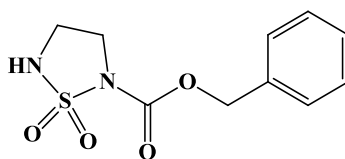
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 37.9 (CH₂-Ar), 57.6 (*CH), 63.2 (CH₂-OH), 68.6 (CH₂-O), 126.9, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9 (CH_{Ar}), 129.4, 136.8 (C_{Ar}), 151.6 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z: 387.02 [M+Na]⁺).

2.3. Synthèse de cyclosulfamides

A une solution de 1 équivalent d'hydroxysulfamide et 1.5 équivalent de la triphénylphosphine dans du THF anhydre, est ajouté 1.5 équivalent du diisopropyle azodicarboxylate goutte à goutte sous atmosphère d'azote pendant 10 minutes à 0°C. Après 3 heures d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé, le brut réactionnel est cristallisé dans l'éther diéthylique pour séparer l'oxyde de triphénylphosphine formé, et le filtrat est concentré sous vide. L'huile résiduelle obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluee par éther de pétrole/dichlorométhane (50/50 à 0/100 ; v/v).

N-Benzyloxycarbonyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde (107a)



C₁₀H₁₂N₂O₄S

M = 256.05 g.mol⁻¹

Aspect: huile

R_f = 0.56 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1)

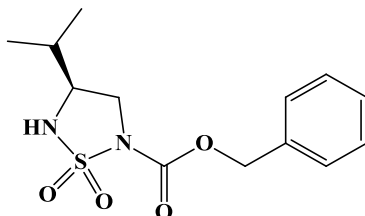
Rdt = 59%

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 3.25 (m, 2H, CH₂-NH), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂-N), 5.13 (s, 2H, O-CH₂), 5.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H, NH), 7.34 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 44.9 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 49.3 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 67.8 (O-CH_2), 127.9, 128.1, 128.9 (CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 150.1 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z : 279.15, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(S)-2-Benzyloxycarbonyl-4-isopropyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde (107b)



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

$M = 298.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: huile

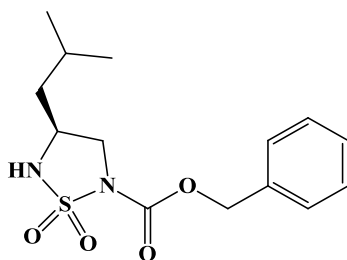
$R_f = 0.59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$)

Rdt = 60%

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (2d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 6H, 2 CH_3), 1.90 (m, 1H, CH), 3.55-3.72 (2dd, $\text{H}_\text{A}\text{-H}_\text{B}$, $J_{\text{AX}} = 5.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 4.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 10.7 \text{ Hz}$, CH_2), 3.90 (m, 1H, *CH), 5.01 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H, NH), 5.20 (s, 2H, O- CH_2), 7.35 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 17.2 (CH_3), 18.1 (CH_3), 24.1 (CH), 50.9 (CH_2), 57.9 (*CH), 69.6 (O- CH_2), 128.1, 128.5, 128.8 (CH_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 150.8 (C=O) ppm.

(S)-2-Benzyloxycarbonyl-4-isobutyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde (107c)



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

$M = 312.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: huile

$R_f = 0.60$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$)

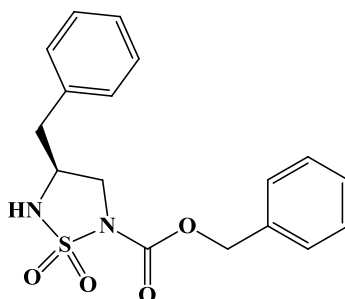
Rdt= 62%

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2CH₃), 1.30 (m, 2H, CH₂), 1.45 (m, 1H, CH), 3.50 (t, *J* = 9.6 Hz, H_A, CH₂-N), 3.84 (m, 1H, *CH), 4.05 (dd, *J*_{BX} = 5.8 Hz, *J*_{gem} = 9.6 Hz, H_B, CH₂-N), 4.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.31 (s, 2H, O-CH₂), 7.35 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 22.4 (CH₃), 22.6 (CH₃), 25.1 (CH), 41.3 (CH₂), 50.7 (CH₂), 54.0 (*CH), 69.0 (O-CH₂), 128.1, 128.6, 128.7 (CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 150.6 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z: 335.06, [M+Na]⁺), 33% (m/z: 350.91, [M+K]⁺).

(S)-2-Benzoyloxycarbonyl-4-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxyde (107d)



C₁₇H₁₈N₂O₄S

M= 346.10 g.mol⁻¹

Aspect: poudre blanche

R_f = 0.57 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1)

Rdt= 68%

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 2.90-3.10 (2dd, H_{A'}-H_{B'}, *J*_{A'X} = 6.9 Hz, *J*_{B'X} = 6.6 Hz, *J*_{gem} = 13.8 Hz, 2H, CH₂-Ar), 3.65 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, CH_A-N), 4.00 (m, 2H, CH_B-N et *CH), 4.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 5.31 (s, 2H, O-CH₂), 7.35 (m, 10H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 38.1 (CH₂-Ar), 52.3 (*CH), 52.7 (CH₂-N), 69.0 (O-CH₂), 127.7, 128.0, 128.6, 128.7, 129.2 (CH_{Ar}), 134.7, 134.9 (C_{Ar}), 150.6 (C=O) ppm.

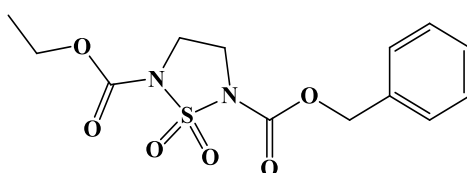
MS (ESI) 100% (m/z: 369.13, [M+Na]⁺), 48% (m/z: 384.99, [M+K]⁺), 20% (m/z: 714.59, [2M+Na]⁺).

IR (KBr, ν) 1180 et 1345 (SO₂), 1708 (C=O), 3210 (NH) cm⁻¹.

2.4. Acylation de cyclosulfamides

Dans un bicol de 50 mL, on dissout 1 équivalent de cyclosulfamide dans du THF anhydre, auquel on ajoute 1.1 équivalent de *n*-BuLi (2.5M dans l'hexane) et 1.1 équivalent de ClCO₂Et à 0°C. Une fois l'ajout terminé, la réaction se poursuit à température ambiante pendant 4 heures. Après évaporation à sec, le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice éluée par le dichlorométhane.

2-benzyl 5-éthyl-1,2,5-thiadiazolidine-2,5-dicarboxylate 1,1-dioxyde (108a)



C₁₃H₁₆N₂O₆S

M = 328.34 g.mol⁻¹

Aspect: poudre blanche

F = 96°C

R_f = 0.85 (CH₂Cl₂)

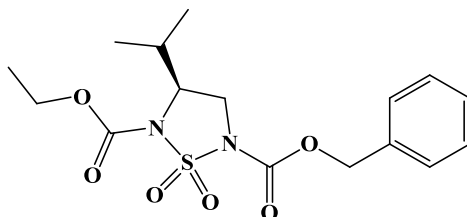
Rdt = 92%

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.95 (s, 4H, 2CH₂), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 5.35 (s, 2H, O-CH₂), 7.34 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 14.5 (CH₃), 47.9 (2CH₂), 61.7 (CH₂), 67.6 (O-CH₂), 128.7, 128.8, 129.8 (CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 150.3 (C=O), 150.8 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z: 351.08, [M+Na]⁺).

(S)-5-benzyl 2-éthyl 3-isopropyl-1,2,5-thiadiazolidine-2,5-dicarboxylate 1,1-dioxyde (108b)



C₁₆H₂₂N₂O₆S

M= 370.42 g.mol⁻¹

Aspect: huile transparente

R_f = 0.83 (CH₂Cl₂)

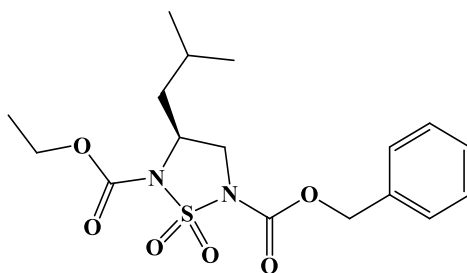
Rdt= 90%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (2d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH₃), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.24 (m, 1H, CH), 3.83-3.86 (2dd, H_A-H_B, J_{AX} = 6.9 Hz, J_{BX} = 2.0 Hz, J_{gem} = 10.7 Hz, CH₂-N), 4.12 (m, 1H, *CH), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 5.32 (s, 2H, O-CH₂), 7.36 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 16.7 (CH₃), 18.3 (CH₃), 23.4 (CH), 43.0 (CH₂-N), 58.2 (*CH), 64.4 (CH₂-CH₃), 69.5 (O-CH₂), 127.9, 128.6, 128.7 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 150.3 (C=O), 150.4 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z: 393.09, [M+Na]⁺), 24% (m/z: 762.68, [2M+Na]⁺).

(S)-5-benzyl 2-éthyl 3-isobutyl-1,2,5-thiadiazolidine-2,5-dicarboxylate 1,1-dioxyde (108c)



C₁₇H₂₄N₂O₆S

M= 384.45 g.mol⁻¹

Aspect: huile transparente

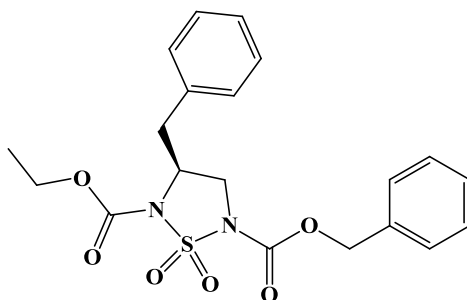
R_f = 0.84 (CH₂Cl₂)

Rdt = 91%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (2d, J = 2.9 Hz, 6H, 2CH₃), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.38 (m, 2H, CH₂), 1.61 (m, 1H, CH), 3.50-3.57 (2dd, H_A-H_B, J_{AX} = 3.3 Hz, J_{BX} = 4.3 Hz, J_{gem} = 11.3 Hz, CH₂), 3.62 (m, 1H, *CH), 3.81 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 5.32 (s, 2H, O-CH₂), 7.37 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.6 (CH₃), 24.2 (CH), 41.2 (CH₂), 43.4 (CH₂-N), 53.4 (*CH), 64.5 (CH₂), 69.0 (O-CH₂), 128.5, 128.7, 128.8 (CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 150.0 (C=O), 150.1 (C=O).

(S)-5-benzyl 2-éthyl 3-benzyl-1,2,5-thiadiazolidine-2,5-dicarboxylate 1,1-dioxyde (108d)



C₂₀H₂₂N₂O₆S

M = 418.46 g.mol⁻¹

Aspect: poudre blanche

F = 134°C

R_f = 0.79 (CH₂Cl₂)

Rdt = 95%

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.92-3.33 (2dd, H_A-H_B, J_{AX} = 10.0 Hz, J_{BX} = 4.6 Hz, J_{gem} = 13.2 Hz, CH₂-Ar), 3.75 (dd, H_A, J_{AX} = 6.3 Hz, J_{gem} = 10.7 Hz, CH₂), 3.91 (d, H_B, J = 10.7 Hz, CH₂), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-CH₂), 4.40 (m, 1H, *CH), 5.40 (s, 2H, O-CH₂), 7.35 (m, 10H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 38.1 (CH₂-Ar), 44.9 (CH₂-N), 54.9 (*CH), 64.5 (CH₂), 69.6 (O-CH₂), 127.5, 128.0, 128.7, 129.0, 129.5 (CH_{Ar}), 134.4, 135.3 (C_{Ar}), 149.4(C=O), 150.1 (C=O) ppm.

MS (ESI) 100% (m/z: 441.08, [M+Na]⁺), 19% (m/z: 858.58, [2M+Na]⁺).

IR (KBr, ν) 1180 et 1365 (SO₂), 1737 (C=O), 1751 (C=O) cm⁻¹.

2.5. Aminolyse des cyclosulfamides N,N' -disubstitués par la bis(2-chloroéthyl)amine

Méthode A : Aminolyse avec t -BuOK dans l'éthanol

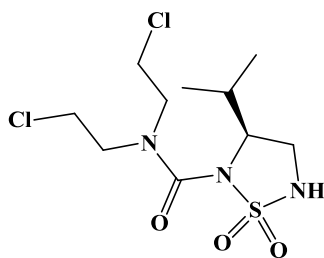
Dans un ballon équipé d'un système de distillation, sont placés 1 équivalent de cyclosulfamide N, N' -disubstitué, 1 équivalent du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine, et 2 équivalent de t -BuOK dans 10 mL d'éthanol, le mélange réactionnel est chauffé à 135°C sous agitation magnétique.

Méthode B : Aminolyse avec K_2CO_3 sans solvant

Dans un ballon équipé d'un système de distillation, sont placés 1 équivalent de cyclosulfamide N, N' -disubstitué, 1 équivalent du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine, et 2 équivalents de K_2CO_3 , le mélange réactionnel est chauffé à 135°C sous agitation magnétique.

Lors de la distillation complète d'éthanol dans les deux cas, l'analyse par CCM montre la disparition totale du produit de départ et l'apparition de deux nouveaux produits. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, la base est filtrée puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel silice avec le dichlorométhane.

(*S*)- N,N -bis(2-chloroéthyl)-3-isopropyl-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde (110b)



$C_{10}H_{19}Cl_2N_3O_3S$

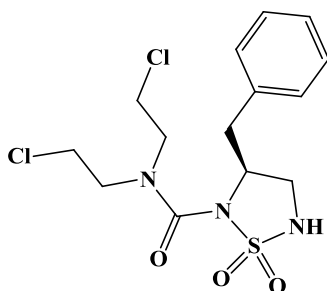
$M = 332.25 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: huile transparente

$R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2)

Rdt = 69 %

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2 CH_3), 2.24 (m, 1H, CH), 3.86 (m, 2H, CH_2), 4.12 (m, 1H, *CH), 4.26-4.40 (m, 8H, 4 CH_2) ppm.

(S)-3-benzyl-N, N-bis(2-chloroéthyl)-1,2,5-thiadiazolidine-2-carboxamide 1,1-dioxyde (110d)

$C_{14}H_{19}Cl_2N_3O_3S$

$M = 380.29 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: huile transparente

$R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2)

Rdt = 71%

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.87 -2.99 (2dd, système ABX, H_A-H_B , $J_{AX} = 6.5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 7.6 \text{ Hz}$, $J_{gem} = 13.9 \text{ Hz}$, CH_2), 3.29 (m, 1H, *CH), 3.35-3.70 (m, 6H, 3 CH_2), 4.02-4.28 (m, 2H, \underline{CH}_2-NH), 4.36 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2-Cl), 7.29 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 39.8 (CH_2), 42.2 (CH_2), 45.8 (CH_2), 46.3 (CH), 49.5 (CH_2), 59.0 (CH_2), 62.2 (CH_2), 127.3, 129.0, 129.1 (CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 158.6 (C=O) ppm.

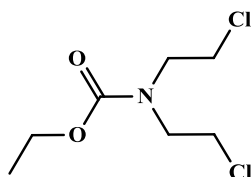
IR (KBr, ν) 767 (2C-Cl), 1171 et 1310 (SO_2), 1727 (C=O), 3262 (NH) cm^{-1} .

2.6. Acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine

A une solution aqueuse du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine, est ajouté 2 équivalents de K_2CO_3 et 1 équivalent de $ClCO_2Et$ à $0^\circ C$. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3h.

Le produit est ensuite extrait avec l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée.

Ethyl bis(2-chloroéthyl)carbamate (112)



$C_7H_{13}Cl_2NO_2$

$M = 214.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: huile transparente

$R_f = 0.86$ (CH_2Cl_2)

Rdt= 98%

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.62 (m, 8H, 4 CH_2), 4.1 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6 (CH_3), 41.9 (CH_2-Cl), 42.1 (CH_2-Cl), 50.7 (CH_2-N), 51.1 (CH_2-N), 61.9 (O- CH_2), 155.9 (C=O) ppm.

2.7. Aminolyse d'éthyl bis(2-chloroéthyl)carbamate par différents aminoalcools

Méthode A : Aminolyse avec K_2CO_3 dans l'acétonitrile

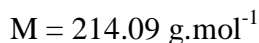
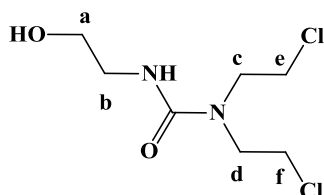
Dans un bicol de 50 mL surmonté d'un réfrigérant et plongé dans un bain d'huile, on introduit 1 équivalent d'éthyl bis(2-chloroéthyl)carbamate dans l'acétonitrile, et on ajoute 1 équivalent d' aminoalcool et 1.1 éq de carbonate de potassium, le mélange réactionnel est porté à reflux. L'évolution de la réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit. Après 10 heures de reflux, le K_2CO_3 est filtré, le solvant est évaporé, et le produit est récupéré après purification sur colonne de gel de silice (gradient d'éluant $CH_2Cl_2/MeOH$ de 100/0 à 97/03 ; v/v).

Méthode B : Aminolyse avec K_2CO_3 sans solvant

Dans un ballon équipé d'un système de distillation, sont placés 1 équivalent d'éthyl bis(2-chloroéthyl)carbamate, 1 équivalent d'aminoalcool, et 1.5 équivalent de K_2CO_3 , le mélange réactionnel est chauffé à $135^\circ C$ sous agitation magnétique.

Lors de la distillation complète d'éthanol issu de la réaction, l'analyse par CCM montre la disparition des produits de départ et l'apparition d'un nouveau produit. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, la base est filtrée puis le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel silice (gradient d'éluant $CH_2Cl_2/MeOH$ de 100/0 à 97/03 ; v/v).

1,1-bis(2-chloroéthyl)-3-(2-hydroxyéthyl)urée (113a)



Aspect: huile transparente

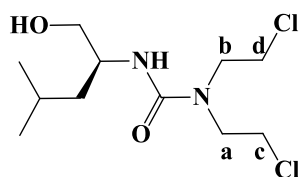
$R_f = 0.20$ ($CH_2Cl_2/MeOH$: 9/1)

Rdt = 68%

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.25 (sl, 1H, OH), 2.76 (t, $J = 4.9$ Hz, $2H_c$, N- CH_2), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, $2H_d$, N- CH_2), 3.36 (t, $J = 6.0$ Hz, $2H_f$, CH_2-Cl), 3.59 (t, $J = 7.8$ Hz, $2H_b$, $\underline{CH_2}$ -NH), 3.63 (t, $J = 4.9$ Hz, $2H_e$, CH_2-Cl), 4.32 (t, $J = 8.4$ Hz, $2H_a$, $\underline{CH_2}$ -OH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 44.2 (CH_2-Cl), 44.9 (CH_2-Cl), 46.7 (CH_2-N), 51.0 (CH_2-N), 61.0 (CH_2-NH), 61.9 (CH_2-OH), 159.2 (C=O) ppm.

(S)-1,1-bis(2-chloroéthyl)-3-(1-hydroxy-4-méthylpentan-2-yl)urée (113b)



$M = 285.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: huile transparente

$R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1)

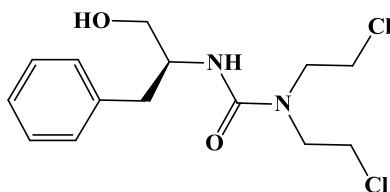
Rdt = 75%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, 2CH_3), 1.22-1.32 (2m, 2H, CH_2), 1.62 (m, 1H, CH), 1.61 (m, 1H, CH), 2.71 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 2.78 (m, 2H_a , N-CH_2), 2.91-2.25 (2m, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.39 (m, 2H_b , N-CH_2), 3.61 (t, 2H_c , $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 4.34 (t, 2H_d , $J=8.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Cl}$) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 22.6 (CH_3), 23.1 (CH_3), 25.0 (CH), 40.9 (CH_2), 44.1 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 44.7 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 45.1 ($^*\text{CH}$), 57.0 (N-CH_2), 62.0 (N-CH_2), 63.2 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 159.1 (C=O) ppm.

IR (KBr, ν) 786 (2C-Cl), 1737 (C=O), 3275 (NH), 3403 (OH) cm^{-1} .

(S)-1,1-bis(2-chloroéthyl)-3-(1-hydroxy-3-phénylpropan-2-yl)urée (113c)



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

$M = 319.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: huile transparente

$R_f = 0.21$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1)

Rdt = 70%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.55-2.65 (2dd, système ABX, $H_A\text{-}H_B$, $J_{AX} = 6.0$ Hz, $J_{BX} = 7.5$ Hz, $J_{gem} = 12.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{-N}$), 3.29 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3.75 (m, 2H, CH_2), 4.22 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 7.21 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 38.1 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 44.3 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 44.4 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 40.8 ($^*\text{CH}$), 60.2 (N-CH_2), 61.9 (N-CH_2), 62.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 126.5, 128.6, 129.1 (CH_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 159.0 (C=O) ppm.

CONCLUSION
&
PERSPECTIVES

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre de la recherche de nouvelles structures de moutardes à l'azote à motifs hétérocycliques de type cyclosulfamide et oxazaphospholidin-2-one.

Dans le premier chapitre, nous nous sommes focalisés sur les antitumoraux utilisés en chimiothérapie, plus spécifiquement sur la classe de moutardes à l'azote et leur mécanisme d'action dans l'organisme, ainsi sur quelques analogues contenant des composés à intérêt pharmacologique.

Dans le deuxième chapitre, nous avons évoqué un nombre important de méthodes de synthèses de cyclosulfamides reportées dans la littérature, ainsi quelques propriétés thérapeutiques, et chimiques intéressantes. En revanche, nous avons constaté un nombre restreint d'étude sur les oxazaphospholidin-2-ones.

Au cours de notre travail présenté au troisième chapitre, nous avons pu synthétiser des cyclosulfamides dérivés d'acides aminés avec des moyens rendements en quatre étapes, réduction, carbamoylation-sulfamoylation, et cyclisation intramoléculaire sous les conditions de la réaction de Mitsunobu. Les hétérocycles ont réagi de manière efficace avec le chloroformiate d'éthyle en milieu basique donnant des cyclosulfamides *N,N'*-disubstitués avec des bons rendements. Ces derniers sont engagés dans une réaction d'aminolyse du groupement éthoxy par la bis (2-chloroéthyl)amine qui s'est avérée très significative, où nous avons réussi à greffer le motif moutarde à l'azote désiré, et simultanément le groupement Cbz a été clivé de manière fortuite sous des conditions basiques donnant un site nucléophile. Parallèlement, nous avons souhaité synthétiser des moutardes à l'azote à motif oxazaphospholidin-2-ones, malheureusement nous avons pu seulement préparer de nouvelles moutardes à l'azote porteuses d'aminoalcools par acylation de la bis(2-chloroéthyl)amine par le chloroformiate d'éthyle en première étape, suivie d'aminolyse du groupement éthoxy par différents dérivés d'aminoalcools en milieu basique.

Une évaluation de l'activité antibactérienne de deux cyclosulfamides différemment substitués a été effectuée afin de montrer l'intérêt de les synthétiser. Les résultats obtenus sont très prometteurs en chimie thérapeutique.

Les structures des composés synthétisés sont confirmées par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C , SM et IR.

En perspectives, les recherches inachevées dans ce travail seront poursuivies.

- La déprotection du groupement **Cbz** dans les composés de moutardes à l'azote à motif cyclosulfamides a créé un site nucléophile susceptible de réagir avec une variété de substrats.
- L'étude de synthèse d'oxazaphospholidin-2-ones de manière plus exhaustive serait très intéressante.
- L'évaluation antibactérienne *in vitro* apparaît pertinente, et elle doit être complétée par une évaluation *in vivo*.
- Effectuer les tests anticancéreux afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques des dérivés de moutardes à l'azote à motif cyclosulfamides, nécessaires à l'obtention de nouveaux agents alkylants valorisables.
- synthétiser d'autres analogues structuraux de moutardes à l'azote.

PARTIE 2

Protection N-Boc d'Amines Assistée par Ultrasons

LISTE DES SCHEMAS

N° Schéma	Titre	Page
01	Oxydation directe de la 3-méthylaniline	123
02	Protection de la fonction amine et oxydation du groupement méthyle	123
03	Chloration de l'acide 3-hydroxybenzoïque	124
04	Protection de la fonction acide sous forme ester	124
05	Chloration de la fonction alcool et régénération de la fonction acide	124
06	Acétylation du <i>p</i> -anisidine en présence de zéolithe sous micro-ondes	126
07	Acétylation du diisopropylamine avec l'acétate d'isopropyle	127
08	Sulfonylation d'amine primaire en milieu basique aqueux	128
09	Sulfonylation de la morpholine dans l'eau	129
10	Structures chimiques contenant le motif carbamate à activité biologique	130
11	Protection <i>N</i> -Cbz dans l'eau en présence de la β -cyclodextrine	131
12	Protections catalytiques <i>N</i> -Cbz sans solvant	131
13	Etude de la sélectivité de protection <i>N</i> -Cbz	132
14	Protection <i>N</i> -Cbz d'aminoacides avec une solution tampon $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$	132
15	Préparation de réactifs à base du polymère pour la <i>N</i> -Fmoc protection	133
16	Protection <i>N</i> -Fmoc d'aminoacides	133
17	Protection <i>N</i> -Fmoc dans l'eau	134
18	Différents réactifs pour introduire le groupement Boc	135
19	Préparation du réactif <i>tert</i> -butyloxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile	136
20	Protection <i>N</i> -Boc d'aminoacides en présence de la TEA	136
21	Protection <i>N</i> -Boc en présence ZrCl_4	137
22	Protection <i>N</i> -Boc en présence ZnCl_2	138

LISTE DES SCHEMAS

23	Protection <i>N</i> -Boc en milieu basique sous micro-ondes	138
24	Protection <i>N</i> -Boc dans l'eau sous micro-ondes	139
25	Protection <i>N</i> -Boc en présence [(HMIm)BF ₄]	140
26	Protection <i>N</i> -Boc du <i>o</i> , <i>m</i> , et <i>p</i> -Nitroaniline en présence [(HMIm)BF ₄]	140
27	Préparation de l'acide 1,3-disulfonique imidazolium sulfate d'hydrogène	141
28	Protection <i>N</i> -Boc en présence de thioglycoluril	142
29	Protection <i>N</i> -Boc en présence du chlorhydrate de guanidine	143
30	Protection <i>N</i> -Boc en présence de l'acide tungstophosphorique sur silice	144
31	Protection <i>N</i> -Boc en présence de catalyseurs acides immobilisés sur l'oxyde de titane	144
32	Protection <i>N</i> -Boc sous des conditions vertes	148
33	Protection <i>O</i> -Boc sous des conditions vertes	149
34	Déprotection <i>N</i> -Boc et <i>O</i> -Boc sous des conditions vertes	149
35	Sulfonylation <i>N</i> -Ts d'amines sous micro-ondes	150
36	Protection <i>O</i> -Boc sous micro-ondes	151
37	Acylation catalytique activée par ultrasons	158
38	Sulfonylation <i>N</i> -Ts en présence Zn-Al-hydrotalcite activée par ultrasons	159
39	Sulfonylation <i>N</i> -Ts en présence de catalyseur de type zéolithe activée par ultrasons	159
40	Protection de l'aniline avec le groupement Boc	162
41	Mécanisme réactionnel de protection <i>N</i> -Boc assistée par US	177

LISTE DES FIGURES

N° Figure	Titre	Page
01	Domaines du son en fonction de la fréquence	153
02	Principe de cativation	157
03	Spectre RMN ^1H du composé 128	163
04	Spectre RMN ^{13}C du composé 128	163
05	Spectre IR du composé 128	164
06	Spectre RMN ^1H du composé 134	166
07	Spectre RMN ^{13}C du composé 134	167
08	Spectre RMN ^1H du composé 140	167
09	Spectre IR du composé 140	168
10	Spectre RMN ^1H du composé 146	170
11	Spectre IR du composé 146	170
12	Spectre RMN ^1H du composé 156	172
13	Spectre IR du composé 156	172
14	Spectre RMN ^1H du composé 160	174
15	Spectre RMN ^1H du composé 164	174
16	Spectre RMN ^1H du composé 170	176
17	Spectre RMN ^{13}C du composé 170	176

LISTE DES TABLEAUX

N° Tableau	Titre	Page
01	Influence de la nature du solvant sur l'avancement de la réaction de protection <i>N</i> -Fmoc	134
02	Comparaison de protection <i>N</i> -Boc dans l'éthanol est sans solvant	141
03	Comparaison des résultats d'acylation de différents amines et alcools obtenus par chauffage et activée par US	154
04	Protection d'aniline avec le groupement Boc sous diverses conditions.	164
05	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylation de diverses structures d'amines primaires sous irradiations ultrasoniques	165
06	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylation de quelques structures d'amines secondaires sous irradiations ultrasoniques	169
07	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylation de diverses structures d'aminoalcools sous irradiations ultrasoniques	171
08	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylation de diverses structures d'aminoesters sous irradiations ultrasoniques	173
09	<i>tert</i> -Butyloxycarbonylation de diverses structures de sulfamides sous irradiations ultrasoniques.	175

INTRODUCTION

La notion traditionnelle du rendement ne suffit plus pour évaluer l'efficacité des procédés chimiques. Essayer de mettre en œuvre une chimie lucrative impose d'introduire des concepts nouveaux qui visent la diminution ou l'élimination de la source des substances dangereuses, l'utilisation de matières premières d'origine renouvelables, et une plus grande efficacité énergétique des produits.

Avec la prise de conscience de l'impact environnemental des activités humaines et l'émergence de la notion du développement durable, les chimistes s'efforcent de mettre des principes en pratique en élaborant des méthodes visant à minimiser le hasard lors des synthèses, et d'avoir un contrôle sur la réactivité afin d'éviter la production des composés indésirables et ainsi limiter les quantités de déchets.

Ce revirement trouve son origine en « **Chimie Verte** », un concept élaboré en 1990 par les chimistes américains Anastas et Warner.¹

Cette chimie peut appréhender les étapes de séparation et de purification en mettant des systèmes simples à élaborer, sélectifs et peu coûteux donc à la fois des procédés verts respectueux de l'environnement et économiquement viables.

L'objectif de cette partie de thèse se situe dans cette contribution, un centre d'intérêt en chimie verte par notre équipe consiste à privilégier les solvants qui sont moins nocifs pour la santé et l'environnement. Mieux encore, utiliser l'eau comme solvant et aussi favoriser des systèmes catalytiques sélectifs.

Depuis quelques années, un axe de recherche s'est développé dans notre laboratoire qui a pour ambition la conception de nouvelles méthodes pour la protection et la déprotection des fonctions chimiques afin de bloquer les réactions non-voulues au cours des synthèses multi-étapes. La chimie verte offre une alternative aux traditionnels protocoles, elle vise principalement la suppression des substances nocives, et simultanément la résolution des problèmes classiques des rendements et des temps de réaction.

La sonochimie, à savoir la chimie sous ondes ultrasoniques contribue fortement au développement d'une chimie verte durable en répondant aux enjeux scientifiques et aux problèmes économiques et environnementaux actuels. En effet, elle est capable d'induire une myriade de transformations chimiques.²

¹ Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Edition Oxford University press, **1998**.

² Nasir Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.

Dans ce travail, et en utilisant le savoir-faire du laboratoire en terme de chimie des groupements protecteurs, il nous a semblé intéressant de mettre au point une méthode originale en faisant intervenir des ultrasons pour la protection de la fonction amine. Le but visé est de développer un protocole permettant de s'affranchir les inconvénients des méthodes classiques.

Cette partie de manuscrit est divisée en quatre chapitres,

Le premier chapitre dresse l'état de l'art de la réaction de protection de la fonction amine et les différentes formes employées en synthèse organique, nous décrirons l'éventail des procédés apportés ces dernières années concernant ce sujet.

L'objectif du deuxième chapitre est tout d'abord de présenter les différents protocoles de protection/déprotection développés par notre équipe. Une grande importance est conférée par la suite à la technique utilisée dans notre approche, une étude bibliographique relative aux ultrasons et à leurs applications sera développée, ainsi que leurs influences sur différentes réactions chimiques.

Notre travail portant sur la protection de la fonction amine avec le groupement **Boc** sous ultrasons sera présenté dans le troisième chapitre. Les résultats des expériences effectuées ainsi que leur interprétation seront détaillés.

Le dernier chapitre est dédié à la partie expérimentale, où est décrit le mode opératoire et la caractérisation des produits préparés par les différentes méthodes spectroscopiques.

En dernier lieu, les résultats présentés ainsi les perspectives envisagées seront résumés dans une conclusion générale.

Chapitre 1

Etat De L'art Des Réactions De Protection De La Fonction Amine

Le progrès de la chimie des biomolécules est toujours intimement lié aux différentes stratégies employées au cours de leur synthèse.

L'agencement des composés multifonctionnels peut induire des transformations particulières vue la complexité des structures chimiques, plusieurs fonctions possèdent des similitudes au niveau de leur réactivité où des problèmes de chimio et/ou de régiosélectivité peuvent se manifester provoquant la formation de produits secondaires, et rendant pénible l'accès aux structures cibles.

Le chimiste organicien doit faire face à ce défi épineux, un contrôle de réactivité doit se faire d'une façon très subtile compris la flexibilité de synthèse de la chimie moléculaire, un véritable challenge afin d'accéder aux molécules désirées pour d'éventuelles applications en industrie des agro-alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques.

La chimie des groupements protecteurs a ouvert des frontières pour étudier et comprendre les transformations moléculaires. Celles-ci représentent un enjeu majeur pour la mise au point de nouvelles molécules en choisissant judicieusement le groupement protecteur approprié.

1. Caractéristiques des groupements protecteurs

L'usage des groupements protecteurs très répandu en chimie organique répond à la nécessité de faire réagir sélectivement une fonction donnée dans une molécule polyfonctionnelle, la fonction provisoirement protégée devient inerte dans les conditions réactionnelles choisies en procédant une transformation sur la fonction chimique visée.

Le choix d'un bon groupement protecteur est une étape clé de tout processus synthétique permettant de réaliser des modifications structurales menant aux composés désirés.

Un groupement protecteur devient très intéressant lorsqu'il est disponible et peu coûteux, aussi facile à greffer sur la fonction à protéger d'une part et d'autre part facile à retirer afin de retrouver avec de bons rendements la fonction originelle dans une réaction de déprotection.

Par ailleurs, ce groupement doit être relativement stable vis-à-vis des techniques de purification, des conditions de réactions ultérieures, et facile à caractériser par les méthodes spectroscopiques.

Dans une synthèse multi-étapes, où plusieurs groupes protecteurs peuvent être présents simultanément sur un substrat, ils doivent être orthogonaux les uns vis-à-vis d'autres, où la protection ou la déprotection d'un groupement est possible sans affecter l'autre.

Les fonctions carbonyle, alcool, et amine comme de nombreux autres groupements fonctionnels font l'objet de réactions de protection/déprotection.

Wuts, P. G. M, Greene T. W³ et Kocienski, P. J.⁴ présentent dans leurs ouvrages *Greene's Protective Group in Organic Synthesis* et *Protecting groups* respectivement une multitude de groupements protecteurs adaptés aux différentes fonctions chimiques.

La grande diversité des groupes protecteurs qui peuvent être introduits permettent la synthèse de nombreux composés fonctionnalisés notamment à travers leur vaste application dans de nombreuses drogues et intermédiaires clés dans le domaine pharmacologique.

³ Wuts, P.G.M.; Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. John Wiley & Sons, New York, 2007.

⁴ Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000.

2. Exemples de réactions mettant en jeu des groupements protecteurs

Lorsqu'il n'est pas possible de mettre en œuvre une réaction sélective pour faire réagir une seule fonction d'un composé polyfonctionnel, il faut protéger les autres fonctions.

2.1. Préparation de l'acide 3-aminobenzoïque à partir de la 3-méthylaniline

La synthèse de l'acide 3-aminobenzoïque par réaction directe d'oxydation du groupement méthyle porté par l'aniline cause l'oxydation des deux fonctions, le méthyle en acide et aussi la fonction amine en nitro.

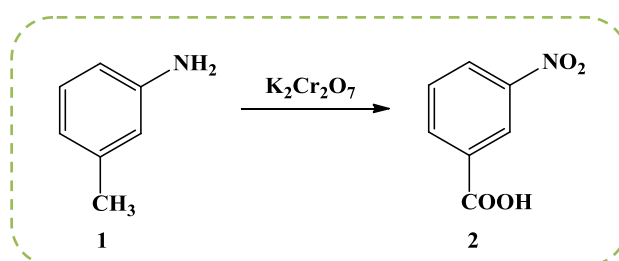


Schéma 1. Oxydation directe de la 3-méthylaniline

L'inexistence d'un réactif chimiosélectif capable de réaliser l'oxydation du groupement méthyle seulement, conduit à penser de mettre intacte la fonction amine sous les conditions d'oxydation.

Dans un premier temps, la protection de la fonction amine est indispensable, le chlorure d'acétyle est utilisé en milieu basique pour transformer la fonction amine en amide.

Ensuite, l'oxydation du groupement méthyle en présence de dichromate de potassium en milieu acide, sans toucher au groupement acétamido devient possible.

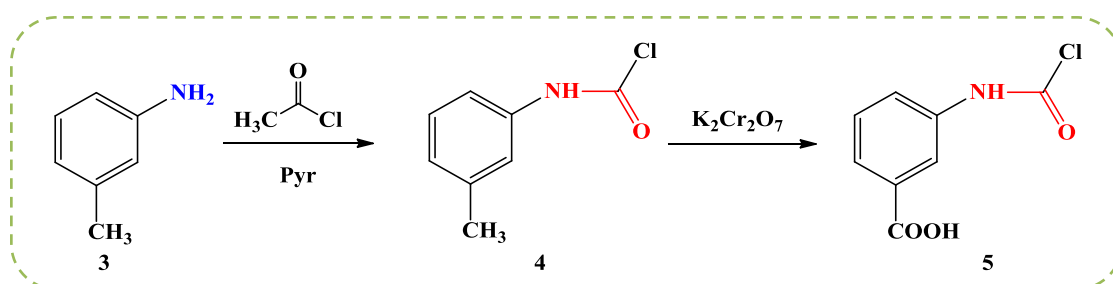


Schéma 2. Protection de la fonction amine et oxydation du groupement méthyle

Il ne reste plus qu'à retransformer la fonction amide, en la chauffant à reflux dans une solution aqueuse acide pour régénérer la fonction amine et poursuivre la synthèse désirée.

2.2. Préparation de l'acide 3-chlorobenzoïque à partir de l'acide 3-hydroxybenzoïque

L'acide 3-hydroxybenzoïque est un composé bifonctionnel possédant deux groupes caractéristiques ; une fonction acide et l'autre alcool. Lors de sa chloration avec le chlorure de thionyle, les deux groupements hydroxyles peuvent se transformer en chlorure.

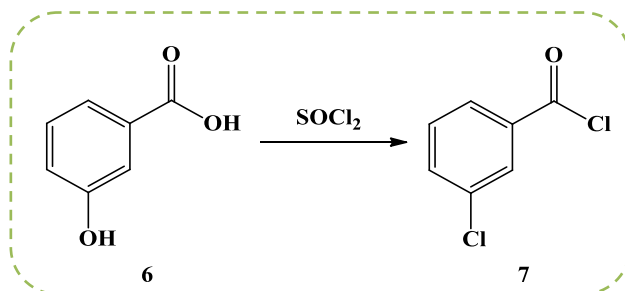


Schéma 3. Chloration de l'acide 3-hydroxybenzoïque

Pour obtenir le produit désiré, une précaution particulière de la fonction acide est nécessaire en la transformant en ester, une fonction inerte vis-à-vis les conditions expérimentales.

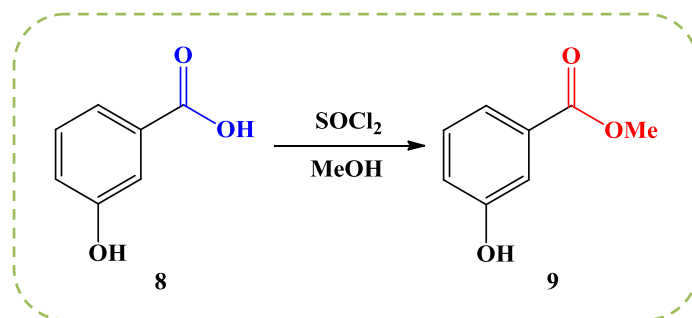


Schéma 4. Protection de la fonction acide sous forme ester

Une fois la réaction de chloration est effectuée, une hydrolyse du groupement méthylate est réalisée afin de régénérer la fonction acide initiale.

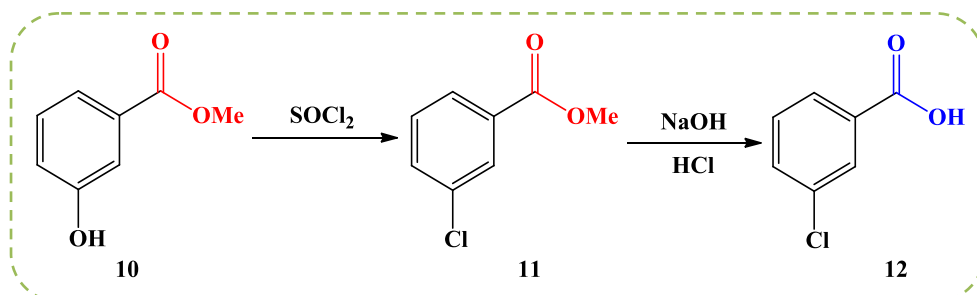


Schéma 5. Chloration de la fonction alcool et régénération de la fonction acide

3. Protection de la fonction amine

La fonction amine recouvre un ensemble très étendu de composés, elle est considérée comme une fonction potentiellement importante dans la préparation de plusieurs charpentes de base responsable du pouvoir biologique en synthèse peptidique, en chimie hétérocyclique et d'autres produits naturels. De nombreuses molécules possèdent dans leurs structures une ou plusieurs fonctions amine telles que les aminoacides, les nucléosides et les alcaloïdes.

Les amines sont connues par leur caractère nucléophile, le doublet non-liant de l'azote a l'avantage de réagir avec plusieurs sites électrophiles selon la nature des substrats et les conditions opératoires. Cependant, dans certains cas sa protection est avérée nécessaire pour maintenir son activité et éviter les réactions secondaires prévues. L'amine protégée est relativement stable vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique et des réactifs nucléophiles, elle est également résistante dans les conditions basiques.⁵

Plusieurs composés organiques contenant la fonction amine ont fait l'objet de nombreux travaux de protection/déprotection ces dernières années en synthèse organique.⁶ En effet, deux ultimes défis sont nécessaires ; le premier étant de mettre au point une nouvelle méthode ; le second étant de valoriser des substances fonctionnalisées.

Dans les prochains paragraphes seront présentées différentes méthodes d'introduction des principaux groupements employés en synthèse pour la protection de la fonction amine tels que le groupement acétyle **Ac**, tosyle **Ts**, benzyloxycarbone **Cbz**, 9-fluorénylméthylloxycarbone **Fmoc**, et le *tert*-butylloxycarbone **Boc**.

⁵ Xiuo, X. Y.; Ngu, K.; Chao, C.; Petal, D. V. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6968.

⁶ (a) Theodoridis, G. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 2339. (b) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 199.

4. Analyse bibliographique

En tenant compte de l'objectif principal de ce travail consistant en la mise au point d'une nouvelle méthode de protection de la fonction amine, nous résumons dans ce qui suit quelques voies de protection rapportées dans la littérature.

4.1. Acylation d'amines

L'action des amines primaires ou secondaires sur les dérivés d'acides carboxyliques tels que, les chlorures d'acide, anhydrides d'acide et ester fournissant un amide présente une réaction intéressante pour la protection des amines.

L'acylation est l'une des plus importantes réactions en chimie organique, elle sert plusieurs intermédiaires notamment dans la synthèse de molécules polyfonctionnelles telles que les hydrates de carbone.

Les premiers travaux rapportés dans ce cadre ont été réalisés dans un solvant adéquat en utilisant l'anhydride acétique en présence de différentes bases; DMAP⁷, Et₃N, pyridine⁸, et la 4-pyrrolidinopyridine⁹.

L'utilisation de micro-ondes a ouvert de nombreuses portes à la chimie douce dans le domaine de recherche de nouvelles méthodes de protection.

L'acylation des amines sous micro-ondes a été développée en présence de catalyseur par plusieurs équipes.

L'équipe de Kulkarni¹⁰ a étudié l'acylation avec diverses zéolithes modifiées de plusieurs amines primaires aromatiques et linéaires avec l'acide acétique sous irradiations micro-ondes à température élevée permettant d'obtenir les amines protégées correspondantes.

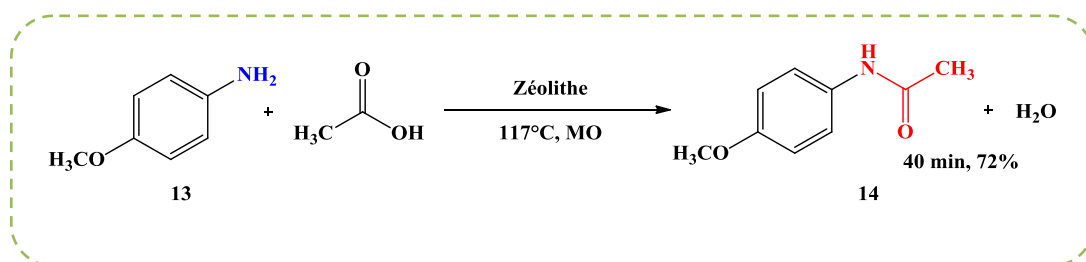


Schéma 6. Acétylation de la *p*-anisidine en présence de zéolithe sous micro-ondes

⁷ (a) Litvinenko, L. M.; Kirichenko, A. I. *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1967**, 176, 97; (b) Steglich, W.; Höfle, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, 8, 981.

⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, **1999**.

⁹ Hofle, G.; Steglich, V.; Vorbruggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 569.

¹⁰ Krishna Mohan, K. V. V.; Narender, N.; Kulkarni, S. *J. Green Chem.* **2006**, 8, 368.

L'équipe a constaté qu'une zéolithe dopée de fer (Fe-zéolithe) était le catalyseur le plus efficace par rapport aux zéolithes contenant d'autres métaux, La, Cu, Cr, Co, Zn, Ni, Pb, et W. La zéolithe à base de fer peut être récupérée et réutilisée au moins trois fois sans perte d'activité.

Une autre approche importante permet l'accès à une variété d'amines acétylées mettant en jeu l'acétate d'isopropyle en tant que source du groupement acétyle commercialement accessible. Cette réaction est déroulée à 60°C sans solvant et catalyseur avec un excès de l'agent acylant conduisant à la formation d'amides correspondants avec des rendements quantitatifs.¹¹

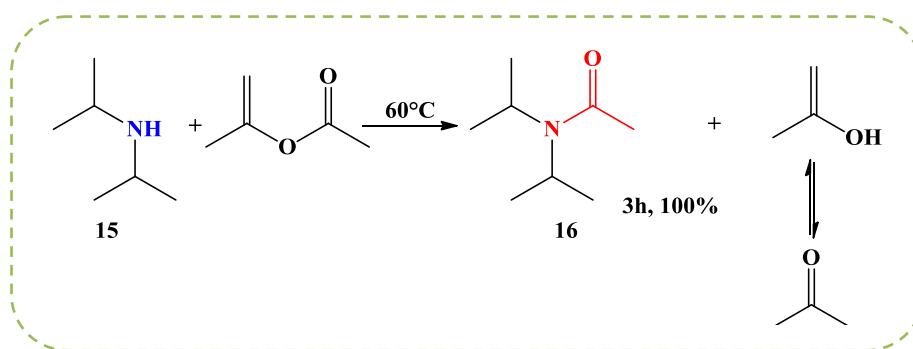


Schéma 7. Acétylation du diisopropylamine avec l'acétate d'isopropyle

Suite à la *N*-protection, l'alcool libéré se tautomérise rapidement à l'acétone, solvant facile à séparer et qui favorise l'équilibre vers la formation des produits.

¹¹ Pelagalli, R.; Chiarotto, I.; Feroci, M.; Vecchio, S. *Green Chem.* **2012**, 14, 2251.

4.2. Sulfonylation d'amines

En chimie médicinale et en raison de leurs puissantes activités biologiques, les sulfonamides présentent une classe très importante de composés chimiques.¹²

L'introduction d'un groupement sulfonyle sur une amine primaire ou secondaire est une réaction de protection fortement utilisée en synthèse organique.

Le potentiel des sulfonamides tient dans la réactivité exceptionnelle de leur groupe sulfonyle électroattracteur qui présente une stabilité extrême, ainsi une résistance aux hydrolyses alcalines et aux réductions catalytiques.

Les sulfonamides sont généralement préparés par un traitement basique utilisant la pyridine, la triéthylamine, ou le bicarbonate de sodium dans des solvants organiques tels que le CH_2Cl_2 ou le THF à température ambiante.¹³

En 2006, Deng et son collaborateur¹⁴ ont montré l'efficacité de l'eau sous contrôle du pH pour la sulfonylation d'une série d'amines dérivées d'acides benzoïques avec une variété de chlorures d'arylsulfonyle en utilisant 1 mol/L de carbonate de sodium pour maintenir le pH à 8 pendant 2h donnant les produits désirés avec des rendements élevés après acidification avec le HCl jusqu'à pH 2.

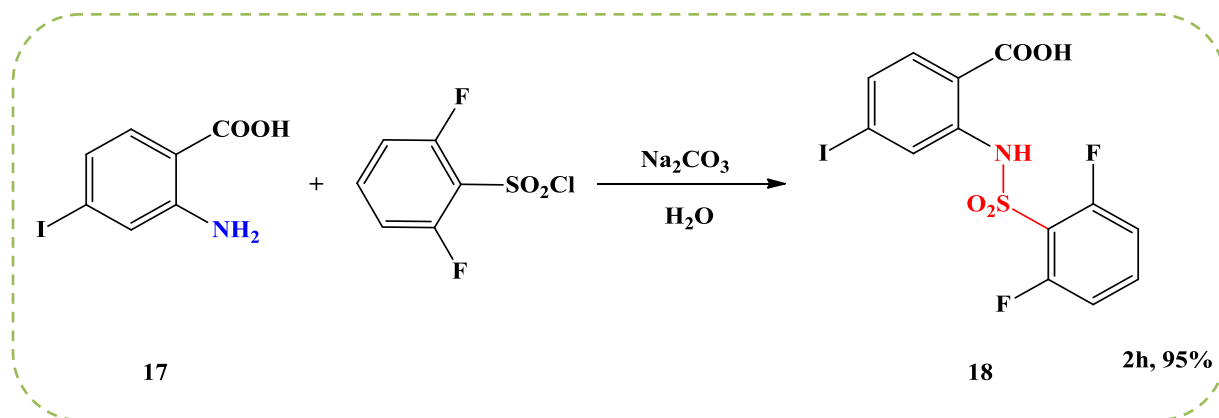


Schéma 8. Sulfonylation d'amine primaire en milieu basique aqueux.

¹² (a) Harter, W. G.; Albrecht, H.; Brady, K.; Caprathe, B.; Dunbar, J.; Gilmore, J.; Hays, S.; Kostlan, C. R.; Lunney, B.; Walker, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 809; (b) Reddy, N. S., Mallireddigari, M. R.; Cosenza, K. G.; Bell, S. C.; Reddy, E. P.; Reddy, M. V. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4093; (c) Stranix B. R.; Lavalley, J. F.; Sevigny, G.; Yelle, J.; Perron, V.; Leberre, N.; Herbart, D.; Wu, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3459.

¹³ IyarretaVeitía, M. S.; Brun, P. L.; Jorda, P.; Falguières, A.; Ferroud, C. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, 20, 2077.

¹⁴ Deng, X.; Mani, N.S. *Green Chem.* **2006**, 8, 835.

Vu la faible solubilité des chlorures d'arylsulfonyle dans l'eau, un système de transfert de phase a été utilisé dans certains cas pour faciliter la réaction.

Plus récemment, une réactivité différente a été observée par l'équipe de Dastagiri¹⁵, où différentes amines primaires et secondaires aromatiques et fonctionnalisées sont mises en réaction avec le chlorure de tosylo ou mésylo dans l'eau sans additifs à température ambiante.

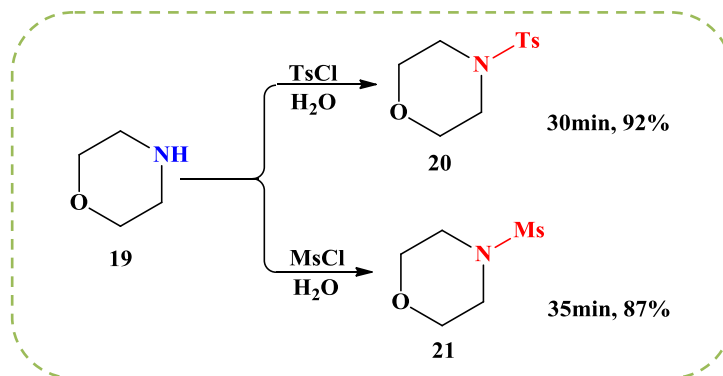


Schéma 9. Sulfonylation de la morpholine dans l'eau

D'autres protocoles continuent d'être proposés. L'oxyde de cuivre¹⁶ et le CsF-Célite¹⁷ sont deux catalyseurs employés pour la sulfonation d'une grande variété d'amines dans l'acétonitrile à température ambiante et à 50°C respectivement, ces deux méthodes simples et efficaces conduisant à la formation de sulfonamides s'inscrivent dans le cadre d'une chimie sélective, douce et économique.

Des rendements allant de 85% à 95% des sulfonamides correspondants ont été récupérés après un temps de réaction d'une demi-heure en moyenne.

¹⁵ Kamal, A.; Reddy, J. S.; Bharathi, E. V.; Dastagiri, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 348.

¹⁶ Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1117.

¹⁷ Tamaddon, F.; Nasiri, A.; Farokhi, S. *Cat Comm.* **2011**, 12, 1477.

4.3. Carbamoylation d'amines

Les carbamates constituent une source importante de molécules à fort potentiel. Cependant, la présence du motif $R-NH-(C=O)-O-R'$ dans une multitude de précurseurs pour la synthèse d'insecticides, fongicides, herbicides et de drogues assure une diversité d'activités biologiques (**Schéma 10**).¹⁸

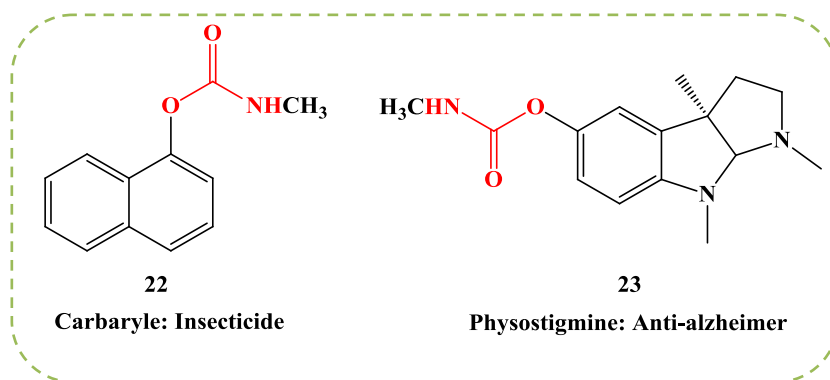


Schéma 10. Structures chimiques contenant le motif carbamate à activité biologique

Les carbamates sont dotés d'un caractère stable en synthèse multi-étapes, cette propriété paraît très intéressante pour la mise en œuvre de protocoles efficaces de carbamoylation. A titre indicatif, ces réactions ont engendré un intérêt important dans le blocage d'un panel de substrats aminés, particulièrement à l'aide des groupements protecteurs spécifiques benzyloxycarbone **Cbz**, 9-fluorénylméthylloxycarbone **Fmoc** et le *tert*-butoxycarbone **Boc**. Des réactions d'introduction de ces groupements avec une variation des paramètres réactionnels n'ont cessé de se développer. Des exemples issus de la littérature sont proposés dans ce qui suit.

4.3.1. Introduction du groupement benzyloxycarbone (Cbz)

Le groupement benzyloxycarbone (**Cbz**) est très commode pour la protection des amines et ses dérivés. En effet, il est utilisé dans la synthèse de plusieurs précurseurs pharmaceutiques et produits naturels^{19,20}; ceci est à l'origine de sa stabilité dans les conditions basiques et acides aqueuses et de son clivage facile par l'hydrogénation catalytique sans aucune réaction secondaire.²¹

¹⁸ Brahmachari, G. *Chemistry and Pharmacology of Naturally Occurring Bioactive Compounds: An Overview*, CRC Press, Taylor & Francis Group, 1st ed, **2013**.

¹⁹ Kim, T. H.; Chun, J. C. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2003**, 24, 157.

²⁰ Papageorgiou, E. A.; Gaunt, M. J.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. *Bio. Org. Lett.* **2000**, 2, 1049.

²¹ Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3465.

Plusieurs équipes ont étudiés la protection du groupement **Cbz** par différentes méthodes.

L'introduction sélective du groupement **Cbz** sur différentes structures d'amines primaires et secondaires, aromatiques et linéaires en présence de la β -cyclodextrine dans l'eau, permet d'obtenir les produits désirés dans des temps courts avec des bons rendements.²²

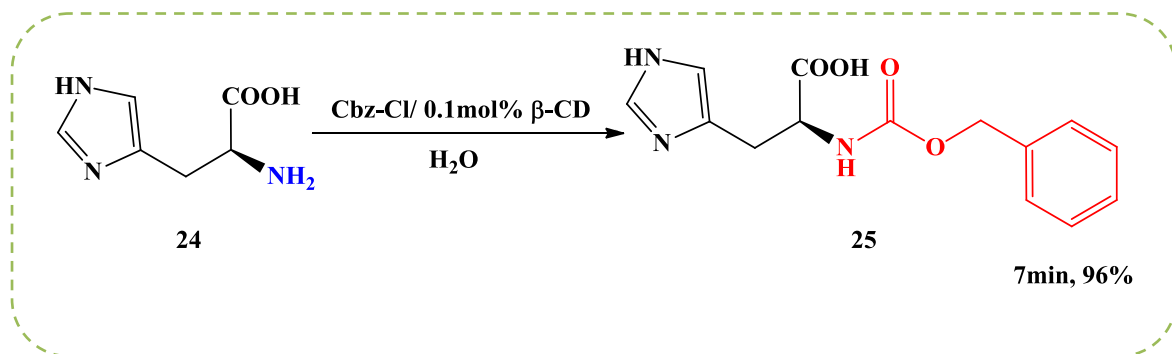


Schéma 11. Protection *N*-Cbz dans l'eau en présence de la β -cyclodextrine

Les réactions de protection suivantes reportées par Chinni Mahesh *et al.*²³ et Gawande *et al.*²⁴ publiées à *Tetrahedron Letters* en 2007, font réagir différentes amines simples et fonctionnalisées avec le chloroformate de benzyle en présence de lanthanum(III) nitrate hexahydrate, et de l'acide sulfurique sur silice respectivement en tant que catalyseur sous des conditions douces sans solvant pour donner avec des rendements élevés les carbamates correspondants.

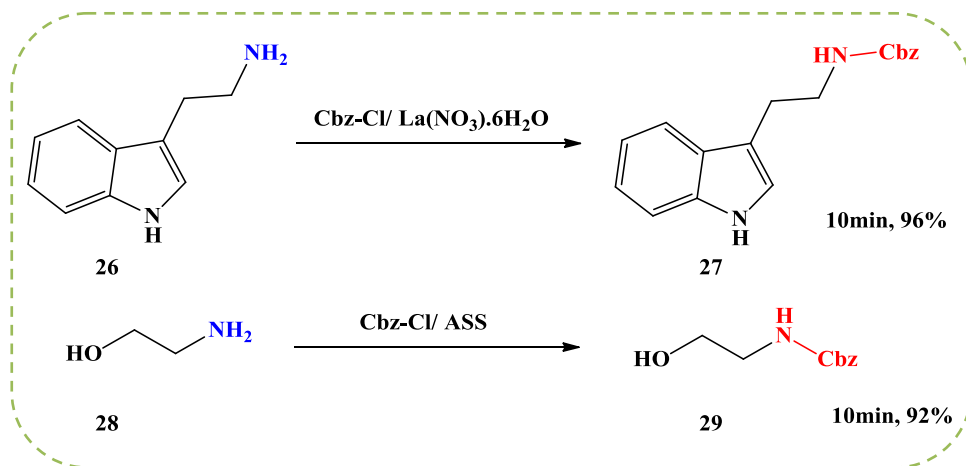


Schéma 12. Protections catalytiques *N*-Cbz sans solvant

²² Kumar, V. P.; Reddy, M. S.; Narender, M.; Surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rama Rao, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6393.

²³ Chinni Mahesh, K.; Narasimhulu, M.; Srikanth Reddy, T.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 55.

²⁴ Gawande, M. B.; Polshettiwar, V.; Varmab, R. S.; Jayarama, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8170.

Par ailleurs, Chinni Mahesh *et al.*²³ ont démontré aussi la sélectivité de leur méthode en étudiant l'effet de 1 équivalent ainsi de 2 équivalents de **Cbz-Cl** sur un mélange d'amines.

Les amines aliphatiques permettent d'obtenir des carbamates de façon plus importante par rapport aux amines secondaires et aromatiques, Cette différence peut être expliquée par les bonnes propriétés nucléophiles et la forte basicité des amines aliphatiques.

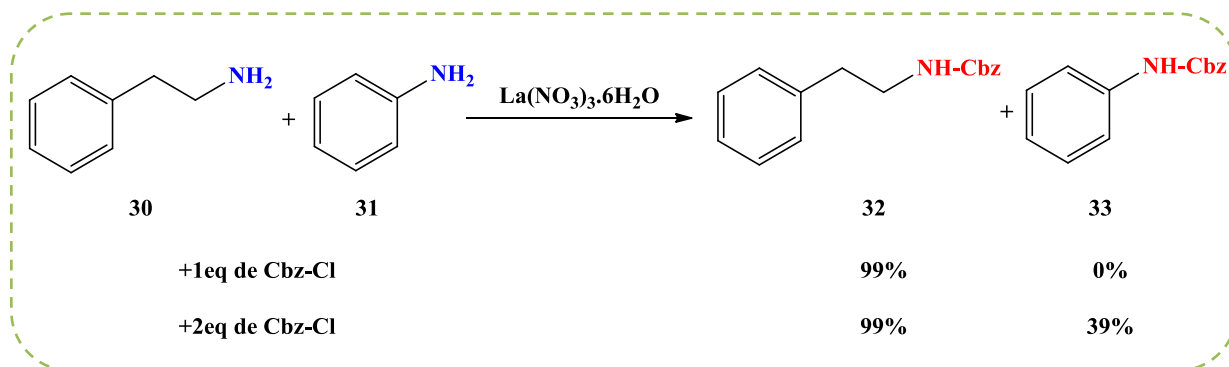


Schéma 13. Etude de la sélectivité de protection *N*-Cbz

Les résultats sont différents en terme de temps lorsqu'une solution tampon de $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ est utilisée pour protéger une série d'acides aminés dans un mélange d'eau : acétone à température ambiante.²⁵ Sous ces conditions les produits désirés *N*-Cbz-(*S*)-aminoacides sont obtenus après 3 heures de temps.

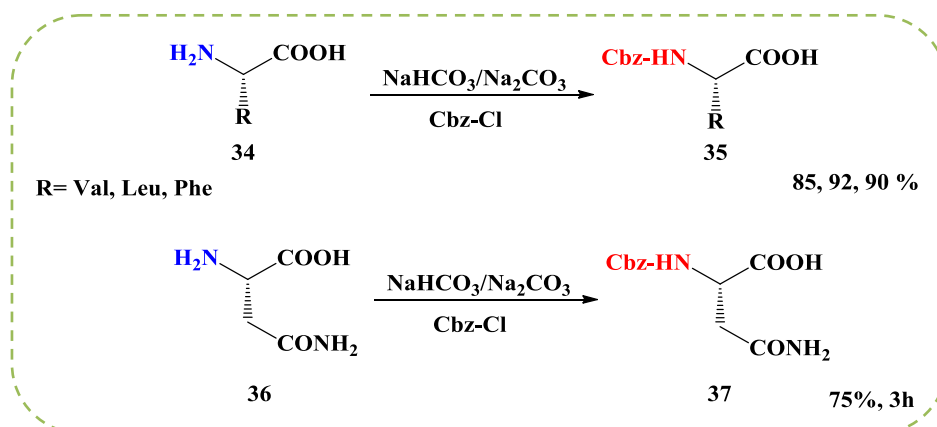


Schéma 14. Protection *N*-Cbz d'acides aminés avec une solution tampon $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$

²³ Chinni Mahesh, K.; Narasimhulu, M.; Srikanth Reddy, T.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 55.

²⁵ Pehere, A.D.; Abell, A.D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1493.

4.3.2. Introduction du groupement 9-Fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc)

Le développement du groupement **Fmoc** a été en réponse au besoin croissant d'utiliser des acides aminés pour la synthèse des peptides en milieu acide, en raison de sa stabilité dans ce dernier et de sa labilité en milieu basique.²⁶

Différents réactifs et méthodes ont été développés au cours des années qui permettent la mise en place de ce groupement.

L'équipe de Soriano a établi deux nouveaux polymères sur support solide pour introduire le groupement **Fmoc** sur une série d'acides aminés.^{27,28}

Vu l'instabilité que présente le **Fmoc-Cl** et sa tendance à favoriser la formation des Fmoc-dipeptides indésirables, l'équipe a choisi de préparer des polymères simples à manipuler et faciles à recycler contenant le fragment *N*-hydroxy-succinimide, polymère disponible dans le commerce **P-HOSu**, par traitement du Fmoc-Cl ou Dbt-Fmoc dans un milieu basique aqueux.

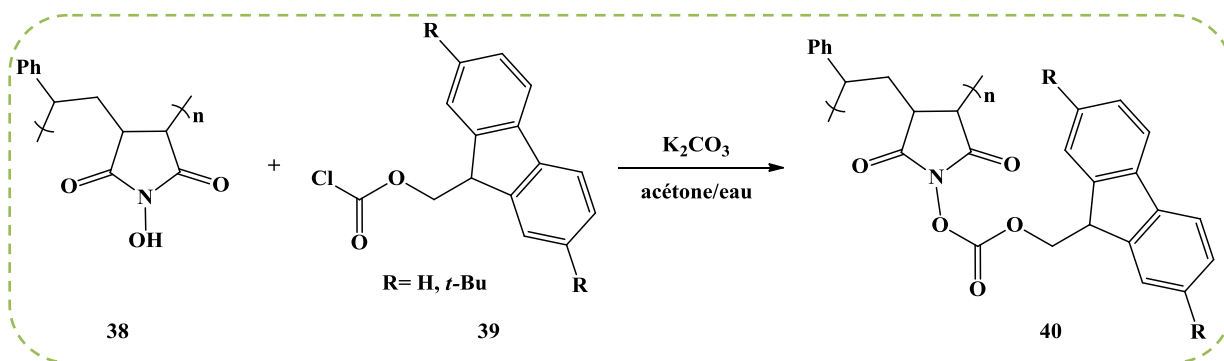


Schéma 15. Préparation de réactifs à base du polymère pour la *N*-Fmoc protection

La réaction de protection est ensuite effectuée dans un mélange acétone/eau en présence de K₂CO₃. Les acides aminés protégés sont obtenus avec des rendements modérés à bons.

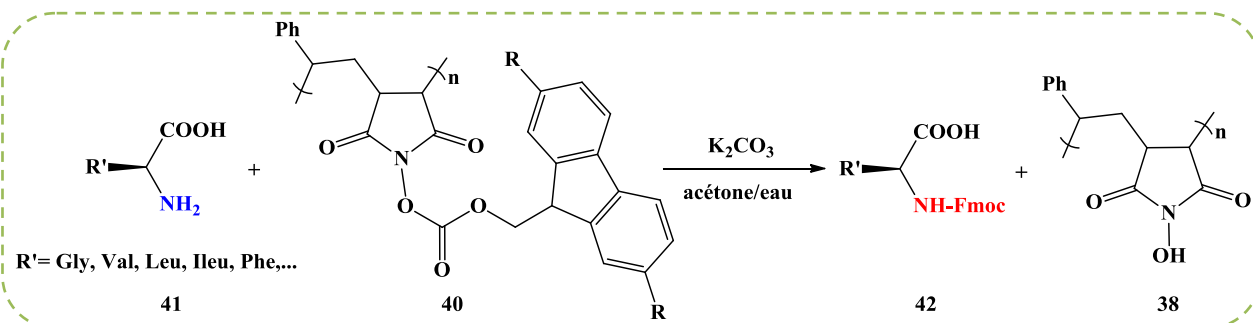


Schéma 16. Protection *N*-Fmoc d'acides aminés

²⁶ Freeman, C.E.; Howard, A.G. *Talanta*. **2005**, 65, 574.

²⁷ Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7579.

²⁸ Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Bioorg & Med Chem Lett.* **2002**, 12, 1817.

Le résidu **P-HOSu** généré après la réaction de protection peut être séparé par simple filtration et réutilisé.

Plus récemment, une méthode verte, simple, et plus efficace consiste à faire réagir directement le **Fmoc-Cl** sur une diversité d'amines primaires et secondaires dans l'eau à 60°C afin d'obtenir les carbamates correspondants avec des rendements élevés.²⁹

Sous ces conditions réactionnelles, quelques acides aminés sont aussi testés en additionnant un volume d'éthanol, et en allongeant le temps de réaction pour accéder aux *N*-Fmoc désirés.

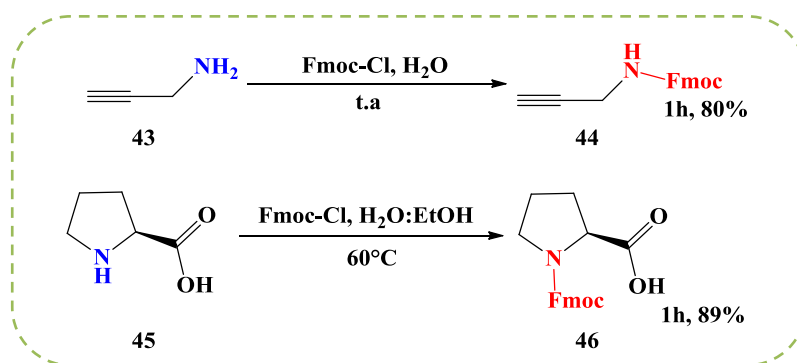


Schéma 17. Protection *N*-Fmoc dans l'eau

Une attention toute particulière dans ce travail au rôle important que joue l'eau en la comparant avec les solvants organiques, non seulement aux effets nocifs qu'apportent ces derniers mais aussi en terme de rendement et de temps.

Tableau 1. Influence de la nature du solvant sur l'avancement de la réaction de protection *N*-Fmoc

Solvant	Conditions	Temps (h)	Rendement(%)
Toluène	70°C	5	78
Dichlorométhane	t.a	24	68
Benzène	t.a	1	94
Tétrahydrofurane	23°C, pyridine	7	90
Eau	60°C	2	90

²⁹ Gawande, M. B.; Branco, P, S. *Green Chem.* **2011**, 13, 3355.

4.3.3. Introduction du groupement *tert*-Butyloxycarbonyle (Boc)

D'après les travaux recensés dans la littérature, le groupement **Boc** est le plus commode en tant que groupement protecteur de la fonction amine en synthèse peptidique, nucléotidique ainsi qu'en chimie hétérocyclique.³⁰

Ce groupement a reçu une attention considérable dû à sa stabilité vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique, sa labilité aux conditions acides douces et sa résistance aux attaques nucléophiles,³¹ il peut être parfaitement orthogonal par rapport plusieurs groupes protecteurs.³²

Bien que son utilisation est connue depuis les années 1950, son introduction a été sévèrement limitée par l'absence d'un précurseur stable approprié.

Le schéma ci-dessous englobe les différents réactifs permettant l'introduction du groupement **Boc**, tels que le *tert*-butylcarbonazidate **47**, Boc-imidazole **48**, 1-(*tert*-butoxycarbonyl) benzotriazole **49**, 2-(*tert*-butoxycarbonyloxyimino)-2-phénylacétonitrile **50**.

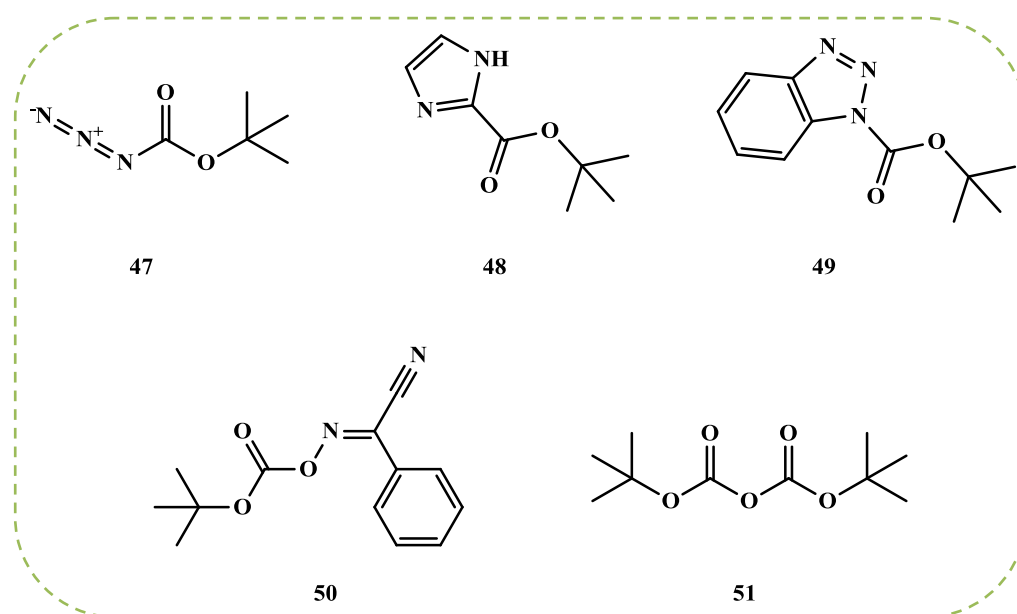


Schéma 18. Différents réactifs pour introduire le groupement Boc

Le di-carbonate di-*tert*-butylique **51** (Boc)₂O est le réactif du choix, dû à sa disponibilité commerciale, stabilité, efficacité et sa réactivité élevée.

Nous allons maintenant aborder les différentes voies de préparation *N*-Boc sous diverses conditions réactionnelles décrites dans la littérature.

³⁰ Karmakar, B.; Banerji, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3855.

³¹ Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron.* **2000**, 58, 2701.

³² Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6739.

4.3.3.1. *tert*-Butyloxycarbonylation en milieu basique

Parmi les premiers travaux de recherche de protection *N*-Boc rapportés dans la littérature, est celui d'Itoh et ses collaborateurs³³ au Japon en 1975.

Le travail a été procédé d'abord par la préparation du réactif *tert*-butyloxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile **54**, précurseur permet de fournir le groupement **Boc**, le **Schéma 19** résume la séquence réactionnelle.

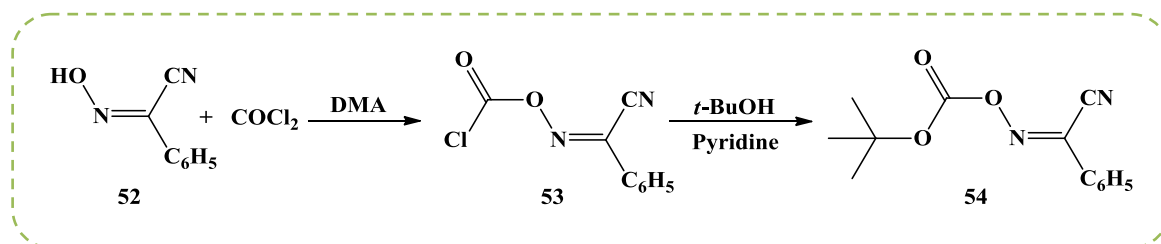


Schéma 19. Préparation du réactif *tert*-butyloxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile

La *tert*-butyloxycarbonylation a été réalisée ensuite par l'action du composé **54** sur des acides aminés en présence d'un excès de triéthylamine dans une solution aqueuse de dioxane ou d'acétone conduisant au produits attendus avec des bons conversions après deux heures.

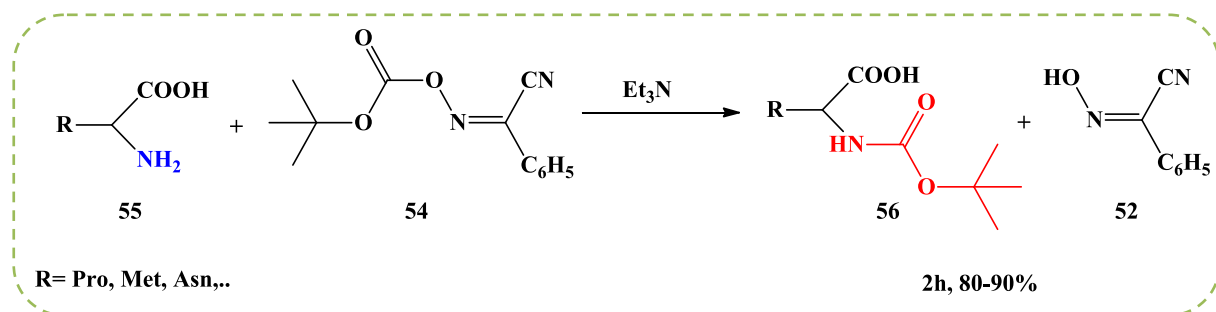


Schéma 20. Protection *N*-Boc d'acides aminés en présence de la TEA

Au cours des années, des bases telles que, DMAP³⁴, NaOH³⁵, et NaHMDS³⁶ sont également employées dans des solvants organiques à température ambiante pour protéger une variété d'amines avec le groupement **Boc**.

Dans tous les cas, après traitement et purification, les produits sont obtenus avec des rendements élevés.

³³ Itoh, M.; Hagiwara, D.; Kamiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 49, 4393.

³⁴ Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6368.

³⁵ Lutz, C.; Lutz, V.; Knochel, P. *Tetrahedron.* **1998**, 54, 6385.

³⁶ Kelly, T. A.; McNeil, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 48, 9003.

4.3.3.2. *tert*-Butyloxycarbonylation en présence d'acides de Lewis

Les acides de Lewis, du fait de leur rôle activant que jouent sur une grande variété de réactions chimiques souvent de manière catalytique, des réactivités uniques en découlent parfois, les vitesses de réaction peuvent être augmentées jusqu'à des facteurs supérieurs favorisant une meilleure sélectivité.

Cette capacité leurs confère de nombreuses applications dans une expansion de transformations organiques.

La réaction ci-dessous menée en présence de $ZrCl_4$ en quantité catalytique permet la protection de différentes amines primaires, secondaires, et aminoesters dans l'acétonitrile avec des rendements élevés³⁷.

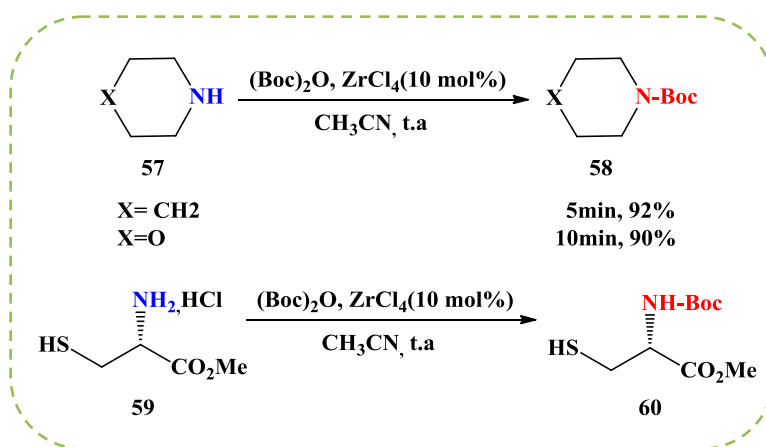


Schéma 21. Protection N-Boc en présence $ZrCl_4$

L'équipe de Shinde³⁸ a utilisé le chlorure de zinc en quantité équimolaire dans le dichlorométhane pour la protection d'amines aromatiques, dérivé d'aniline ou de la pyridine avec un rendement de 90% en moyenne pour la plupart des substrats.

³⁷ Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6963.

³⁸ Arifuddin, M.; Lakshmikanth, N.; Rajasekar, N.; Shinde, D.B. *Ind. J. Chem.* **2012**, 51B, 1168.

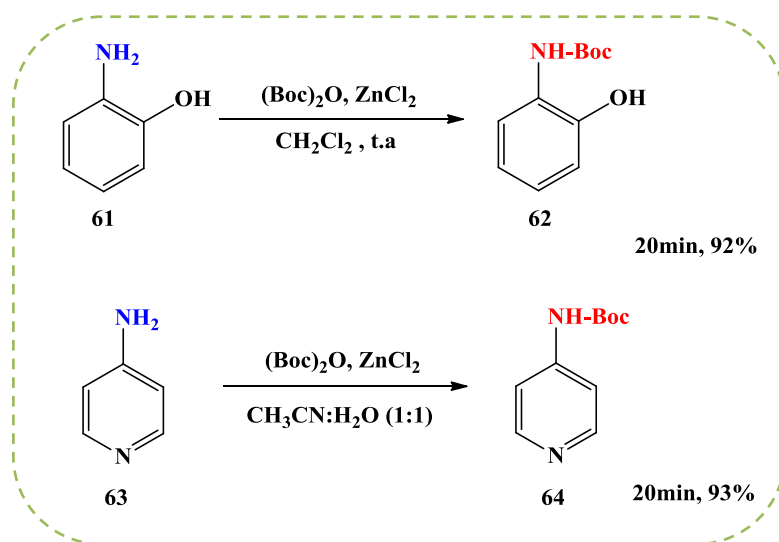


Schéma 22. Protection *N*-Boc en présence ZnCl_2

En revanche, dans le cas de la 2-chloroaniline, et de la 3-aminoquinoline, une baisse du rendement est notée, seulement 20% et 10% sont atteints après 1440 et 120 minutes respectivement.

Les auteurs n'ont pas réussi à former les carbamates correspondants de quelques amines comme 6-aminoquinoline, 8-aminoquinoline, 2-éthylaniline et 4-isopropylaniline, supposant que la complexation avec le ZnCl_2 a été plus favorable.

La récupération des carbamates *N*-Boc dans les deux travaux nécessite une extraction avec l'acétate d'éthyle et une purification sur colonne de gel de silice.

4.3.3.3. *tert*-Butyloxycarbonylation sous micro-onde

La chimie assistée par micro-ondes est en plein essor, à la fois simple à mettre en œuvre et rapide, ainsi que l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions ont fait que l'intérêt pour cette technique.

Les irradiations micro-ondes semblent avoir aussi un impact sur la protection des amines.

En 2007, Azzena et ses collaborateurs³⁹ ont introduit le groupement **Boc** sur quelques amines aliphatiques en employant la soude (2N) dans le THF sous irradiations micro-ondes.

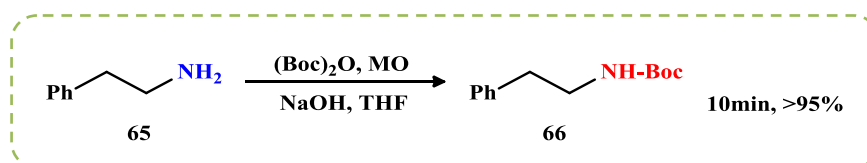


Schéma 23. Protection *N*-Boc en milieu basique sous micro-ondes

³⁹ Azzena, U.; Dettori, G.; Pisano, L.; Pittalis, M. *Synth Commun.* **2007**, *37*, 3623.

Cette méthode a permis l'obtention des carbamates avec des rendements élevés en des temps de réaction courts après un traitement acide et extraction avec l'éther diéthylique.

Récemment, Procopio *et al.*⁴⁰ ont amélioré cette technique et ont montré son efficacité sur un nombre d'amines simples et fonctionnalisées en utilisant l'eau sous micro-ondes à 110°C, sans l'emploi de base ou de catalyseur.

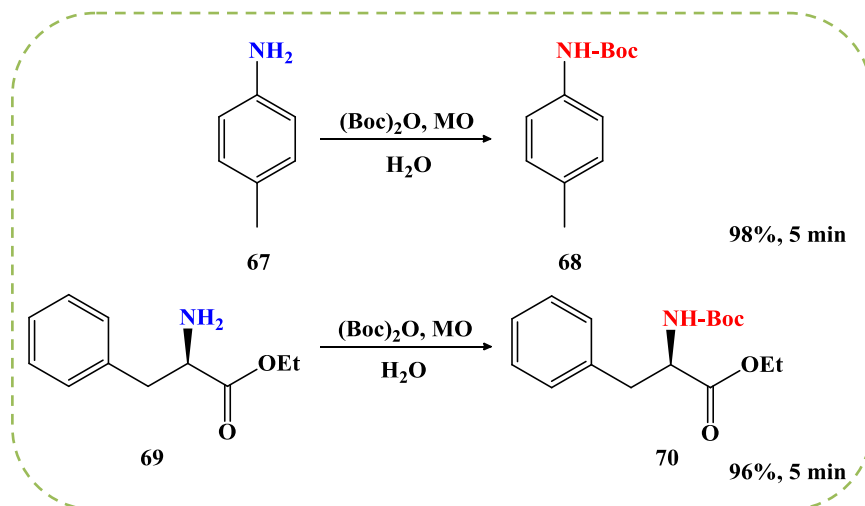


Schéma 24. Protection N-Boc dans l'eau sous micro-ondes

Cette méthode s'avère particulièrement plus efficace et permet d'obtenir les produits par simple filtration après précipitation, la douce préparation et la manipulation facile sont les principaux avantages de ce protocole.

4.3.3.4. *tert*-Butyloxycarbonylation en phase liquide ionique

Depuis deux décennies et dans le cadre d'une chimie durable, les liquides ioniques (**LI**) sont apparus comme des solvants incontournables non-inertes vis-à-vis des réactifs mis en jeu dans les réactions chimiques, et ayant des propriétés physico-chimiques remarquables en remplaçant les solvants organiques volatils ou les catalyseurs.⁴¹

En effet, les **LI** sont constitués d'un cation le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique et les combinaisons cation/anion possibles sont très nombreuses et en constante évolution.

Ces solvants particuliers ont montré qu'ils sont capables d'induire la formation de plusieurs composés, également pour la protection de plusieurs fonctions.

⁴⁰ Nardi, M.; Herrera Cano, N.; Costanzo, P.; Oliverio, M.; Sindona, G.; Procopio, A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 18751.

⁴¹ Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim. **2003**.

Le 1-méthylimidazolium tétrafluoroborate [(HMIIm)BF₄], acide de Brønsted exploité comme liquide ionique dans plusieurs transformations organiques⁴². Il est utilisé en quantité catalytique dans une approche rapportée par Sunitha *et al.*⁴³ pour la protection d'une large gamme d'amines aromatiques, hétéroaromatiques, aliphatiques et hétérocycliques avec le groupement **Boc** sous des conditions douces, sans solvant à température ambiante.

Des rendements atteignant 100% dans le cas des amines aliphatiques cycliques et acycliques, avec des durées de réaction comprises entre 2 et 30 minutes.

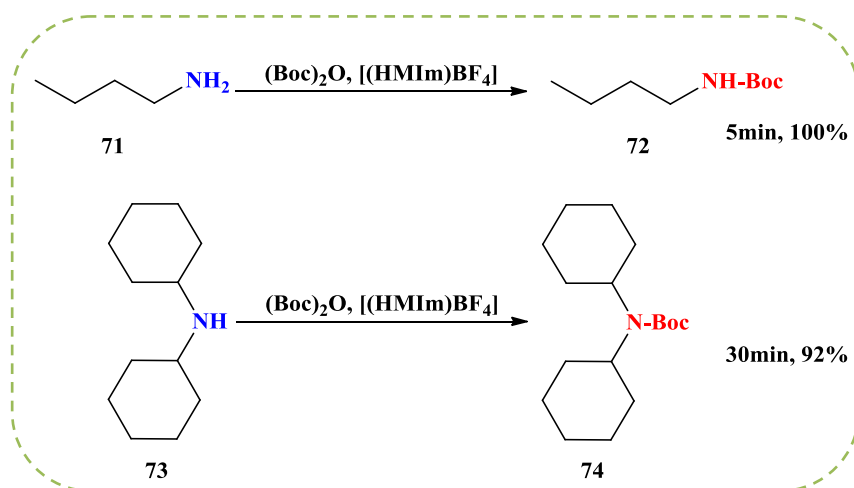


Schéma 25. Protection *N*-Boc en présence [(HMIIm)BF₄]

En comparant avec des amines aromatiques contenant un groupe électro-attracteur, la protection *N*-Boc à été moins rapide et avec des rendements modérés.

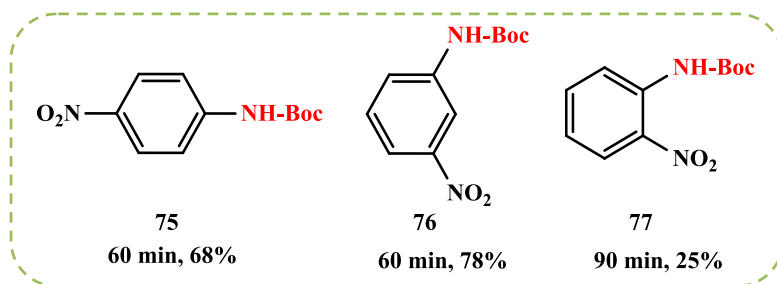


Schéma 26. Protection *N*-Boc du *o*, *m*, et *p*-nitroaniline en présence [(HMIIm)BF₄]

D'autres protocoles ont donné des résultats semblables, la préparation de l'acide 1,3-disulfonique imidazolium sulfate d'hydrogène **80** dans deux travaux indépendants^{44, 45} a permis de former les carbamates *N*-Boc avec de bons rendements.

⁴² Das, B.; Venkateswarlu, K.; Krishnaiah, M.; Harish, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7551.

⁴³ Sunitha, S.; Kanjilal, S.; Reddy, P. S.; Prasad, R. B. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2527.

⁴⁴ Zolfigol, M. A.; Khakyzadeha, V.; Moosavi-Zarea, A. R.; Chehardoli, G.; Derakhshan-Panaha, F.; Zare, A.; Khaledian, O. *Sci. Iran C.* **2012**, 19, 1584.

⁴⁵ Shirini, F.; Khaligh, N.G. *J. Mol. Liq.* **2013**, 177, 386.

La préparation du catalyseur a été réalisée à partir d'imidazole en additionnant l'acide chlorosulfurique dans le dichlorométhane à température ambiante. Après agitation pendant 40min, un traitement avec l'acide sulfurique a été procédé sous agitation durant 2h sous pression d'azote pour éliminer l'acide chlorhydrique, le mélange est ensuite chauffé pendant 1h à 50°C. Après extraction avec le dichlorométhane, ils obtiennent le catalyseur désiré sous forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 99%.

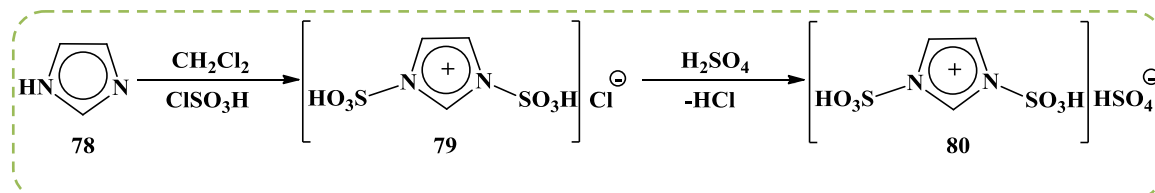


Schéma 27. Préparation de l'acide 1,3-disulfonique imidazolium sulfate d'hydrogène

Le tableau 2 récapitule les rendements et les temps réactionnels de la *N-tert*-butyloxycarbonylation de quelques structures d'amines testées par les deux équipes en utilisant 0.1 mol% du liquide ionique dans l'éthanol et sans solvant respectivement.

Tableau 2. Comparaison de protection *N*-Boc dans l'éthanol et sans solvant.

Amine	Dans l'éthanol		Sans solvant	
	Rdt(%)	t(min)	Rdt(%)	t(min)
Aniline	90	15	98	2
2-aminophénol	85	33	92	8
4-Bromoaniline	90	15	95	12
1-aminonaphtalène	80	45	89	15

L'effet du liquide ionique sans solvant organique est incontestable au vu de l'amélioration des rendements et des temps de réaction, le catalyseur peut être réutilisé et valorisé plusieurs fois sans perte d'activité.

4.3.3.5. *tert*-Butyloxycarbonylation en présence d'un organocatalyseur

La protection de la fonction amine avec l'organocatalyse a vu le jour plus récemment, l'organocatalyseur est en effet stable, facile d'accès, peu cher, non toxique, et très souvent issu de produits naturels, palliant ainsi les problèmes rencontrés par les catalyseurs organométalliques qui compliquent le traitement des déchets et contaminent souvent le produit final.

Khaksar *et al.*⁴⁶ se sont intéressés à la protection organocatalytique d'amines *N*-Boc. Pour cela, différentes structures d'amines sont testées avec le (Boc)₂O en utilisant le thioglycoluril (10 mol %) dans l'éthanol à température ambiante.

Après des temps variant de 5 jusqu'à 60min selon la nature de l'amine, ils obtiennent les carbamates désirés avec des rendements allant de 80 à 95%.

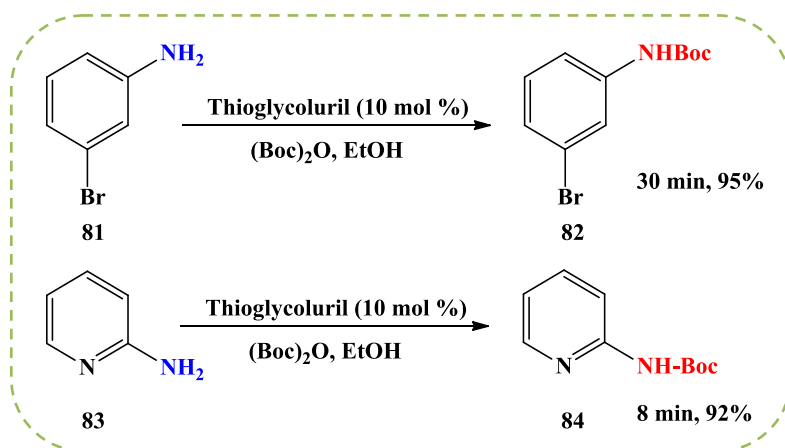


Schéma 28. Protection *N*-Boc en présence de thioglycoluril

Une autre équipe décrit presque des conditions similaires en utilisant le chlorhydrate de guanidine (15 mol %) dans l'éthanol.⁴⁷

Parallèlement à la protection rapide d'amines primaires, aromatiques et fonctionnalisées, une série de diamines est mise en réaction avec 1 ou 2 équivalents de (Boc)₂O.

Dans le premier cas, cette procédure possède l'avantage de pouvoir protéger sélectivement une seule fonction et ainsi travailler sur l'autre comme souhaité. Dans le deuxième, les produits di-Boc sont isolés avec des rendements élevés après un temps plus long.

La méthode s'en sert aussi à la protection d'acides aminés et des peptides avec des bons rendements, mais elle requiert plusieurs heures.

⁴⁶ Khaksar, S.; Vahdat, S.M.; Tajbakhsh, M.; Jahani, F.; Heydari, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6388.

⁴⁷ Jahani, F.; Tajbakhsh, M.; Golchoubian, H.; Khaksar, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1260.

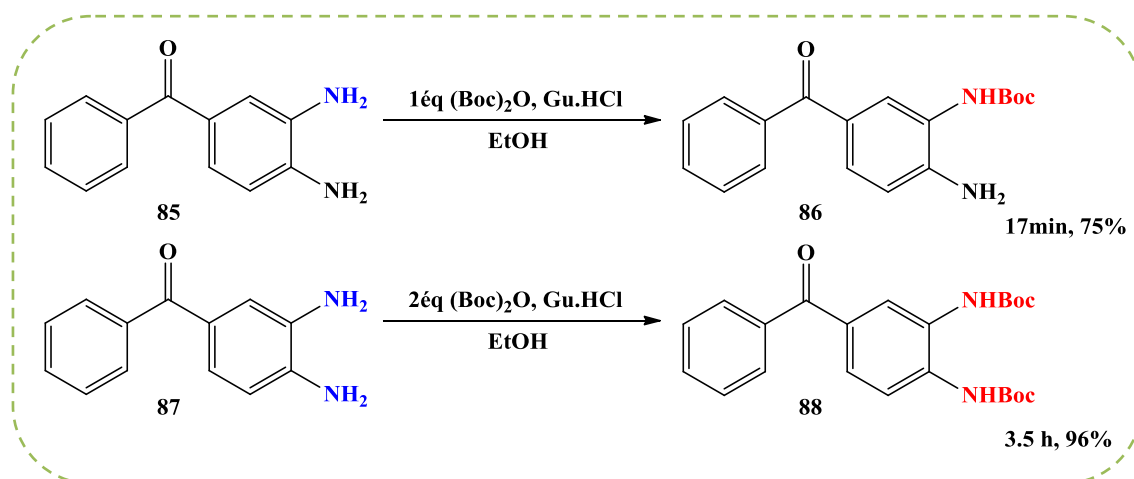


Schéma 29. Protection *N*-Boc en présence du chlorhydrate de guanidine

Dans ces travaux aucune réaction secondaire n'a été rapportée, à la fin de la réaction l'organocatalyseur est récupéré par simple filtration.

4.3.3.6. *tert*-Butyloxycarbonylation en phase solide

Depuis son introduction en 1963 par Merrifield⁴⁸ dans le cadre de la synthèse peptidique, la synthèse en phase solide a connu un essor considérable notamment par la nécessité de mettre au point des procédés plus respectueux à l'environnement.

Cette technique prend de plus en plus de place dans la production de composés pour la chimie fine et pharmaceutique, elle repose sur un principe simple mais ingénieux qui consiste à immobiliser un catalyseur sur un support poreux insoluble.

Depuis quelques années, la catalyse supportée a été développée dans le domaine de la chimie des groupements protecteurs dans le but d'améliorer les rendements et de minimiser les inconvénients engendrés par la manipulation en phase liquide.

Karmakar *et al.*⁴⁹ ont développé une méthode chimiosélective et efficace pour la préparation des carbamates *N*-Boc à partir de plusieurs dérivés d'amines en présence de catalyse hétérogène par l'acide tungstophosphorique sur silice.

⁴⁸ Merrifield, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.

⁴⁹ Karmakar, B.; Banerji, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3855.

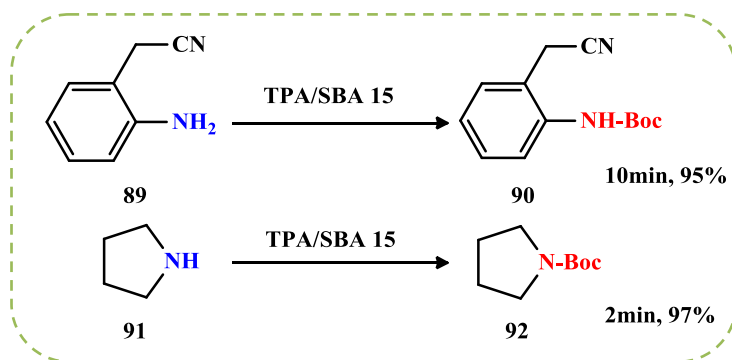


Schéma 30. Protection *N*-Boc en présence de l'acide tungstophosphorique sur silice

L'ajout d'un solvant organique n'est pas nécessaire, ils ont montré dans le cas d'aniline que la réaction est plus lente de deux à six fois selon la nature du solvant, et l'emploi de TPA/SBA15 (20%) seulement avec le $(\text{Boc})_2\text{O}$ a donné le meilleur résultat après 5 min.

D'autres exemples de catalyseurs acides supportés ont été décrits par les groupes de Jirdehi⁵⁰ et Beigbaghlou⁵¹ qui ont immobilisé HClO_4 et $\text{Pr-SO}_3\text{H}$ sur l'oxyde de titane respectivement pour la protection *N*-Boc d'une variété d'amines.

L'utilisation de ces supports catalytiques a été efficace et a conduit à des bons rendements dans l'ensemble.

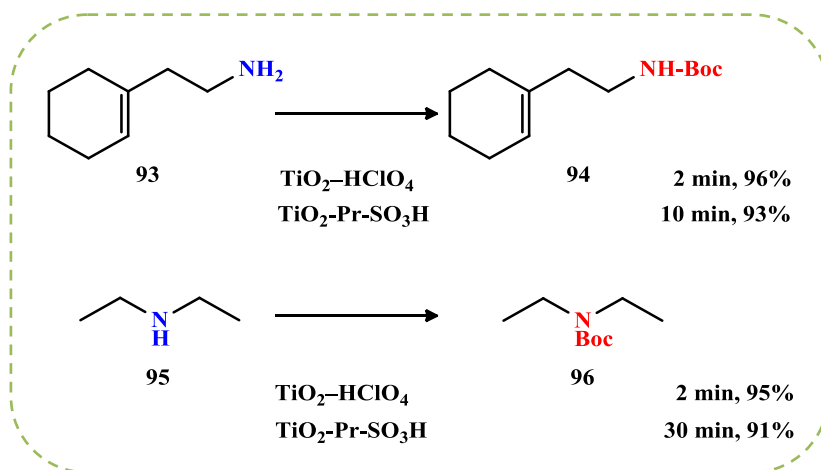


Schéma 31. Protection *N*-Boc en présence de catalyseurs acides immobilisés sur l'oxyde de titane

⁵⁰ Shirini, F.; Atghia, S. V.; Jirdehi, M. G. *Chin Chem Lett.* **2013**, 24, 34.

⁵¹ Atghia, S. V.; Beigbaghlou, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 42, 745.

Le catalyseur à base de HClO_4 montre une activité catalytique significative, il permet d'obtenir les carbamates correspondants d'une façon plus rapide, le temps de réaction est considérablement réduit comparant avec $\text{TiO}_2\text{-Pr-SO}_3\text{H}$.

Les produits sont récupérés par une simple filtration, le filtrat est lavé, séché puis le solvant est distillé pour donner les *N*-Boc désirés.

Entre outre, cette méthodologie permet de récupérer le catalyseur et le réutiliser sans perte d'activité.

Cette étude bibliographique a pour but de donner une vision d'ensemble de la réaction de protection de la fonction amine.

D'énormes progrès dans la chimie des groupements protecteurs ont été réalisés en améliorant sans cesse les stratégies classiques de protection qui exigent des excès de bases et d'acides et qui requiert des temps réactionnels longs.

Au cours de ces dernières années, de nouvelles méthodologies de protection N-Boc sont apparues et continuent de susciter un certain engouement auprès des chimistes organiciens, comme l'atteste le nombre de publications correspondantes parues.

Bien que possédant des applications intéressantes, les approches douces récapitulées dans ce premier chapitre pour la protection de la fonction amine avec le groupement Boc sont en partie délaissées du fait notamment des quantités catalytiques que peuvent être chers mais aussi en ce qui concerne certains traitements.

La protection en phase liquide oblige à chaque étape d'isoler par des techniques d'extraction puis de purification les produits obtenus, qui peuvent limiter les rendements et provoquer la formation des sous-produits ce qui alourdit la procédure.

La protection en phase solide permettant d'opérer la réaction dans des conditions douces et de s'affranchir quelques limitations, mais nécessite un investissement considérable en temps pour la préparation des catalyseurs supportés.

Ce chapitre a été le point de départ d'un projet d'étude que nous allons détailler dans le chapitre 2.

Chapitre 2

Travaux Antérieurs Et Objectif Du Travail

Comme nous avons évoqué dans le premier chapitre, la protection d'une fonction nécessite des réactions avec des rendements élevés associés à des temps très courts, ainsi que des modes opératoires simples, minimisant les étapes de purification.

Dans ce contexte de forte concurrence internationale, les activités de recherche restent vigoureusement poursuivies par notre groupe, nous proposons dans ce chapitre notre contribution en présentant les travaux antérieurs réalisés au sein de notre laboratoire malgré le progrès prodigieux accompli dans ce domaine.

Le respect des critères de la chimie verte est au cœur de ce projet. La mise au point de nouvelles méthodes plus tolérantes vis-à-vis les groupements fonctionnels demeure l'une des aventures les plus difficiles. Elle nécessite de larges connaissances en chimie mais aussi de l'inspiration, de la patience et des idées innovantes.

La liste de réactions présentées ci-dessous, permet de faire une image sur les protocoles verts récents développés par notre équipe.

De plus, nous allons montrer l'objectif initial de notre choix porté dans cette partie de thèse pour le développement d'une nouvelle méthode de protection d'amines.

1. Protection/ Déprotection en phase aqueuse

La chimie dans l'eau est devenue un domaine extrêmement porteur ces dernières années et les applications en découlant sont d'autant plus nombreuses.

Les chimistes sont heurtés d'effets indésirables de solvants organiques, volatils, inflammables et toxiques, ils essaient autant que possible de minimiser leur utilisation en synthèse organique, et leur substitution par des solvants verts tels que le dioxyde de carbone supercritique, les liquides ioniques et l'eau.

L'eau, solvant vert n'ayant pas d'impact sur l'environnement, elle est utilisée comme solvant de substitution de solvants organiques polaires dans plusieurs travaux.

Au laboratoire, différentes voies de protection/déprotection dans l'eau ont fait l'objet de plusieurs travaux soutenus par le Dr. Zinelaabidine Cheraïet en 2013.⁵²

Une méthode alternative de protection de différentes amines dans l'eau a été développée sous des conditions douces sans aucun additif à température ambiante.⁵³

L'utilisation d'un co-solvant miscible avec l'eau était indispensable pour solubiliser le (Boc)₂O. De bons rendements ont été atteints sans formation de produits secondaires.

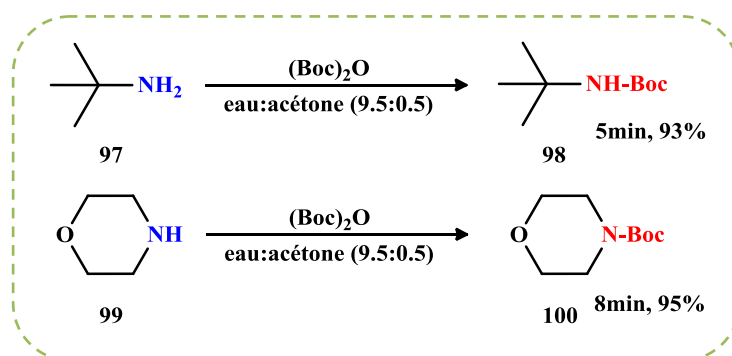


Schéma 32. Protection N-Boc sous des conditions vertes

Sur la base de cette méthode, notre équipe a entrepris un autre protocole pour la protection des alcools⁵⁴ vu le rôle important que joue la fonction hydroxyle présente dans de divers composés d'intérêt biologique⁵⁵.

⁵² Cheraïet, Z. *Synthèse et étude structurale de différents composés : Protection/Déprotection des N-Boc, N-Cbz, N-Ts et O-Boc dans des conditions éco-environnementales*, Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Badji-Mokhtar-ANNABA, **2013**.

⁵³ Cheraïet, Z.; Ouarna, S.; Hessainia, S.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *ISRN Org Chem.* **2012**, 2012, 8.

⁵⁴ Cheraïet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *Green. Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 211.

⁵⁵ Beaucage, S. L., Iyer, R. P. *Tetrahedron.* **1992**, 48, 2223.

Ce procédé possède plusieurs avantages que les systèmes catalytiques, il permet l'introduction du groupement Boc sur les alcools aromatiques de manière sélective.

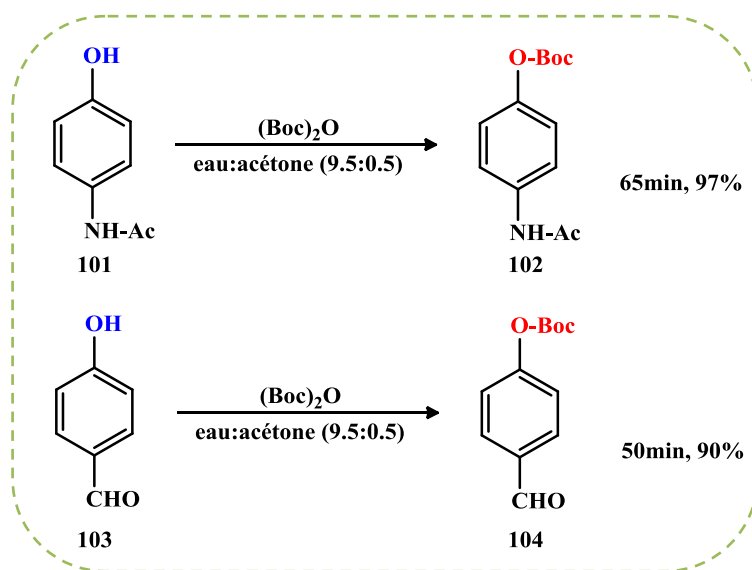


Schéma 33. Protection *O*-Boc sous des conditions vertes

D'autres méthodes ont été mises au point pour la déprotection *N*-Boc⁵⁶ et *O*-Boc qui semble aisée en comparaison avec les méthodes classiques.

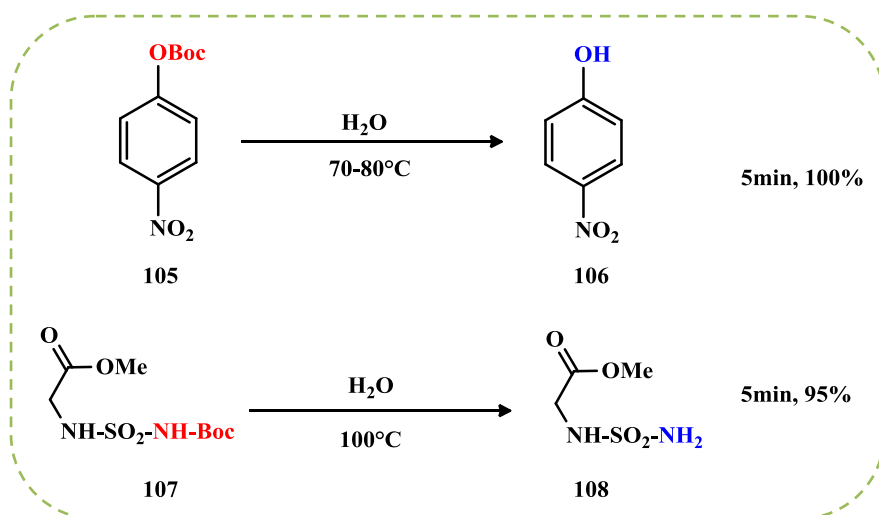


Schéma 34. Déprotection *N*-Boc et *O*-Boc sous des conditions vertes

⁵⁶ Cheraiet, Z.; Ouarna, S.; Zoubir, J.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *Int J Chem.* **2012**, 4, 3.

2. Protection sous micro-onde

Les réactions assistées par micro-ondes sont de plus en plus utilisées dans les stratégies de synthèses chimiques modernes, elles rencontrent un intérêt croissant tout particulièrement en leur grande efficacité et leur extrême rentabilité dues aux meilleurs rendements obtenus de produits plus purs dans des temps de réactions réduits.

Le transfert de chaleur sous chauffage micro-ondes est complètement inversé par rapport au chauffage conventionnel. La chaleur se transmet de l'intérieur vers l'extérieur, une accélération importante de la cinétique chimique est constatée par rapport aux conditions conventionnelles.

Lakrout *et al.*⁵⁷ rapportent récemment que la réaction de sulfonation d'amine et amino esters peut être couplée à une activation micro-ondes sans solvant. Tout en conduisant aux sulfonamides désirés avec des bons rendements, cette approche permet de ramener les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes variant entre 1 et 10 minutes.

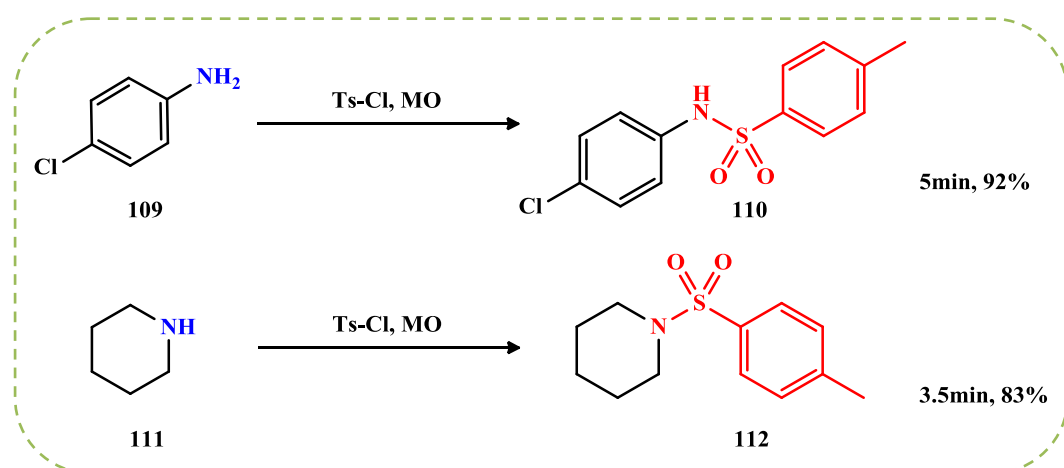


Schéma 35. Sulfonation *N*-Ts d'amines sous micro-ondes

Cette technique a été aussi appliquée avec succès à une autre réaction ; notre équipe s'est intéressé à décrire une nouvelle méthode douce de protection de la fonction hydroxyle avec le groupement Boc développée par K'tir *et al.*⁵⁸

⁵⁷ Lakrout, S.; K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *RSC Adv.* **2014**, 4, 16027.

⁵⁸ K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 851.

En exposant aux irradiations micro-ondes un mélange de (Boc)₂O et d'alcool primaire ou secondaire, les carbonates sont obtenus avec des rendements égaux ou meilleurs de ceux obtenus dans l'eau avec un gain de temps.

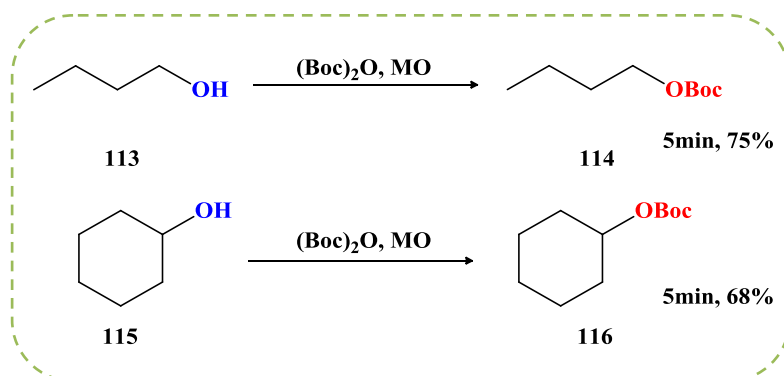


Schéma 36. Protection *O*-Boc sous micro-ondes

L'utilisation conjointe des réactions sans solvant et du chauffage micro-ondes conduit à des synthèses propres, à hauts rendements, économiques et beaucoup plus sûres.

3. Objectif du travail

Durant nos expériences celles décrites aux paragraphes précédents, vient notre travail qui s'inscrit pleinement dans cette évolution.

La chimie moderne exige encore plus de nouvelles méthodes performantes destinées à compléter voire supplanter les voies traditionnelles, qui doivent répondre à des besoins de plus en plus précis.

La majorité des protocoles que nous avons vus au premier chapitre mettant en œuvre des quantités catalytiques pour la protection de la fonction amine voient leur succès en termes de réduction de temps de réaction, de conversion et de sélectivité. Néanmoins, toutes ces méthodes catalytiques ne remplissent pas forcément les critères pour œuvrer vers une chimie verte économique utilisant moins de solvants, moins de substances additifs, et diminuant les étapes de préparation des catalyseurs ainsi les rejets de chaque application.

De nos jours, un grand intérêt est conféré aux techniques alternatives compatibles avec les principes de la chimie verte, visant une performance accrue, un meilleur respect de l'environnement et une diminution de la facture énergétique. Les micro-ondes et les ultrasons ont sans aucun doute contribué à cet enthousiasme.⁵⁹

L'objectif de ce travail de thèse entre dans cette problématique et pour y répondre, un procédé simple, efficace et plus éco-compatible pouvant aboutir aux carbamates *N*-Boc et laissant la surface la plus accessible possible pour de futures applications est mis au point, une étude détaillée sera développée dans le troisième chapitre.

Ce chapitre est maintenant orienté vers l'étude de la spécificité des ultrasons et l'apport considérable qu'ils peuvent apporter aussi bien dans la préparation de plusieurs composés en synthèse organique.

⁵⁹ Gawande, M. B.; Bonifácio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem Sus Chem.* **2014**, 7, 24.

4. Les ultrasons

Pour évaluer notre monde, notre corps comporte 5 sens. Chacun d'eux permet de capter un phénomène physique de notre environnement. Le système auditif permet d'appréhender et évaluer une diversité des sons auxquels nous nous sommes exposés quotidiennement. Les sons sont créés par une perturbation dans l'air, appelée vibration. Celle-ci se propage sous forme d'une onde jusqu'à notre oreille, elle se transmet aussi dans les liquides et dans les corps solides.

L'oreille humaine perçoit les sons qui ont des fréquences allant de 16 Hz à 16000 Hz, ces bornes varient d'un individu à l'autre, cela aussi signifie que nous sommes sourds aux sons émis à des fréquences plus basses **infra-sons**, ou plus hautes **ultra-sons**. D'autres animaux sont pour leurs parts sensibles à ces derniers et s'en servent pour communiquer comme les éléphants et les dauphins ou même pour se diriger comme les chauves-souris.

Nous nous attacherons essentiellement dans ce qui suit les principales caractéristiques des ultrasons.

4.1. Onde ultrasonore

Le spectre sonore est divisé en quatre intervalles définis en fonction de la fréquence de l'onde acoustique émise (**Fig 1**).

Les ultrasons sont des ondes acoustiques sinusoïdales se propagent dans des milieux fluides ou solides et possèdent toutes les propriétés générales des ondes sonores dont la fréquence se situe entre 16 kHz et 10 MHz.

Cette gamme peut être divisée en deux régions distinctes qui présentent chacune des intensités, des fréquences et des applications différentes: les ultrasons de puissance et les ultrasons de diagnostic.⁶⁰

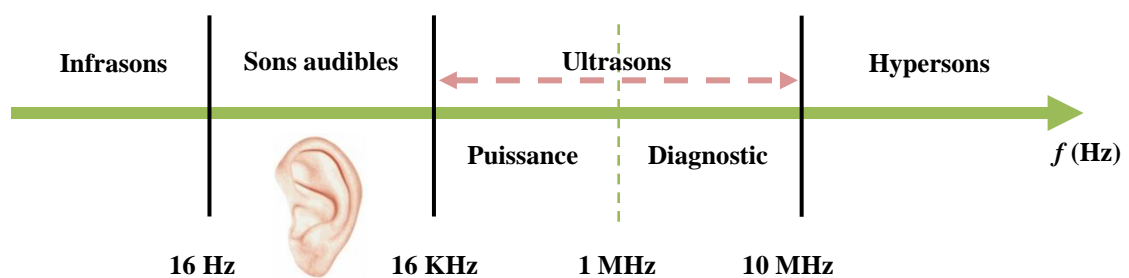


Fig 1. Domaines du son en fonction de la fréquence

⁶⁰ Mason T. J. *Practical Sonochemistry*, Ellis Horwood Ltd., London. 1991.

4.2. Bref historique

Afin de situer historiquement l'apparition des ultrasons, nous résumons les dates clés des principales découvertes:

L'établissement des ultrasons a été effectué lors de la découverte des effets piézoélectriques par les frères **Pierre et Jacques Curie** en **1880**.⁶¹

Les premières études sur les ultrasons n'étaient pas spécialement destinées aux humains. Elles visaient à permettre la détection des sous marins au cours de la première guerre mondiale.

En **1918**, le français **Paul Langevin**⁶² a utilisé des ultrasons pour mesurer la profondeur des océans et détecter les icebergs, il a inventé le SONAR.

En **1927**, **Richards et Loomis**⁶³ ont étudié pour la première fois les effets chimiques des ultrasons, et ont mis en évidence l'oxydation des ions iodure en iode sous l'effet d'ondes ultrasonores. Les travaux pionniers sur leurs effets biologiques sont étudiés pour la première fois en **1930** par **Dognon**.⁶⁴

Il faudra attendre le début des années 1970 où les ultrasons débouchèrent rapidement sur des applications dans le domaine du contrôle et du diagnostic médical avec **Wild et Reid**⁶⁵ qui présentèrent les premières images de coupes échographiques.

Dans le courant des années 80, les recherches se développèrent rapidement et d'autres applications militaires, industrielles et domestiques virent le jour.

4.3. Les ondes de faible puissance et de puissance et leurs domaines d'applications

4.3.1. Les ultrasons de faible puissance

Appelés aussi ultrasons de diagnostic possédant des faibles intensités à des hautes fréquences allant de 1 à 10 MHz, ces ultrasons sont utilisés pour leurs propriétés de propagation dans les milieux, ils n'entraînent aucune modification irréversible dans ces derniers.

Les applications les plus connues des ultrasons de faible puissance se trouvent en médecine afin d'explorer les corps humains et de faire des diagnostics par échographie, cette technique d'imagerie permet via l'outil informatique de générer des images reçues par une sonde ayant auparavant émis une onde ultrasonique qui se réfléchit sur les différentes interfaces et peuvent

⁶¹ Curie J, Curie P. C. R. Acad. Sci. **1880**, 91, 294.

⁶² Langevin, P. *British patent specifications*. **1920**.

⁶³ Richards, W.T.; Loomis, A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 3086.

⁶⁴ Dognon, A. *Les ultrasons et leurs applications*. Collection la science vivante, PUF, Paris, **1953**.

⁶⁵ Wild, J. J.; Reid, J. M. *Am J Pathol.* **1952**, 28, 839.

montrer les organes en mouvement ainsi que le flux des vaisseaux sanguins dans le corps humain.

Dans d'autres cas, ils permettent de détruire des substances ou tissus indésirables et pulvérisent des calculs rénaux. Ils sont également utilisés en kinésithérapie pour diminuer les douleurs, favoriser la circulation, aussi pour rendre des articulations moins raides.

Les ultrasons sont mis en œuvre en télémétrie pour la mesure des distances et aussi la mesure des propriétés élastiques des matériaux.

4.3.2. Les ultrasons de puissance

La majorité des applications des ultrasons de puissance sont menées à bien dans le domaine de faible fréquence entre 20 et 1000 KHz et avec des intensités acoustiques qui varient approximativement de 0.1 W/cm^2 jusqu'à plusieurs KW/cm^2 . Et de ce fait, l'interaction de l'onde avec le milieu de propagation peut créer des modifications physico-chimiques irréversibles au sein de celui-ci.

Ces modifications sont à la base d'applications industrielles variées,

Le nettoyage, une alternative écologique fonctionnant à des fréquences inférieures à 50 KHz pour éliminer les résidus de lubrification comme stéarates d'huile ou de graisse, savons, ou de la poussière dans les lentilles photographiques, instruments médicaux, et les pièces de moteur délicates.

Les ultrasons de puissance sont également utilisés pour d'autres applications telles que, l'assemblage ou le soudage de matériaux thermoplastiques, le dégazage des métaux, l'usinage de certains matériaux, la découpe et le tranchage de produits mous comme les fromages, pâtes, viandes, poissons, et gâteaux à très haute vitesse et sans perte.

L'optimisation des réactions chimiques est aussi une avenue très intéressante, cette application est décrite plus en détails ci-dessous.

5. Sonochimie: méthode performante en synthèse organique

Bien que l'existence des ultrasons soit connue depuis plus de 3 siècles leur utilisation en chimie demeure une science jeune.

La sonochimie est utilisée pour décrire des réactions chimiques qui se produisent grâce à l'énergie apportée par les ultrasons, elle est en plein essor depuis une vingtaine d'années dans différents secteurs d'activités, tels que l'industrie chimique, le domaine pharmaceutique, cosmétique et l'industrie agroalimentaire.

Généralement, les chimistes utilisent les ultrasons avec des émissions de fréquence de 20 à 100 KHz et les ultrasons sont désignés par **US** ou représentés dans les schémas par quatre parenthèses «)))) ».

Le phénomène de cavitation acoustique est à l'origine des transformations chimiques observées lors de la sonication. L'utilisation des ultrasons permet selon les réactions d'obtenir des résultats différents de ceux obtenus par la méthode traditionnelle, à savoir le chauffage.

Les effets de la sonochimie peuvent être observés dans les réactions chimiques par :

- Augmentation de la vitesse réactionnelle
- Augmentation du rendement de la réaction
- Utilisation plus efficace de l'énergie
- Nouvelles méthodes pour la commutation des voies réactionnelles
- Amélioration de la performance des catalyseurs
- Evitement des catalyseurs de transfert de phase
- Activation des métaux et des matières solides
- Augmentation de la réactivité des produits de départ
- Amélioration de la synthèse de particules

5.1. Sonoréacteurs

Un dispositif produisant des ultrasons est communément appelé **transducteur**. Ce dernier est généralement basé sur des générateurs électriques qui font appel à l'effet piézo-électrique assuré par des matériaux appropriés pour convertir l'énergie électrique en énergie mécanique ultrasonore.

Deux types d'équipements à ultrasons sont couramment utilisés dans le laboratoire.

Un bac à ultrasons se compose d'une cuve en acier inoxydable sous laquelle sont installés plusieurs transducteurs ultrasonores activés par un générateur. Sous l'effet du signal émis par le générateur, les transducteurs créent une onde ultrasonore qui se propage par le liquide contenu dans la cuve à travers le milieu réactionnel où les transformations chimiques ont lieu.

Une sonde à ultrasons est beaucoup plus puissante en raison de l'intensité ultrasonore délivrée sur une petite surface par rapport au bain à ultrasons. La pointe de la sonde est immergée directement dans la solution contenant les réactifs.

5.2. Principe de cavitation

Un phénomène caractérise les effets majeurs des ultrasons de forte puissance observés au cours des transformations chimiques, est la cavitation acoustique.⁶⁶

Ce phénomène correspond à la création, la croissance puis l'implosion de bulles de gaz formées lorsqu'un liquide est soumis à une onde de pression périodique, un mouvement de va-et-vient dans l'axe de déplacement des ultrasons dû à une succession de surpressions et de dépressions des particules constitutives du milieu.

L'implosion des bulles est un changement brutal de la phase gaz-vapeur à la phase liquide, qui a pour effet la libération de forces moléculaires élevées provoquant une onde de choc dans le milieu.

La cavitation entraîne des effets violents et imprévisibles qui peuvent provoquer une augmentation de la température et générer une énergie à l'origine de changements chimiques du milieu.

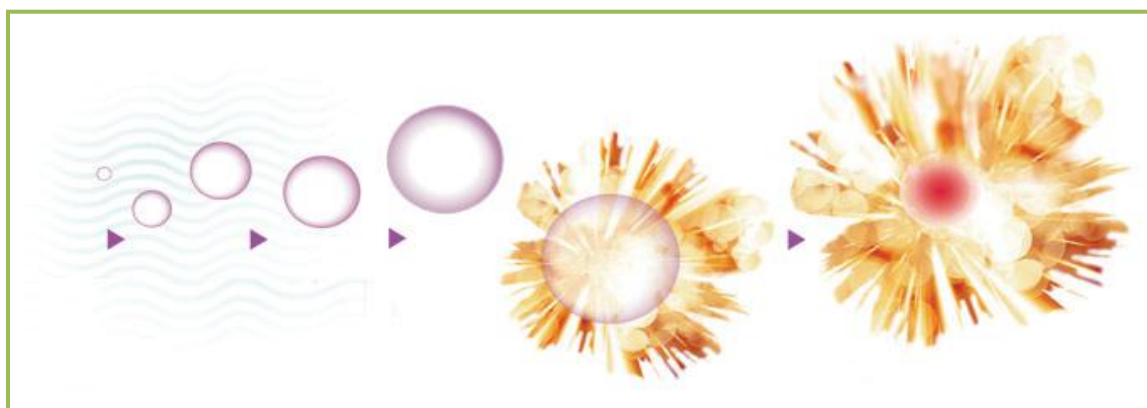


Fig 2. Principe de cavitation

⁶⁶ Suslick K.S. *Sonoluminescence and Sonochemistry*. Encyclopedia of Physical Science and Technology, 3rd Ed. R.A.Meyers (ed.); Academic Press, Inc.: San Diego, 2001.

5.3. Réactions de protection activées par ultrasons

L'application de la sonochimie a fait l'objet de nombreuses études dans la littérature, notamment dans la chimie des groupements protecteurs.

B. Sreedhar *et al.*⁶⁷ ont montré que l'utilisation des ultrasons a une grande importance lors des réactions d'acylation d'alcool ou d'amine en utilisant la chamosite ferreuse en tant que catalyseur hétérogène, et l'acide acétique comme agent acylant.

Dans ce travail, une étude comparative a été effectuée en réalisant la réaction avec 25mg de catalyseur à température élevée, aussi avec 10 mg de catalyseur sous irradiation ultrasonique.

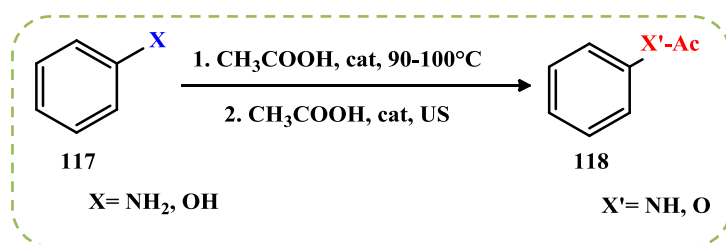


Schéma 37. Acylation catalytique activée par ultrasons

Différentes structures ont été testées et une influence favorable des irradiations ultrasoniques sur les temps de réaction et les rendements a été constatée.

Tableau 3. Comparaison des résultats d'acylation de différents amines et alcools obtenus par chauffage et activée par US

Substrat	T(°C)		US	
	Rdt(%)	t(min)	Rdt(%)	t(min)
4-fluoroaniline	90	60	99	5
Benzylamine	85	90	99	5
(2-nitrophényl)méthanol	55	120	75	30
1-Phényléthanol	85	150	95	4

Ces expériences démontrent que le catalyseur et les ultrasons sont bien tous les deux nécessaires pour effectuer la protection de la fonction amine ou alcool en amide ou carbonate respectivement de manière rapide et efficace sans formation d'autres produits secondaires.

⁶⁷ Sreedhar, B.; Arundhathi, R.; Amarnath Reddy, M.; Parthasarathy, G. *App Clay Sci.* **2009**, 43, 425.

Le groupe de Al-Shareef ⁶⁸ a mis au point une méthode alternative pour introduire le groupement sulfonyle sur des amines primaires et secondaires en utilisant Zn-Al-hydrotalcite comme catalyseur dans l'éthanol menant aux sulfonamides désirés après quelques minutes, et avec d'excellents rendements.

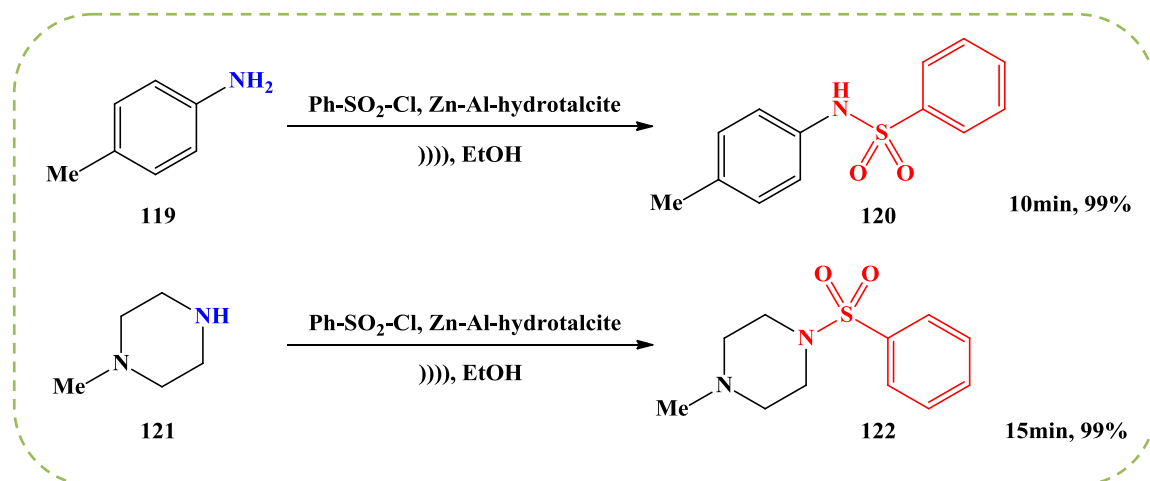


Schéma 38. Sulfonation *N*-Ts en présence Zn-Al-hydrotalcite activée par ultrasons

Un article récent décrit également la synthèse des sulfonamides en utilisant un catalyseur dérivé de zéolithe, et qui a donné des résultats similaires.⁶⁹

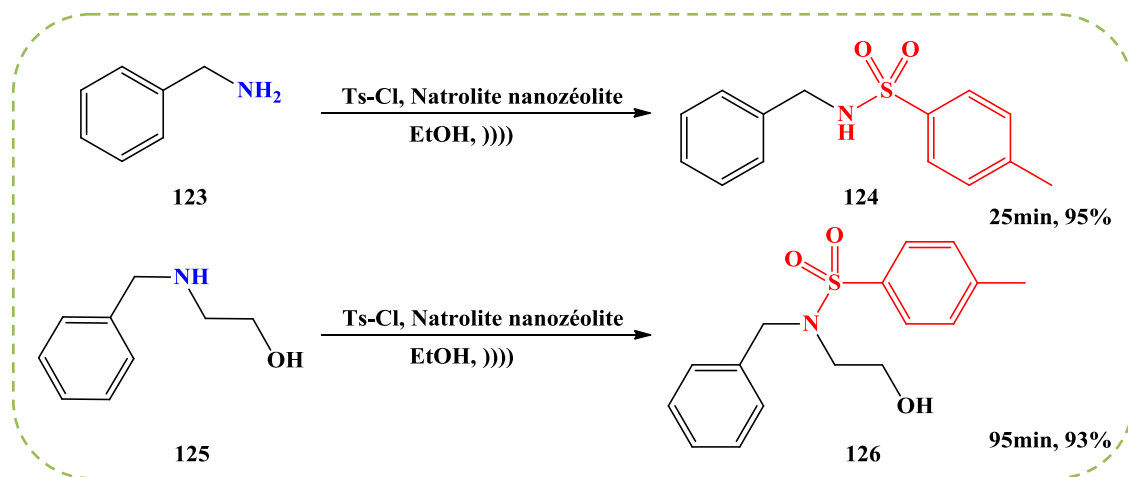


Schéma 39. Sulfonation *N*-Ts en présence de catalyseur de type zéolithe activée par ultrasons

⁶⁸ Mokhtar, M.; Saleh, T.S.; Ahmed, N.S.; Al-Thabaiti, S.A.; Al-Shareef, R.A. *Ultrason Sonochem.* **2011**, 18, 172.

⁶⁹ Nasrollahzadeh, M.; Ehsani, A.; Rostami-Vartouni, A. *Ultrason Sonochem.* **2014**, 21, 275.

En conclusion, les ultrasons constituent un précieux atout dans de très nombreux domaines de l'activité humaine.

L'usage grandissant des ultrasons dans l'industrie, la médecine et la chimie nous amène à s'intéresser à leurs applications en synthèse organique où ils sont exploités pour la réalisation de certaines réactions qui ont été non possibles sous des conditions conventionnelles.

Cette technique fait notamment une partie intégrante en chimie des groupements protecteurs, elle est appliquée avec succès dans des méthodes catalytiques d'introduction de quelques groupements sur les fonctions chimiques.

Dans ce travail, nous avons utilisé les ultrasons pour l'activation et l'amélioration de la réaction de protection de la fonction amine avec le groupement Boc.

Chapitre 3

Préparation Des Carbamates N-Boc

Assistée Par Ultrasons

Devant l'attrait des industries pour les procédés verts et la mise en application du règlement de restriction d'usage ou de production de substances chimiques nocives pour l'environnement ou la santé, il existe une forte demande de synthèse de composés par voies propres, simples, et plus efficaces en respectant les principes de la chimie verte.

A l'heure actuelle, les procédés utilisant les ultrasons donnent lieu à de nombreux débouchés en matière de chimie verte, notamment utilisés en chimie des groupements protecteurs.

Basée sur de nombreuses études publiées dans la littérature, la préparation des carbamates à partir de différentes amines représente un enjeu essentiel du point de vue de la production d'intermédiaires clés pour la synthèse des biomolécules.

*Ce travail a pour objectif d'étudier le potentiel des ultrasons de puissance, méthode non conventionnelle d'activation sur la protection de la fonction amine de différentes structures chimiques avec le groupement **Boc**. Pour cela, nous avons choisis des amines primaires et secondaires commerciales et d'autres molécules synthétisées à partir d'acides aminés; des β -aminoalcools préparés par réaction de réduction, des α -aminoesters préparés par réaction d'estérification, et des sulfamides préparés en quatre étapes (estérification, carbamoylation-sulfamoylation et déprotection) ont été testés.*

1. Protection de l'aniline

Le premier essai de protection de la fonction amine est effectué en plongeant un tube en verre contenant un mélange de 1mmol d'aniline et 1.1mmol de $(\text{Boc})_2\text{O}$ sans solvant dans un bain à ultrasons à température ambiante.

Le suivi de la réaction est assuré par des prélèvements réguliers pour l'analyse par chromatographie sur couche mince, la conversion est totale lorsque l'aniline n'est plus présente dans le milieu réactionnel.

De plus, la fin de la réaction s'accompagne par une solidification du mélange, la protection est réalisée après 5min pour une puissance ultrasonore de 250W et une fréquence de 40 KHz.

Lorsque la réaction est effectuée sans irradiation ultrasonique, aucun avancement réactionnel n'a été constaté après 5h, ce qui montre le rôle important que jouent les ultrasons.

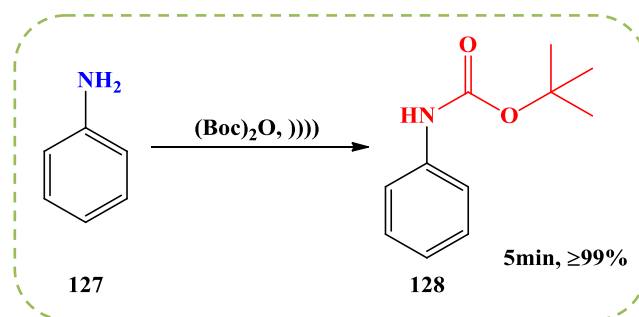


Schéma 40. Protection de l'aniline avec le groupement **Boc**

La cristallisation du mélange résultant avec l'éther diéthylique permet de récupérer le carbamate sous forme de poudre blanche.

Les analyses spectroscopiques démontrent que la substitution du proton est bien faite sur l'atome d'azote par le groupement *tert*-butoxycarbonyle (**Boc**).

Le spectre de RMN ^1H indique la présence d'un singulet intégrant pour 9 protons à 1.54 ppm mettant en évidence l'existence du groupement **Boc** dans la molécule, ainsi un signal à 6.45 ppm est attribué au proton porté par l'azote confirmant la substitution d'un seul proton par le **Boc**. Les autres protons aromatiques résonnent sous forme de multiplet vers 7.33 ppm.

Par ailleurs, le spectre de RMN ^{13}C montre la présence de trois signaux caractéristiques du groupement introduit (3CH_3 , C quaternaire, $\text{C}=\text{O}$) respectivement à 28.4, 80.5, 152.8 ppm, le spectre montre aussi les carbones aromatiques.

En infrarouge, l'apparition d'une bande fine intense à 1689 cm^{-1} qui caractérise l'élongation du

groupement C=O, et une seule bande à 3312 cm^{-1} du groupement NH d'amine secondaire confirme la structure du produit protégé.

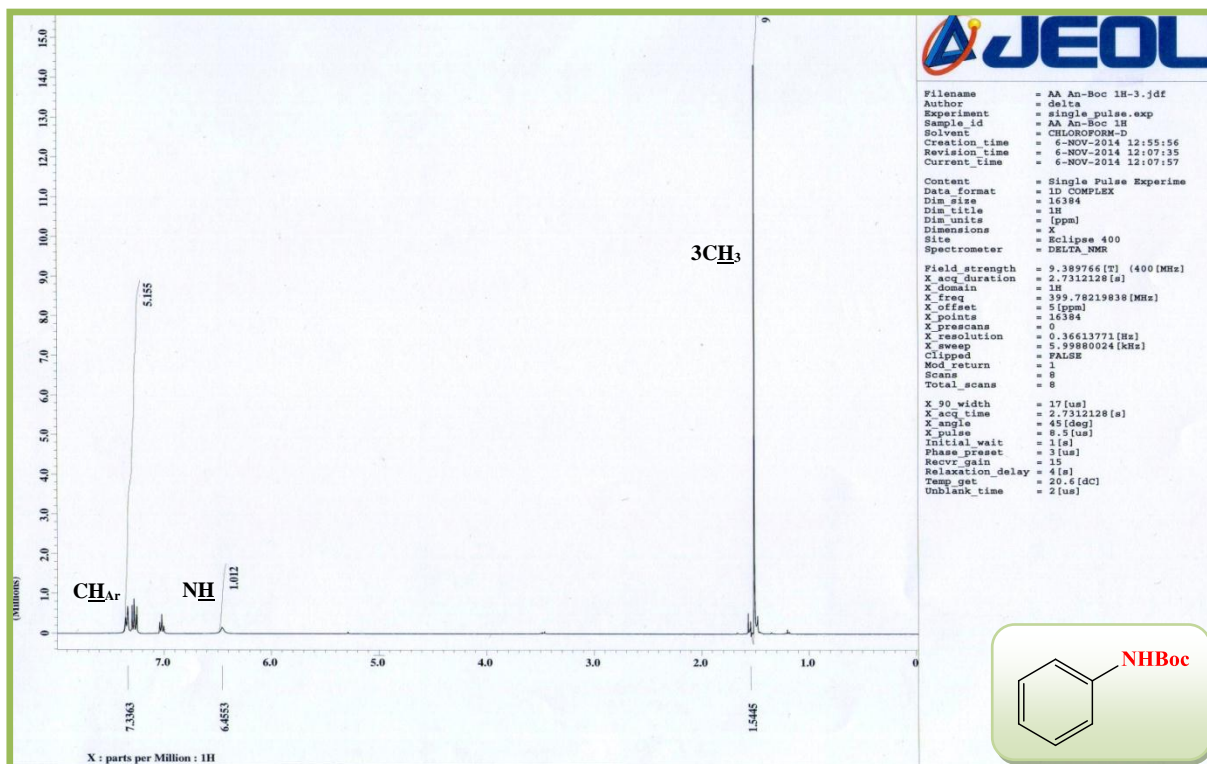


Fig 3. Spectre RMN ^1H du composé 128

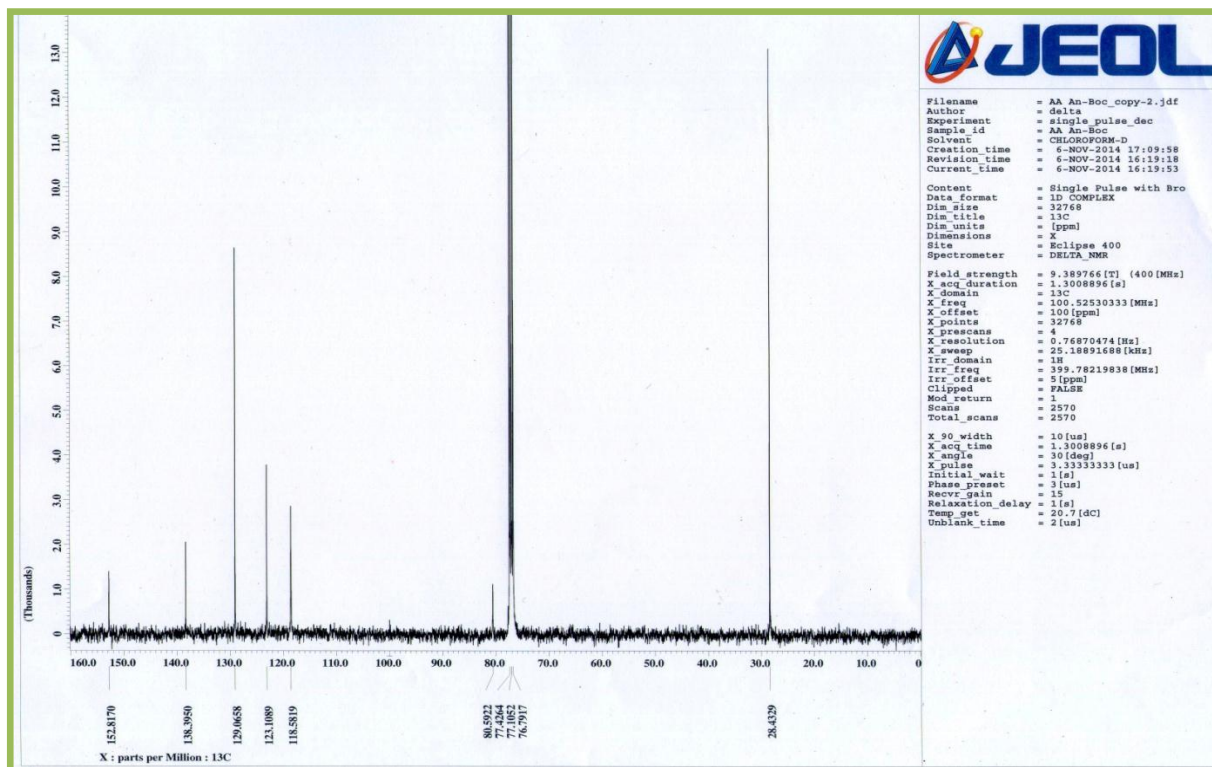


Fig 4. Spectre RMN ^{13}C du composé 128

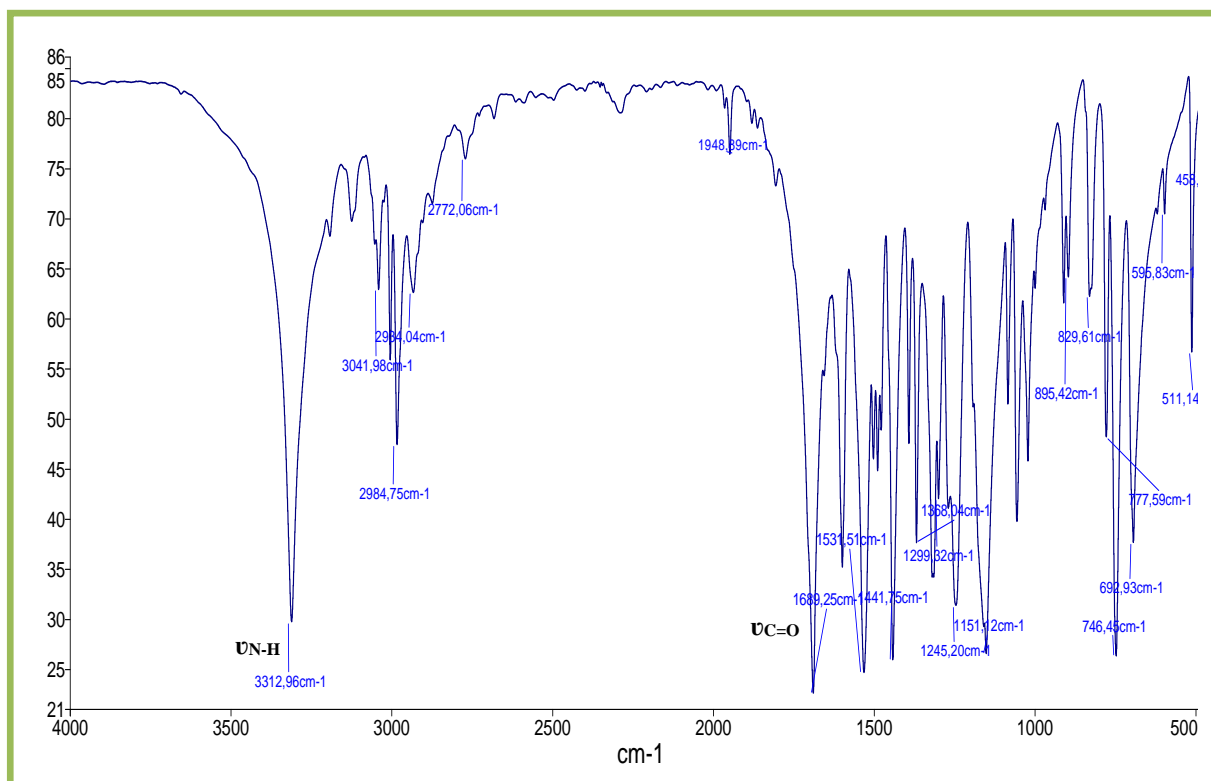


Fig 5. Spectre IR du composé 128

Pour caractériser ces améliorations en terme de chimie durable, nous avons fait une comparaison avec les protocoles décrits dans la littérature.

Tableau 4. Protection d'aniline avec le groupement Boc sous diverses conditions.

Entrée	Catalyseur/ Solvant	Rdt (%)	t (min)
2	Yttria-zirconia/ CH ₃ CN ⁷⁰	90	840
3	TiO ₂ -Pr-SO ₃ H ⁵¹	98	25
4	TPA/SBA 15 ⁴⁹	97	5
5	Cyclodextrine/H ₂ O ⁷¹	75	150
6	H ₂ O ⁷²	94	7
7	[Py][CF ₃ COO] ⁷³	95	25

La comparaison montre l'effet important des ultrasons, ils permettent dans notre cas d'atteindre un rendement quantitatif et de diminuer considérablement le temps de la réaction.

⁷⁰ Pandey, R. K.; Dagade, S. P.; Upadhyay, R. K.; Bongare, M. K.; Kumar, P. *Arkivoc.* **2002**, 7, 28.

⁵¹ Atghia, S.V.; Beigbaghlou, S. S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 42, 745.

⁴⁹ Karmakar, B.; Banerji, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3855.

⁷¹ Xing, H. B.; Wang, T.; Zhou, Z. H.; Dai, Y. Y. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, 264, 53.

⁷² Chankeshwara, S. V.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3256.

⁷³ Karimian, S.; Tajik, H. *Chin Chem Lett.* **2014**, 25, 218.

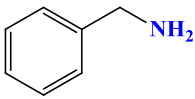
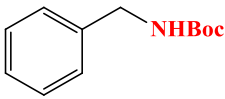
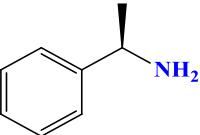
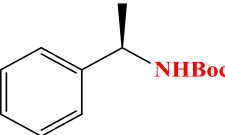
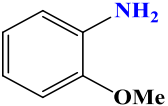
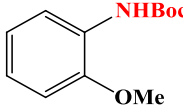
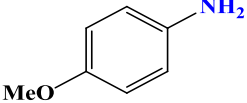
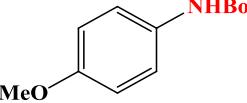
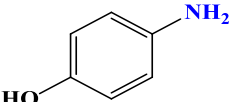
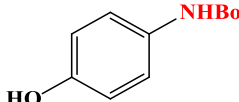
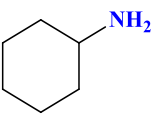
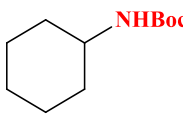
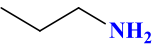
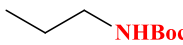
2. Protection des amines primaires

A partir de ce premier résultat, nous avons tenté la possibilité de former des carbamates en étendant la gamme de substrats employés.

Pour ce faire, nous avons choisi des amines primaires simples et fonctionnalisées en effectuant la réaction sous les mêmes conditions que celles du premier essai.

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. *tert*-Butyloxycarbonylation de diverses structures d'amines primaires sous irradiations ultrasoniques

Amine	Structure	Produit	Structure	Temps (min)
129		130		5
131		132		4
133		134		3
135		136		3
137		138		3
139		140		2
141		142		2

La réaction s'avère rapide et efficace lors de l'emploi d'amines primaires aussi bien aromatiques qu'aliphatiques, la présence d'un substituant donneur par effet mésomère en position *ortho* **133** ou en position *para* **135** et **137** augmente la densité électronique du noyau aromatique, ainsi le caractère nucléophile de la fonction amine et facilite l'attaque du groupement carbonyle du (Boc)₂O.

La délocalisation du doublet libre du NH₂ vers le noyau aromatique rend les amines aliphatiques plus basiques, les résultats démontrent que la *N*-protection de la cyclohexylamine **139** et la propylamine **141** était plus rapide. En effet, aucune réaction secondaire n'intervient, des rendements quantitatifs des carbamates correspondants ont été obtenus après 2 minutes.

La confirmation de la protection *N*-Boc en RMN ¹H ne diffère pas de celle de la molécule **128**.

Toutefois, le singulet correspondant à la résonnance de 9 protons du motif *tert*-butoxy apparait sur le spectre de RMN ¹H.

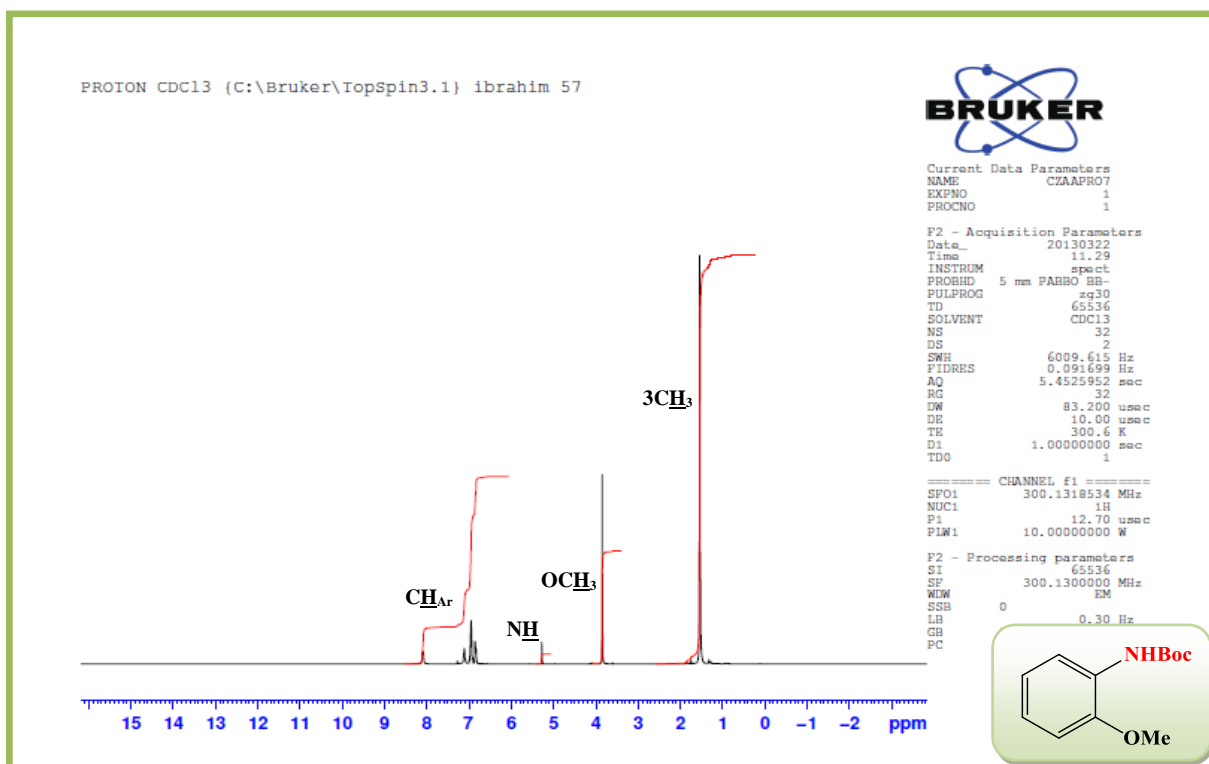
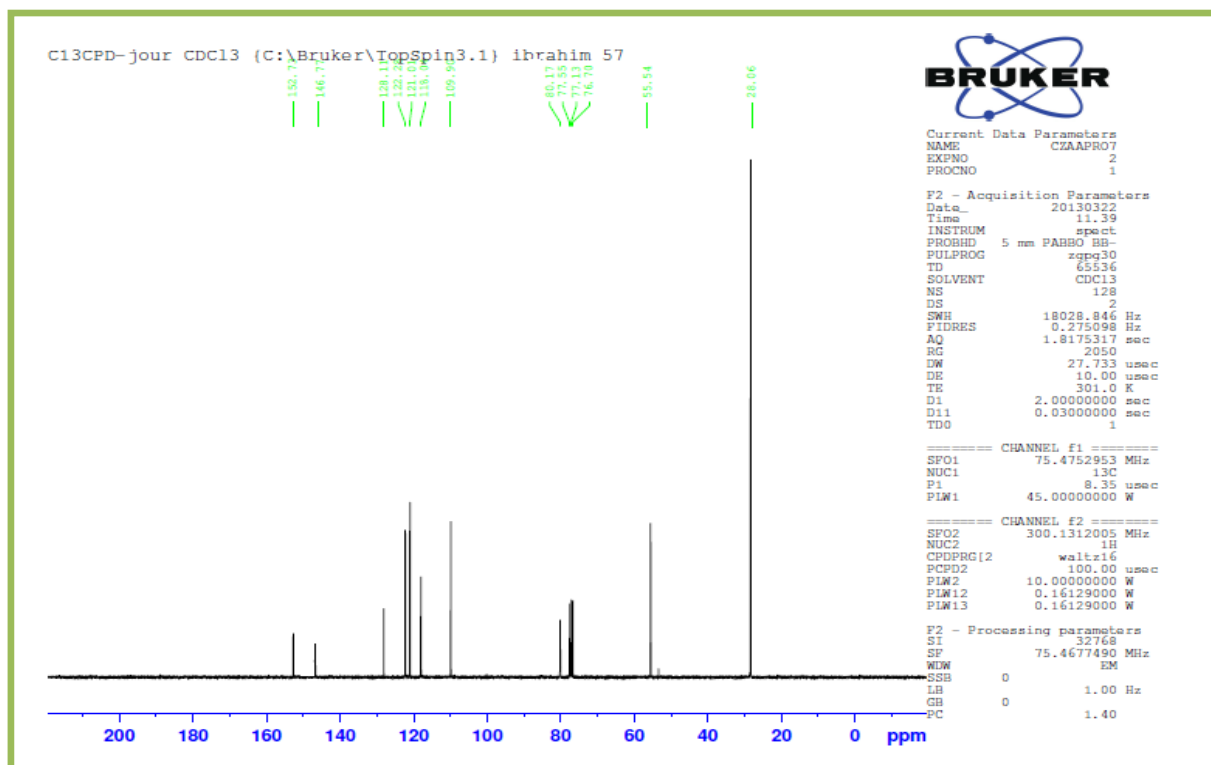
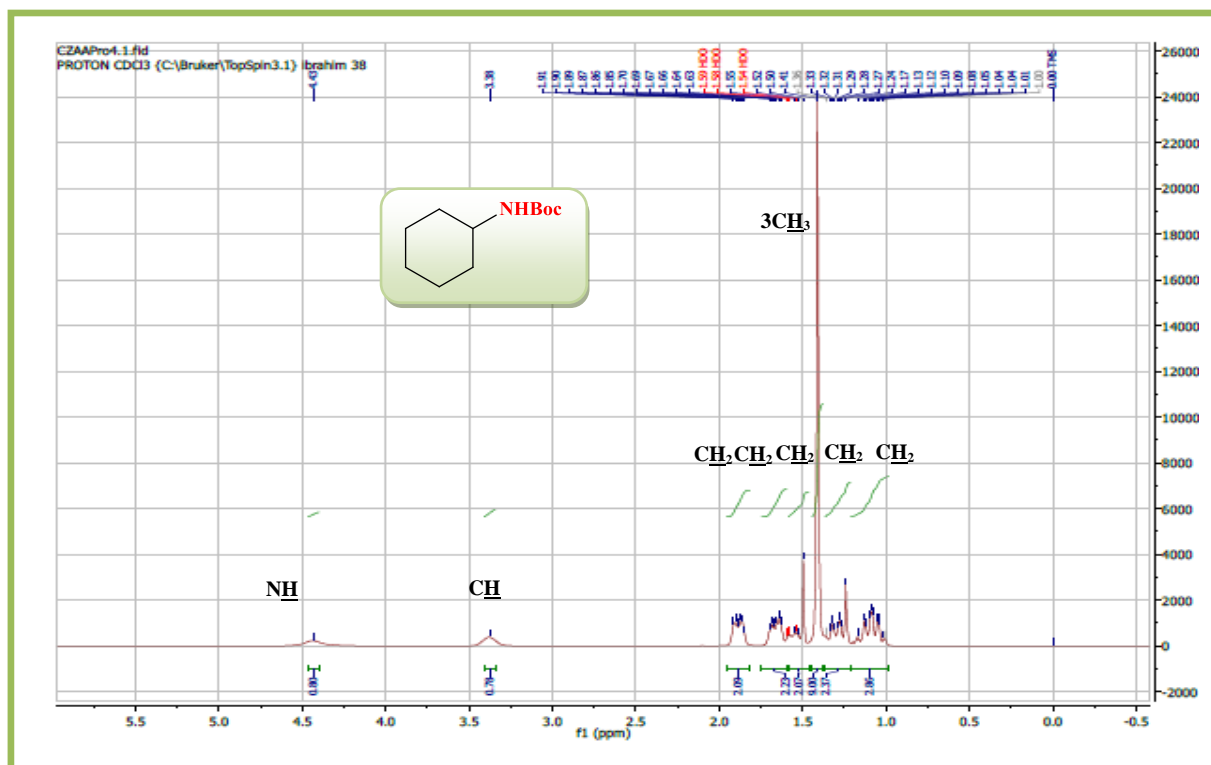


Fig 6. Spectre RMN ¹H du composé 134

Fig 7. Spectre RMN ^{13}C du composé 134Fig 8. Spectre RMN ^1H du composé 140

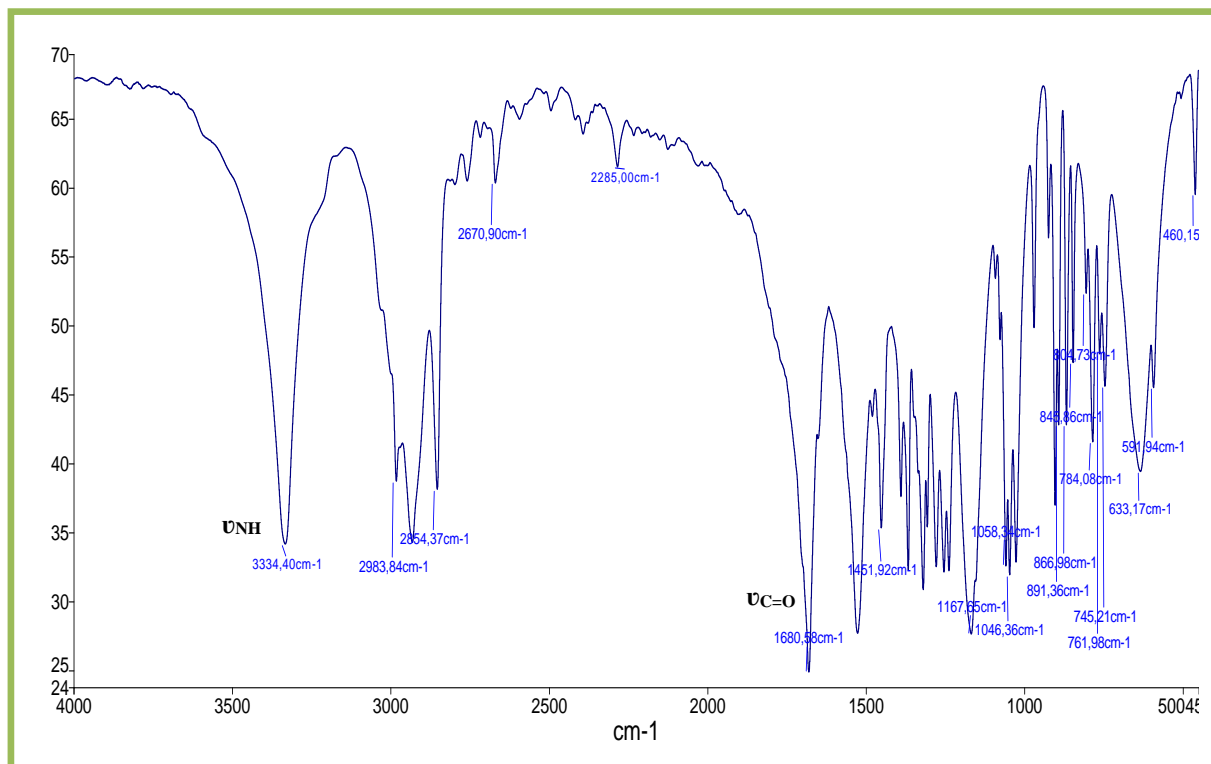
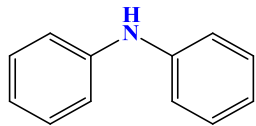
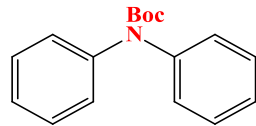
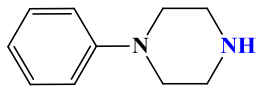
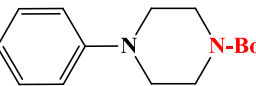
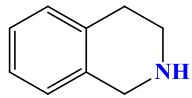
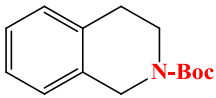


Fig 9. Spectre IR du composé 140

3. Protection des amines secondaires

Afin d'évaluer l'efficacité du protocole que nous avons réalisé, quelques amines secondaires ont été mises en réaction en additionnant 1.1 équivalent de (Boc)₂O sous irradiations ultrasonores.

Tableau 6. *tert*-Butyloxycarbonylation de quelques structures d'amines secondaires sous irradiations ultrasoniques

Amine	Amine	Produit	Structure	Temps (min)
143		144		6
145		146		4
147		148		4

Les résultats obtenus prouvent que les amines secondaires réagissent de façon identique que les primaires, l'accès aux carbamates quelle que soit la nature de l'amine, acyclique **143** ou cyclique **145** et **147** a duré quelques minutes, toujours avec un rendement quantitatif.

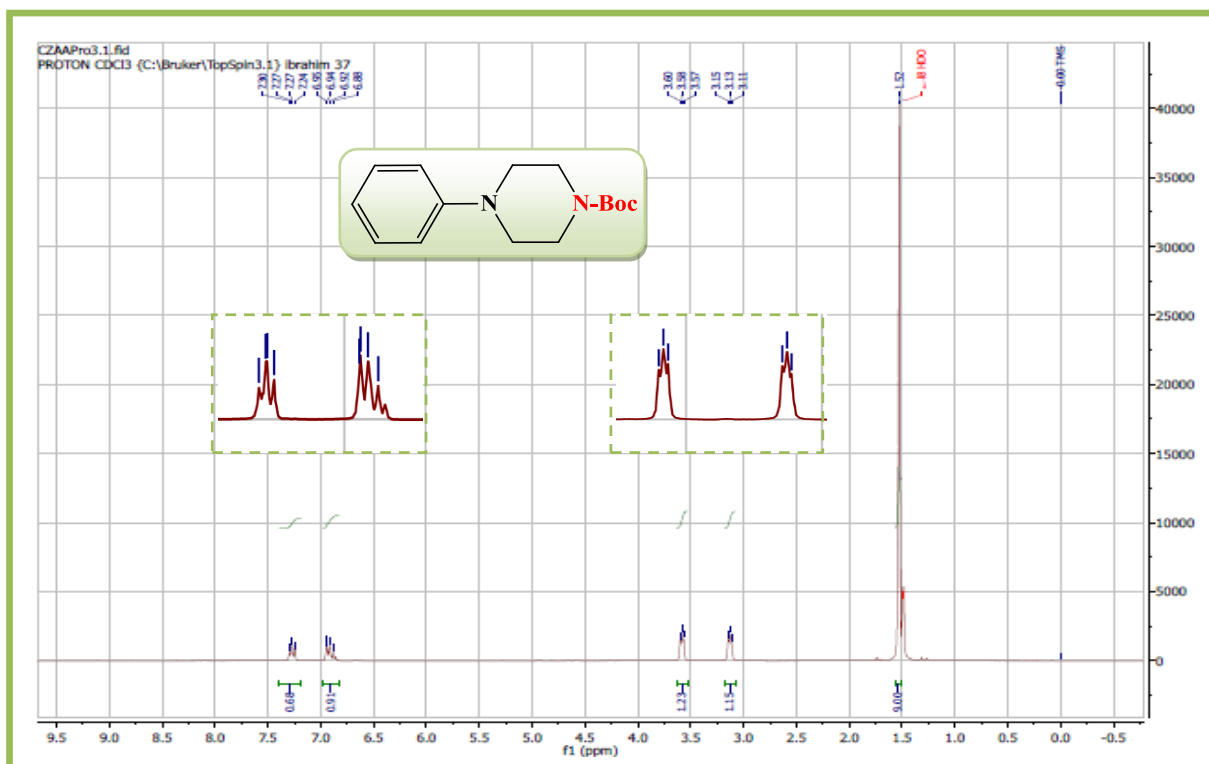


Fig 10. Spectre RMN ^1H du composé 146

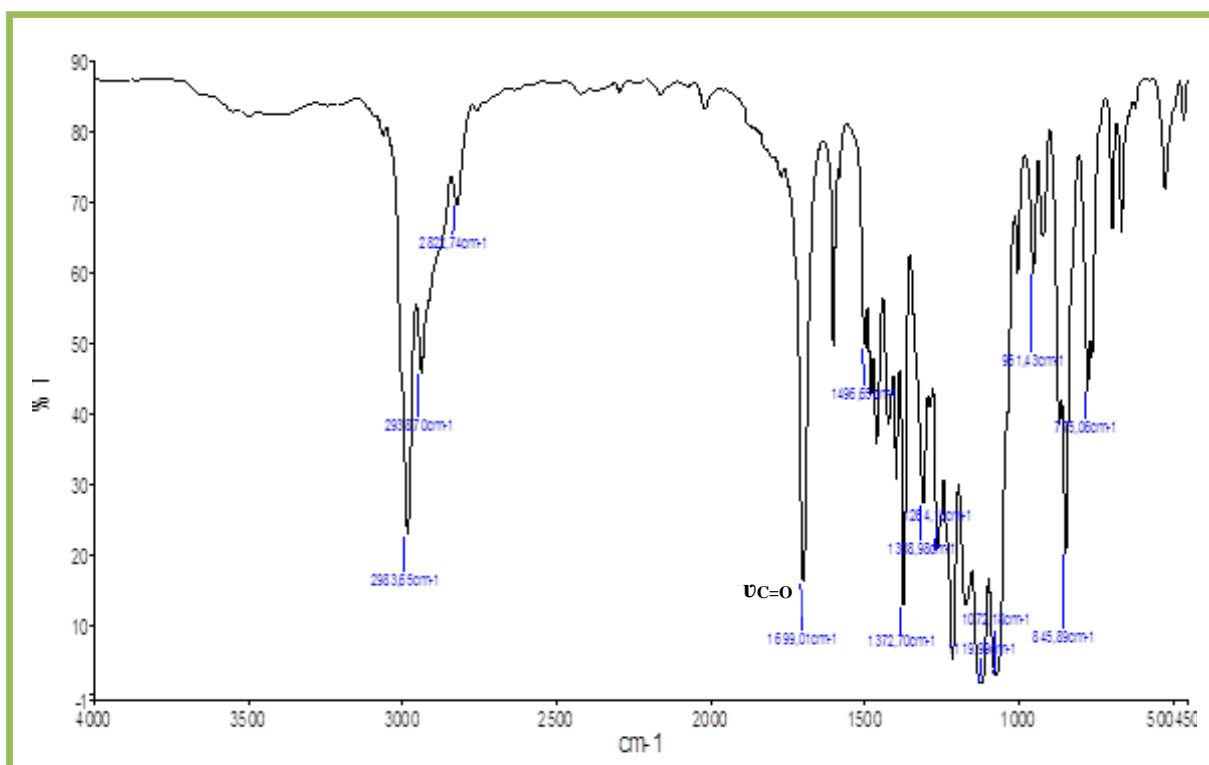


Fig 11. Spectre IR du composé 146

4. Protection de β -aminoalcools

Le choix d'utiliser des ondes ultrasonores nous paraît important pour une étude plus étendue, la réaction a été réitérée dans les mêmes conditions opératoires avec des β -aminoalcools préparés préalablement.

Tableau 7. *tert*-Butyloxy-carbonylation de diverses structures d'aminoalcools sous irradiations ultrasoniques

Amine	Structure	Produit	Structure	Temps (min)
149		150		2
151		152		2
153		154		2
155		156		2

Les résultats montrent que la présence de la fonction alcool en position β n'a aucune influence sur la réaction, seulement la fonction amine a été protégée, aucune trace des dérivés secondaires *O*-Boc ou d'oxazolidin-2-one a été détecté. Une excellente chimiosélectivité a été constatée.

Les produits ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques.

En RMN¹H, le singulet vers 1.40 ppm qui correspond à la résonnance des neuf protons *tert*-butyliques confirme l'introduction du groupement **Boc** sur la fonction amine.

De plus les spectres IR démontrent la présence d'une bande de vibration intense vers 1687±10 cm⁻¹ correspond à la fonction carbonyle du groupement **Boc** et une bande large à 3356±10 cm⁻¹ réunissant les vibrations des deux fonctions amine secondaire et alcool.

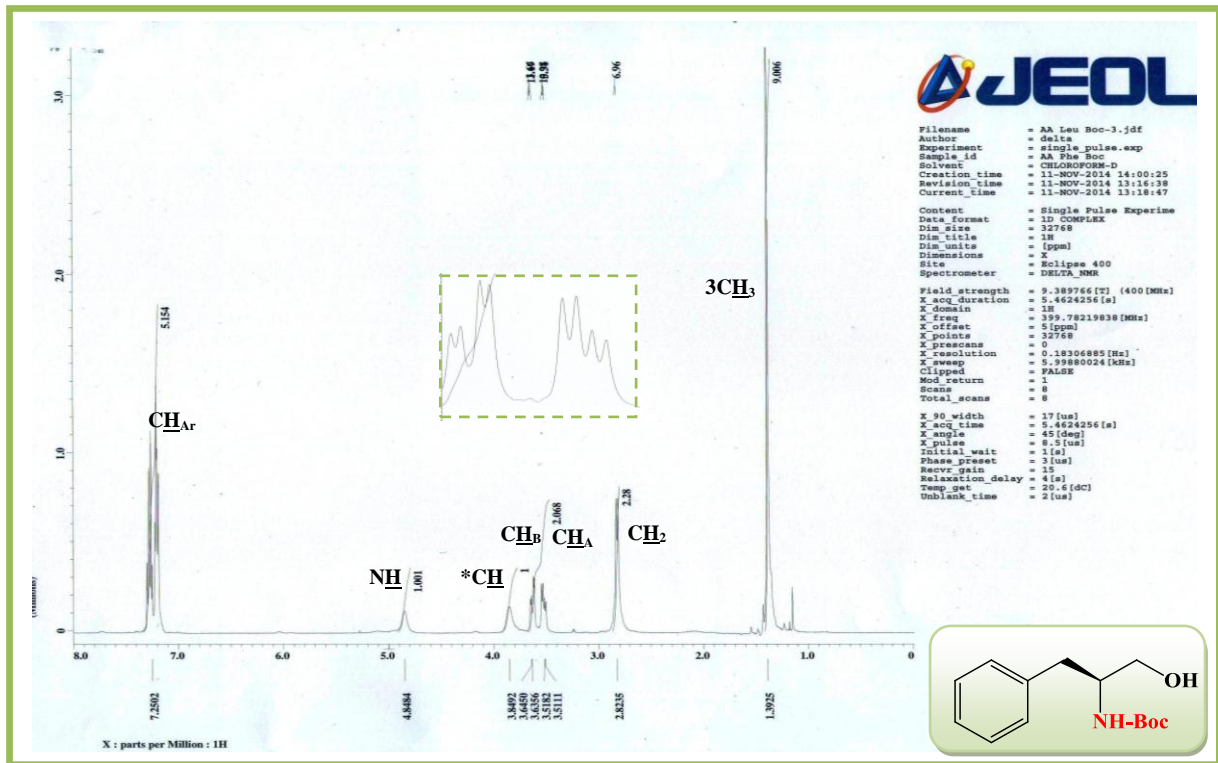


Fig 12. Spectre RMN ¹H du composé 156

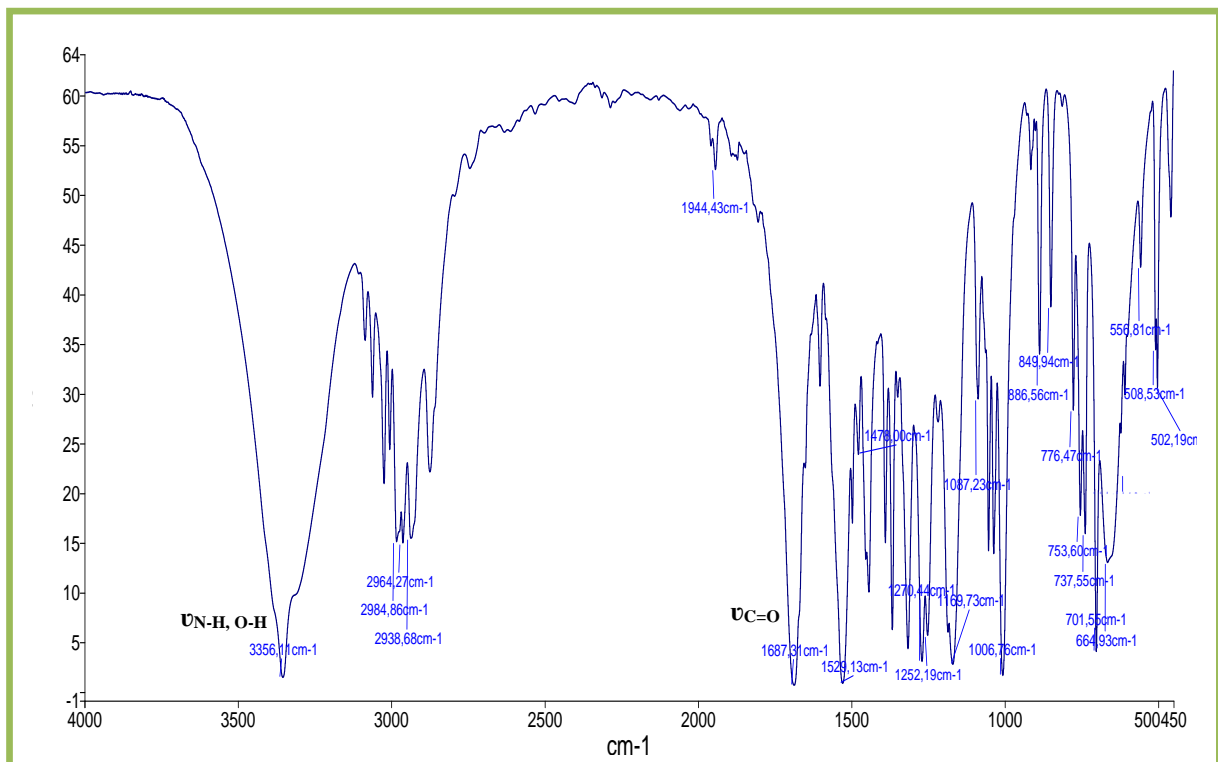


Fig 13. Spectre IR du composé 156

5. Protection d' α -aminoesters

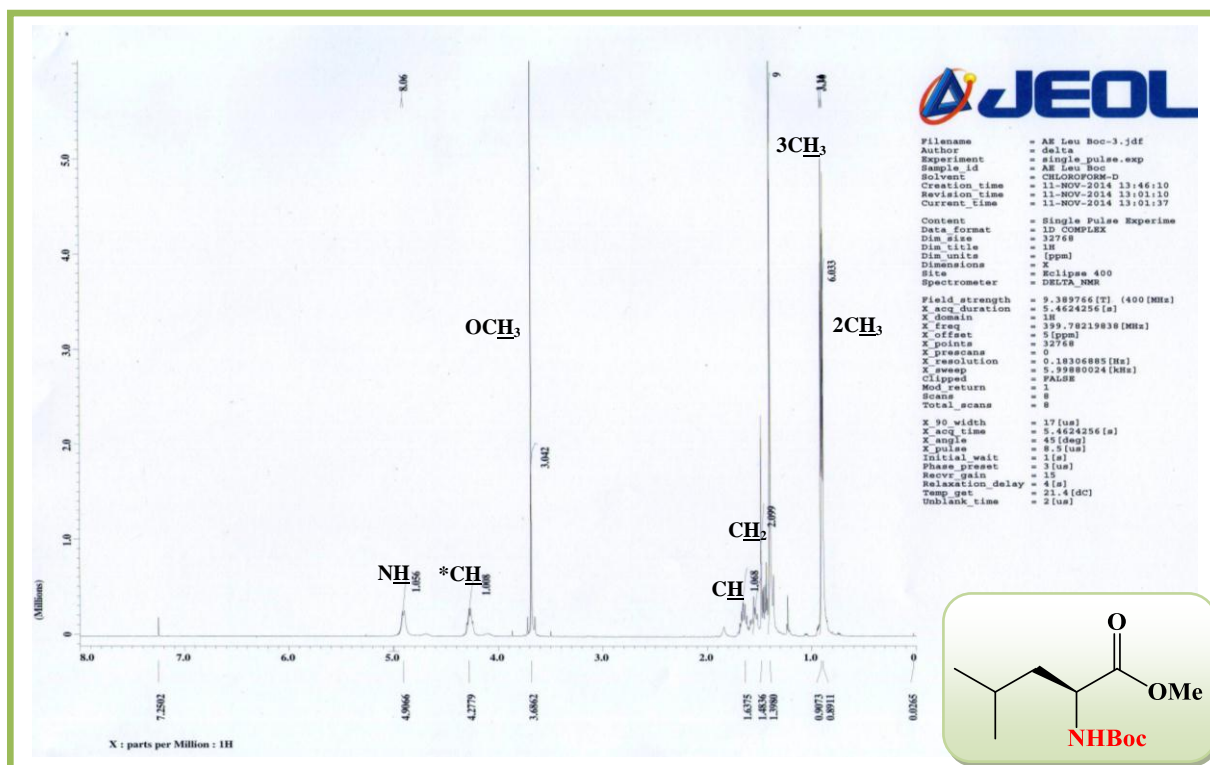
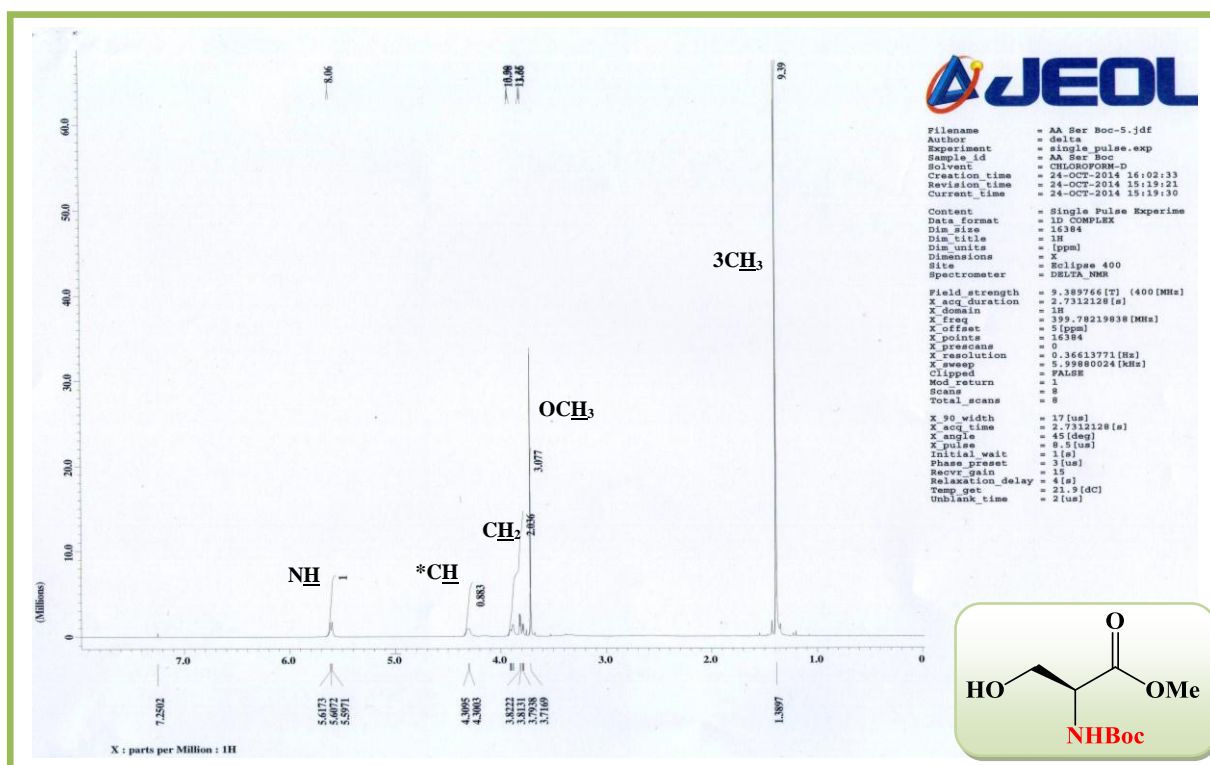
Un nombre d'aminoesters ont été choisis pour les différents groupements fonctionnels que possèdent. Les carbamates correspondants préparés selon le même protocole sont regroupés dans le tableau 6.

Tableau 6. *tert*-Butyloxy-carbonylation de diverses structures d'aminoesters sous irradiations ultrasoniques

Amine	Structure	Produit	Structure	Temps (min)
157		158		2
159		160		2
161		162		2
163		164		2
165		166		2

L'utilisation des ultrasons est efficace et permet de préparer les carbamates de façon sélective avec des rendements quantitatifs dans des temps relativement courts. En effet, les conditions douces effectuées n'ont aucune influence sur le groupement méthylate.

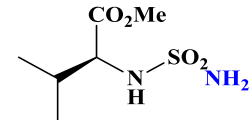
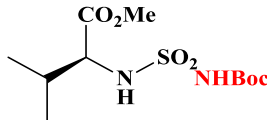
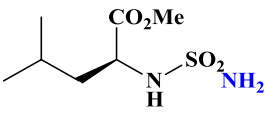
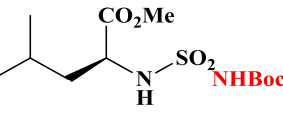
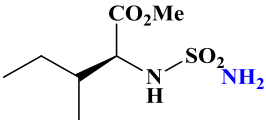
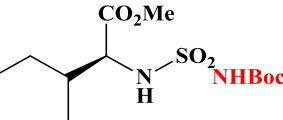
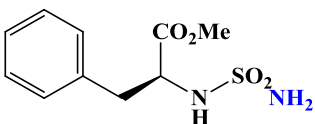
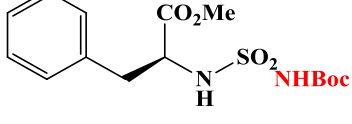
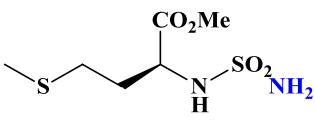
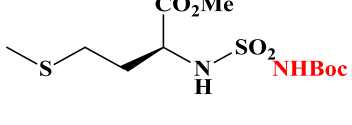
Ces structures ont été clairement confirmées par RMN ^1H , toujours par la présence du signal caractéristique du groupement **Boc** et le singulet du groupement méthoxy.

Fig 14. Spectre RMN ^1H du composé 160Fig 15. Spectre RMN ^1H du composé 164

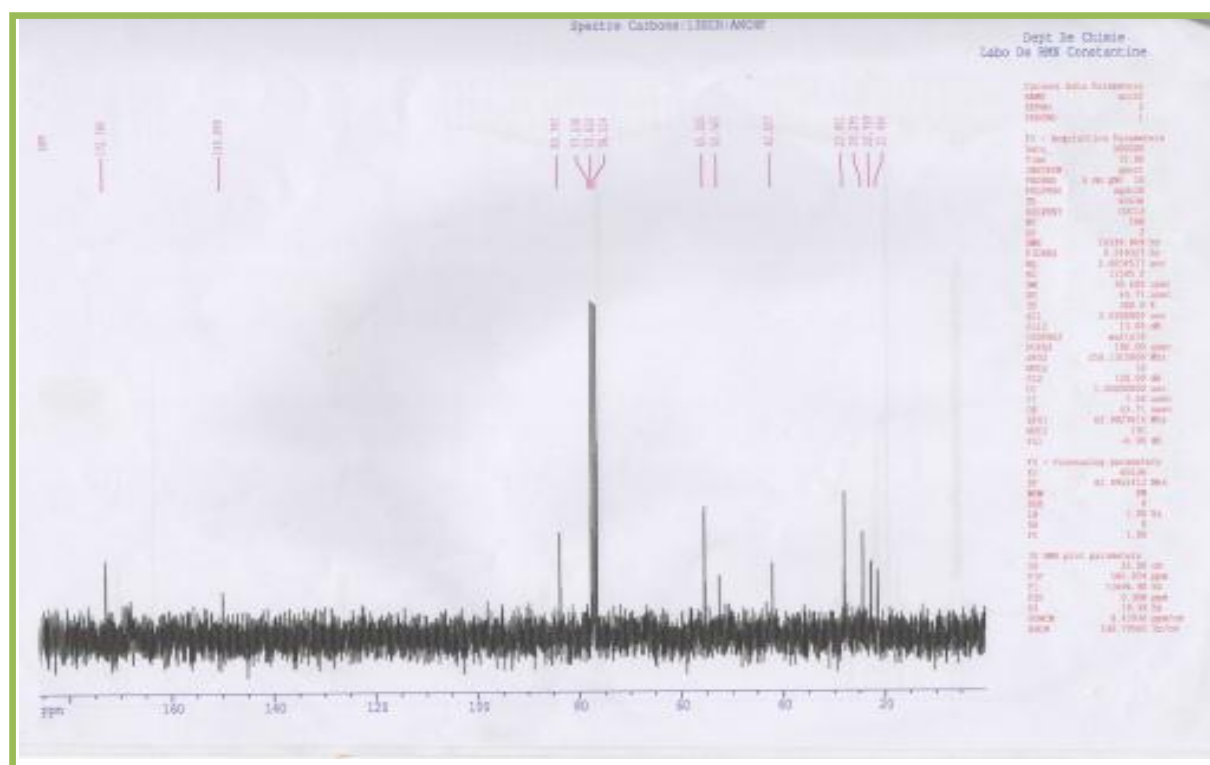
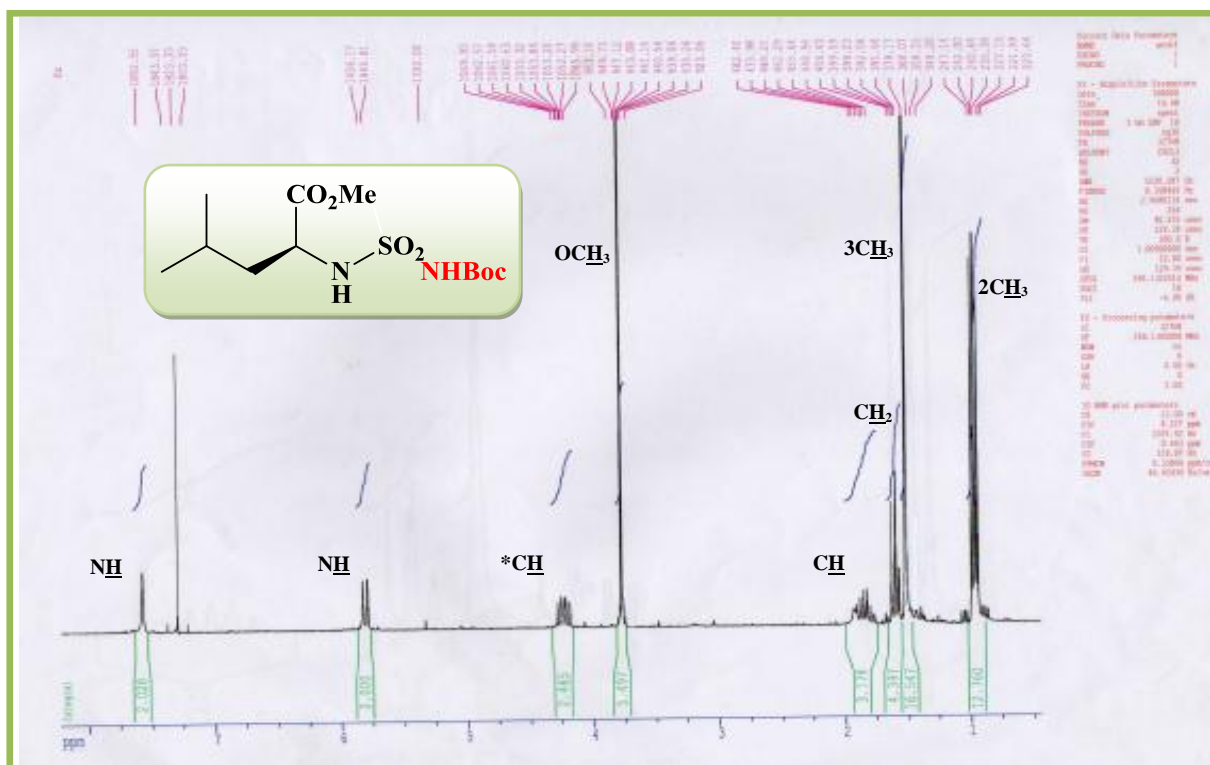
6. Protection des sulfamides

En vue d'une extension de cette méthodologie à une large gamme, la protection des sulfamides serait intéressante pour approfondir l'étude et vérifier l'effet du groupement électroattracteur sulfonyle sur l'avancement de la réaction réalisée sous les mêmes conditions opératoires.

Tableau 9. *tert*-Butyloxycarbonylation de diverses structures de sulfamides sous irradiations ultrasoniques.

Amine	Structure	Produit	Structure	Temps (min)
167		168		2
169		170		2
171		172		2
173		174		2
175		176		2

L'ensemble de ces résultats a révélé en définitive une régiosélectivité accrue de la protection totale de l'amine primaire sans aucune réaction compétitive sur l'amine secondaire.



7. Mécanisme réactionnel général proposé

Lorsqu'un mélange est soumis sous ultrasons, une quantité de bulles de nature microscopique se produit dans le milieu réactionnel irradié grâce aux effets de cavité acoustique impliquant la croissance et l'effondrement séquentiels de bulles.

Les conditions de pression et de température à l'intérieur de la bulle deviennent extrêmes, ce qui entraîne une modification chimique suite à l'énergie décollée des irradiations ultrasonores, ce phénomène rend le groupement carbonyle du (Boc)₂O plus réactif, et lui rend plus susceptible à l'attaque nucléophile par le doublet de l'atome d'azote d'amine. Au cours de la cavitation, le dioxyde de carbone et le *tert*-butanol ont été éliminés afin d'obtenir l'amine protégée *N*-Boc.

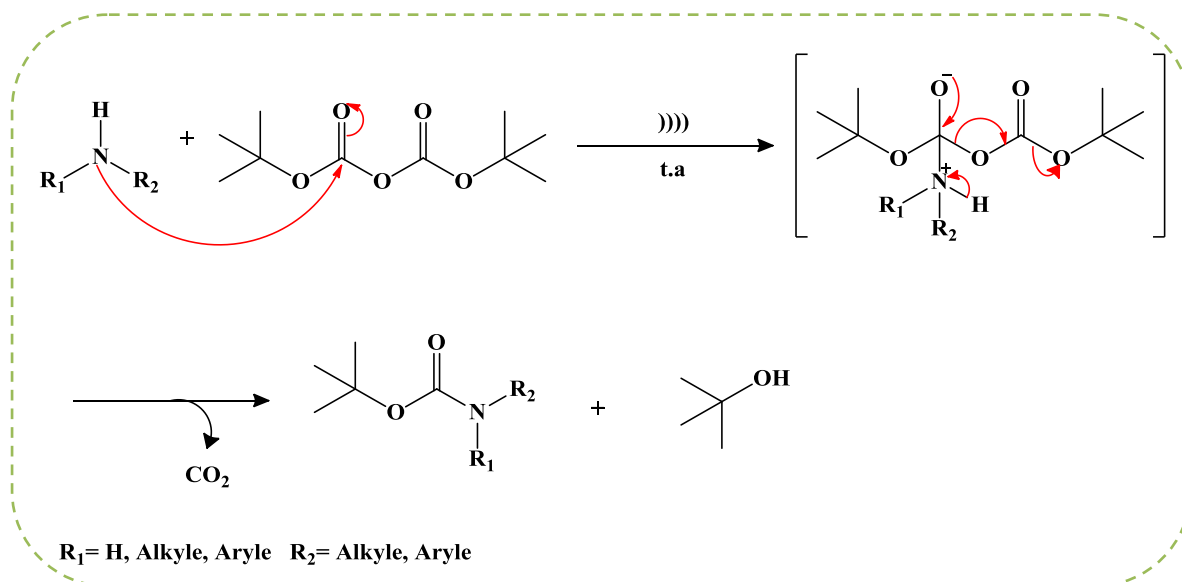


Schéma 41. Mécanisme réactionnel proposé de protection *N*-Boc assistée par US

Au cours du présent chapitre, nous avons étudié la réactivité de plusieurs structures d'amines simples et fonctionnalisées avec le (Boc)₂O en absence du solvant sous irradiations ultrasonores, ces derniers se sont avérées efficaces pour la préparation des carbamates sans aucun catalyseur.

Les résultats obtenus permettent de constater que l'activation par ultrasons augmente le rendement de la réaction et diminue le temps, les produits sont récupérés par simple filtration après cristallisation dans l'éther diéthylique.

Cette nouvelle méthodologie a été optimisée et appliquée avec succès sur un nombre important de substrats, elle explique clairement la très bonne chimio et régiosélectivité de la formation des carbamates qui s'est révélée quantitative et de façon intéressante sans formation de produits secondaires.

Chapitre 4
Partie Expérimentale

1. Conditions générales

- **Réactifs**

Les réactifs de départ sont commerciaux et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

- **Bain à ultrasons**

La sonication est effectuée dans un bain ultrasonique **FUNGILAB** de fréquence de 40 KHz et de puissance de 250 W.

- **Chromatographie sur couche mince CCM**

La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice *Merck* 60 F₂₅₄ (Art. 5554). Les produits ont été révélés sous lumière ultraviolette (254 nm) pour les composés comportant un ou plusieurs groupements chromophores puis par pulvérisation à la ninhydrine, ensuite par chauffage pour caractériser les fonctions amines.

- **Spectrométrie de RMN**

Les spectres RMN sont enregistrés à température ambiante sur un spectromètre JEOL EX-400 (400 MHz ¹H, 100.5 MHz ¹³C) au centre de phytopharmacie de l'université de Perpignan Via Domitia, aussi sur Bruker (300 MHz ¹H, 100.5 MHz ¹³C) à l'unité de recherche de l'université d'AIX Marseille II, ou sur Bruker (250 MHz ¹H, 62MHz ¹³C) à l'unité de recherche de l'université Constantine 1.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par apport au TMS pris comme référence. Les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hertz.

La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet dédoublé, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

- **Spectrométrie IR**

Les spectres infrarouges sont enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer IRTF (Infra Rouge à Transformée de Fourier). Les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression. Les nombres d'ondes sont donnés en cm⁻¹.

- **Point de fusion**

Les points de fusion des produits solides ont été déterminés en capillaire sur un appareil électrothermal.

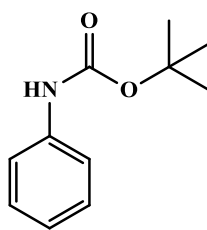
2. Mode opératoire de *tert*-Butyloxycarbonylation de la fonction amine

Toutes les réactions de protection sont réalisées selon le même mode opératoire.

Dans un tube en verre, 1mmol d'amine à protéger et 1.1mmol de (Boc)₂O sont mélangés sans l'ajout de solvant organique ou un autre additif, le milieu réactionnel est ensuite irradié en plongeant le tube dans un bain à ultrasons jusqu'à la conversion totale de l' amine en carbamate. La réaction est effectuée à température ambiante et suivie par CCM montrant l'apparition d'un nouveau produit moins polaire révélé à la ninhydrine.

En fin de réaction, le mélange résultant est cristallisé dans l'éther diéthylique, la majorité des produits sont récupérés sous forme de poudre.

N-*tert*-Butoxycarbonyl-aniline (128)



C₁₁H₁₅NO₂

M = 193.24 g.mol⁻¹

Aspect: poudre blanche

F = 132°C

R_f = 0.56 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05)

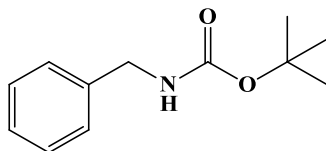
Rdt = ≥99%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (s, 9H, 3CH₃), 6.45 (s, 1H, NH), 7.33 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 28.4 (3CH₃), 80.5 (C), 118.5, 123.1, 129.0 (CH_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 152.8 (C=O) ppm.

IR (KBr, ν) 3312 (NH), 1689 (C=O) cm⁻¹.

N-*tert*-Butoxycarbonyl-benzylamine (130)



$C_{12}H_{17}NO_2$

$M = 207.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 56\text{-}58^\circ\text{C}$

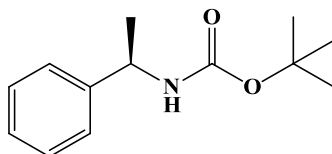
$R_f = 0.53$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

$Rdt = \geq 99\%$

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9H, 3 CH_3), 4.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2), 5.11 (s, 1H, NH), 7.35 (m, 5H, H_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, $CDCl_3$) δ 28.3 (3 CH_3), 44.6 (CH_2), 79.4 (C), 127.2, 127.4, 128.5 (CH_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 155.9 (C=O) ppm.

(*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-phényléthylamine (132)



$C_{13}H_{19}NO_2$

$M = 221.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

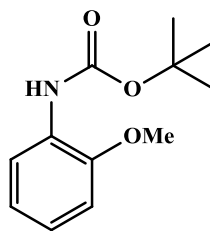
$F = 80\text{-}82^\circ\text{C}$

$R_f = 0.65$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

$Rdt = \geq 99\%$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.53 (s, 9H, 3 CH_3), 2.18 (m, 1H, $*CH$), 4.79 (s, 1H, NH), 7.43 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (74 MHz, $CDCl_3$) δ 23.5 (CH_3), 28.7 (3 CH_3), 47.5 ($*CH$), 80.1 (C), 126.5, 127.9, 128.7 (CH_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 157.6 (C=O) ppm.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-méthoxyaniline (134)**

$C_{12}H_{17}NO_3$

$M = 223.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

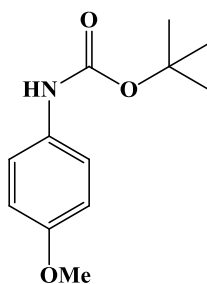
F = 34–36 °C

$R_f = 0.61$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 9H, 3 CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 5.36 (s, 1H, NH), 6.81-8.00 (m, 4H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (74 MHz, $CDCl_3$) δ 28.0 (3 CH_3), 55.5 (CH_3), 80.1 (C), 109.9, 116.0, 121.0, 122.2 (CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar-O}), 146.7 (C_{Ar-NH}), 152.7 (C=O) ppm.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-méthoxyaniline (136)**

$C_{12}H_{17}NO_3$

$M = 223.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

F = 92-94°C

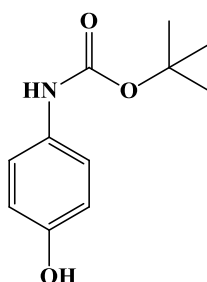
$R_f = 0.61$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H, 3CH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 5.66 (s, 1H, NH), 6.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (74 MHz, CDCl_3) δ 28.4 (3CH_3), 55.6 (CH_3), 80.1 (C), 116.1, 120.6 (CH_{Ar}), 139.8 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 153.4 ($\text{C}_{\text{Ar-NH}}$), 155.6 (C=O) ppm.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-aniline (138)**



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

$M = 209.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: Poudre blanche

$F = 146 \text{ }^\circ\text{C}$

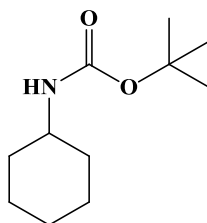
$R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 95/05$)

$\text{Rdt} = \geq 99\%$

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (s, 9H, 3CH_3), 6.38 (s, 1H, NH), 6.72-7.20 (m, 4H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 28.1 (3CH_3), 79.8 (C), 116.7, 124.0 (CH_{Ar}), 130.5 ($\text{C}_{\text{Ar-NH}}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{Ar-OH}}$), 155.4 (C=O) ppm.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-cyclohexylamine (140)**



$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

$M = 199.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 64\text{--}66 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.74$ (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05)

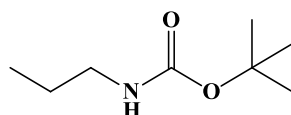
Rdt = $\geq 99\%$

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (m, 2H, CH₂), 1.30 (m, 2H, CH₂), 1.42 (s, 9H, 3CH₃), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.65 (m, 2H, 2CH₂), 1.75 (m, 2H, CH₂), 3.39 (s, 1H, CH), 4.43 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C (74 MHz, CDCl₃) δ 24.8 (2CH₂), 25.7 (CH₂), 26.7 (2CH₂), 28.4 (3CH₃), 53.8 (CH), 80.3 (C), 155.6 (C=O) ppm.

IR (KBr, ν) 3334 (NH), 1680 (C=O) cm⁻¹.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-propylamine (142)**



C₈H₁₇NO₂

M = 159.13 g.mol⁻¹

Aspect: poudre blanche

F = 30–32 °C

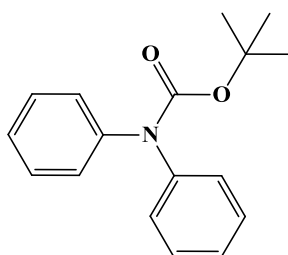
$R_f = 0.69$ (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.47 (s, 9H, 3CH₃), 1.59 (m, 2H, CH₂), 3.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH₂-N), 4.55 (s, 1H, NH) ppm.

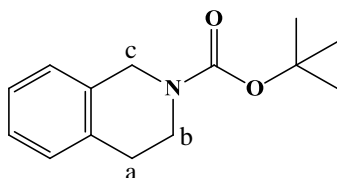
RMN ¹³C (74 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (CH₃), 24.8 (CH₂), 27.7 (3CH₃), 46.3 (CH₂-N), 80.1 (C), 156.9 (C=O) ppm.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-diphénylamine (144)**

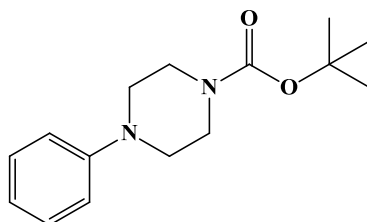


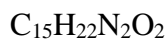
$C_{17}H_{19}NO_2$ $M = 269.34 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

 $F = 29-30 \text{ }^\circ\text{C}$ $R_f = 0.93 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$ $Rdt = \geq 99\%$ **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 1.49 (s, 9H, 3 CH_3), 6.82–7.31 (m, 10H, CH_{Ar}) ppm.**RMN ^{13}C (74 MHz, CDCl_3)** δ 27.2 (3 CH_3), 83.0 (C), 117.5 (4 CH_{Ar}), 120.6 (2 CH_{Ar}), 129.1 (4 CH), 143.1 (2 C_{Ar}), 155.7 (C=O) ppm.***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline (146)** $C_{14}H_{19}NO_2$ $M = 233.31 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

 $F = 29-30 \text{ }^\circ\text{C}$ $R_f = 0.94 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$ $Rdt = \geq 99\%$ **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 1.54 (s, 9H, 3 CH_3), 2.85 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H_a , CH_2), 3.66 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H_b , CH_2), 4.59 (s, 2 H_c , CH_2), 7.12-7.28 (m, 4H, CH_{Ar}) ppm.**RMN ^{13}C (74 MHz, CDCl_3)** δ 28.4 (3 CH_3), 31.7 (CH_2), 49.9 (CH_2), 53.9 (CH_2), 81.0 (C), 128.3, 129.1, 131.1, 134.7 (CH_{Ar}), 145.6 (C_{Ar}), 147.9 (C_{Ar}), 156.0 (C=O) ppm.***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-phénylpipérazine (148)**



$$M = 262.35 \text{ g.mol}^{-1}$$

Aspect: poudre blanche

$$F = 71-73 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$R_f = 0.93 (\text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

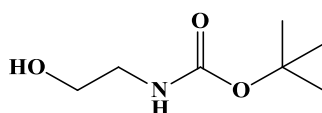
$$\text{Rdt} = \geq 99\%$$

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H, 3 CH_3), 3.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H, 2 CH_2 -N-Ar), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H, 2 CH_2 -N- Boc), 6.88-7.30 (m, 5 H_{Ar} , CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 27.6 (3 CH_3), 49.6 (4 CH_2), 80.01(C), 116.8 (2 CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 129.3 (2 CH_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 154.9 (C=O) ppm.

IR (KBr, ν) 1699 (C=O) cm^{-1} .

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-hydroxyéthylamine (150)**



$$M = 161.20 \text{ g.mol}^{-1}$$

Aspect: poudre blanche

$$F = 32-33 \text{ }^\circ\text{C}$$

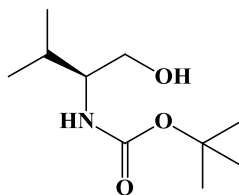
$$R_f = 0.38 (\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 95/05)$$

$$\text{Rdt} = \geq 99\%$$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, 3 CH_3), 3.25 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2 -N), 3.65 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2 -O), 5.25 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (74 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3 CH_3), 43.6 (CH_2 -N), 62.5 (CH_2 -O), 80.0 (C), 157.3 (C=O) ppm.

***(S)*-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)valinol (152)**



$C_{10}H_{21}NO_3$

$M = 203.28 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: huile

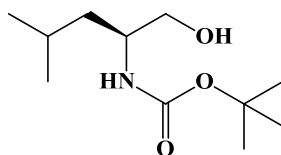
$R_f = 0.40$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (2d, $J = 8.5$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.44 (s, 9H, 3 CH_3), 1.86 (m, 1H, CH), 3.39 (m, 2H, CH_2), 4.96 (m, 1H, *CH), 5.35 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (74 MHz, $CDCl_3$) δ 18.3 (CH_3), 19.3 (CH_3), 28.2 (3 CH_3), 57.8 (CH), 60.2 (CH_2), 63.4 (*CH), 79.1(C), 156.6 (C=O) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)leucinol (154)



$C_{11}H_{23}NO_3$

$M = 217.31 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

F = 104-106 °C

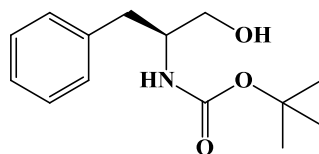
$R_f = 0.39$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.27 (m, 2H, CH_2), 1.50 (s, 9H, 3 CH_3), 1.90 (m, 1H, CH), 3.65-3.72 (2dd, $J_{AX} = 5.7$ Hz, $J_{BX} = 7.0$ Hz, $J_{gem} = 11.3$ Hz, 2H, CH_2-O), 4.25 (m, 1H, *CH), 4.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.4$ (2 CH_3), 23.7 (CH), 27.9 (3 CH_3), 42.0 (CH_2), 54.3 (*CH), 64.2 (CH_2-OH), 83.7 (C), 151.8 (C=O) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl) phénylalaninol (156)



$C_{14}H_{21}NO_3$

$M = 251.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 96-98 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 95/05$)

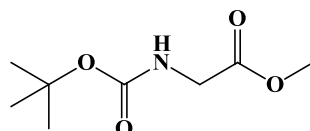
Rdt = $\geq 99\%$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H, 3 CH_3), 2.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.51-3.63 (2dd, système ABX, $J_{\text{AX}} = 5.3$ Hz, $J_{\text{BX}} = 3.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.0$ Hz, $\text{H}_\text{A}-\text{H}_\text{B}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.8 (m, 1H, *CH), 4.84 (s, 1H, NH), 7.25 (m, 5H, CH_Ar) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 28.3 (3 CH_3), 37.5 (CH_2), 53.8 (*CH), 64.0 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 80.1 (C), 126.4, 128.5, 129.3 (CH_Ar), 137.9 (C), 156.2 (C=O).

IR (KBr, ν) 3356 (NH, OH), 1687 (C=O) cm^{-1} .

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl) glycinate de méthyle (158)**



$C_8H_{15}NO_4$

$M = 189.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

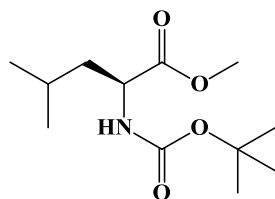
$F = 109 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H, 3 CH_3), 3.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 6.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 28.5 (3 CH_3), 49.0 (CH_2), 52.9 (CH_3), 80.5 (C), 157.2 (C=O $_{\text{Boc}}$), 171.8 (C=O $_{\text{ester}}$) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl) leucinate de méthyle (160)

$C_{12}H_{23}NO_4$

$M = 245.32 \text{ g.mol}^{-1}$

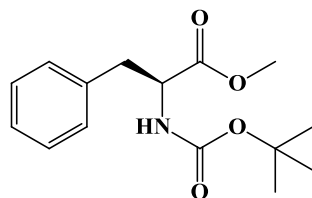
Aspect: huile

$R_f = 0.54$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89-0.90 (2d, $J = 3.2$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.39 (s, 9H, 3 CH_3), 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.63 (m, 1H, CH), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (m, 1H, *CH), 4.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 22.4 (CH_3), 22.7 (CH_3), 24.2 (CH), 27.9 (3 CH_3), 42.0 (CH_2), 52.5 (CH_3), 55.3(*CH), 83.7 (C), 149.8 ($C=O_{Boc}$), 172.7 ($C=O_{ester}$) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl) phénylalaninate de méthyle (162)

$C_{15}H_{21}NO_4$

$M = 279.33 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 40-41 \text{ }^\circ C$

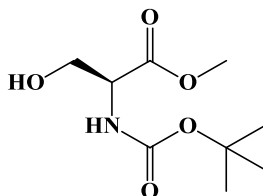
$R_f = 0.56$ ($CH_2Cl_2/MeOH : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H, 3 CH_3), 3.16 (2dd, système ABX, 2H, $J_{AX} = 5.7$ Hz, $J_{BX} = 7.0$ Hz, $J_{gem} = 13.8$ Hz, H_A-H_B , CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (m, 1H, *CH), 5.10 (d, 1H, NH), 7.30 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3 CH_3), 38.3 (CH_2), 52.1 (CH_3), 54.3 (*CH), 79.8 (C), 127.0, 128.5, 129.2 (CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 155.0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$), 172.3 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$).

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl) sérinate de méthyle (164)



$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5$

$M = 219.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 104\text{-}106 \text{ }^\circ\text{C}$

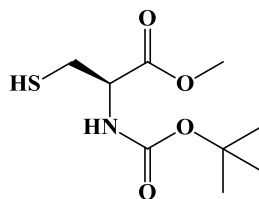
$R_f = 0.35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H, 3 CH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.79-3.82 (2dd, $J_{\text{AX}} = 5.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{BX}} = 6.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}} = 11.6 \text{ Hz}$, $\text{H}_\text{A}\text{-H}_\text{B}$, CH_2), 4.30 (m, 1H, *CH), 5.60 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 28.8 (3 CH_3), 54.0 (CH_3), 61.0 (*CH), 69.3 (CH_2), 79.5 (C), 157.0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$), 172.0 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl) cystéinate méthyle (166)



$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$

$M = 235.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 29\text{-}30 \text{ }^\circ\text{C}$

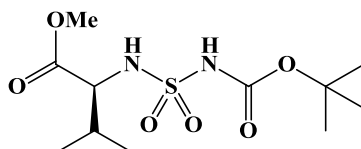
$R_f = 0.41$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 95/05$)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H, 3 CH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (m, 2H, CH_2), 4.81 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 5.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 28.8 (3 CH_3), 40.0 (CH_2), 54.0 (CH_3), 60.3 ($^*\text{CH}$), 80.5 (C), 157.2 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$), 171.8 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonylaminosulfonyl) valinate de méthyle (168)



$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

$M = 310.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 89\text{-}90 \text{ }^\circ\text{C}$

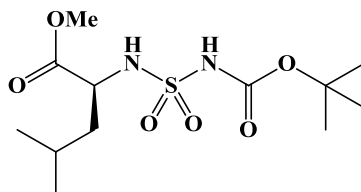
$R_f = 0.63$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 95/05$)

$\text{Rdt} = \geq 99\%$

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2 CH_3), 1.45 (s, 9H, 3 CH_3), 2.20 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (m, 1H, $^*\text{CH}$), 5.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 7.20 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (62 MHz, CDCl_3) δ 19.7 (CH_3), 20.0 (CH_3), 27.5 (3 CH_3), 30.3(CH), 56.7($^*\text{CH}$), 62.2 (CH_3), 84.3 (C), 153.5 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$), 175.6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonylaminosulfonyl) leucinate de méthyle (170)



$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

$M = 324.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$F = 67\text{-}68 \text{ }^\circ\text{C}$

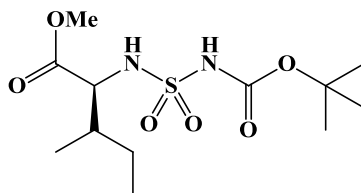
$R_f = 0.66$ (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (2d, $J = 2.9$ Hz, 6H, 2CH₃), 1.48 (s, 9H, 3CH₃), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.85 (m, 1H, CH), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, *CH), 5.20 (s, 1H, NH), 7.25 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 21.3 (CH₃), 22.7 (CH₃), 24.3 (CH), 27.5 (3CH₃), 41.4 (CH₂), 52.7 (OCH₃), 54.7 (*CH), 84.5 (C), 152.2 (C=O_{Boc}), 174.7 (C=O_{ester}) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonylaminosulfonyl) isoleucinate de méthyle (172)



C₁₂H₂₄N₂O₆S

M = 324.39 g.mol⁻¹

Aspect: poudre blanche

F = 75-77 °C

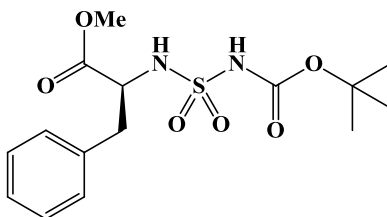
$R_f = 0.65$ (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05)

Rdt = $\geq 99\%$

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.96 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.55 (s, 9H, 3CH₃), 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.87 (m, 1H, CH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (m, 1H, *CH), 5.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 7.60 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 20.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 24.6 (CH₂), 28.1 (3CH₃), 42.8 (CH), 53.1 (OCH₃), 55.0 (*CH), 80.7 (C), 158.8 (C=O_{Boc}), 171.7 (C=O_{ester}) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonylaminosulfonyl) phénylalaninate de méthyle (174)



C₁₅H₂₂N₂O₆S

$$M = 358.41 \text{ g.mol}^{-1}$$

Aspect: poudre blanche

$$F = 131-132 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

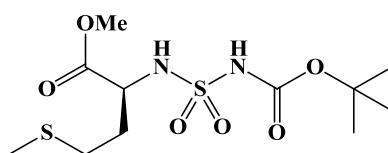
$$R_f = 0.60 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/MeOH : 95/05)}$$

$$\text{Rdt} = \geq 99\%$$

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H, 3CH₃), 3.00-3.20 (2dd, système ABX, $J_{AX} = 4.7$ Hz, $J_{BX} = 6.0$ Hz, $J_{gem} = 11.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (m, 1H, *CH), 5.60 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, NH), 7.10 (s, 1H, NH), 7.25 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (3CH₃), 39.5 (CH₂), 52.5 (*CH), 58.6 (OCH₃), 84.1 (C), 127.7, 129.8, 129.9 (CH_{Ar}), 137.3 (C), 150.0 (C=O_{Boc}), 173.5 (C=O_{ester}) ppm.

(S)-N-(tert-Butoxycarbonylaminosulfonyl) méthioninate de méthyle (176)



$$M = 342.43 \text{ g.mol}^{-1}$$

Aspect: poudre blanche

$$F = 78-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$R_f = 0.63 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/MeOH : 95/05)}$$

$$\text{Rdt} = \geq 99\%$$

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H, 3CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.27 (m, 2H, CH₂), 2.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, S-CH₂), 3.38 (m, 1H, *CH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 6.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃) δ 23.8 (CH₃), 28.7 (3CH₃), 29.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 53.2 (CH₃), 51.8 (*CH), 80.1 (C), 158.2 (C=O_{Boc}) 171.5 (C=O_{ester}) ppm.

CONCLUSION
&
PERSPECTIVES

Le challenge de mettre au point des réactions sous ultrasons est un enjeu majeur pour cette technique dite « non conventionnelle ».

Dans cette partie de thèse, notre travail a mis en évidence l'effet spécifique des ultrasons sur la réaction de protection de la fonction amine avec le groupement *tert*-butyloxycarbone « **Boc** ».

La chimie des groupements protecteurs est un sujet passionnant, les réactions chimiques sont souvent complexes et leurs séquences nécessitent généralement des substrats intermédiaires protégés.

Nous avons abordé dans le premier chapitre les différentes méthodes de protection de la fonction amine décrites dans la littérature avec plusieurs groupes protecteurs, nous avons constaté un bon nombre de protocoles par voie catalytique reportés ces dernières années, et qui se sont avérés particulièrement intéressants et ont donné de très bons résultats. Par ailleurs ces catalyseurs sont onéreux et parfois toxiques.

Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté des protocoles verts développés par notre équipe, ainsi que la contribution des ultrasons en synthèse organique pour mettre au point des procédés plus respectueux à l'environnement.

En fait, les parallèles entre les objectifs de la « **Sonochimie** » et la « **Chimie Verte** » sont très frappants, certains principes utilisés pour décrire la chimie verte sont remarquablement identiques à ceux utilisés pour décrire la sonochimie.

Dans ce cadre, et dans l'objectif d'y apporter des améliorations, nous avons établi une méthode verte, simple à mettre en œuvre et efficace pour la protection d'un nombre important de substrats **N-Boc**, les résultats ont montré que la réaction entre une amine primaire ou secondaire et le (Boc)₂O sous ultrasons est possible sans solvant et sans catalyseur pour conduire aux carbamates correspondants.

Nous avons également pu étendre la méthode aux aminoalcools, aminoesters et aux sulfamides avec d'excellents rendements et de très bonne sélectivité en des temps réduits.

Nous avons pu optimiser, d'un point de vue à la fois environnemental et économique une méthode originale.

Les résultats sont bien confirmés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, RMN ¹³C et IR).

Vu les résultats satisfaisants obtenus et la grande efficacité que montre les ultrasons, nous proposons en perspectives de :

- Etudier la protection de la fonction amine avec d'autres groupements tels que, Tos, Fmoc, et Cbz.
- Elargir le procédé à des réactions de protection d'autres fonctions chimiques et familles de composés à potentiel synthétique, comme les alcools et les hétérocycles.
- Essayer la réaction de déprotection *N*-Boc.
- Utiliser les ultrasons dans d'autres types de réactions afin d'améliorer les résultats.

PUBLICATION

A simple, rapid, and efficient *N*-Boc protection of amines under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions

Aïcha Amira · Hacène K'tir · Malika Berredjem ·
Nour-Eddine Aouf

Received: 2 July 2013 / Accepted: 23 September 2013 / Published online: 26 October 2013
© Springer-Verlag Wien 2013

Abstract A green and simple approach for the *N*-Boc protection on structurally diverse amines under ultrasound irradiation is described. Selective *N*-Boc protection was achieved in excellent isolated yield in a short reaction time at room temperature. Mild conditions, inexpensive and an easily available reagent, and absence of any auxiliary substances are the main advantages of this procedure.

Keywords Boc · Protection · Ultrasound · Green chemistry · Amines

Introduction

In modern synthetic chemistry, finding a suitable strategy for protection and deprotection of functional groups constitutes one of the most challenging tasks. Protection of the amine group is very important due to their presence in various biologically active compounds [1–3]. The *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group has a widely useful functionality for the protection of amine among various protecting groups. The greatest attention is due to the extreme stability of the *N*-Boc group toward catalytic

hydrogenolysis and the extreme resistance to basic and nucleophilic conditions [4, 5], and its labile nature under several chemical transformations [1].

Several methods have been described to introduce the Boc protecting group, using di-*tert*-butyl dicarbonate, (Boc)₂O, under a variety of conditions. *N*-Boc protection is frequently reported by base-catalysed reactions using DMAP [6], aq. NaOH [5], NaHMDS [7], or Lewis acids-catalysed reactions, such as ZrCl₄ [8], LiClO₄ [9], HClO₄/SiO₂ [10], Cu(BF₄)₂·xH₂O [11], Zn(ClO₄)₂·6H₂O [12], yttria-zirconia [13], La(NO₃)₃·6H₂O [14], montmorillonite K-10 [15], amberlyst-15 [16], H₃PW₁₂O₄₀ [17], and sulfamic acid [18]. Many of these methods suffer from disadvantages such as acidity, high cost, toxicity, corrosiveness, and requirement of auxiliary substances in the isolation of the product [19].

In recent years, the emergence of the sustainable development of “green chemistry” has led to new solutions to existing problems in protecting group chemistry. Ionic liquids, as eco-friendly solvents, catalysts and reagents in green synthesis [20], such as 1-methylimidazolium tetrafluoroborate [(HmIm)BF₄] [21], 1,1,3,3-tetramethylguanidine acetate [TMG][Ac] [22], 1,3-disulfoimidazolium hydrogen sulfate [Dsim]HSO₄ [23], and 1-alkyl-3-methylimidazolium cation are employed for *N*-Boc protection [24]. Furthermore, water has attracted much attention as a green solvent. An environmentally benign approach is described where the *N*-Boc derivatives were prepared chemoselectively in water [25].

In our previous work, eco-sustainable methods for protection/deprotection of amines and alcohols with *t*-Boc group were carried by fusion [26], using heteropolyanion [27], and in water [28–30]. More recently, Dighe et al. [31] have reported a green approach for the synthesis of Boc-protected amines under microwaves without using of solvents and catalysts.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00706-013-1094-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

A. Amira · H. K'tir · M. Berredjem · N.-E. Aouf (✉)
LCOA, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty,
Chemistry Department, Badji Mokhtar-Annaba University,
Box 12, 23000 Annaba, Algeria
e-mail: noureddineaouf@yahoo.fr;
noureddine.aouf@univ.annaba.dz

A. Amira
e-mail: minaamira75@yahoo.fr

In the last decade, the sonochemical approach has been widely used in various types of organic transformations [32]. This method is not only simple and efficient but also can assist in preserving green chemistry concepts [33]. Sonochemistry offers a more efficient and facile method for a large variety of syntheses in comparison to classical protocols, e.g., an *N*-sulfonylation reaction using Zn-Al-hydrotalcites solid base catalyst under ultrasound irradiation in ethanol has been developed [34].

In continuation of our interest to improve a facile process under green conditions not including catalysts and solvents, we report here the use of ultrasonic irradiation for selective *tert*-butoxycarbonylation of various amine derivatives.

Results and discussion

Herein we studied the *N*-*tert*-butoxycarbonylation of structurally diverse amines using ultrasound irradiation. In an initial attempt, we reacted 1 mmol of aniline with 1.1 mmol of di-*tert*-butyl dicarbonate in the absence of any solvent or catalyst; after 5 min the reaction was completed with an excellent yield (Scheme 1).

To find the effect of ultrasound, the same reaction was carried out under the same conditions in the absence of ultrasound irradiation. No reaction occurs after 5 h working time, this shows the essential role of ultrasound irradiation. This excellent result encourages us to extend this study to various structurally amines.

To optimize our protocol, we also applied our reaction conditions to a number of primary and secondary aromatic and aliphatic (cyclic and acyclic) amines (Scheme 2). In all cases we obtained the *N*-Boc products in short reaction times with quantitative yields (Table 1, entries 1–11). No competitive side reactions leading formation of isocyanate [35],

urea [6], and *N,N*-di-Boc derivatives [36] were detected by TLC of the crude products (entries 1–8).

In order to explore the generality of this method, we also attempted the protection of β -aminoalcohol under the same reaction conditions (Table 1, entries 12–15). A notable chemoselectivity of the protection has been established where the amine functional was only protected without competitive formation of *O*-Boc or oxazolidinone derivatives [6].

The mildness of this procedure was next illustrated by a range of α -aminoesters (entries 16–20), the reactions worked very well, a methyl ester group was resisted and the optically pure *NH*-Boc derivative was confirmed by optical rotation and comparison with the literature [37, 38], where the configuration of the chiral center is not affected under reaction conditions.

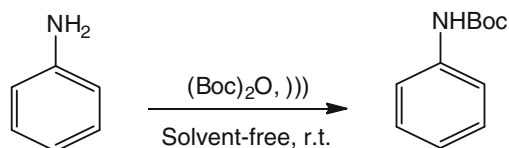
To increase the scope of this reaction, we attempted the *N*-*tert*-butoxycarbonylation to sulfamides synthesized from α -aminoesters [39–41]. In view of their importance, they were used as substrates (Table 1, entries 21–25) and were tested in this method to verify electron-withdrawing effect of substituents on the formation of pure *NH*-Boc products. All *N*-protected sulfamides were obtained in excellent yields and the reaction preserves stereochemical integrity of *N*-Boc amino acids [42].

The presented results demonstrate the specific ultrasonic effect on *N*-*tert*-butoxycarbonylation giving pure product with quantitative yields in a few minutes.

The ultrasonic energy applying without any base or acid catalyst to the reaction generates the acoustic cavitation mechanical effect when sonic waves propagate through the medium. In solids, both longitudinal and transverse waves can be transmitted whereas in liquids only longitudinal waves can be transmitted [43–45]. Vibrations of molecules generate compressions and rarefactions which give rise to the phenomenon of bubble formation and collapse in the reaction mixture [amine and reactant (Boc)₂O] and facilitate the nucleophilic attack of the amino functional on the carbonyl group. During cavitation, the chemical bonds break, and carbon dioxide and the *tert*-butanol were eliminated to afford the *N*-Boc amine (Scheme 3).

In conclusion, the ultrasound irradiation allowed for the highly chemoselective, simple, efficient, environmentally benign *N*-Boc protection of various aliphatic and aromatic amine derivatives under solvent free conditions, in short reaction times and excellent isolated yields without formation of isocyanate, urea, *N,N*-di-*t*-Boc, or *O*-*t*-Boc as side products. In contrast to conventional energy sources of traditional methods suffering from harsh conditions, this easier manipulation delineates the scope of this technique and offers potential in different applications in organic transformations.

Scheme 1



Scheme 2

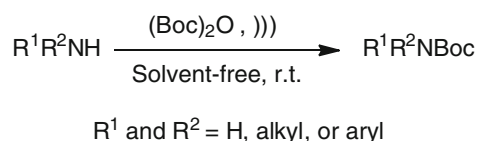


Table 1 *N*-*tert*-Butoxycarbonylation of amines under ultrasound irradiation

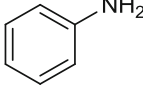
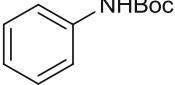
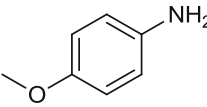
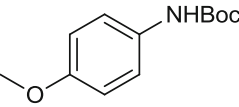
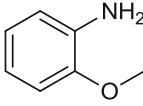
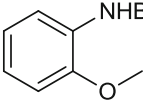
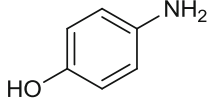
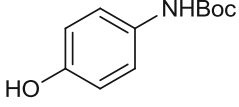
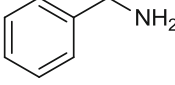
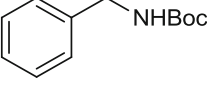
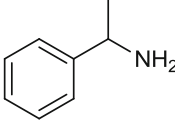
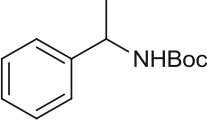
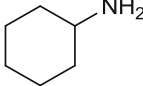
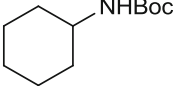
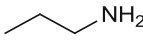
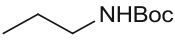
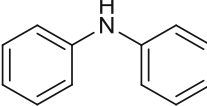
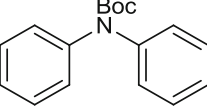
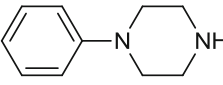
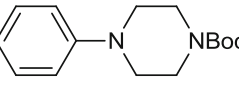
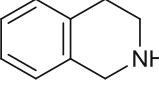
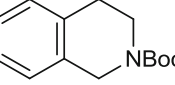
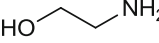
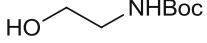
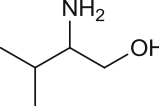
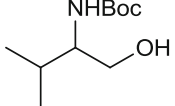
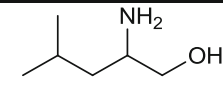
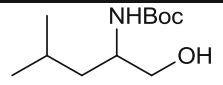
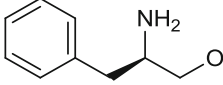
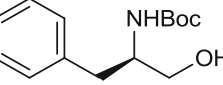
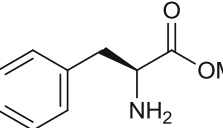
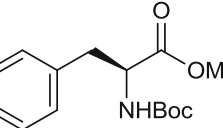
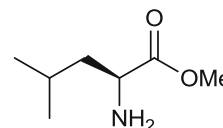
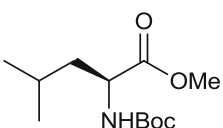
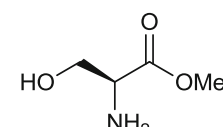
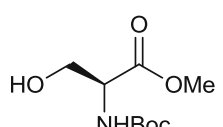
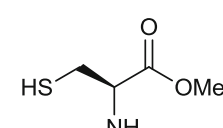
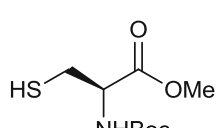
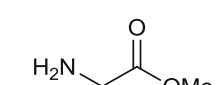
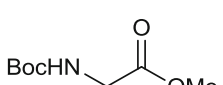
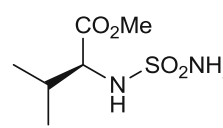
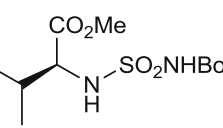
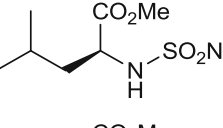
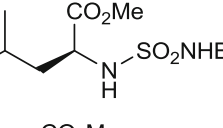
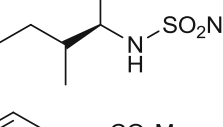
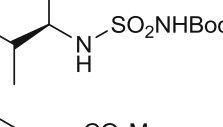
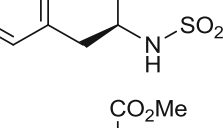
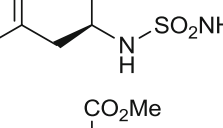
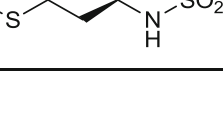
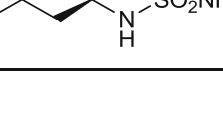
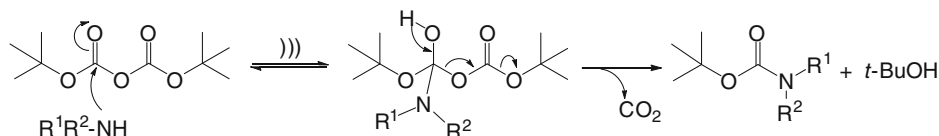
Entry	Substrate	Product	Time /min	M.p. /°C
1			5	132 (132 [14])
2			3	92-94 (94-96 [14])
3			3	34-36
4			3	146 (146 [14])
5			5	56-58 (52-54 [14])
6			4	80-82
7			2	64-66 (65-67 [42])
8			2	30-32
9			6	29-30
10			4	71-73 (70-71 [42])
11			4	29-30
12			2	32-33
13			2	Oil

Table 1 continued

Entry	Substrate	Product	Time /min	M.p. /°C
14			2	104-106
15			2	96-98 (96-97 [42])
16			2	40-41 (39-41 [43])
17			2	Oil [43]
18			2	33-35
19			2	29-30
20			2	109
21			6	89-90 [27]
22			6	67-68 [27]
23			6	75-77
24			7	131-132 [27]
25			7	78-80

Scheme 3



Experimental

All commercial chemicals were used without further purification. Sonication was performed in a FUNGILAB ultrasonic bath with a frequency of 40 kHz and a power of 250 W. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on silica Merck 60 F254 percolated aluminum plates. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in a 250 or 300 MHz Bruker spectrometer. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) with tetramethylsilane (TMS) as a reference. All coupling constants (J) are reported in Hertz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Optical rotations were measured on a JUSCO DIP-370 digital polarimeter.

General procedure for *tert*-butoxycarbonylation of amines

Amine (1 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate [(Boc) $_2\text{O}$, 1.1 mmol] were placed in a glass tube under neat conditions and were sonicated for a suitable time (as indicated in Table 1). All reactions were performed in a water bath at room temperature. After completion of the reaction (as indicated by TLC), 5 cm 3 of diethyl ether was added to the mixture, the resulting *tert*-butanol was freely soluble in diethyl ether and the *N*-Boc product was crystallized. Purification of the product was accomplished by recrystallization from diethyl ether.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methoxyaniline

(**3**, C $_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$)

White solid, m.p.: 34–36 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 1.50 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 6.56 (s, 1H, NH), 6.81–7.26 (m, 4H, Ar) ppm; ^{13}C NMR (74 MHz, CDCl $_3$): δ = 28.4 (3 CH $_3$), 55.4 (CH $_3$), 80.1 (C), 114.1 (CH), 116.1 (CH), 120.6 (CH), 131.5 (CH), 139.8 (C), 153.4 (C), 155.6 (C = O).

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-phenylethylamine

(**6**, C $_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$)

White solid, m.p.: 80–82 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.18 (m, 1H), 4.79 (s, 1H, NH), 7.11–7.53 (m, 5H, Ar) ppm; ^{13}C NMR (74 MHz, CDCl $_3$): δ = 23.5 (CH $_3$), 28.7 (3 CH $_3$), 47.5 (*CH), 80.1 (C), 126.5 (CH), 127.9 (2 CH), 128.7 (2 CH), 142.4 (C), 157.6 (C = O) ppm.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)propylamine (**8**, C $_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$)

White solid, m.p.: 30–32 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 0.80 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH $_2$ -NH), 4.55 (s, 1H, NH) ppm; ^{13}C NMR (74 MHz, CDCl $_3$): δ = 11.5 (CH $_3$), 24.8 (CH $_2$), 27.7 (3 CH $_3$), 46.3 (CH $_2$), 80.1 (C), 156.9 (C = O) ppm.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)diphenylamine (**9**, C $_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$)

White solid, m.p.: 29–30 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 1.49 (s, 9H), 6.82–7.31 (m, 10H, 2 Ph) ppm; ^{13}C NMR (74 MHz, CDCl $_3$): δ = 27.2 (3 CH $_3$), 83.0 (C), 117.5 (4 CH), 120.6 (2 CH), 129.1 (4 CH), 143.1 (2C), 146.7 (C = O) ppm.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**11**, C $_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$)

White solid, m.p.: 29–30 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 1.54 (s, 9H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.12–7.28 (m, 4H, Ar) ppm; ^{13}C NMR (74 MHz, CDCl $_3$): δ = 28.4 (3 CH $_3$), 31.7 (CH $_2$), 49.9 (CH $_2$), 53.9 (CH $_2$), 81.0 (C), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 131.1 (CH), 134.7 (CH), 145.6 (C), 147.9 (C), 156.0 (C = O) ppm.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-hydroxyethylamine

(**12**, C $_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$)

White solid, m.p.: 32–33 °C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl $_3$): δ = 1.45 (s, 9H, *N*-*t*-Bu), 3.25 (q, J = 5.2 Hz, 2H, CH $_2$ -NH), 3.65 (t, J = 5.1 Hz, 2H, CH $_2$ -OH), 5.25 (s, 1H, NH) ppm; ^{13}C NMR (62 MHz, CDCl $_3$): δ = 28.2 (3 CH $_3$), 43.6 (CH $_2$ -NH), 62.5 (CH $_2$ -OH), 80.0 (C), 157.3 (C = O) ppm.

(*S*)-(-)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)valinol (**13**, C $_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3$)

Oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 0.92 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.86 (m, 1H, CH), 3.39 (m, 2H), 4.96 (m, 1H, *CH), 5.35 (s, 1H, NH) ppm; ^{13}C NMR (CDCl $_3$, 74 MHz): δ = 18.3 (CH $_3$), 19.36 (CH $_3$), 28.2 (3 CH $_3$), 57.8 (CH), 60.2 (CH $_2$), 63.4 (*CH), 79.1 (C), 156.6 (C = O) ppm.

(*S*)-(-)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)leucinol (**14**, C $_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3$)

White solid, m.p.: 104–106 °C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl $_3$): δ = 0.92 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 1.27 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.65 (dd, J = 5.7, 7.0 Hz, 2H, CH $_2$ -OH), 1.90 (m, 1H), 4.25 (m, 1H, *CH), 4.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH) ppm; ^{13}C NMR (62 MHz, CDCl $_3$): δ = 21.4 (2 CH $_3$), 23.7

(CH), 27.9 (3 CH₃), 42.0 (CH₂), 45.3 (*CH), 64.2 (CH₂), 83.7 (C), 151.8 (C = O) ppm.

(*S*)-(-)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)serine methyl ester

(**18**, C₉H₁₆NO₅)

White solid, m.p.: 33–35 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 9H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (dd, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 2H, CH₂), 4.61 (m, 1H, *CH), 5.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 28.8 (3 CH₃), 54.0 (CH₃), 61.0 (CH₂), 69.3 (*CH), 79.5 (C), 157.0 (C = O), 172.0 (C = O) ppm.

(*S*)-(-)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)cysteine methyl ester

(**19**, C₉H₁₆NO₅S)

White solid, m.p.: 29–30 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 9H), 3.23 (dd, *J* = 8.0, 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (m, 1H, *CH), 5.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 28.8 (3 CH₃), 40.0 (CH₂), 54.0 (CH₃), 60.3 (*CH), 80.5 (C), 157.2 (C = O), 171.8 (C = O) ppm.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)glycine methyl ester

(**20**, C₈H₁₅NO₄)

White solid, m.p.: 109 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9H), 3.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 6.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 28.5 (3 CH₃), 49.0 (CH₂), 52.9 (CH₃), 80.5 (C), 157.2 (C = O), 171.8 (C = O) ppm.

(*S*)-(-)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonylamino)sulfonyl)isoleucine methyl ester (**23**, C₁₂H₂₄N₂O₆S)

White solid, m.p.: 75–77 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 0.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, CH₃), 1.55 (s, 9H), 1.71 (m, 2H, CH₂), 1.87 (m, 1H, CH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (m, 1H, *CH), 5.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH-*C), 7.60 (s, 1H, NH-Boc) ppm; ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 24.6 (CH₂), 28.1 (3 CH₃), 42.8 (CH), 53.1 (CH₃), 55.0 (*CH), 80.7 (C), 148.8 (C = O), 171.7 (C = O) ppm.

(*S*)-(-)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonylamino)sulfonyl)methionine methyl ester (**25**, C₁₁H₂₂N₂O₆S₂)

White solid, m.p.: 78–80 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9H), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.27 (m, 2H, CH₂), 2.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂), 3.38 (m, 1H, *CH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 6.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH-*C), 7.80 (s, 1H, NH-Boc) ppm; ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (CH₃), 28.7 (3 CH₃), 29.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 53.2 (CH₃), 51.8 (*CH), 80.1 (C), 158.2 (C = O), 171.5 (C = O) ppm.

Acknowledgments This work was generously supported by the Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique, DGRS-DT, Algerian Ministry of Scientific Research (FNR), and fruitful discussions with Dr. Malika Ibrahim-Ouali, Université d'Aix Marseille II France, and Dr. Zinelaabidine Cheraiet.

The authors are thankful to students of Master II: Rachida Mansouri and Louar Radia for their help in this work.

References

1. Wuts PGM, Greene TW (2007) Greene's protective groups in organic synthesis, 4th edn. John Wiley & Sons, New York
2. Kocienski PJ (2000) Protecting groups, 3rd edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Jarowinski K, Kocienski P (2001) J Chem Soc Perkin Trans 1:2109
4. Agami C, Couty F (2000) Tetrahedron 58:2701
5. Lutz C, Lutz V, Knochel P (1998) Tetrahedron 54:6385
6. Basel Y, Hassner A (2000) J Org Chem 65:6368
7. Kelly TA, McNeil DW (1994) Tetrahedron Lett 35:9003
8. Sharma GVS, Reddy JJ, Lakshmi PS, Krishna PR (2004) Tetrahedron Lett 45:6963
9. Heydari A, Hosseini SE (2005) Adv Synth Cat 347:1929
10. Chakraborti AK, Chankeshwara SV (2006) Org Biomol Chem 4:2769
11. Chankeshwara SV, Chakraborti AK (2006) Tetrahedron Lett 47:1087
12. Bartoli G, Bosco M, Locatelli M, Marcantoni E, Massaccesi M, Melchiorre P, Sambri L (2004) Synlett 10:1794
13. Pandey RK, Dagade SP, Upadhyay RK, Bongare MK, Kumar P (2002) Arkivoc 7:28
14. Suryakiran N, Prabhakar P, Reddy ST, Rajesh K, Venkateswarlu Y (2006) Tetrahedron Lett 47:8039
15. Chakraborti AK, Chankeshwara SV (2006) J Mol Cat A 253:198
16. Jahani F, Tajbakhsh M, Khaksar S, Reza Azil M (2011) Mon Chem 142:1035
17. Heydari A, Kazem Shiroodi R, Esfandyari M, Pourayoubi M (2007) Tetrahedron Lett 48:5865
18. Upadhyaya DJ, Barge A, Stefania R, Gravotto G (2007) Tetrahedron Lett 48:5865
19. Sartori G, Maggi R (2004) Chem Rev 104:199
20. Wasserscheid P, Welton T (2003) Ionic liquids in synthesis. Wiley-VCH, Weinheim
21. Sunitha S, Kanjilal S, Reddy PS, Prasad RBN (2008) Tetrahedron Lett 49:2527
22. Akbari J, Heydari A, Ma'mani L, Hassan Hosseini S (2010) C R Chimie 13:544
23. Zolfigol MA, Khakyzadeha V, Moosavi-Zarea AR, Chehardoli G, Derakhshan-Panaha F, Zare A, Khalediana O (2012) Sci Iran Trans C 19:1584
24. Shirini F, Nader Ghafari K (2013) J Mol Liq 177:386
25. Chankeshwara SV, Chakraborti AK (2006) Org Lett 8:3259
26. Klai N, Berredjem M, Khettache N, Belghit MY, Regainia Z, Aouf N (2004) J Heterocycl Chem 41:57
27. Belghiche R, Cheraiet Z, Berredjem M, Abbessi M, Aouf N (2012) Eur J Chem 3:305
28. Cheraiet Z, Ouarna S, Jamel Z, Berredjem M, Aouf N (2012) Int J Chem 4:3
29. Cheraiet Z, Ouarna S, Hessainia S, Berredjem M, Aouf N (2012) ISRN Org Chem 2012:8
30. Cheraiet Z, Hessainia S, Ouarna S, Berredjem M, Aouf N (2013) Green Chem Lett Rev 6:211
31. Dighe SN, Jadhav HR (2012) Tetrahedron Lett 53:5803
32. Gravotto G, Cintas P (2006) Chem Soc Rev 35:180
33. Dilbeck GA, Field L, Gallo AA, Gargiulo RJ (1978) J Org Chem 43:4593
34. Mokhtar M, Saleh TS, Ahmed NS, Al-Thabaiti SA, Al-Shareef RA (2011) Ultra Sonochem 18:172
35. Knoelker HJ, Braxmeier T (1996) Tetrahedron Lett 37:5861

36. Darnbrough S, Mervic M, Condon SM, Burns CJ (2001) *Synth Comm* 31:3273
37. Marcantoni E, Massaccesi M, Torregiani E (2001) *J Org Chem* 66:4430
38. Anderson GW, McGregor AC (1957) *J Am Chem Soc* 79:6180
39. Dewynter G, Aouf N, Regainia Z, Montero JL (1996) *Tetrahedron* 52:993
40. Baronetti GT, Briand L, Sedran U, Thomas H (1998) *Appl Cat A* 172:265
41. Bouchouk D, Colacino GE, Toupet L, Dewynter G, Aouf N, Martinez J (2009) *Tetrahedron Lett* 50:1100
42. Kishore PS, Viswanathan B, Varadarajan TK (2006) *Tetrahedron Lett* 47:429
43. Nasir Baig RB, Varma RS (2012) *Chem Soc Rev* 41:1559
44. Vilaivan T (2006) *Tetrahedron Lett* 47:6739
45. Jahani F, Tajbakhsh M, Golchoubian H, Khaksar S (2011) *Tetrahedron Lett* 52:1260