



## THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Doctorat en Chimie**

**Option:** Synthèse et Développement de Molécules Bioactives

### THEME

*Protection N-9-Fluorénylméthoxycarbonylation  
d'Amines sous Ultrasons  
et  
Aménagement Fonctionnel de la D-Glucosamine*

Présentée par : **Rachida MANSOURI**

Devant le jury :

<b>M<sup>r</sup> Abdelhafid DJEROUROU</b>	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Président
<b>M<sup>r</sup> Nour-Eddine AOUF</b>	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Directeur de thèse
<b>M<sup>r</sup> Salah AKKAL</b>	Pr. Université Constantine 1	Examinateur
<b>M<sup>r</sup> Messaoud LIACHA</b>	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Examinateur
<b>M<sup>me</sup> Fatiha BENAMIA</b>	MCA. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Examinatrice
<b>M<sup>me</sup> Malika BERREDJEM</b>	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba	Membre Invité

## REMERCIEMENTS

---

*Les travaux de recherche qui font l'objet de cette thèse ont été réalisés au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) à l'Université Badji Mokhtar-Annaba.*

*En tout premier lieu, je tiens à remercier très sincèrement mon directeur de thèse le Professeur **Nour-Eddine AOUF**, pour m'avoir accueilli au sein son groupe de recherche et pour avoir eu confiance en moi. Merci pour ce sujet passionnant et rempli de défi, pour votre bonne humeur et votre optimisme inépuisable.*

*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 et ma profonde considération vont aussi aux membres du jury pour nous avoir fait l'honneur de juger ce travail, et pour toutes les remarques pertinentes le jour de ma soutenance.*

*J'exprime ma reconnaissance à Monsieur **Abdelhafid DJEROUROU**, Professeur à l'Université d'Annaba, pour le grand honneur qui m'a fait en présidant le jury de cette thèse.*

*J'exprime ma gratitude à Monsieur **Salah AKKAL**, Professeur à l'Université de Constantine 1, à Madame **Fatiha BENAMIA**, Maître de conférences à l'Université d'Annaba, et à Monsieur **Messaoud LIACHA**, Professeur à l'Université d'Annaba, 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 d'Annaba pour les encouragements, son aide, et sa disponibilité.*

*Je tiens à remercier Madame **Rachida ZERROUKI**, Professeur à l'Université de Limoges de m'avoir accueilli très chaleureusement et de m'avoir permis d'effectuer mes stages dans le Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles (LCSN) de Limoges, Merci pour votre implication dans ce travail, sans vous les manipulations expérimentales auraient été beaucoup plus difficiles.*

*Je remercie tout le groupe du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée pour leur sympathie et pour tous les bons moments qu'ils m'ont fait passer.*

*Enfin, je voudrais remercier chaleureusement mes parents pour m'avoir toujours soutenu dans mes choix et dans ma vie. Merci à toute ma famille et tous ceux qui me sont chers.*

## RESUME

---

Le présent travail renferme deux parties. Dans la première partie, nous avons développé un nouveau protocole simple et efficace pour la protection de la fonction amine avec le groupement 9-Fluorénylméthoxy-carbonyle **Fmoc** sous irradiations ultrasoniques, dans un milieu exempt de catalyseur et de solvant. Ce protocole a été appliqué à des amines simples primaires et secondaires, des  $\beta$ -aminoalcools et des  $\alpha$ -aminoesters pour l'obtention de carbamates correspondants. Ce procédé a montré une meilleure sélectivité, des rendements quantitatifs et des temps de réaction relativement courts.

Dans la deuxième partie du mémoire, nous avons développé la synthèse de nouveaux pseudonucléosides contenant le motif cyclosulfamide. Les pseudonucléosides ont été obtenus à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle et le chlorhydrate de la D-glucosamine en cinq étapes. L'utilisation des groupements protecteurs acétyle **Ac** et *tert*-Butyloxycarbonyle **Boc** étaient nécessaires pour l'aménagement fonctionnel de la glucosamine. Nous avons également synthétisé un nouveau sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one en trois étapes de synthèse ; carbamoylation, sulfamoylation et cyclisation intramoléculaire à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle, 2-iodoéthanol et la D-glucosamine.

Les méthodes spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR et spectrométrie de masse ont été mises en œuvre pour établir les caractéristiques structurales des produits synthétisés.

**Mots clés :** protection, *N*-Fmoc, amine, ultrasons, pseudonucléoside, D-glucosamine, isocyanate de chlorosulfonyle, cyclosulfamide, oxazolidin-2-one.

## ABSTRACT

---

The work of thesis presented in this manuscript consists of two parts, in the first part; we have developed a new, simple and efficient protocol for protection of amine function with 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl group **Fmoc** under ultrasound irradiation without the use of solvent or catalyst. This protocol has been applied to simple primary and secondary amines,  $\beta$ -aminoalcohols and  $\alpha$ -aminoesters to obtain corresponding carbamates. This process showed better selectivity, good yields and relatively short reaction times.

In a second part, we have developed the synthesis of new pseudonucleosides containing the cyclosulfamide moiety. The pseudonucleosides were obtained starting from the chlorosulfonyl isocyanate and D-glucosamine hydrochloride in five steps. The use of the protective group acetyl **Ac** and *tert*-butoxycarbonyl **Boc** was necessary for the protection/deprotection of glucosamine.

We also carried out the synthesis of a novel glycosylated sulfonamide containing oxazolidin-2-one in three steps; carbamoylation, sulfamoylation and intramolecular cyclization starting from the chlorosulfonyl isocyanate, 2-iodoethanol and D-glucosamine.

Spectroscopic methods RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR and mass spectrometry were used to establish the structural characteristics of the synthesized products.

**Key words** : protection, *N*-Fmoc, amine, ultrasound, pseudonucleoside, D-glucosamine, chlorosulfonyl isocyanate, cyclosulfamide, oxazolidin-2-one.

تنقسم مذكرة هذا العمل إلى جزئين، في الجزء الاول، قمنا بتطوير طريقة جديدة بسيطة وفعالة لحماية الوظيفة الأمينية بالمجموعة Fmoc، حيث تم إخضاع التفاعل للإشعاعات فوق الصوتية بدون استخدام أي مذيبات أو محفزات تم تطبيق هذه الطريقة على أمينات أولية وثنائية بسيطة، على كحولات أمينية وأسترات أمينية للحصول على الكربامات المقابلة، حيث ان هذه الطريقة أظهرت انتقائية أفضل، كما تم الحصول على مردود جيد من المنتجات في وقت قصير نسبيا.

في الجزء الثاني، قمنا باصطناع مركبات جديدة شبه نكليوزيدية تحتوي على السلفاميد الحلقي. المركبات شبه نكليوزيدية تم التوصل اليها في خمس خطوات متتالية باستعمال الكلوروسلفونيل ايزوسيانات و هيدروكلوريد الجلوكوزامين. ان استعمال مجموعات الحماية المجموعة Boc، كذلك المجموعة أسيتيل Ac يعتبر جد ضروري في تفاعلات الحماية و الغلق الخاصة بالجلوكوزامين.

من جهة اخرى قمنا باصطناع مركب جديد سيلفوناميد غليكوزيل يحتوي على الأكسزولدينون في ثلاث خطوات: كربمويلسيون، سلفمويلسيون وتفاعل الغلق باستعمال كلوروسلفونيل ايزوسيانات، 2- يودوايثانول و الجلوكوزمين.

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

**الكلمات المفتاحية:** حماية، N-Fmoc، أمين، موجات فوق صوتية، D-جلوكوزامين، شبه نكليوزيد، كلوروسلفونيل ايزوسيانات، سلفاميد حلقي، أكسزولدينون.

Le présent travail s'inscrit dans la continuité des recherches menées au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée LCOA sur la recherche de nouvelles voies vertes qui concernent la chimie des groupements protecteurs, et aussi la chimie des nucléosides modifiés et le développement des hétérocycles du type cyclosulfamides et oxazolidin-2-ones.

Concernant la première partie, nous avons développé une nouvelle méthode de protection de la fonction amine de diverses structures avec le groupement 9-Fluorénylméthoxycarbonyle (**Fmoc**) sous irradiations ultrasoniques.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de la synthèse de nouvelles structures pseudonucléosidiques et à la synthèse de nouveau sulfonamide glycosylé. Les produits synthétisés sont obtenus via l'aménagement fonctionnel de la glucosamine.

Vu la polyfonctionnalité de la glucosamine, il était nécessaire d'utiliser des groupements protecteur **Boc** et **Ac** pour bloquer momentanément les fonctions amine et hydroxyle.

Une réaction de déprotection du groupement **Boc** a permis de greffer le motif sulfonyle sur l'amine libre en faisant réagir l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) comme réactif précurseur bi-électrophile.

Il était donc important de trouver des conditions efficaces pour leurs préparations, objectif que nous nous sommes efforcés d'atteindre au cours du travail présenté.

Le mémoire est subdivisé en deux parties distinctes :

Les deux parties renferme quatre et trois chapitres respectivement, chacune possède sa propre bibliographie, 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,

**A Greener, Efficient and Catalyst-Free Ultrasonic-Assisted Protocol for the N-Fmoc Protection of Amines**

**Rachida Mansouri**, Zineb Aouf, Salah Lakrouf, Malika Berredjem and Nour-Eddine Aouf. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, Volume 27, issue: 3, pages 546-550.

# SOMMAIRE

---

Remerciements.....	1
Résumé.....	2
Abstract.....	3
ملخص.....	4
Avant-propos.....	5
Sommaire.....	6
Liste d'abréviations.....	10

## PARTIE 1

### PROTECTION N-FMOC D'AMINES SOUS ULTRASONS

Liste des schémas.....	12
Liste des figures et tableaux.....	14

<b>Introduction</b> .....	15
---------------------------	----

#### Chapitre 1 : Chimie des Groupements Protectors

1. Introduction.....	17
2. Groupements protecteurs en synthèse organique.....	17
3. Protection des fonctions organiques.....	18
3.1. Protection de la fonction hydroxyle.....	18
3.1.1. Formation d'éther benzylique OBn.....	18
3.1.2. Formation d'éther silylés OTMs.....	19
3.1.3. Formation d'ester OAc.....	20
3.1.4. Formation de sulfonate d'ester OTs.....	22
3.2. Protection de la fonction amine.....	22
3.2.1. Formation d'amide.....	23
3.2.2. Formation de sulfonamide.....	24
3.2.3. Formation de carbamate.....	25
3.2.3.1. Protection par le groupement benzyloxycarbonyle <b>CBz</b> .....	25
3.2.3.2. Protection par le groupement <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle <b>Boc</b> .....	26
3.2.3.3. Protection par le groupement 9-Fluorénylméthylloxycarbonyle <b>Fmoc</b> .....	28
4. Conclusion.....	30

# SOMMAIRE

---

## Chapitre 2 : Ultrasons : Application dans le Contexte de la Chimie Verte

1. Introduction.....	31
2. Chimie verte et ses douze principes.....	31
3. Protection sous les conditions de la chimie verte.....	33
3.1. Protection en milieux aqueux.....	33
3.2. Protection sous micro-onde.....	34
3.3. Protection en milieu liquide ionique.....	35
4. Contexte général et cadre du travail.....	37
5. Ultrasons : source d'activation originale.....	38
5.1. Définition.....	38
5.2. Mécanismes induits par les ultrasons.....	39
6. Sonochimie.....	40
6.1. Types de réacteurs sonochimiques.....	40
6.2. Phénomène de cavitation.....	41
6.3. Réactions de protection activées par ultrasons.....	42
7. Conclusion.....	44

## Chapitre 3 : Protection N-Fmoc d'Amines Assistée Par Ultrasons

1. Introduction.....	45
2. Protection de l'aniline.....	46
3. Caractérisation structurale.....	47
4. Protection des amines primaires et secondaires.....	49
5. Protection de $\beta$ -aminoalcools.....	55
6. Protection d' $\alpha$ -aminoesters.....	57
7. Mécanisme réactionnel proposé.....	60
8. Conclusion.....	60

## Chapitre 4 : Partie Expérimentale

1. Conditions générales.....	61
2. Mode opératoire de protection des amines avec le groupement Fmoc.....	62
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>72</b>



# SOMMAIRE

---

## PARTIE 2

### AMENAGEMENT FONCTIONNEL DE LA D-GLUCOSAMINE

Liste des schémas .....	73
Liste des figures .....	74
<b>Introduction</b> .....	<b>75</b>

#### Chapitre 1 : Etude Bibliographique

1. Introduction.....	77
2. Nucléosides modifiés.....	78
2.1. Analogues de nucléosides à base modifiée.....	78
2.2. Analogues de nucléoside à sucre modifié.....	79
3. Objectif du travail.....	80
4. Glucosamine.....	81
4.1. Réactivité de la glucosamine.....	81
4.1.1. Application dans la synthèse des glycopeptides.....	82
4.1.2. Application dans la synthèse des arylsulfonylurées glycosyliques.....	83
4.1.3. Application dans la synthèse des sulfonamides thioureido glycosyliques.....	84
4.1.4. Application dans les réactions d'acylation.....	85
5. Hétérocycles.....	85
5.1. Motif cyclosulfamide .....	86
5.1.1. Propriétés biologiques des cyclosulfamides.....	86
5.1.2. Méthodes d'accès aux cyclosulfamides.....	86
5.1.2.1. A partir d'amines primaires.....	87
5.1.2.2. A partir d'acides aminés.....	87
5.2. Motif oxazolidine-2-one.....	88
5.2.1. Méthodes d'accès aux N-sulfamoyloxazolidin-2-ones.....	89
5.2.1.1. A partir de carboxylsulfamides.....	89
5.2.1.2. A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle.....	89
6. Conclusion.....	91

# SOMMAIRE

---

## Chapitre 2 : Résultats et Discussion

1. Introduction.....	92
2. Synthèse de nouveaux pseudonucléosides à motif cyclosulfamide.....	93
2.1. Protection/déprotection de la D-glucosamine.....	93
2.1.1. Protection de la fonction amine avec le Boc dans un milieu aqueux.....	93
2.1.2. Acétylation total des fonctions hydroxyles.....	95
2.1.3. Déprotection sélective <i>N</i> -Boc.....	98
2.2. Préparation de <i>N</i> -carboxysulfamide dérivé de la glucosamine.....	100
2.3. Rappel bibliographique de la réaction de cyclisation.....	102
2.4. Préparation des pseudonucléosides via une cyclisation intramoléculaire.....	103
2.4.1 Déprotection <i>N</i> -Boc du pseudonucléoside.....	107
3. Préparation d'un nouveau sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one.....	110
3.1. Carbamoylation.....	110
3.2. Sulfamoylation.....	111
3.3. Caractérisation structurale.....	111
6. Conclusion.....	114

## Chapitre 3 : Partie Expérimentale

1. Conditions générales.....	115
2. Mode opératoire générale de la synthèse de 1,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl-2-amino-2-désoxy- $\beta$ -D glucopyranose.....	116
2.1. Protection sélective <i>N</i> -Boc de la fonction amine de la glucosamine.....	116
2.2. Protection sélective des fonctions hydroxyles de <i>N</i> -Boc glucosamine.....	117
2.3. Déprotection de <i>N</i> -Boc- $\beta$ -D-glucosamine tétra- <i>O</i> -acétyle.....	118
3. Synthèse de nouveaux pseudonucléosides dérivés de la glucosamine.....	119
3.1. Préparation de carboxylsulfonamide.....	119
3.2. Cyclisation.....	120
3.3. Déprotection <i>N</i> -Boc du pseudonucléoside.....	122
4. Synthèse d'un nouveau sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one.....	123
4.1. Carbamoylation.....	123
4.2. Sulfamoylation.....	124
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>125</b>

## LISTE D'ABREVIATIONS

---

### *Solvants, réactifs et substituants*

<b>Ac</b>	Acétyle
<b>Bn</b>	Benzyle
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
<b>Cbz</b>	Benzyloxycarbonyle
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
<b>DMAP</b>	4-Diméthylaminopyridine
<b>DMF</b>	Diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DPC</b>	Diphénylcarbonate
<b>Fmoc</b>	9-Fluorénylméthylloxycarbonyle
<b>ICS</b>	Isocyanate de chlorosulfonyle
<b>HMDS</b>	Hexaméthylidisilazane
<b>HOBt</b>	Hydroxybenzotriazole
<b>NMM</b>	<i>N</i> -Méthylmorpholine
<b>Pyr</b>	Pyridine
<b>TBAF</b>	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
<b>TBMDS</b>	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<b>TEA</b>	Triéthylamine
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
<b>TMS</b>	Triméthylsilyle
<b>Ts</b>	<i>para</i> -Toluènesulfonyle (Tosyle)

### *Unités*

<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>cm</b>	Centimètre
<b>éq</b>	Equivalent
<b>g</b>	Gramme
<b>h</b>	Heure
<b>Hz</b>	Hertz

## *LISTE D'ABREVIATIONS*

---

<b>KHz</b>	Kilohertz
<b>min</b>	Minute
<b>mL</b>	Millilitre
<b>mol</b>	Mole
<b>W</b>	Watt

### *Autres abréviations*

<b>AZT</b>	3'-Azido-3'-désoxythymidine
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>ESI</b>	Electrospray ionisation
<b>T<sub>f</sub></b>	Point de fusion
<b>J</b>	Constante de couplage
<b>M. O</b>	Micro-Ondes
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>R</b>	Radical
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>R<sub>f</sub></b>	Rapport frontal
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>SIDA</b>	Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>SM</b>	Spectrométrie de masse
<b>t.a</b>	Température ambiante
<b>US</b>	Ultrasons
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>V</b>	Volume
<b>V/V</b>	Volume par volume
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>))))</b>	Irradiation ultrasonore

# *PARTIE 1*

## *Protection*

### *N-9-Fluorénylméthoxycarbonylation*

#### *d'Amines sous Ultrasons*

## LISTE DES SCHEMAS

---

SCHEMAS	PAGE
Schéma 1. Protection sélective OBn en milieux basique.....	19
Schéma 2. Triméthylsilylation en présence de polyvinyl-4-pyrrolidone.....	19
Schéma 3. Protection totale des hydroxyles du glucose avec l'anhydride acétique.....	20
Schéma 4. Acétylation des hydroxyles de divers carbohydrates .....	21
Schéma 5. Protection <i>O</i> -Ac en présence de chlorure d'acétyle et Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	21
Schéma 6. Sulfonylation d'un alcool primaire en présence de TsCl.....	22
Schéma 7. Acylation du 2-méthylbenzylamine en milieu basique.....	23
Schéma 8. Acylation des amines primaires avec l'anhydride acétique.....	23
Schéma 9. Sulfonylation des amines primaires en présence de ZnO.....	24
Schéma 10. Protection <i>N</i> -Cbz d'aminoacides avec une solution tampon NaHCO <sub>3</sub> / Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	25
Schéma 11. Protection catalytique <i>N</i> -Cbz sans solvant.....	26
Schéma 12. Protection <i>N</i> -Boc en présence de catalyseur acide immobilisé sur le TiO <sub>2</sub> .....	27
Schéma 13. Protection <i>N</i> -Boc d'analogue pyrimidique en présence du DMAP.....	27
Schéma 14. Différents réactifs permettant l'introduction du groupement Fmoc.....	28
Schéma 15. Préparation de réactifs à base du polymère pour la protection <i>N</i> -Fmoc.....	29
Schéma 16. Protection <i>N</i> -Fmoc d'aminoacides.....	29
Schéma 17. Protection <i>N</i> -Fmoc en présence de NaHCO <sub>3</sub> .....	29
Schéma 18. Protection <i>N</i> -Fmoc dans un milieu basique.....	30
Schéma 19. Protection <i>N</i> -Fmoc dans l'eau.....	33
Schéma 20. Protection <i>N</i> -Boc sélective en milieu aqueux.....	34
Schéma 21. Protection <i>N</i> -Fmoc sous micro-onde.....	35
Schéma 22. Protection <i>N</i> -Ts d'amines sous micro-onde.....	35
Schéma 23. Protection <i>N</i> -Fmoc d'amines en présence de liquide ionique.....	36
Schéma 24. Protection <i>N</i> -Fmoc d'aminoacides chiraux catalysés avec liquide ionique.....	36
Schéma 25. Protection <i>N</i> -Boc d'amines sous ultrasons.....	42
Schéma 26. Protection <i>O</i> -Ac et <i>N</i> -Ac de glucosamine chlorhydrate activée par ultrasons..	43
Schéma 27. Sulfonylation <i>N</i> -Ts d'amines activées par ultrasons.....	43
Schéma 28. Protection d'aniline assistée par ultrasons.....	46
Schéma 29. Protection <i>N</i> -Fmoc d'amines primaires et secondaires sous ultrason.....	49
Schéma 30. Protection <i>N</i> -Fmoc de β-aminoalcools sous ultrasons.....	55

## *LISTE DES SCHEMAS*

---

Schéma 31. Protection <i>N</i> -Fmoc d' $\alpha$ -aminoesters sous ultrasons.....	57
Schéma 32. Mécanisme réactionnel proposé pour la protection <i>N</i> -Fmoc d'amines sous irradiations ultrasoniques.....	60

## *LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX*

---

<b>FIGURES</b>	<b>PAGE</b>
Figure 1. Classification des ultrasons en fonction de leur fréquence et de leur puissance.....	38
Figure 2. Formation de bulles et phénomène d'implosion.....	41
Figure 3. Bain à ultrason.....	46
Figure 4. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>91a</b> .....	47
Figure 5. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>91a</b> .....	48
Figure 6. Spectre IR du composé <b>91a</b> .....	48
Figure 7. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>92a</b> .....	52
Figure 8. Spectre IR du composé <b>92a</b> .....	52
Figure 9. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>102a</b> .....	53
Figure 10. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>102a</b> .....	53
Figure 11. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>107a</b> .....	54
Figure 12. Spectre de masse du composé <b>107a</b> .....	54
Figure 13. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>110a</b> .....	56
Figure 14. Spectre IR du composé <b>110a</b> .....	57
Figure 15. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>116a</b> .....	59
Figure 16. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>116a</b> .....	59

<b>TABLEAUX</b>	<b>PAGE</b>
<b>Tableau 1.</b> <i>N</i> -9-Fluorénylméthoxycarbonylation de diverses structures d'amines primaires et secondaires sous irradiations ultrasoniques.....	49
<b>Tableau 2.</b> <i>N</i> -9-Fluorénylméthoxycarbonylation de diverses structures de β-aminoalcools sous irradiations ultrasoniques.....	55
<b>Tableau 3.</b> <i>N</i> -9-Fluorénylméthoxycarbonylation de diverses structures d'α-aminoesters sous irradiations ultrasoniques.....	58



# *Introduction*

Au cours du dernier siècle, la chimie organique est devenue une composante fondamentale de l'industrie chimique et pharmaceutique, en améliorant considérablement notre santé et notre qualité de vie et ce principalement grâce à la découverte et à l'élaboration de nouvelles molécules.

La tendance actuelle en chimie de façon générale, et plus particulièrement en chimie organique est à exploiter au maximum l'énergie, en termes d'amélioration de rendement, d'économie d'atomes, de sources renouvelables et de déchets recyclables; privilégier aussi l'emploi des solvants propres, non toxiques et compatibles avec l'environnement.

Beaucoup d'efforts sont menés dans ce sens afin que la chimie moderne soit sécuritaire et respecte au mieux ces critères. Pour cela le développement de synthèse chimique dite propre, a connu un essor important depuis les années 90.<sup>1</sup>

En synthèse organique, la chimie des groupements protecteurs a ouvert des frontières pour étudier et comprendre les transformations moléculaires. Cette chimie s'inscrit dans le cadre d'une recherche méthodologique visant à développer et valoriser de nouvelles voies aisées pour la protection et la déprotection d'une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule pour réaliser des transformations chimiques satisfaisantes lors d'une synthèse multi-étape sur des molécules polyfonctionnelles. Chaque groupement protecteur contient une spécificité de stabilité, fixation et élimination en fonction des conditions réactionnelles.

Nombreuses méthodes vertes ont été réalisées ces dernières années<sup>2</sup> dans notre laboratoire pour la protection/déprotection des fonctions chimiques en offrant une alternative aux traditionnels protocoles. La sonochimie est parmi ces alternatives, elle offre une voie plus souple et plus facile pour une grande variété de synthèses par rapport aux méthodes classiques, elle peut aussi améliorer les rendements et réduire le temps des réactions. L'utilisation des irradiations ultrasoniques pour la protection de la fonction amine contribue fortement au développement d'une chimie verte durable. En effet, elle est capable d'induire une myriade de transformations chimiques, aisées et performantes.

---

<sup>1</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Cambridge, 1998.

<sup>2</sup> a) Belghiche, R.; Cheraiet, Z.; Berredjem, M.; Abbessi, M.; Aouf, N. E. *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 305. b) Cheraiet, Z.; Ouarna, S.; Zoubir, J.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Int. J. Chem.* **2012**, *4*, 3. c) Cheraiet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Green. Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 211. d) K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N.; *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 851. e) Amira, A.; K'tir, H.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 509.

Dans ce travail, 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 d'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 chimie des groupements protecteurs, et les réactions de protection des fonctions amine et alcools, ainsi les différentes formes employées en synthèse organique, nous décrivons quelques procédés rapportés dans la littérature concernant ce sujet.

L'objectif du deuxième chapitre est tout d'abord de présenter les différents protocoles de protection développés récemment dans les conditions de la chimie verte. 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 de protection.

Dans le troisième chapitre, nous présenterons les résultats des expériences effectuées pour la protection de la fonction amine de structures diverses par le groupement protecteur **Fmoc** sous ultrasons.

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. Enfin, les résultats présentés ainsi les perspectives envisagées seront résumés dans une conclusion.

# *CHAPITRE 1*

## *Chimie des Groupements Protecteurs*

## 1. Introduction

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

Lors d'une synthèse multi-étapes, il est courant de confronter des problèmes de chimiosélectivité lorsque plusieurs groupes fonctionnels possèdent des similitudes au niveau de leur réactivité. Dans ce cas, on essaye de rendre plusieurs groupes fonctionnels en d'autres groupes qui seront inertes dans les conditions réactionnelles choisies. Cette étape s'appelle protection. Par la suite, la transformation de la partie restante de la molécule est possible sans toucher à la fonction devenue inactive.<sup>3</sup>

En synthèse organique, la chimie des groupements protecteurs a pris un essor considérable ces dernières années en témoignent des nombreuses publications qui paraissent chaque année.<sup>4</sup>

Le développement de cette chimie concerne la mise au point de procédés performants d'introduction et de clivage des groupements sous des conditions plus douces.

Dans ce chapitre nous présenterons un aperçu bibliographique sur la chimie des groupements protecteurs et plus particulièrement sur la protection des fonctions hydroxyles et amines.

## 2. Groupements protecteurs en synthèse organique

Un groupement protecteur est un groupement fonctionnel introduit dans une molécule pour bloquer une de ses fonctions chimiques afin d'éviter les réactions secondaires qui peuvent se produire au cours d'une réaction synthétique.

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 bon groupement protecteur possède certaines particularités:

- Disponible et peu coûteux.

<sup>3</sup> a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 4th ed., 2007. b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, George Thieme Verlag, New York, 3rd ed., 2004. c) Pearson, A. J.; Roush, W. R. *Activating Agents and Protecting Groups*, Wiley, New York, 1999.

<sup>4</sup> a) Sunitha, S.; Kanjilal, S.; Reddy, P.S.; Prasad, R.B.N. *Tetrahedron. Lett.* 2008, 49, 252. b) Jahani, F.; Tajbakhsh, M.; Golchoubian, H.; Khaksar, S. *Tetrahedron. Lett.* 2011, 52, 1260. c) Temperini, A.; Annesi, D.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Tetrahedron. Lett.* 2010, 51, 536. d) Khaksar, S.; Vahdat, S. M.; Tajbakhsh, M.; Jahani, F.; Heydari, A. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 6388.

- Facile et efficace à introduire sur la fonction à protéger.
- Orthogonale vis-à-vis les autres groupements protecteurs.
- Stable dans les conditions de réactions ultérieures.
- Stable vis-à-vis les différentes techniques de purification comme la chromatographie.
- Facile à caractériser par les méthodes spectrales.
- Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection.

Il convient donc de trouver, le bon groupement protecteur et la méthode d'introduction appropriée pour offrir une plus grande flexibilité dans les stratégies parfois contraignantes des synthèses multi-étapes.

### 3. Protection des fonctions organiques

Une grande diversité des groupes protecteurs employés en synthèse vis-à-vis des fonctions hydroxyles et amines permettent la synthèse de nombreux composés fonctionnalisés notamment à travers leur vaste application dans de nombreuses drogues et intermédiaires clés dans le domaine pharmacologique.

#### 3.1. Protection de la fonction hydroxyle

La fonction hydroxyle est considérée comme une fonction importante dans la synthèse de plusieurs molécules biologiquement actives telles que les carbohydrates, les nucléosides, les stéroïdes, les aminoacides, et les alcaloïdes,<sup>5</sup> au cours de la synthèse de ces substances sa protection est avérée nécessaire pour maintenir ses activités et éviter les réactions secondaires prévues.

Les hydroxyles sont des composés amphotères, c'est-à-dire qu'ils sont à la fois acides et basiques, en d'autres termes, ils peuvent être protonés ou déprotoner par l'action d'un acide ou une base.

##### 3.1.1. Formation d'éther benzylique OBn

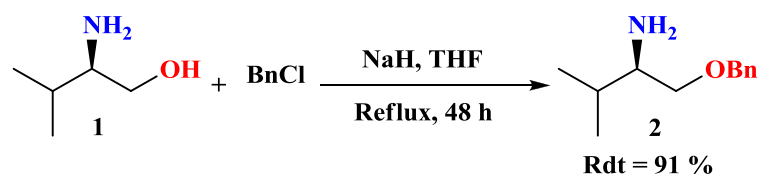
Le groupement benzylique est très commode pour la protection de la fonction alcool vu sa stabilité vis-à-vis de diverses conditions réactionnelles. Patel *et al.*<sup>6</sup> ont développé la

---

<sup>5</sup> Beaucage, S. L.; Iyer, R. P. *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 2223.

<sup>6</sup> Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallee, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4081.

protection sélective de la fonction hydroxyle de (*R*)-valinol **1** en présence d'une base forte NaH, le produit protégé est récupéré avec un rendement de 91%.



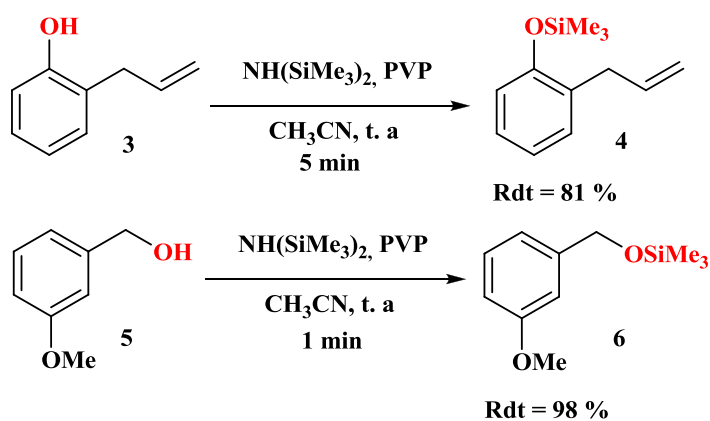
**Schéma 1.** Protection sélective OBn en milieux basique

La déprotection des éthers benzyliques se fait le plus souvent par hydrogénéolyse.<sup>7</sup>

### 3.1.2. Formation d'éther silylés OTMs

Les éthers silylés jouent un rôle très important dans la protection d'hydroxyles.<sup>8</sup> La préparation des éthers triméthylsilylés est effectuée généralement par l'action des alcools sur les halogénures de silyle comme le TMSCl ou les disilazanes comme le HMDS sous des conditions basiques.

Une méthode efficace et chimiosélective de triméthylsilylation des alcools et phénols a été reportée par Shirini et *al.*<sup>9</sup> L'utilisation de polyvinyl-4-pyrrolidone **PVP** préparée antérieurement,<sup>10</sup> a permis de former les produits protégés *O*-TMS dans l'acétonitrile à température ambiante avec d'excellents rendements.



**Schéma 2.** Triméthylsilylation en présence de polyvinyl-4-pyrrolidone

<sup>7</sup> Murali, C.; Shashidhar, M. S.; Gopinathb, C. S. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 4149.

<sup>8</sup> Pierce, A. E. *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical Company, Rockford, IL, **1968**.

<sup>9</sup> Shirini, F.; Khaligh, N. G.; *J. Iran. Chem. Soc.* **2012**, *9*, 495.

<sup>10</sup> Ghorbani-Choghamarani, A.; Zolfigol, M. A.; Hajjami, M.; Darvish, K.; Gholamnia, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2010**, *75*, 601.

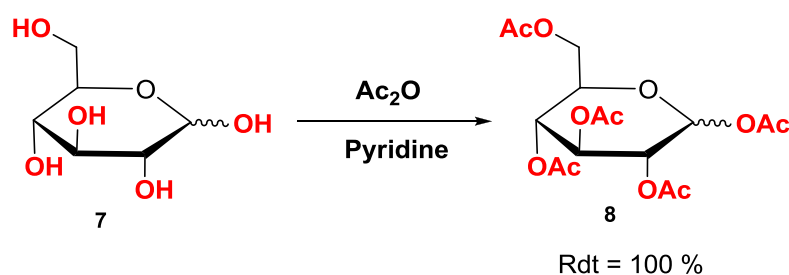
Tous les éthers silylés sont déprotégés en présence d'ions fluorures.<sup>11</sup> Le réactif de déprotection le plus souvent utilisé est le fluorure de tétra-*n*-butylammonium TBAF.

### 3.1.3. Formation d'ester OAc

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.<sup>12, 13</sup>

Une large variété d'esters peut être préparée en protégeant les fonctions hydroxyles, en utilisant les chlorures d'acyle ou les anhydrides correspondants.

Plusieurs travaux ont été décrits depuis 1999 pour l'introduction du groupement acétyle. Une approche importante d'acétylation totale des fonctions hydroxyles des sucres peut s'effectuer dans la pyridine en présence de l'anhydride acétique en tant que source du groupement acétyle commercialement accessible, produisant les *O*-acétylés correspondants avec d'excellents rendements.<sup>14</sup>



**Schéma 3.** Protection totale des hydroxyles du glucose avec l'anhydride acétique

Au cours des années, des bases telles que, NaOAc,<sup>15</sup> DMAP,<sup>16,17</sup> et NaHCO<sub>3</sub><sup>18</sup> sont employées en quantité catalytique dans des solvants organiques pour protéger une variété d'alcools avec le groupement **Ac**, sous ces conditions les produits désirés sont obtenus après traitement et purification, avec des rendements élevés.

<sup>11</sup> Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Webb, C. F.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1981**, 1, 2055.

<sup>12</sup> Weber, H.; Khorama, H. G. *J. Mol. Biol.* **1972**, 72, 219.

<sup>13</sup> Zottola, M.; Rao, B.; Venkateswara, L.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 14, 969.

<sup>14</sup> Yu, B.; Xie, J.; Deng, S.; Hui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12196.

<sup>15</sup> Wolfrom, M. L.; Thompson, A. *Methods. Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 211.

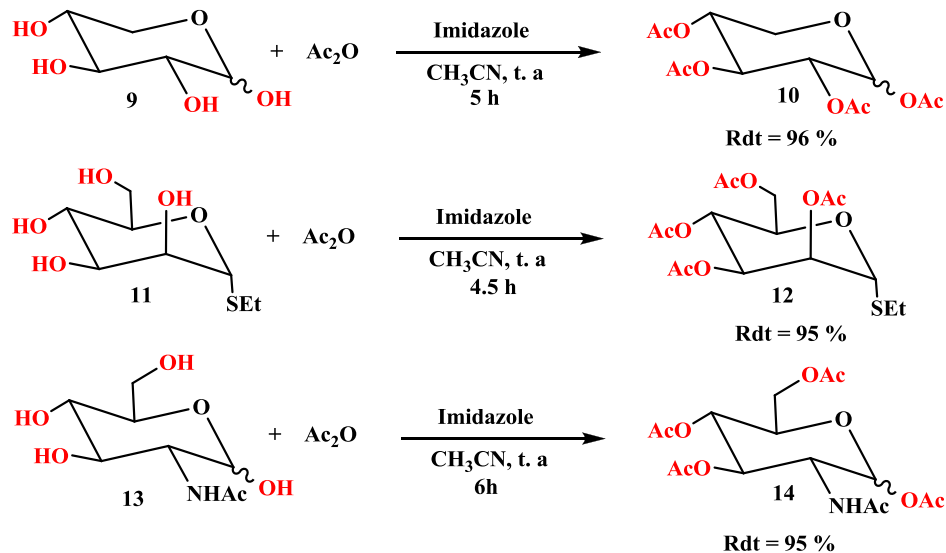
<sup>16</sup> Hofle, G.; Steglisch, W.; Vorbuggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 17, 569.

<sup>17</sup> Bavaro, T. *Scientifica. Acta*, **2007**, 1, 65.

<sup>18</sup> Fulgentius, N.; Lagemwa, K. S.; Edwin, H. *Catal.* **2013**, 3, 954.



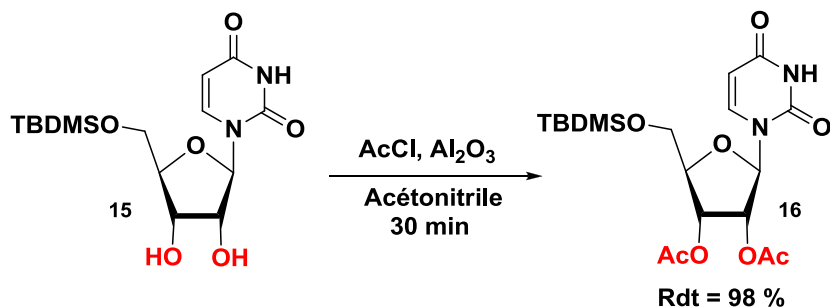
D'autres protocoles ont donné des résultats semblables, Tiwari *et al.*<sup>19</sup> se sont intéressés à la protection des hydroxyles **OAc**. Pour cela, différentes structures de carbohydrates sont testées avec l'anhydride acétique en utilisant l'imidazole dans l'acétonitrile à température ambiante, après des temps variant de 4.5 jusqu'à 6 heures selon la nature d'hydrate de carbone, ils obtiennent les dérivés acétylés désirés avec des rendements allant de 95 à 96%.



**Schéma 4.** Acétylation des hydroxyles de divers carbohydrates

Une autre méthode alternative a été rapportée par Tiwari *et al.*<sup>20</sup> la protection de diverses structures des hydrates de carbone via une acétylation avec le chlorure d'acétyle en utilisant l'oxyde d'aluminium comme catalyseur dans l'acétonitrile, la réaction a été accomplie après quelques minutes, les *O*-acétylés correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements.

Le groupement protecteur *tert*-butyldiméthylsilyle **TBMS** est stable dans les conditions de cette réaction.



**Schéma 5.** Protection *OAc* en présence de chlorure d'acétyle et  $Al_2O_3$

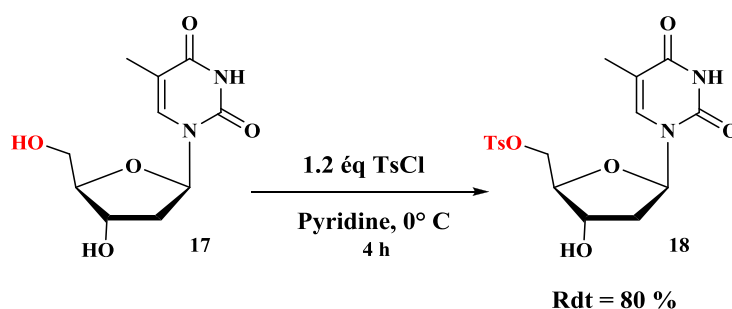
<sup>19</sup> Tiwari, P.; Kumar, R.; Maulik, P. R.; Misra, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 20, 4265

<sup>20</sup> Tiwari, P.; Misra, A. K. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 339

Les esters peuvent être déprotégés par hydrolyse en milieu acide ou basique mais ces réactions étant équilibrées, la transestérification est la méthode souvent utilisées.<sup>21</sup>

### 3.1.4. Formation de sulfonate d'ester OTs

La tosylation est utilisée pour l'obtention des sulfonates d'esters,<sup>22</sup> Gogoi *et al.*<sup>23</sup> ont décrit la protection sélective de la thymidine dans un milieu basique à 0°C en présence de 1,2 équivalent de chlorure de *p*-toluènesulfonyle.



*Schéma 6. Sulfonylation d'un alcool primaire en présence de TsCl*

Le clivage des tosylates de phénols et d'alcools requiert généralement des conditions dures comme l'utilisation du MeONa.<sup>24,25</sup>

### 3.2. Protection de la fonction amine

La fonction amine recouvre un ensemble très étendu de composés naturels tels que les nucléosides, les alcaloïdes et les acides aminés. Les fonctions amines primaires et secondaires sont à la fois des sites nucléophiles dus à la présence d'atome d'azote qui est responsable du caractère basique, d'autres sont des acides faibles.<sup>26</sup>

La protection de la fonction amine représente un enjeu essentiel et inévitable dans la synthèse de biomolécules en témoignant les publications qui paraissent chaque année.<sup>27</sup>

Généralement la protection conduit à la formation d'une fonction amide, sulfonamide et carbamate.

<sup>21</sup> Zempen, G.; pacsu, E. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 1613.

<sup>22</sup> Sartori, G.; Maggi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *113*, 3.

<sup>23</sup> Gogoi, K.; Gunjal, A.D.; Phalgune, U.D.; Kumar, V.A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2697.

<sup>24</sup> Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50*, 1117.

<sup>25</sup> a) Sabitha, G.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Yadav, J. S. *Synlett.* **1999**, 1745. b) Shaikh, N. S.; Bhor, S. S.; Gajare, A. S.; Deshpande, V. H.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 5395.

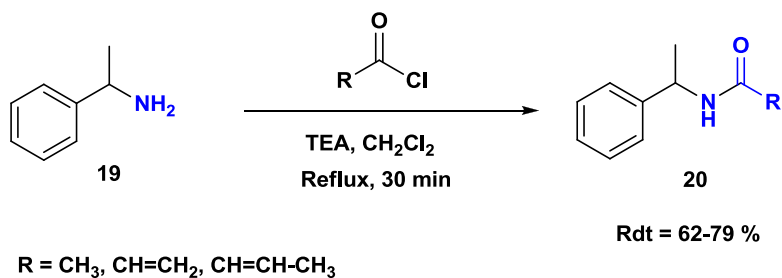
<sup>26</sup> Xiuo, X. Y.; Ngu, K.; Chao, C.; Petal, D. V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6968.

<sup>27</sup> 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.

## 3.2.1. Formation d'amide

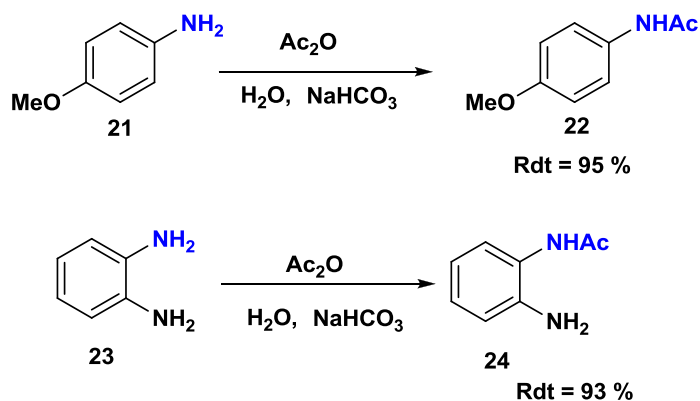
Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature pour l'accès aux amides en utilisant les différents agents acylants sous forme de chlorure ou d'anhydride d'acide.<sup>28</sup>

L'acylation du 2-méthylbenzylamine par une série de chlorures d'acyles, tels que le chlorure d'acétyle, d'acryloyle, et de crotonoyle dans le dichlorométhane en milieu basique permet de régénérer les amines protégées après une demi-heure avec des rendements de 62-79 %.<sup>29</sup>



*Schéma 7. Acylation du 2-méthylbenzylamine en milieu basique*

Une autre méthode alternative a été rapportée par Naik *et al.*<sup>30</sup> la protection de la fonction amine via une acylation avec l'anhydride acétique utilisant le bicarbonate de sodium dans un milieu aqueux, la réaction a été accomplie après quelques minutes, les amides correspondants ont été obtenus avec d'excellents rendements.



*Schéma 8. Acylation des amines primaires avec l'anhydride acétique*

Cette méthode présente une meilleure régiosélectivité, lorsqu'il s'agit de la diamine **23**, seulement le produit **24** a été formé, sans la formation de produit secondaire.

<sup>28</sup> Dopp, D.; Dopp, H. *Method Organic Chemistry*, Houben-Weyl. **1985**, E5, 934.

<sup>29</sup> Laidouli, N.; Miloudi, A.; Boyer, G.; EL Abed, D. *J. Soc. Alger. Chim.* **2006**, 16, 203.

<sup>30</sup> Naik, S.; Bhattacharjya, G.; Kavala, V. R.; Patel, B. K. *ARKIVOC.* **2004**, 1, 55.

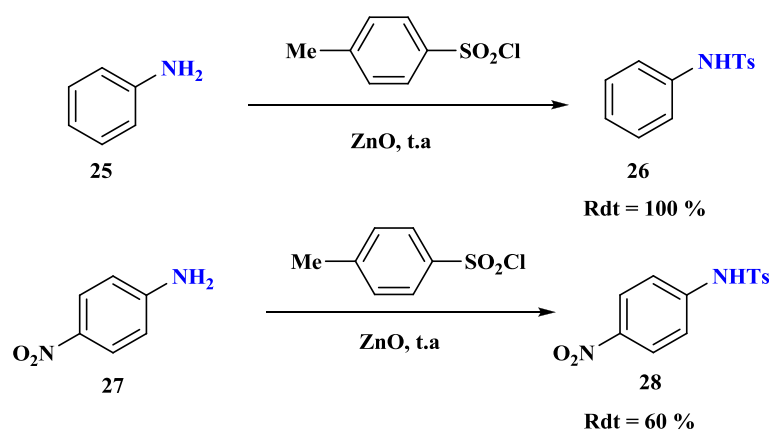
### 3.2.2. Formation de sulfonamide

Les sulfonamides représentent une importante classe de composés très actifs dans l'industrie pharmaceutique. Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents diurétiques et hypoglycémiques, agents antiviraux, agents anti-inflammatoires, et comme inhibiteurs de protéase.<sup>31</sup>

Le groupement *p*-toluènesulfonyl est l'agent le plus utilisé pour la sulfamoylation des amines, appelé aussi groupement tosyle.

Ce groupement est très commode pour la protection de la fonction amine vu sa stabilité vis-à-vis de diverses conditions expérimentales telles que l'hydrogénation catalytique, le traitement avec des acides, des bases et des réducteurs qui sont utilisés généralement pour la déprotection d'autres groupes protecteurs.<sup>32</sup>

L'équipe de Tayeb<sup>33</sup> a utilisé l'oxyde de zinc en quantité équimolaire pour la protection d'amines aromatiques, dérivé d'aniline à température ambiante, la réaction a été accomplie après quelques minutes, les sulfonamides correspondants ont été obtenus avec des excellents rendements.



**Schéma 9.** Sulfonylation des amines primaires en présence de ZnO

L'utilisation d'un catalyseur peu coûteux, hétérogène et recyclable présente une alternative intéressante de protection.

<sup>31</sup> Tu, H.; Powers, J.; Liu, J.; Ursu, S.; Sodom, A.; Yan, X.; Xu, H.; Meininger, D.; Degraffenreid, M.; He, X.; Jaen, J. C.; Sun, D.; Labelle, M.; Yamamoto, H.; Shan, B.; Walker, N. P. C.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8922.

<sup>32</sup> Art, J. F.; Kestemont, J. P.; Soumillion, J. Ph. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *32*, 1425.

<sup>33</sup> Tayeb, R.; Nehzat, F. *Am. J. Med. Sci.* **2012**, *2*, 36.

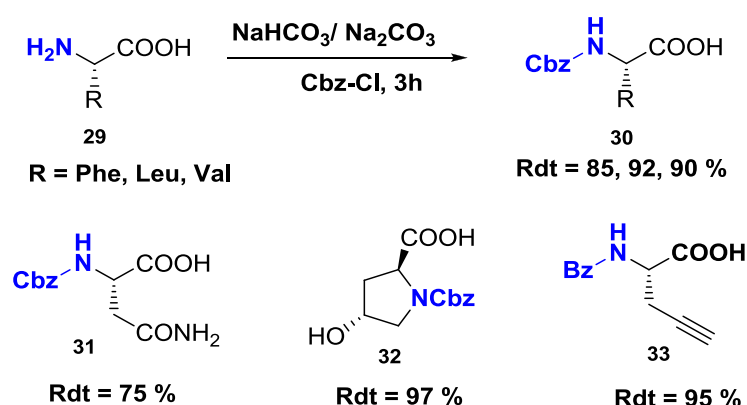
### 3.2.3. Formation de Carbamate

Les carbamates sont des composés organiques de formule générale  $R-NH-(C=O)-O-R'$ . Les carbamates constituent une classe intéressante de composés sur le plan pharmacologique et chimique. La formation de ces composés se fait par une réaction de protection d'une fonction amine à l'aide des groupements protecteurs spécifiques, le *tert*-butoxycarbonyle **Boc**, benzyloxycarbonyle **Cbz** et 9-fluorénylméthoxyloxycarbonyle **Fmoc**, les plus employés en synthèse chimiques pour masquer la nucléophilie de la fonction amine.<sup>34, 35</sup> Des exemples issus de la littérature sont proposés dans ce qui suit.

#### 3.2.3.1. Protection par le groupement benzyloxycarbonyle Cbz

Le groupe protecteur **Cbz** est l'un des groupes les plus employés pour la protection de la fonction amine vu sa stabilité vis-à-vis de diverses conditions acides et basiques et son orthogonalité en présence d'autres groupements protecteurs. Il est introduit à partir du chloroformiate de benzyle dans la réaction de protection d'acides aminés par Bergmann et Zervas.<sup>36</sup>

Une méthode simple d'introduction de **Cbz** a été réalisée sur diverses structures d'acides aminés par l'addition de chloroformiate de benzyle à un mélange aqueux de deux équivalents de carbonate de sodium et un équivalent de la bicarbonate de sodium. La réaction a donné d'excellents rendements avec rétention de la configuration du carbone asymétrique.<sup>37</sup>



**Schéma 10.** Protection N-Cbz d'acides aminés avec une solution tampon  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$

<sup>34</sup> Albericio, F. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2000**, 55, 123.

<sup>35</sup> Wade, J. D.; Kates, S. A.; Albericio, F. In *Solid-Phase Synthesis, A Practical Guide*, Eds, Marcel Dekker, New York, **2000**, 103.

<sup>36</sup> Bergmann, M.; Zervas, L. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1932**, 65, 1192.

<sup>37</sup> Pehere, A. D.; Abell, A. D. *Tetrahedron. Lett.* **2011**, 52, 1493.

Chinni *et al.*<sup>38</sup> ont développé une méthode pour la protection de diverses structures d'amines aliphatiques et aromatiques, l'addition de l'amine à 1,2 équivalent de **Cbz-Cl** en présence de l'hexahydrate de nitrate de lanthanum (III), à température ambiante conduit au carbamate correspondant avec de bons rendements.

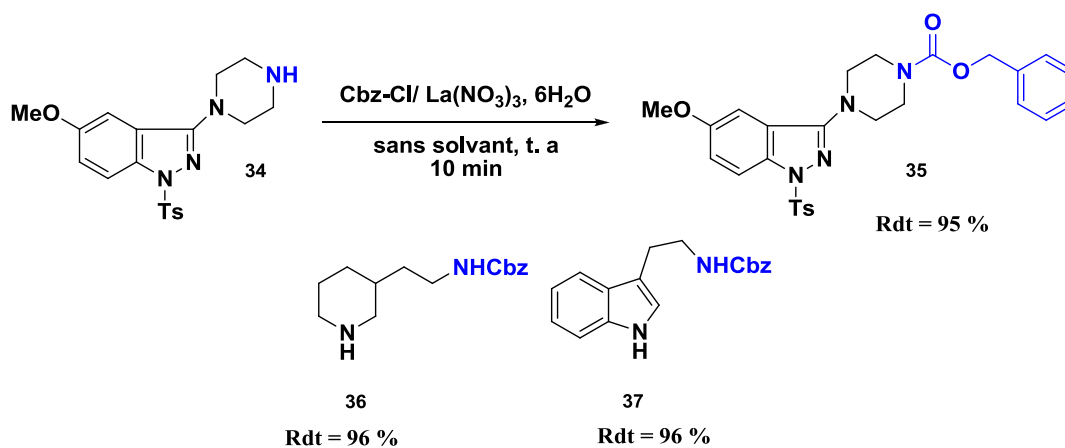


Schéma 11. Protection catalytique N-Cbz sans solvant

### 3.2.3.2. Protection par le groupement *tert*-Butyloxycarbonyl Boc

Le groupement **Boc** a été introduit dans la synthèse des peptides pour la première fois en 1957.<sup>39</sup> Ce groupement a reçu une attention considérable dû à sa stabilité vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique, sa labilité aux conditions acides et sa résistance aux attaques nucléophiles<sup>40</sup>; c'est ainsi qu'un grand nombre de réactifs et de méthodes alternatives ont été développés qui impliquent un grand usage du dicarbonate di-*tert*-butylique.<sup>41</sup>

Shirini *et al.*<sup>42</sup> 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 ; l'acide perchlorique sur l'oxyde de titane.

L'utilisation de ce support catalytique a été efficace et a conduit à des bons rendements dans l'ensemble.

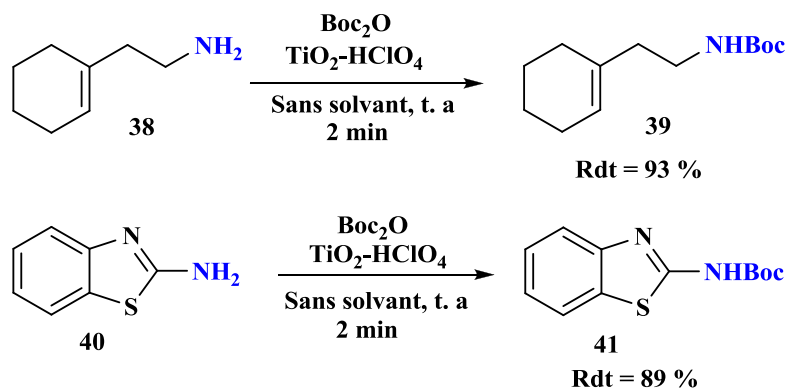
<sup>38</sup> Chinni, M. K.; Narasimhulu, M.; Srikanth, R. T.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 55.

<sup>39</sup> Anderson, G. W.; McGregor, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6180.

<sup>40</sup> Satori, G.; Ballin, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 199.

<sup>41</sup> Pope, B. M.; Yamamoto, X.; Tarbell, D. S. *Org. Synth. Coll.* **1988**, 6, 418.

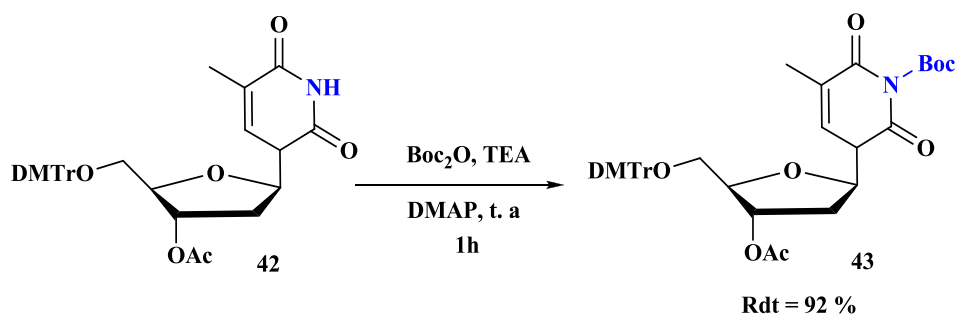
<sup>42</sup> Shirini, F.; Atghia, S. V.; Jirdehi, M. G. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 34.



**Schéma 12.** Protection N-Boc en présence de catalyseur acide immobilisé sur le  $\text{TiO}_2$

Le catalyseur à base de  $\text{HClO}_4$  montre une activité catalytique significative, il permet d'obtenir les carbamates avec des rendements élevés en des temps de réaction courts.

La triéthylamine est aussi utilisée pour introduire le groupement **Boc** sur la fonction amine d'analogue de nucléoside pyrimidique en présence du DMAP comme catalyseur dans le dichlorométhane à température ambiante et permet d'avoir le carbamate correspondant après une heure avec un rendement élevé.<sup>43</sup>



**Schéma 13.** Protection N-Boc d'analogue pyrimidique en présence du DMAP

Cependant, son clivage s'effectue facilement dans des conditions acides, l'acide trifluoroacétique convient parfaitement.

<sup>43</sup> Simeone, L.; De Napoli, L.; Montesarchio, D. *Chem. Biodivers.* **2012**, 9, 589.

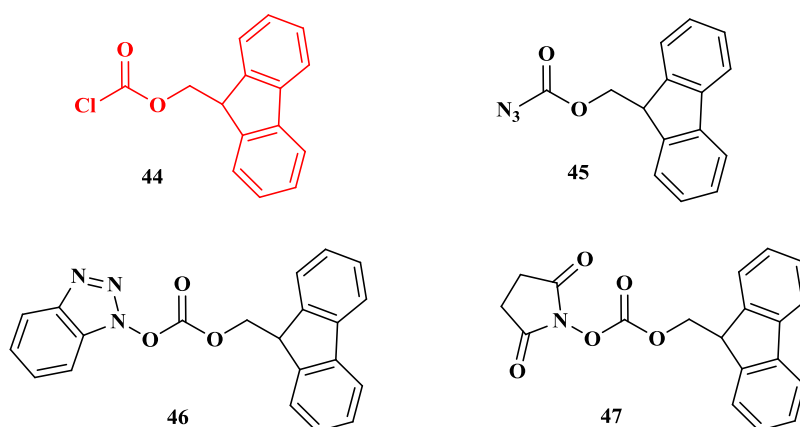
### 3.3.3.3. Protection par le groupement 9-Fluorénylméthoxycarbone Fmoc

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.<sup>44</sup> Il peut être parfaitement orthogonal par rapport plusieurs groupes protecteurs.<sup>45</sup>

Toutes ces propriétés rendent ce groupement des plus importants, pour la fonction amine.

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

Le schéma ci-dessous englobe les différents réactifs permettant l'introduction du groupement **Fmoc**, tels que le chlorure de 9-Fluorénylméthoxycarbone Fmoc-Cl **44**, le Fmoc azidoformate Fmoc-N<sub>3</sub> **45**, le 1-benzotriazolyl carbonate 9-fluorénylméthyl Fmoc-OBt **46**, et le *N*-(9-Fluorénylméthoxycarboxyloxy) succinimide Fmoc-OSu **47**.



*Schéma 14. Différents réactifs permettant l'introduction du groupement Fmoc*

L'équipe de Soriano a préparé deux nouveaux polymères sur support solide pour introduire le groupement **Fmoc** sur une série d'acides aminés.<sup>46, 47</sup>

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

<sup>44</sup> Freeman, C.E.; Howard, A.G. *Talanta*. **2005**, 65, 574.

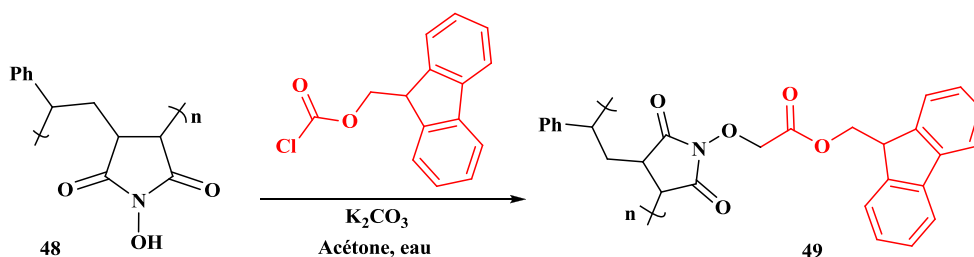
<sup>45</sup> Ponsati, B.; Giralt, E.; Andreu, D. *Tetrahedron*. **1990**, 46, 8255.

<sup>46</sup> Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 7579.

<sup>47</sup> Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1817.

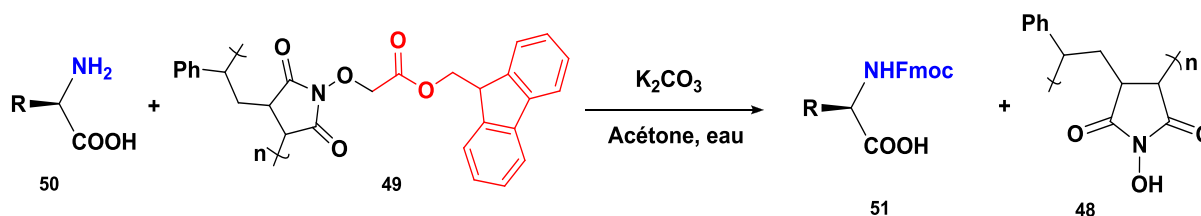


disponible dans le commerce **P-HOSu 48**, par traitement du **Fmoc-Cl** ou **Dbt-Fmoc** dans un milieu basique aqueux.



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

La réaction de protection est ensuite effectuée dans un mélange acétone/eau en présence du  $K_2CO_3$ . Les aminoacides protégés sont obtenus avec des rendements modérés à bons.

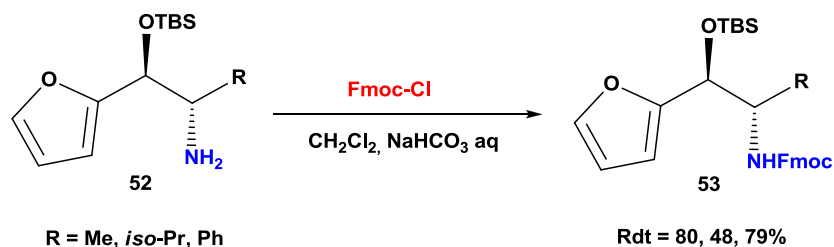


R = Gly, Phe, Leu, Ileu, Val

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

Le résidu **P-HOSu 48** généré après la réaction de protection peut être séparé par simple filtration et réutilisé.

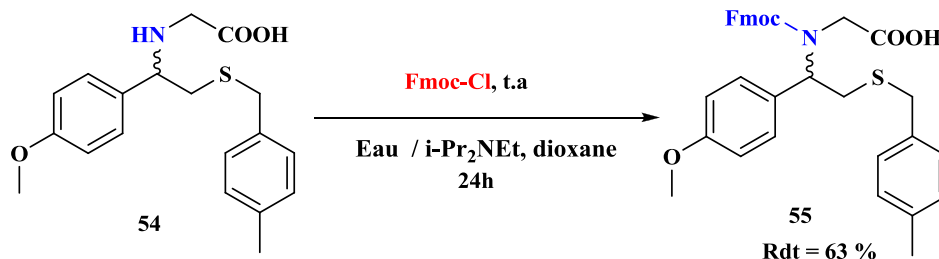
En 2003, Tromp *et al.*<sup>48</sup> ont développé une méthode chimiosélective et efficace pour la préparation des carbamates *N*-Fmoc à partir de plusieurs dérivés d'amines en présence d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium dans le dichlorométhane conduisant aux produits attendus avec des rendements élevés.



**Schéma 17.** Protection *N*-Fmoc en présence de  $NaHCO_3$

<sup>48</sup> Tromp, R. A.; Van der Hoeven, M.; Amore, A.; Brussee, J.; Overhand, M.; van der Marel, G. A.; Van der Gen, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 1645.

Une autre méthode décrite pour la protection *N*-Fmoc d'acide aminé qui possède une fonction amine secondaire a été effectuée en utilisant le **Fmoc-Cl** en excès (4,4 éq) dans un mélange de (dioxane/H<sub>2</sub>O : 2/1) et en présence du diisopropyléthylamine à température ambiante.



*Schéma 18. Protection N-Fmoc dans un milieu basique*

Cette méthode a permis l'obtention des carbamates avec un rendement moyen de 63 %.<sup>49</sup>

Le **Fmoc** est souvent stable dans les conditions d'hydrogénolyse. Cependant, il a été observé que dans des conditions particulières, il peut être clivé par traitement avec H<sub>2</sub>/Pd/C, dans le mélange AcOH/MeOH.<sup>50</sup>

Aussi une déprotection peut être effectuée avec la pipéridine (20%) dans le DMF.<sup>51</sup>

#### 4. Conclusion.

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur la chimie des groupements protecteurs et particulièrement les groupements utilisés pour protéger les alcools et les amines de différentes structures.

L'usage des catalyseurs acido-basiques et des solvants organiques dans la protection des fonctions et pour la synthèse chimique de façon générale altère l'environnement, des efforts sont engagés ces dernières années afin de diminuer l'usage, la production de substances dangereuses et limiter la dépense énergétique. Plusieurs techniques vertes sont aussi apparues telles que la manipulation dans des milieux catalytiques ou aqueux, qui ont besoin d'une préparation de la catalyse coûteuse et nécessitent des substances auxiliaires pour le traitement.

Ce chapitre a été le point de départ d'un projet d'étude que nous allons détailler dans le chapitre 2.

<sup>49</sup> Tchertchian, S.; Hartley, O.; Botti, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9208.

<sup>50</sup> Carpino, L. A.; Han, G. Y. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404.

<sup>51</sup> Fernando, A.; Javier, G.; Mechelotti, E. L. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 3161.

# *CHAPITRE 2*

## *Ultrasons : Application dans le Contexte de la Chimie Verte*

## 1. Introduction

Dans le premier chapitre, nous avons mentionné quelques méthodes de protection des fonctions qui nécessitent des catalyseurs acido-basiques, ainsi que des traitements et des techniques de purification chromatographique, la majorité de ces méthodes endurent beaucoup de démérites incluant l'utilisation des réactifs toxiques, des solvants volatils ou des catalyseurs chers. Par conséquent, les recherches dans ce domaine sont orientées vers le développement de méthodes efficaces et performantes pour la protection sélective des fonctions dans les composés polyfonctionnels.

Dans ce contexte, une approche scientifique, fiable et économique pour mener à bien les objectifs des scientifiques pour une chimie éco-compatible a été énoncé sous le nom de «**chimie verte**».<sup>52</sup> Dans ce chapitre, nous nous développerons des travaux réalisés récemment pour la protection de la fonction amine dans des conditions douces. La mise au point de nouvelles méthodes plus douces vis-à-vis des groupements fonctionnels demeure un challenge difficile, elle nécessite de larges connaissances en chimie mais aussi de l'inspiration, de la patience et des idées innovantes.

## 2. Chimie verte et ses douze principes

La chimie verte appelée aussi, chimie en faveur du développement durable, constitue un concept récent dans l'histoire de l'homme.

Ce développement a reçu un grand intérêt dont l'objectif est de réaliser un ensemble de procédés et de synthèses chimiques de manière écologique et économique.

La naissance du concept de la Chimie Verte « Green Chemistry » a débuté au début des années 90 aux Etats-Unis afin d'apporter un cadre à la loi de prévention de la pollution «Pollution Prevent Act» avec la définition proposée par les deux chercheurs américains, Paul Anastas et John C. Warner,<sup>1</sup> « *la conception, le développement et l'implantation de procédés et de produits chimiques dans le but de réduire ou d'éliminer les substances dangereuses pour la santé humaine ou l'environnement* ».

La chimie verte est adoptée par la communauté scientifique avec ces douze principes qui sont publiés en 1998 par P. T. Anastas et J. C. Warner.<sup>1</sup>

---

<sup>52</sup> Anastas, P. T.; Bartlett, L. B.; Kirchoff, M. M.; Williamson, T. C. *Catal. Today*. **2000**, *55*, 11.

1. **Prévention des déchets**, produire moins de déchets afin d'éliminer la pollution à la source.
2. **Économie d'atome et d'étapes**, permet de réaliser et concevoir les synthèses à moindre coût pour maximiser l'incorporation des matériaux employés au cours du procédé dans le produit final.
3. **Conception de synthèses moins nocives**, cette apparence implique l'utilisation des substances non toxiques et la préparation de produits faiblement toxiques à la santé des personnes et à l'environnement.
4. **Création des produits chimiques plus sûrs**, concevoir des produits chimiques pour préserver l'efficacité à leurs fonctions primaires tout en minimisant leurs toxicités.
5. **Réduction des solvants et auxiliaires**, limiter l'utilisation des solvants polluants, auxiliaires de synthèse, agents de séparation et utiliser des substances inoffensives si ces derniers devraient être nécessaires.
6. **Amélioration du rendement énergétique**, les procédés chimiques ont des besoins énergétiques impactant l'économie et l'environnement, la quantité d'énergie utilisée pendant le processus doit être minimisée.
7. **Favoriser l'utilisation des matières premières renouvelables à la place des produits fossiles**, généralement des produits agricoles ou des déchets émanant d'autres processus, et éviter d'utiliser toute source provenant du pétrole, gaz et charbon.
8. **Diminution des dérivés toxiques**, en minimisant l'utilisation d'agents bloquants, protection/ déprotection.
9. **La Catalyse**, du fait de leur efficacité supérieure, les réactifs catalytiques sont favorables aux réactifs stœchiométriques, ils peuvent être réutilisables.
10. **Concevoir les produits dégradables**, les produits chimiques doivent être conçus de sorte qu'à la fin de leurs fonctions, ils ne persistent pas dans l'environnement et ne décomposent pas en produits inoffensifs de dégradation.
11. **Analyser en temps réel pour empêcher la pollution**, des méthodologies analytiques doivent être élaborées pour assurer la surveillance et le contrôle en cours de production, avant la formation des substances non désirées.
12. **Développement d'une chimie plus sûre pour prévenir les accidents**, choisir des substances sous la forme la plus stable (solide, liquide, ou gaz) dans un processus chimique de manière à minimiser les risques d'accidents chimiques, les explosions et les incendies.

### 3. Protection sous les conditions de la chimie verte

#### 3.1. Protection en milieu aqueux

L'eau est un liquide dont les propriétés sont extraordinaires, la chimie dans l'eau ne s'est développée que ces dernières années principalement à cause de la très faible solubilité des composés organiques. Actuellement, la tendance est l'utilisation de l'eau comme solvant pour les réactions de protection pour réduire l'usage des solvants organiques et des réactifs toxiques, ce qui permet de développer de nouvelles méthodes qui répondent aux exigences de la chimie verte.<sup>53</sup>

Une stratégie simple pour la protection chimiosélective d'une série d'amines aliphatiques et aromatiques, amino-phénols, et amino-alcools est décrite dans un milieu aqueux sous des conditions douces et sans catalyseur<sup>54</sup>; la réaction a été réalisée dans un temps relativement court à 60° C et les produits *N*-Fmoc ont été récupérés avec des rendements élevés.

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

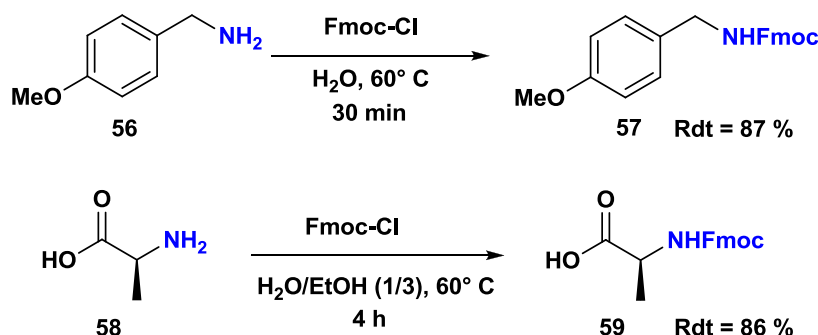


Schéma 19. Protection *N*-Fmoc dans l'eau

Un nouveau protocole éco-environnemental simple, efficace et chimiosélective est décrit récemment par notre groupe pour la protection de diverses structures d'amines fonctionnalisées en utilisant le Boc<sub>2</sub>O dans un milieu aqueux et sans catalyseur.

<sup>53</sup> a) Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725.; b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Fourth, Updated and Enlarged Edition*, Wiley-VCH, **2010**.

<sup>54</sup> Gawande, M. B.; Branco, P. S. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3355.

L'utilisation d'un co-solvant miscible avec l'eau était indispensable pour solubiliser le  $\text{Boc}_2\text{O}$ , la *N-tert*-butoxycarbonylation a été réalisée avec des rendements élevés et sans formation de produits secondaires.<sup>55</sup>

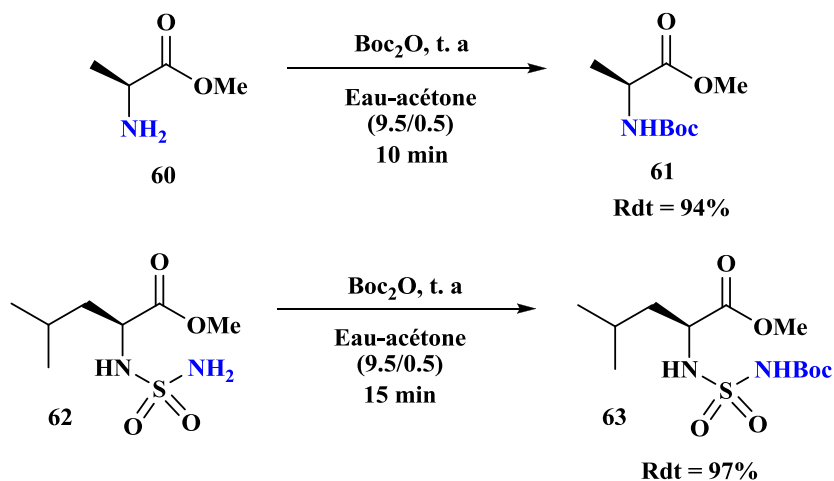


Schéma 20. Protection *N*-Boc sélective en milieu aqueux

### 3.2. Protection sous micro-onde

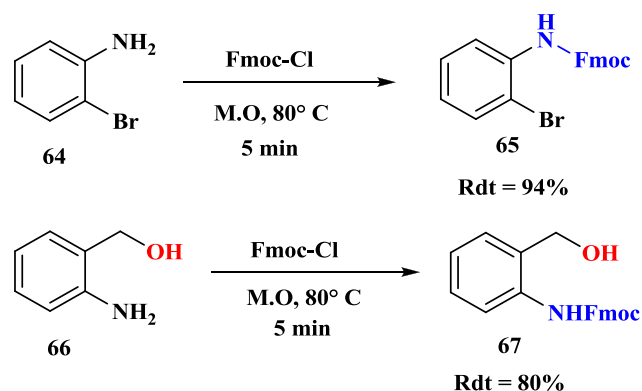
Depuis quelques années, le chauffage par micro-onde est devenu une technique très utilisée en synthèse organique. Les réactions se font en des temps très courts, dans des conditions douces avec des rendements élevés, et produisent des composés purs et sélectifs avec une diminution des réactions secondaires.

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

En 2013, Godoi *et al.*<sup>56</sup> se sont intéressés à la protection sous irradiations hertziennes d'amines *N*-**Fmoc**. Pour cela, différentes structures d'amines sont testées avec le **Fmoc-Cl** sous irradiation micro-ondes (100 W) à 80° C sans l'utilisation de solvants organiques ou de catalyseur pour produire les *N*-9-fluorénylméthylcarbamates correspondants avec d'excellents rendements.

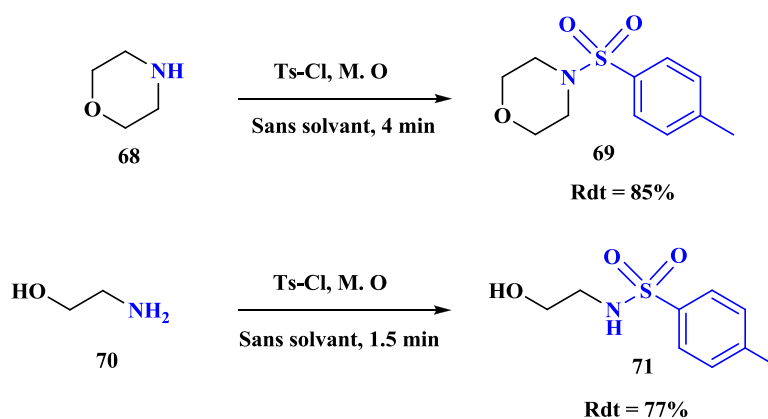
<sup>55</sup> Cheraiet, Z.; Ouarna, S.; Hessainia, S.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *ISRN. Org. Chem.* **2012**, 2012, 8.

<sup>56</sup> Godoi, M.; Botteselle, G. V.; Rafique, J.; Rocha, M. S. T.; Pena, M. J.; Braga, A. L.; *Asian. J. Org. Chem.* **2013**, 2, 746.

Schéma 21. Protection *N*-Fmoc sous micro-onde

Lorsqu'il s'agit d'aminoalcool, la chimiosélectivité de cette méthode a été prouvée, le produit *N*-Fmoc correspondant a été formé en tant que produit unique sans formation de dérivé secondaire d'*O*-Fmoc.

Récemment, Lakrou *et al.*<sup>57</sup> ont rapporté une méthode verte de sulfonylation d'amines et d'aminoesters en utilisant le chlorure de *p*-toluènesulfonyl sous micro-ondes en absence de solvant et de catalyseur, tout en conduisant aux sulfonamides désirés avec de bons rendements, l'approche permet de ramener les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes variant en 1 à 10 minutes.

Schéma 22. Protection *N*-Ts d'amines sous micro-onde

### 3.3. Protection en milieu liquide ionique

Depuis quelques années, les liquides ioniques sont utilisés comme une alternative aux solvants organiques dans le contexte de la « chimie verte » et du développement durable. Ils sont formés par l'association d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique,

<sup>57</sup> Lakrou, S.; K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem M.; Aouf, N. E. *RSC. Advances*, **2014**, 4, 16027.

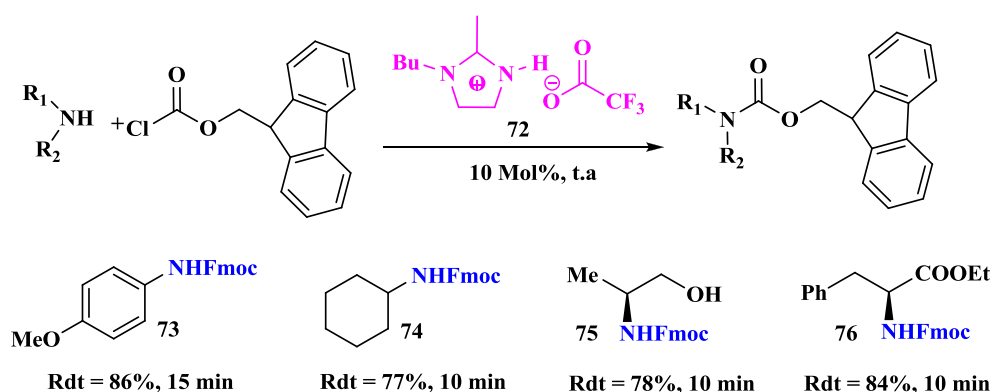


ils constituent donc une nouvelle classe de solvants verts ayant des propriétés physico-chimiques remarquables parmi lesquelles leurs très faibles tensions de vapeur, leur grande stabilité thermique, leur non inflammabilité et leur viscosité raisonnable, en font un milieu réactionnel très intéressant pour la chimie verte.<sup>58</sup>

Ces solvants particuliers ont montré qu'ils sont capables d'induire la formation de plusieurs composés, également pour la protection de plusieurs fonctions.<sup>59, 60</sup>

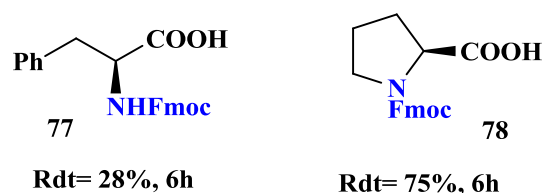
Récemment, l'équipe de Majumdar.<sup>61</sup> ont utilisé le trifluoroacétate d'imidazolium **72** pour la protection d'une large gamme d'amines, aminoesters, aminoalcools, aminoacides et aminophénols avec le groupement **Fmoc** sous des conditions douces, sans solvant à température ambiante.

Des rendements entre 75, 90% dans le cas des amines aromatiques et aliphatiques cycliques, avec des durées de réaction comprises entre 10 et 15 minutes.



**Schéma 23.** Protection *N*-Fmoc d'amines en présence de liquide ionique

En comparant avec des aminoacides chiraux, la protection *N*-Fmoc a été moins rapide et avec des rendements modérés.



**Schéma 24.** Protection *N*-Fmoc d'aminoacides chiraux catalysés avec liquide ionique

<sup>58</sup> Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim. **2003**.

<sup>59</sup> Akbari, J.; Heydari, A.; Ma'mani, L.; Hosseini, S. H. *C. R. Chimie*. **2010**, *13*, 544.

<sup>60</sup> Shirini, F.; Khaligh, N. G. *J. Mol. Liq.* **2013**, *177*, 386.

<sup>61</sup> Chakraborty, A.; Purkait, R.; De, U. C.; Maiti, D. K.; Majumdar, S. *ChemistrySelect*. **2016**, *1*, 2668.

## 4. Contexte général et cadre du travail

La protection de la fonction amine représente aujourd'hui un enjeu essentiel et inévitable dans la synthèse des biomolécules, l'amine protégée est relativement stable vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique et les réactifs nucléophiles.

Sur la base des protocoles verts développés récemment et qui sont décrits aux paragraphes précédents, vient notre travail qui s'inscrit pleinement dans cette évolution.

Selon les sujets de recherche principalement abordés dans le cadre de la chimie verte, l'utilisation des solvants verts non toxiques tels que, l'eau en remplaçant les solvants organiques volatils et inflammables constituant une source significative de pollution.

Une autre approche incite les chercheurs à revoir leurs conditions réactionnelles en remplaçant les techniques de chauffage classiques par des hautes fréquences pour promouvoir les réactions chimiques en utilisant des techniques alternatives sous **micro-ondes** ou **ultrasons**.

L'objectif principale de ce travail de thèse consiste à mettre un procédé simple, efficace et plus éco-compatible pour la protection de la fonction amine en utilisant le **Fmoc-Cl** et laissant la surface la plus accessible possible pour de futures applications est mise au point, une étude détaillée sera développée dans le troisième chapitre.

Dans ce chapitre, l'étude est orientée sur la spécificité des ultrasons en développant leurs principes, ainsi leurs influences sur un nombre de transformations chimiques améliorant de ce fait beaucoup de protocoles existants avec des résultats supérieurs une fois comparés aux réactions qui ont été exécutées sous des conditions traditionnelles.

## 5. Les ultrasons : source d'activation originale

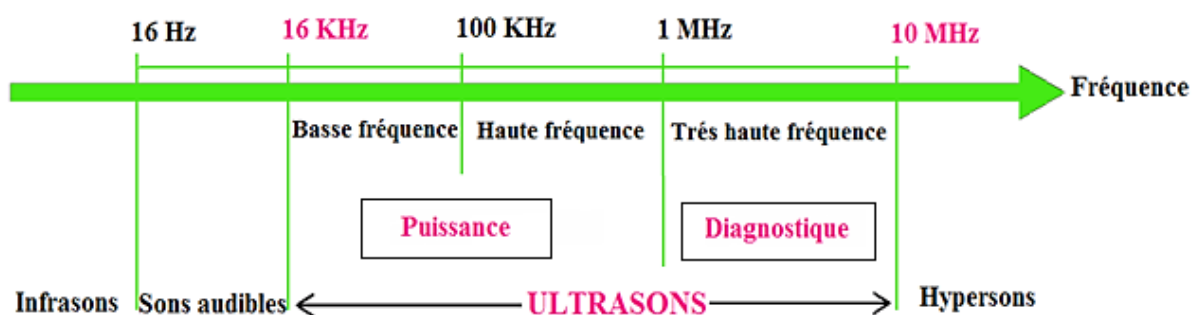
Le son est une sensation auditive provoquée par les vibrations mécaniques, il se propage sous la forme d'une onde dans l'air jusqu'à notre oreille, mais il se transmet aussi dans les liquides et dans les corps solides.

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 **infrasons**, ou plus hautes **ultrasons**.<sup>62</sup>

### 5.1. Définition

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 c'est-à-dire entre les domaines des sons audibles de 16 Hz à 16 kHz et des hypersons supérieures à 10 MHz.

Les ultrasons peuvent se classer en plusieurs catégories en fonction de leur fréquence et de leur puissance. Le domaine ultrasonore (**Figure 1**) est divisé entre des ultrasons de basse fréquence de 16 à 100 kHz et des ultrasons de haute et très haute fréquence supérieure à 100 kHz et 1 MHz.<sup>63</sup>



**Figure 1.** Classification des ultrasons en fonction de leur fréquence et de leur puissance

<sup>62</sup> Mason, T. J. *Practical Sonochemistry*, Ellis Horwood Ltd, London. 1991.

<sup>63</sup> Pétrier, C.; Francony, A. *Ultrason. Sonochem.* 1997, 4, 295.

## 5.2. Mécanismes induits par les ultrasons

- **Ultrasons de faible puissance**

Les ultrasons de faible puissance appelés aussi ultrasons de diagnostic correspondent à une gamme de fréquence très élevée entre 1 à 100 MHz. Leurs applications ont pour objectif essentiel de transmettre de l'énergie à travers un milieu pour le contrôler sans l'altérer. Ils sont utilisés en médecine pour l'imagerie médicale ou pour les appareils de contrôle non destructif (analyses chimiques, tests de matériaux et détections de leurs défauts de structure...)

Dans d'autres cas, ils permettent de détruire des substances ou tissus indésirables et pulvériser 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.

- **Ultrasons de forte puissance**

Lorsque la puissance ultrasonore est suffisante, le passage de l'onde ultrasonore s'accompagne de phénomènes physiques non linéaires et de transformations chimiques associées. On parle alors d'ultrasons de puissance dont l'émission est susceptible de modifier le milieu traversé.

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, et à la stérilisation de certains liquides, notamment du lait.

Avec le prix élevé des réactifs et leur grande toxicité, l'utilisation des ultrasons est devenue une avenue intéressante pour le chimiste pour diminuer l'utilisation de réactifs et les temps de réaction. La sonochimie est née, cette application est décrite plus en détails ci-dessous.<sup>64</sup>

---

<sup>64</sup> Thompson, L. H.; Doraiswamy, L. K. *Ind. Eng. Chem. Res* **1999**, 38, 1215.

## 6. Sonochimie

La sonochimie est une technologie innovante utilisée notamment comme méthode d'activation non-conventionnelle dans des procédés catalytiques.

Les premiers effets chimiques des ultrasons ont été observés en 1927 par Richards et Loomis<sup>65</sup> qui ont mis en évidence l'oxydation des ions iodure en iode sous l'effet d'ondes ultrasonores. Cependant, ce n'est qu'à la fin des années 1940 que les recherches sur les ultrasons et leurs effets physiques, chimiques et biologiques ont été développées,<sup>66</sup> de nombreux chercheurs se sont intéressés aux effets chimiques de la cavitation ultrasonore pour tenter d'étudier son mode d'action.

les ultrasons trouvent aujourd'hui des applications toujours plus nombreuses en synthèse chimique, en chimie des polymères, ou en catalyse.<sup>67, 68</sup>

L'intérêt des ultrasons réside dans leur aspect non polluant et leur facilité d'automatisation.

La sonochimie étudie les effets des ondes ultrasonores sur les réactions chimiques, ces effets chimiques sont reliés au phénomène de cavitation acoustique qui est à l'origine des transformations chimiques observées lors de la sonication.

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 « )))) ».

### 6.1. Types de réacteurs sonochimiques

- **Un bain à ultrasons**

Ce type d'appareillage génère des fréquences comprises entre 20 et 60 KHz, le réacteur (ballon, tube, etc.) contenant les réactifs est placé dans l'eau de la cuve du bain. Les ondes émises par les transducteurs placés au fond de la cuve se propagent à travers l'eau puis à travers le milieu réactionnel où les transformations chimiques ont lieu.

---

<sup>65</sup> Richards, W.T.; Loomis, A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 3086.

<sup>66</sup> Hallez, L. *Caractérisation de transducteurs ultrasonores focalisés (HIFU) dédiés à la sonochimie: application à l'irradiation de polymères*. Université de Franche-Comté. **2009**.

<sup>67</sup> Minero, C.; Pellizzari, P.; Maurino, V.; Pelizzetti, E.; Vione, D. *Appl. Catal. B.* **2008**, *77*, 308.

<sup>68</sup> Merouani, S.; Hamdaoui, O.; Saoudi, F.; Chiha, M.; *Chem. Eng. J.* **2010**, *158*, 550.

- Une sonde à ultrasons

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, à 1 cm environ sous la surface et à 1 cm des parois du réacteur pour éviter les chocs électriques.

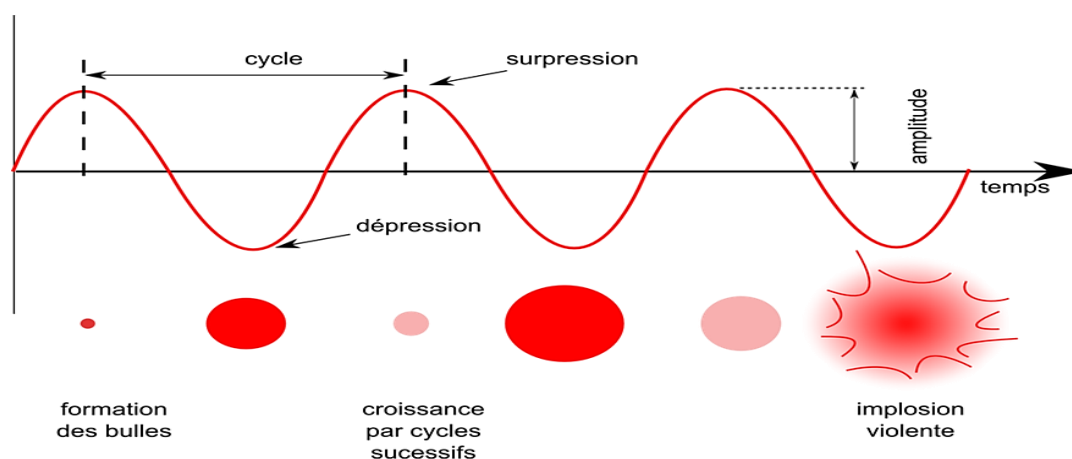
## 6.2. Phénomène de cavitation

Le terme « cavitation » vient du latin « *cavus* », qui signifie trou.

Ce principe correspond à la création, la croissance puis l'implosion de bulles de gaz microscopiques formées lorsqu'un liquide soumis au passage d'ondes ultrasonores de fortes puissances pour donner naissance à un phénomène de cavitation.

Les ultrasons provoquent des variations de pression traversant les réactants, leurs molécules subissent alternativement des compressions et des dépressions provoquées par l'onde qui entraînent la formation de bulles de gaz ou de vapeurs appelées bulles de cavitation, ces dernières grossissent avec le temps jusqu'à atteindre une taille déterminante où elles implosent.

Ces microbulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale comparable à la température à la surface du soleil (5000 K), de très haute pression (jusqu'à 1000 atm),<sup>69</sup> chaque bulle de cavitation peut ainsi être considérée comme un microréacteur.



**Figure 2.** Formation de bulles et phénomène d'implosion

<sup>69</sup> Suslick, K. S. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4e éd. J. Wiley & Sons: New York. 1998. 26, 517.

### 6.3. Réactions de protection activées par ultrasons

L'application des ultrasons en chimie des groupements protecteurs a suscité de plus en plus l'intérêt des chercheurs en témoignent le nombre des publications qui paraissent chaque année.<sup>70</sup>

Dans le cadre de la chimie verte, notre groupe<sup>2e</sup> a décrit récemment une nouvelle approche pour la protection de diverses structures d'amines aux *N-tert*-butylcarbammates correspondants avec d'excellents rendements, sous des conditions exemptes de solvant et de catalyseur sous irradiations ultrasoniques.

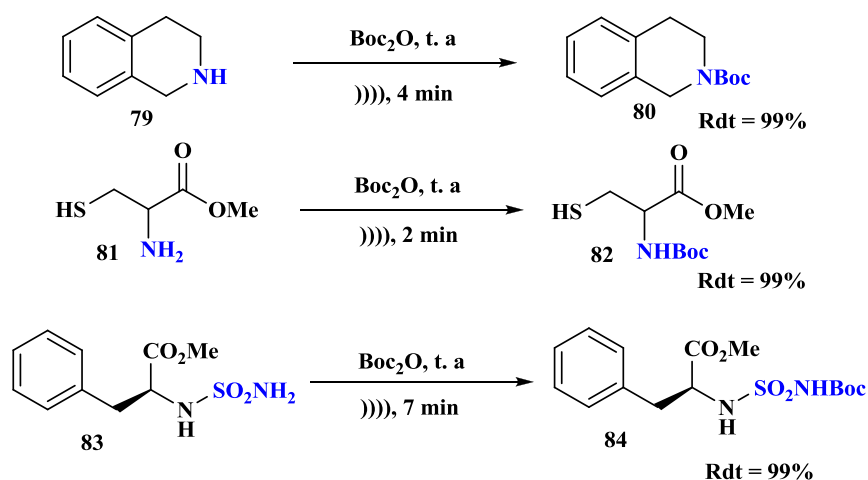


Schéma 25. Protection *N*-Boc d'amines sous ultrasons

Sous les conditions conventionnelles, cette réaction s'effectue en présence de différentes bases DMAP,<sup>71</sup> NaOH<sub>aq</sub><sup>72</sup> et NaHMDS<sup>73</sup> dans des solvants organiques à température ambiante. Dans tous les cas, la formation des produits désirés nécessite des traitements et des techniques de purification chromatographique afin d'éviter la formation de produit secondaire comme l'isocyanate, l'urée ou le *N-N*-di-Boc.

En comparant ces résultats avec la méthode assistée par ultrasons et sans solvant, cette dernière présente l'avantage de former des produits plus purs avec des rendements élevés dans des temps de réaction plus courts.

<sup>70</sup> a) Khaligh, N. G.; Shirini, F. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 19. b) Mokhtar, M.; Saleh, T. S.; Ahmed, N. S.; Al-Thabaiti, S. A.; Al-Shareef, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 172. c) Mojtahedi, M. M.; Abaee, M. S.; Hamidi V.; Zolfaghari, A. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 596.

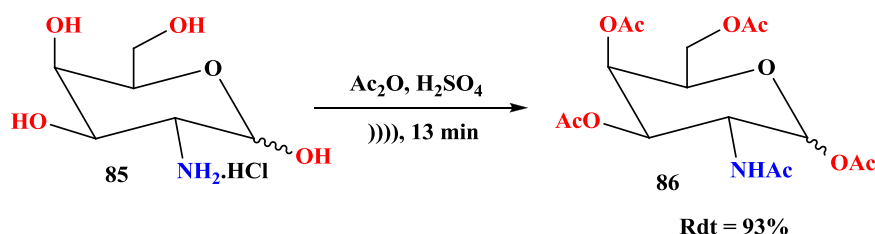
<sup>71</sup> Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368.

<sup>72</sup> Lutz, C.; Lutz, V.; Knochel, P. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 6385.

<sup>73</sup> Kelly, T. A.; McNeil, D. W. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *48*, 9003.

Dans la littérature, plusieurs travaux ont été consacrés notamment à la protection de la fonction amine et les fonctions hydroxyles de la D-glucosamine.<sup>74, 75</sup>

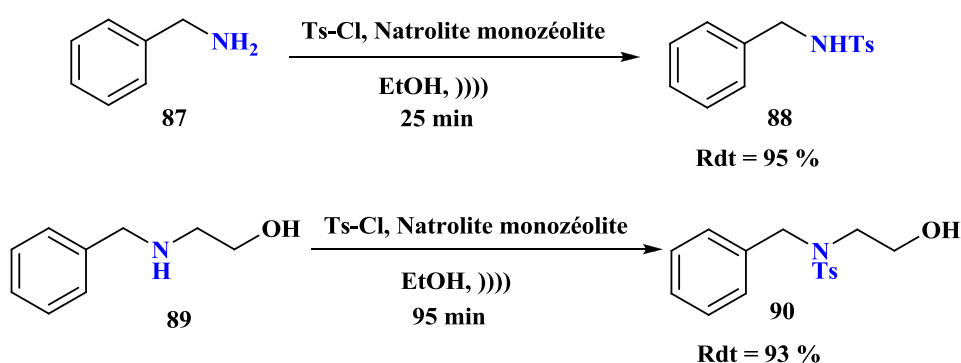
Deng *et al.*,<sup>76</sup> ont démontré qu'un grand nombre de réactions conventionnelles utilisées pour la synthèse et la fonctionnalisation des hydrates de carbone peuvent être exécutées sous irradiations ultrasoniques avec de meilleurs résultats.



**Schéma 26.** Protection O-Ac et N-Ac de glucosamine chlorhydrate activée par ultrasons

L'effet des ultrasons est incontestable vu l'amélioration du rendement et de temps de réaction comparant avec la méthode classique qui nécessite une température élevée et un temps plus long.

Un récent article décrit la synthèse des sulfonamides par le groupe de Rostami-Vartouni,<sup>77</sup> l'introduction du groupement sulfonyle sur des amines primaires et secondaires en utilisant un catalyseur dérivé de zéolithe dans l'éthanol amené aux sulfonamides désirés après 25 à 95 minutes, avec d'excellents rendements.



**Schéma 27.** Sulfonylation N-Ts d'amines activées par ultrasons

<sup>74</sup> Venkatachlam, T.; Samaeml, K.; Uekum, F. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1704.

<sup>75</sup> Ali, H. M.; Ali, M. K. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **2000**, *65*, 415.

<sup>76</sup> Deng, S.; Gangadharmath, U.; Chang, C. W. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5179.

<sup>77</sup> Nasrollahzadeh, M.; Ehsani, A.; Rostami-Vartouni, A. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 275.



## 8. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les ultrasons qui est une nouvelle technique qui permet d'améliorer les modes opératoires par rapport aux méthodes classiques.

La sonochimie peut apporter des solutions simples et efficaces à certains problèmes rencontrés, ce qui explique son appartenance au développement d'une chimie durable.

Les ultrasons peuvent améliorer les conditions opératoires classiques ; abaissement de la température, utilisation de solvants propres, simplification de certaines synthèses, ils permettent aussi d'atteindre non seulement des rendements élevés, mais des temps réduits et des produits plus purs, également des dérivés impossibles à obtenir autrement sous des conditions plus douces.

Dans l'objectif de déterminer les limitations et d'y apporter des solutions, nous avons étudié l'impact des ultrasons sur l'introduction du groupement **Fmoc** dans différentes structures de diverses amines fonctionnalisées.

# *CHAPITRE 3*

*Protection N-Fmoc d'Amines Assistée*

*Par Ultrasons*

## 1. Introduction

La chimie verte est devenue un nouveau domaine de recherche et de développement. Elle englobe la conception et l'élaboration des produits et des procédés chimiques pour réduire ou éliminer l'usage et la génération des substances dangereuses pour la santé et l'environnement.

Actuellement, la synthèse de nouveaux composés potentiellement actifs contenant la fonction amine s'est beaucoup développée.

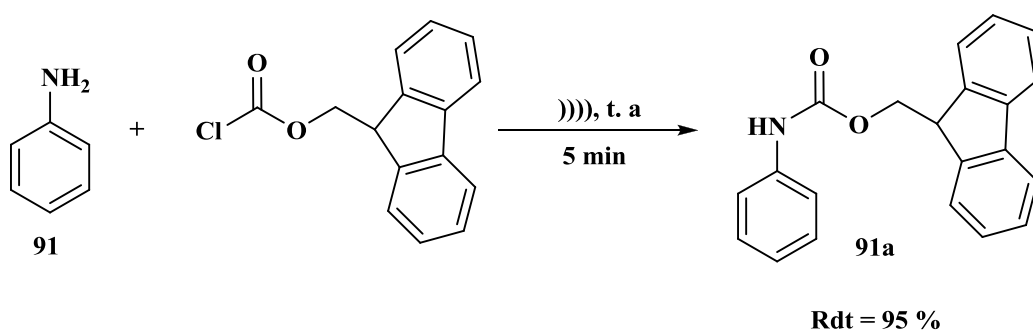
La forme carbamique ***N-Fmoc*** est largement utilisée pour la protection de la fonction amine en synthèse organique, vu sa stabilité vis à vis de l'hydrogénation catalytique, les réactifs nucléophiles et son orthogonalité vis-à-vis des formes ***N-Boc*** et ***N-Cbz***.

Le présent travail a pour objectif d'étudier un nouveau protocole de protection sur différentes structures d'amines primaires et secondaires, aminoalcools et aminoesters. La protection ***N-Fmoc*** se fait dans un milieu exempt de catalyseur et solvant sous irradiations ultrasoniques.

## 2. Protection de l'aniline

Dans un premier temps et pour optimiser les conditions de la réaction, nous avons mis en réaction 1 équivalent d'amine aromatique primaire, l'aniline **91** avec 1.1 équivalent de **Fmoc-Cl** à température ambiante sous irradiations ultrasoniques et sans solvant (**schéma 28**), l'évolution de la réaction est suivie sur plaque CCM qui montre l'apparition d'une nouvelle tâche correspondante au produit protégé désiré, la réaction est complète lorsque l'aniline n'est plus présente dans le milieu réactionnel. Le carbamate est obtenu avec un excellent rendement de 95 % après 5 minutes sous forme de poudre blanche après une cristallisation dans l'éther diéthylique.

Aucun avancement réactionnel n'est constaté après 3 h, lorsque la réaction est effectuée sans irradiation ultrasonique, ce qui montre le rôle important et nécessaire que jouent les ultrasons.



*Schéma 28. Protection de l'aniline assistée par ultrasons*



*Figure 3. Bain à ultrason*

### 3. Caractérisation structurale

L'étude structurale du produit protégé a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles : résonance magnétique nucléaire RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et infrarouge IR.

En RMN  $^1\text{H}$ , la structure est confirmée par la présence de deux signaux, l'un sous forme de triplet et l'autre sous forme de doublet à 4.28 ppm et à 4.55 ppm caractéristiques des protons portés par le CH et le CH<sub>2</sub> respectivement, un signal à 6.67 ppm est attribué au proton porté par l'azote confirmant la substitution d'un seul proton par le **Fmoc**.

Tous les protons aromatiques résonnent dans l'intervalle [7.26 - 7.80] ppm.

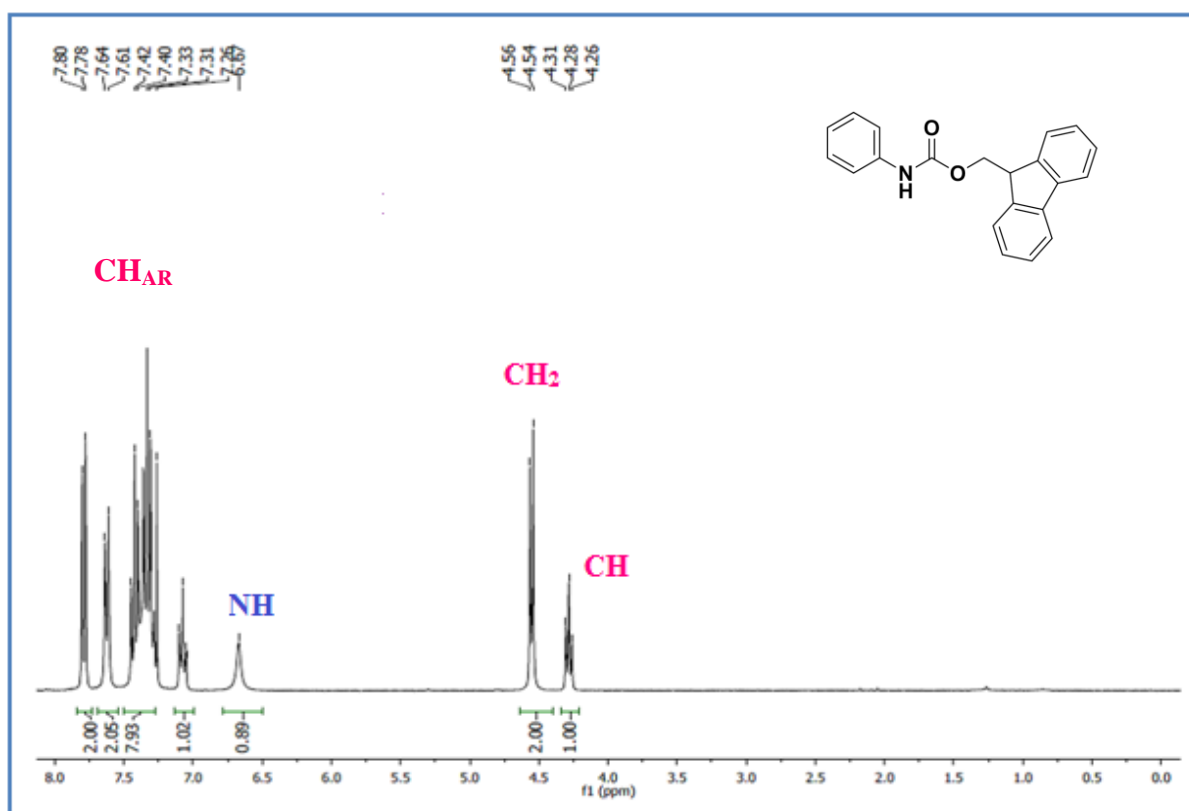


Figure 4. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **91a**

Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  montre la présence de tous les signaux caractéristiques du groupement Fmoc introduit, le carbone du groupement carbonyle résonne à **153.5** ppm.

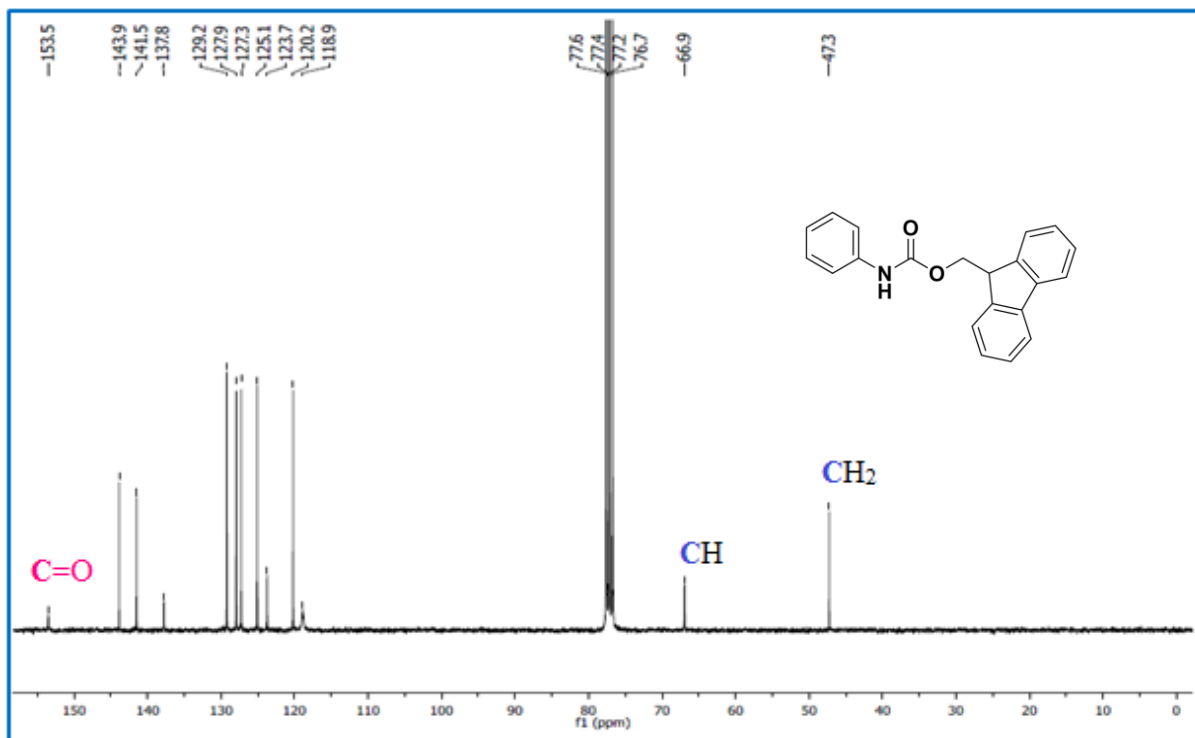


Figure 5. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 91a

En infrarouge, le spectre montre une bande fine intense à  $1699,47\text{ cm}^{-1}$  qui caractérise l'élongation du groupement C=O, et une seule bande à  $3329,70\text{ cm}^{-1}$  du groupement NH d'amine secondaire confirme la structure du produit protégé.

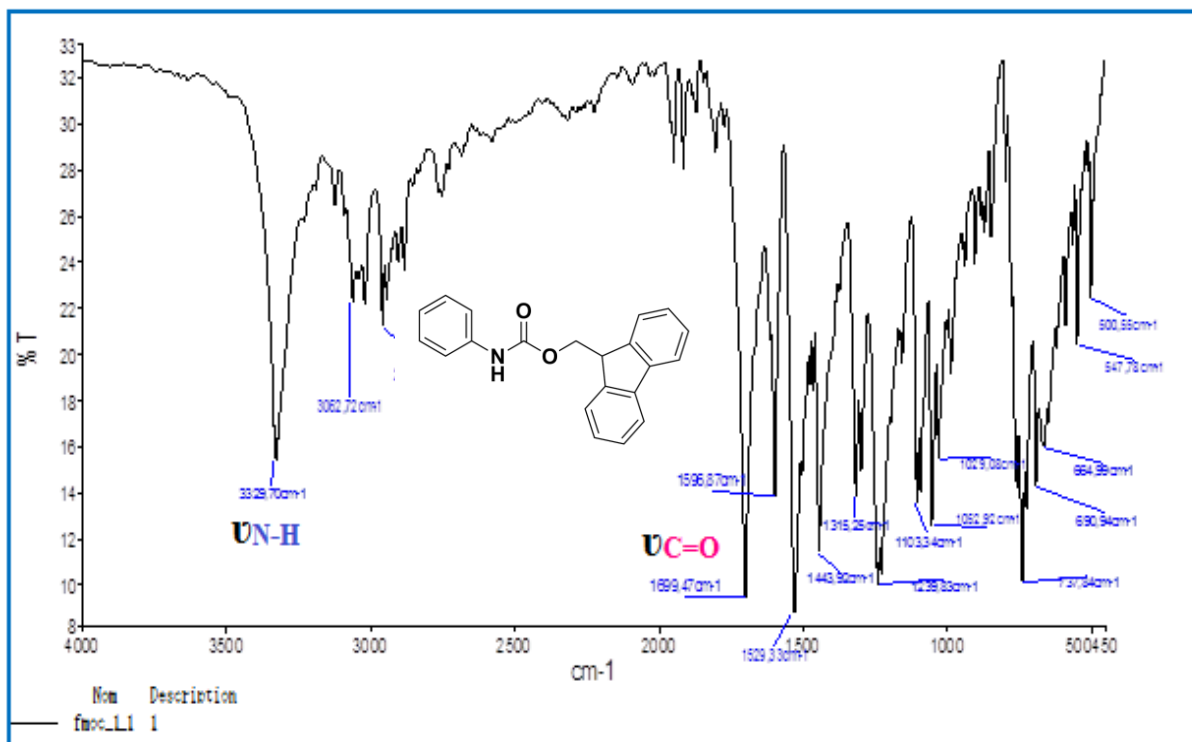
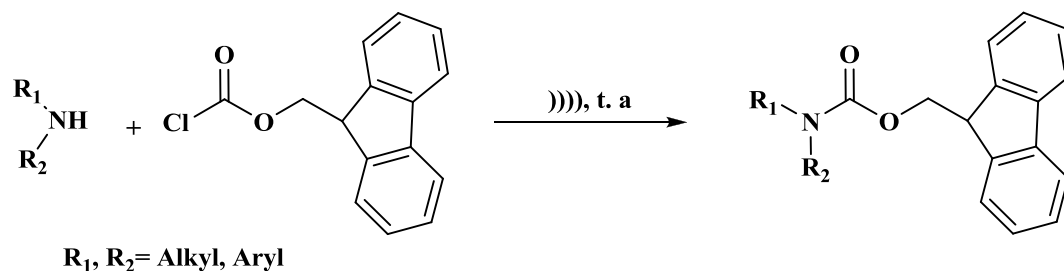


Figure 6. Spectre IR du composé 91a

#### 4. Protection des amines primaires et secondaires

Au vu des résultats obtenus de l'essai préliminaire, nous avons tenté d'élargir la gamme à d'autres substrats. Pour ce faire, nous avons choisi des amines de structures diverses  $RR'NH$  (Schéma 29).



*Schéma 29. Protection N-Fmoc d'amines primaires et secondaires sous ultrasons*

Les résultats obtenus avec les différentes amines choisies sont rassemblés dans le **tableau 1**.

**Tableau 1.** N-9-Fluorénylméthoxycarbonylation de diverses structures d'amines primaires et secondaires sous irradiations ultrasoniques

Substrat	Structure	Produits	Structure	Temps (min)	Rdt (%)
92		92a		4	93
93		93a		5	91
94		94a		3	92
95		95a		5	94

96		96a		4	90
97		97a		4	91
98		98a		3	92
99		99a		3	88
100		100a		3	85
101		101a		2	83
102		102a		2	84
103		103a		5	77
104		104a		5	72
105		105a		5	75
106		106a		5	87
107		107a		5	79



La réaction a donné les produits désirés avec d'excellents rendements, et un temps très courts (2-5 min) et sans formation de produits secondaires. Il est évident que les amines aliphatiques (**100-102**) sont les plus réactives par rapport aux amines aromatiques. Les amines secondaires (**104-107**) sont converties en carbamates correspondants (**104a-107a**) dans un temps de réaction 5 min avec de bons rendements.

### Caractérisation

Les carbamates synthétisés sont facilement identifiés en RMN du proton par le signal du NH échangeable qui apparaît sous forme de singulet pour les amines primaires confirmant la substitution d'un seul proton par le **Fmoc**.

En RMN  $^1\text{H}$ , les protons portés par les groupements  $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}$  résonnent entre 4 à 5 ppm sous forme de triplet et de doublet respectivement, et les huit protons aromatiques du groupement Fmoc apparaissent dans l'intervalle [7.26 - 7.80] ppm.

Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  montre la présence de tous les signaux caractéristiques du groupement introduit ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ) respectivement à 47.4, 66.6, 156.5 ppm et aussi les carbones aromatiques du groupement Fmoc.

En IR, le carbonyle absorbe dans l'intervalle [1685 - 1732]  $\text{cm}^{-1}$ .

Le spectre de masse du composé **107a** est caractérisée par l'apparition du pic moléculaire de l'ion  $[\text{M}]^+ = 384,1$  à 80 %

De plus l'analyse de masse montre bien la présence d'un signal à 100 % qui correspond à l'ion [9-méthylène-9H-fluorène-H] $^+ = 178$ , et aussi de l'ion [9H-fluorène-H] $^+ = 165$  à 19 %.

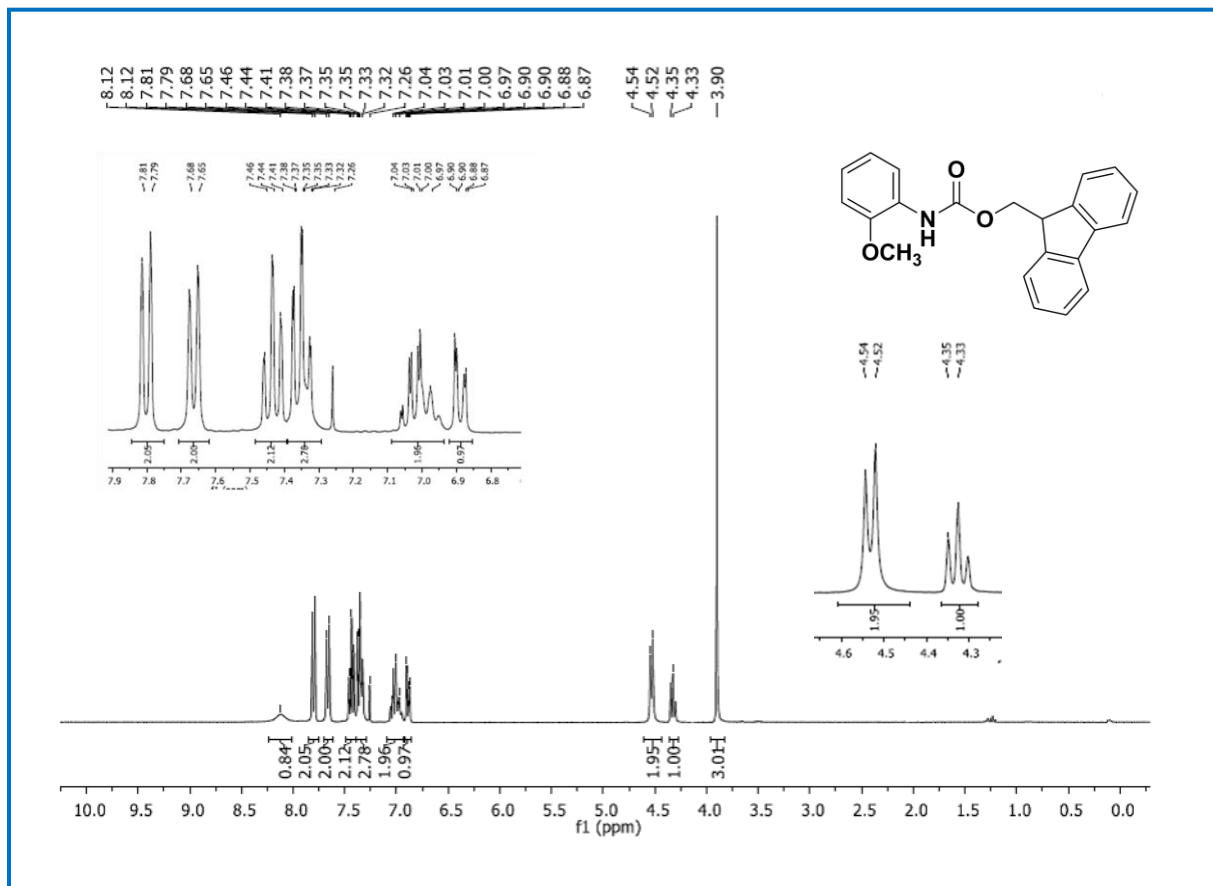
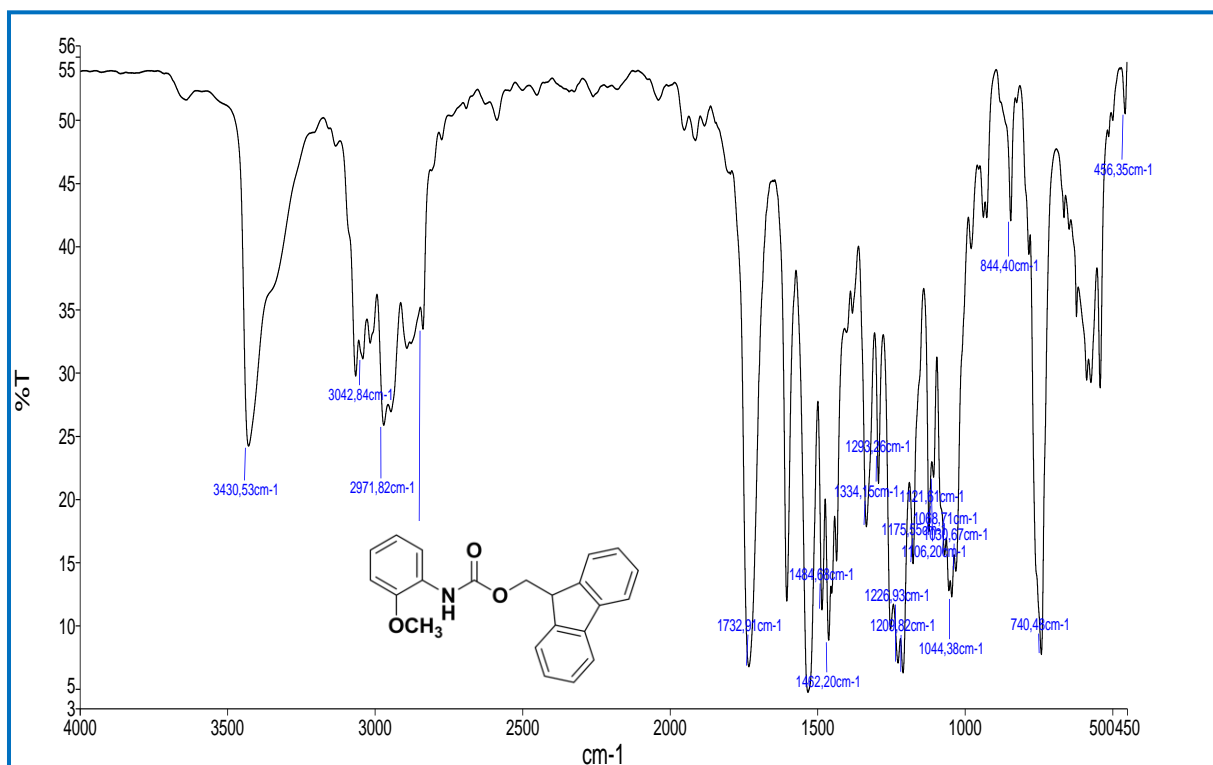
Figure 7. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 92a

Figure 8. Spectre IR du composé 92a

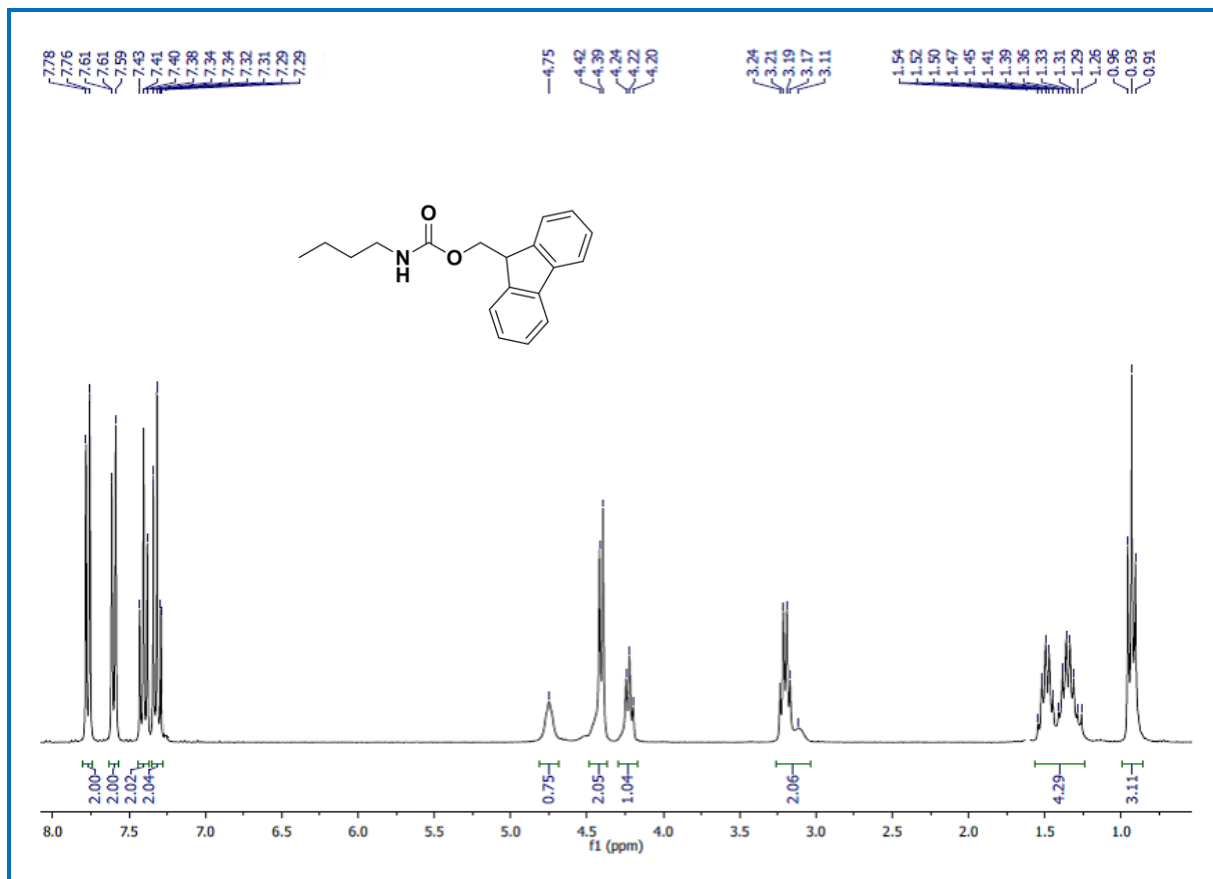


Figure 9. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 102a

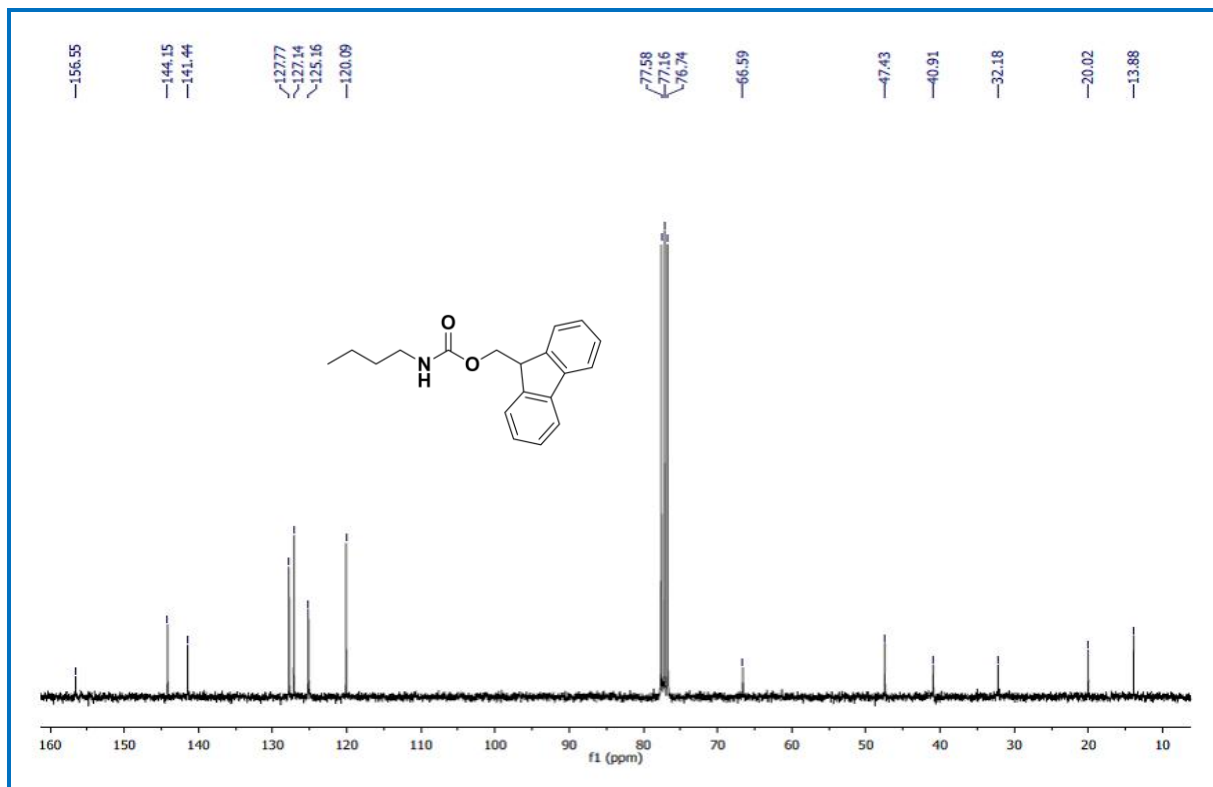


Figure 10. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 102a

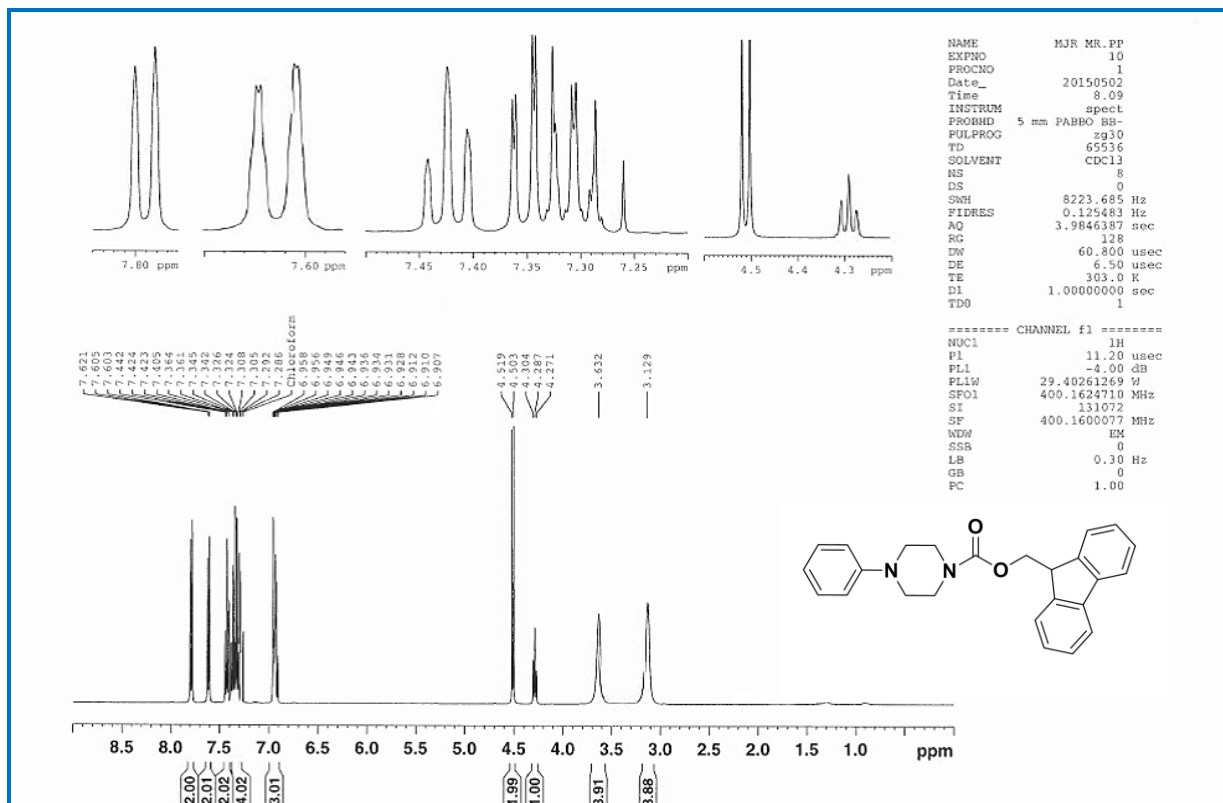
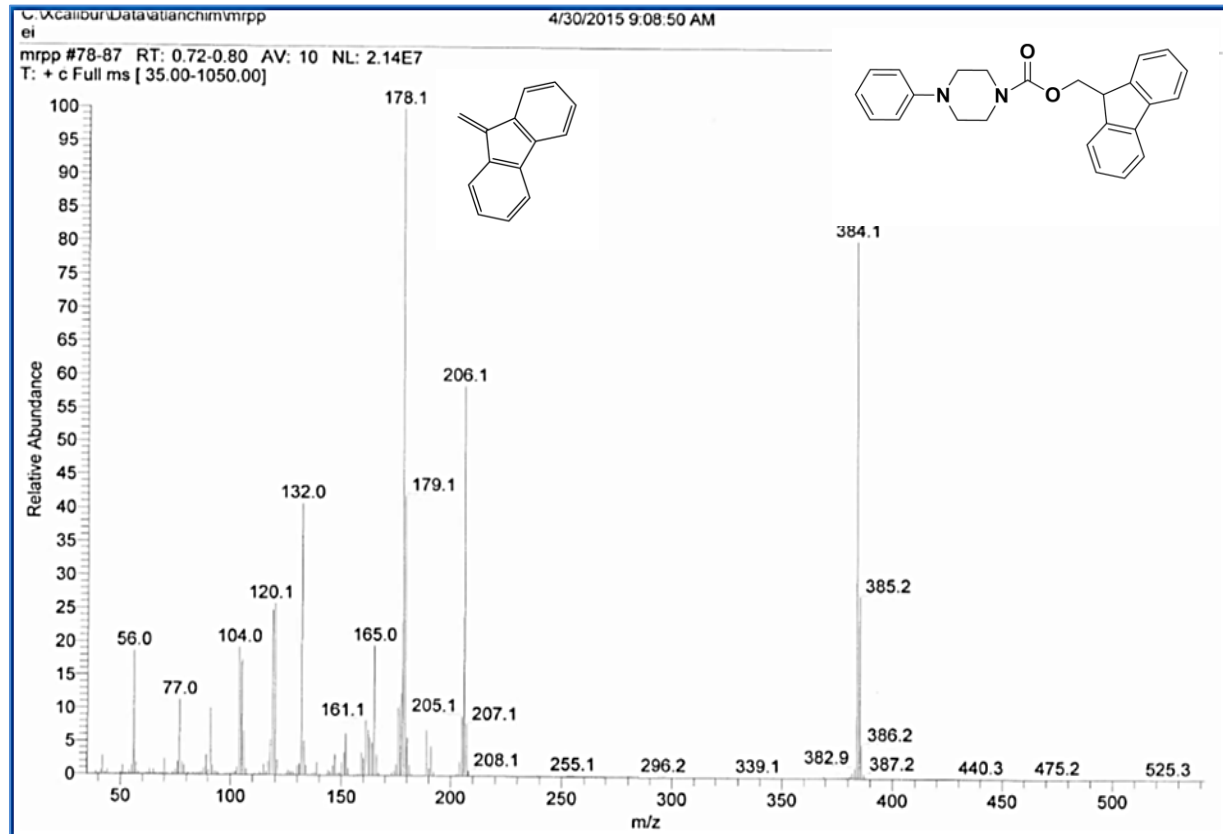
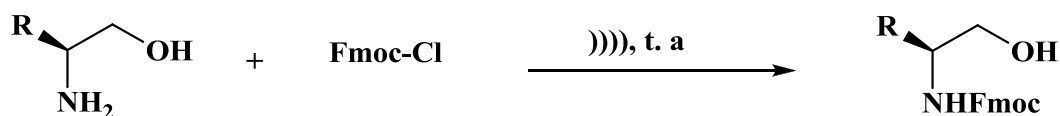
Figure 11. Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé 107a

Figure 12. Spectre de masse du composé 107a

## 5. Protection de $\beta$ -aminoalcools

Afin de vérifier la chimiosélectivité de protection N-Fmoc sous irradiations ultrasoniques vis-à-vis de la fonction alcool, nous avons fait réagir des  $\beta$ -aminoalcools sous les mêmes conditions précédemment développées.



*Schéma 30. Protection N-Fmoc de  $\beta$ -aminoalcools sous ultrasons*

Dans tous les cas, les carbamates **108a-112a** ont été obtenus avec d'excellents rendements après deux minutes de réaction (**tableau 2**).

**Tableau 2.** N-9-Fluorénylméthoxycarbonylation de diverses structures de  $\beta$ -aminoalcools sous irradiations ultrasoniques

Substrat	Structure	Produits	Structure	Temps (min)	Rdt (%)
108		108a		2	87
109		109a		2	85
110		110a		2	86
111		111a		2	87
112		112a		2	89

Selon les résultats obtenus dans le tableau 2, L'utilisation des ultrasons a montré une grande chimiosélectivité, et permet de préparer les carbamates de façon sélective avec des rendements quantitatifs dans des temps relativement courts, la fonction amine a été protégée sans la formation de produit secondaire **O-Fmoc**.

Les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques.

En RMN  $^1\text{H}$ , Les déplacements chimiques entre 7.29-7.78 ppm qui correspondent à la résonance de huit protons aromatiques confirment l'introduction du groupement **Fmoc** sur la fonction amine.

Les spectres IR montrent la présence d'une bande de vibration intense vers  $1667 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la fonction carbonyle du groupement **Fmoc** et deux bandes intenses à  $3347 \pm 10$  et  $3468 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$  caractérisent respectivement les vibrations des deux fonctions amine secondaire et alcool.

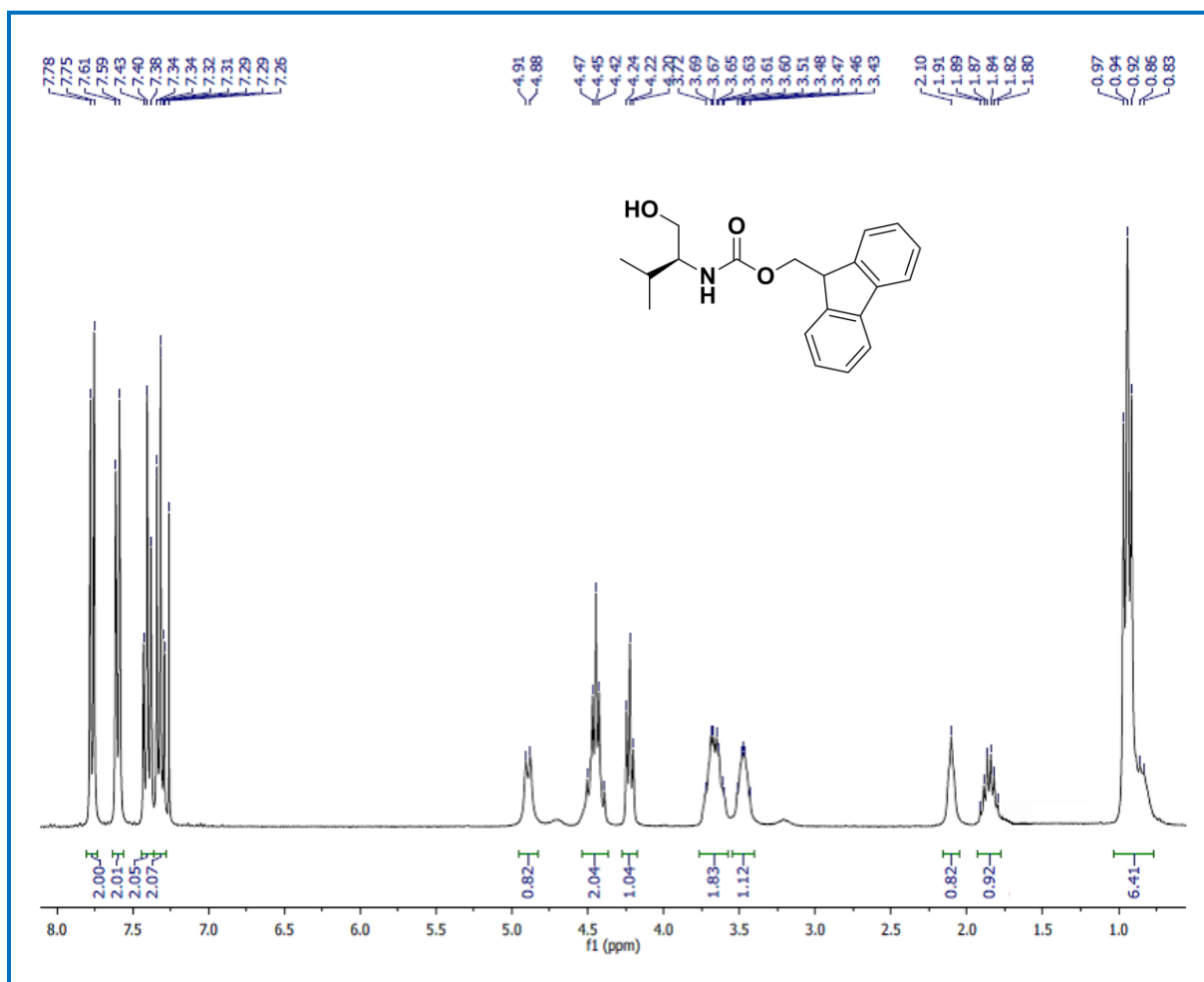


Figure 13. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 110a

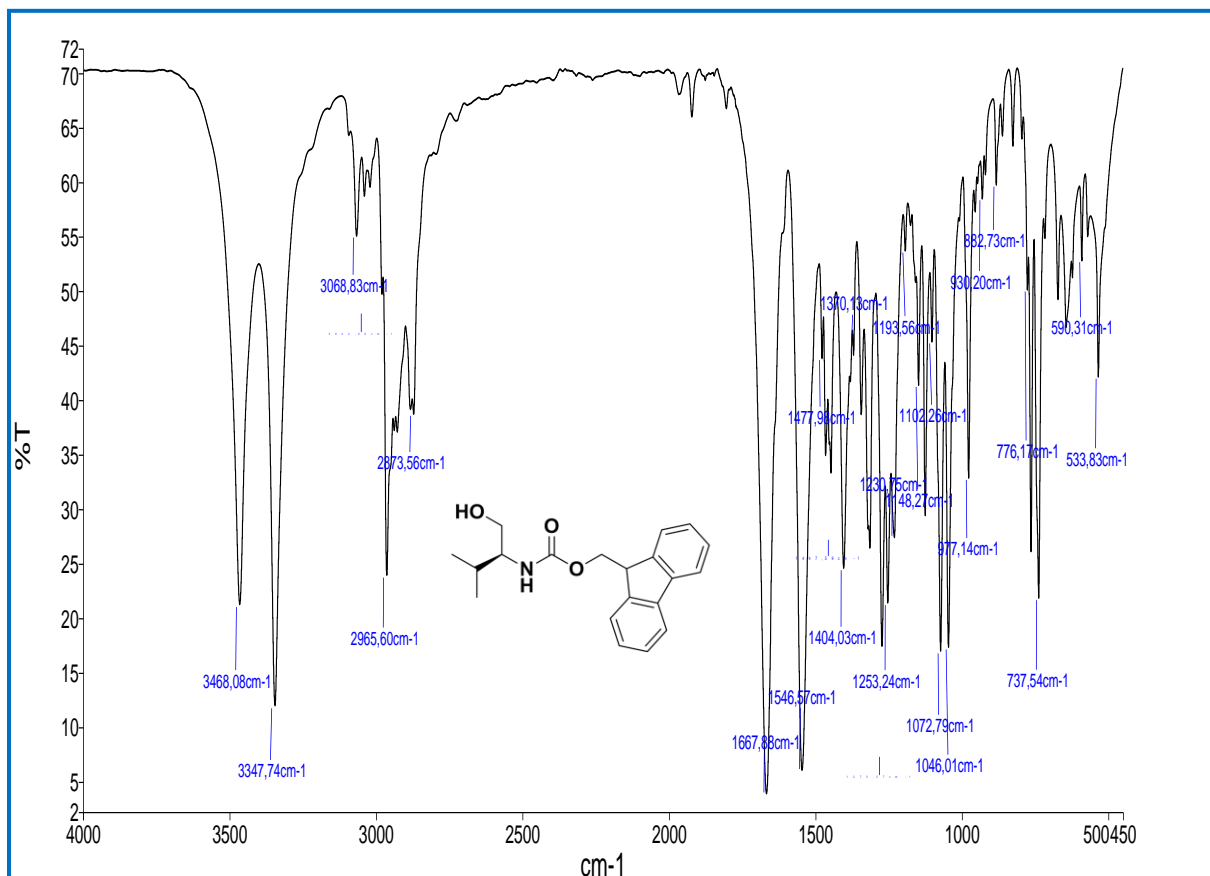


Figure 14. Spectre IR du composé 110a

## 6. Protection d' $\alpha$ -aminoesters

Afin de généraliser le protocole, nous avons testé la protection via le **Fmoc-Cl** de quelques  $\alpha$ -aminoesters dans les mêmes conditions réactionnelles. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 3.

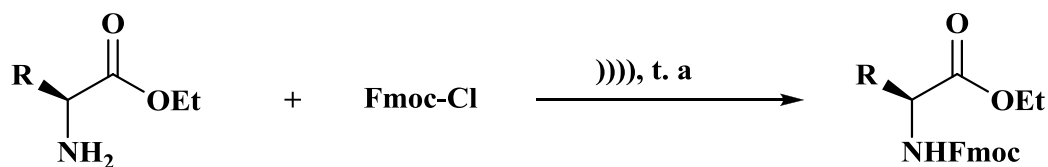
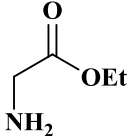
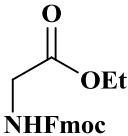
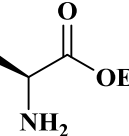
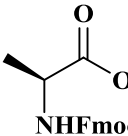
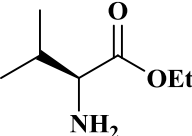
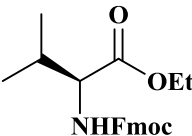
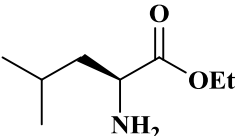

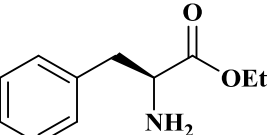
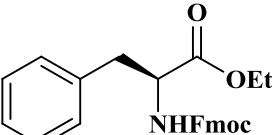


Schéma 31. Protection N-Fmoc d' $\alpha$ -aminoesters sous ultrasons

**Tableau 3.** N-9-Fluorénylméthoxycarbonylation de diverses structures d'aminoesters sous irradiations ultrasoniques

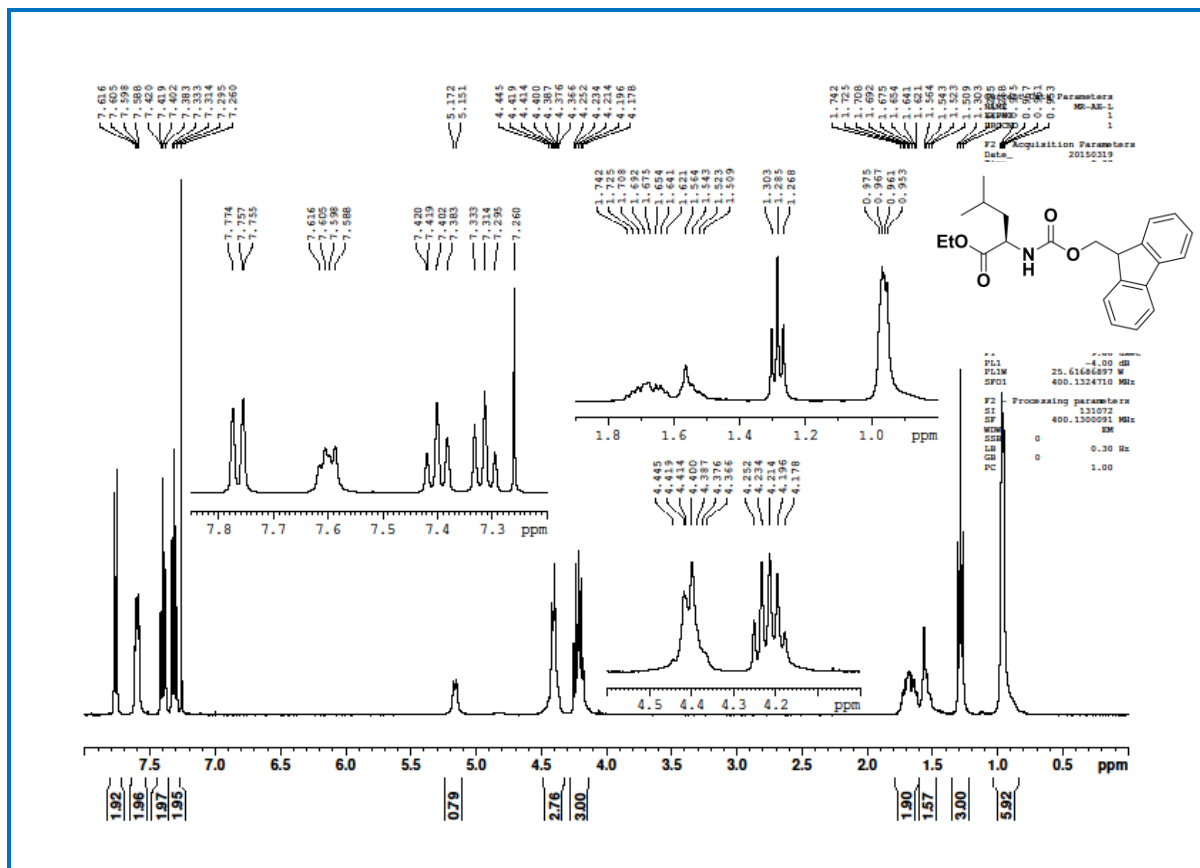
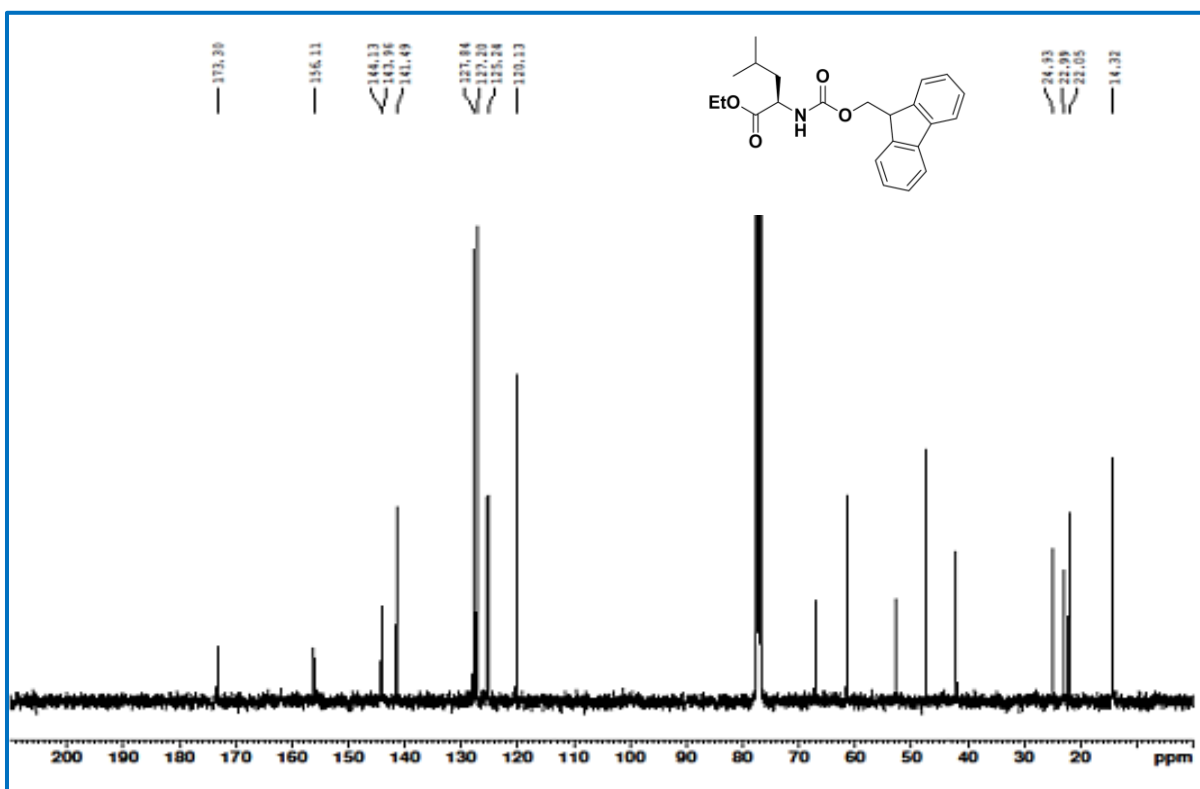
Substrat	Structure	Produits	Structure	Temps (min)	Rdt (%)
113		113a		2	90
114		114a		2	85
115		115a		2	91
116		116a		2	88
117		117a		2	92

Les résultats obtenus pour la réaction de protection des  $\alpha$ -aminoesters montrent que le groupement **Fmoc** est facilement introduit dans les conditions développées en présence d'un groupement orthogonal ester.

En RMN  $^1\text{H}$ , la structure du composé **116a** est confirmée par l'apparition d'un doublet vers 5.15 ppm qui correspond au proton porté par l'azote carbamique NH.

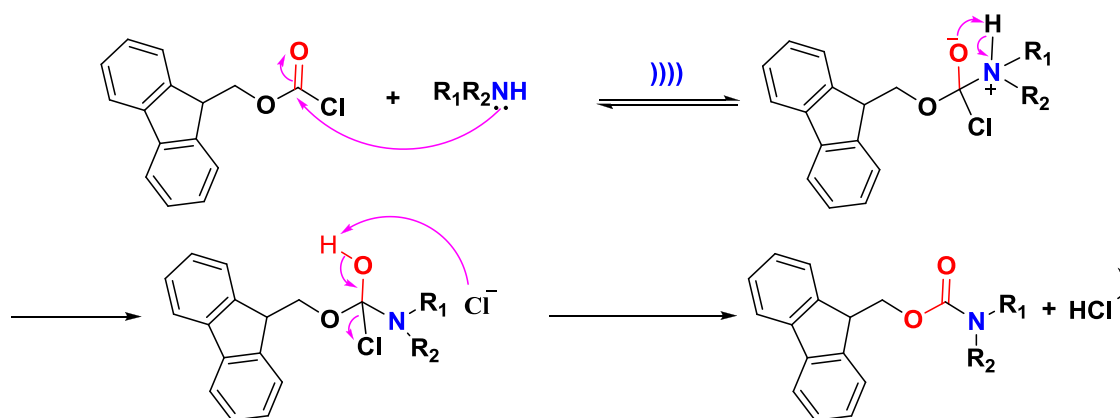
En IR, l'apparition d'une bande d'absorption du NH à  $3314 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ , d'une bande intense vers  $1696\text{-}1699 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$  relative au l'ester carbamique et une bande à  $1744\text{-}1755 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$  de l'ester éthylique confirme la structure des produits protégés **113a** et **116a**.



Figure 15. Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé 116aFigure 16. Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé 116a

## 7. Mécanisme réactionnel proposé

Nous avons tenté d'élucider le mécanisme de la réaction de protection *N*-Fmoc, l'énergie fournie par les irradiations ultrasonores est due au phénomène de cavitation acoustique impliquant la formation, la croissance et l'effondrement séquentiels des millions de bulles de nature microscopiques dans le milieu réactionnel, 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 découlée des irradiations ultrasonores, ce phénomène rend le groupement carbonyle du **Fmoc** plus réactif, et lui rend plus susceptible à l'attaque nucléophile par le doublet de l'atome d'azote d'amine (**schéma 32**). Au cours de la cavitation, l'acide HCl gazeux est éliminé pour obtenir l'amine protégée *N*-Fmoc.



*Schéma 32. Mécanisme réactionnel proposé pour la protection *N*-Fmoc d'amines sous irradiations ultrasoniques*

## 8. Conclusion

Dans ce chapitre, l'utilisation des irradiations ultrasoniques a montré un effet important sur la protection chimiosélective **N-Fmoc** de différentes structures d'amines primaires et secondaires,  $\beta$ -aminoalcools et  $\alpha$ -aminoesters.

Cette nouvelle méthodologie peut être une alternative aux méthodes conventionnelles.

Les carbamates désirés ont été obtenus avec de bons rendements sans la formation de produits secondaires dans des temps courts.

# *CHAPITRE 4*

## *Partie Expérimentale*

## 1. Conditions générales

### Température de fusion

Les températures de fusion ( $T_f$ ) sont déterminées en capillaire à l'aide d'un appareil électrothermal.

### Chromatographie

L'évolution des réactions ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par chromatographie sur couche mince sur plaques de silice Merck 60 F354 (Art. 5554).

La révélation est assurée par observation sous lampe UV à 254 nm ; pour les composés comportant un ou plusieurs groupements chromophores, puis par vaporisation d'une solution à la ninhydrine suivie d'un chauffage pour caractériser les fonctions amines.

### Caractéristiques spectroscopiques

Les spectres RMN sont enregistrés sur des appareils Brüker (400 MHz  $^1\text{H}$ , 100 MHz  $^{13}\text{C}$ ) à l'université de Nantes et à l'unité de recherche de l'université de Lisbonne.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm en prenant le tétraméthylsilane comme référence interne, les constantes de couplages sont mesurées en Hertz. Les abréviations retenues sont : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), t (triplet), td (triplet dédoublé), m (multiplet).

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer FT-600 sur des échantillons conditionnés en pastilles avec du KBr. Les nombres d'ondes sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de masse en ionisation chimique ont été réalisés sur un appareil **Shimadzu QP 1100 Ex** porté à un potentiel d'ionisation de 70 eV.

### Matériel

#### Cuve à ultrasons

Les activations par ultrasons ont été réalisées à l'aide d'une cuve à ultrason FUNGILAB avec une fréquence de 40 kHz et de puissance 250 W. Toutes les réactions sont réalisées dans un tube plongé dans la cuve remplie d'eau.

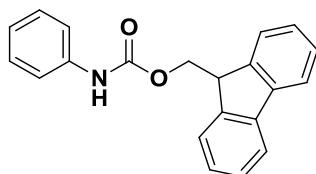
## 2. Mode opératoire de protection des amines avec le groupement Fmoc

Dans un tube en verre, on introduit 1 mmol d'amine à protéger et 1.1 mmol de Fmoc-Cl sans l'ajout de solvant organique ou un autre additif. On place l'ensemble sous irradiations ultrasoniques à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince qui montre l'apparition d'un produit moins polaire révélé à la ninhydrine et à UV.

Le produit protégé est récupéré directement par cristallisation dans l'éther diéthylique, la majorité des produits sont récupérés sous forme de solide.

Tous les carbamates obtenus sont préparés selon le même mode opératoire.

### *N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-aniline (91a)



Formule Chimique : C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Masse Molaire = 315,37 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche.

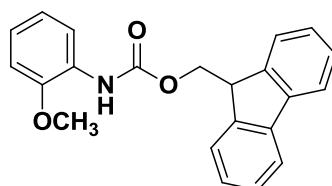
T<sub>f</sub> = 191 °C

R<sub>f</sub> = 0.9 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 95 %

- **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4.28 (t, 1H, *J* 8.0 Hz, CH), 4.54 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H, NH), 7.12 (t, 1H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.31-7.42 (m, 8H, CH<sub>Ar</sub>), 7.61 (d, 2H, *J* 12.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.78 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.
- **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 47.3, 66.9, 118.9, 120.2, 123.7, 125.1, 127.3, 127.9, 129.2, 137.8, 141.5, 143.9, 153.5 ppm.
- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>** 3329 (NH), 1699 (C=O<sub>Fmoc</sub>).

### *N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-2-méthoxyaniline (92a)



Formule Chimique :  $C_{22}H_{19}NO_3$

Masse Molaire =  $345,39 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

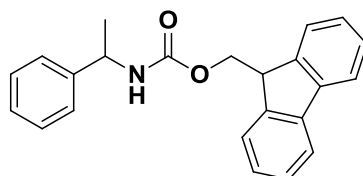
$T_f = 189 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.89$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 93 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  3.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.33 (t, 1H,  $J$  8.0 Hz, CH), 4.53 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.87 (dd, 1H,  $J$  4.0 Hz, 4.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.97-7.04 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (td, 3H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.41 (t, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.80 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.12 (s, 1H, NH) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  47.2, 55.8, 67.1, 110.1, 118.5, 120.1, 121.2, 123.1, 125.2, 127.2, 127.5, 127.9, 141.4, 143.9, 147.7, 153.5 ppm.
- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**  3430 (NH), 1732 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{Fmoc}}$ ).

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-2-phényléthylamine (94a)**



Formule Chimique :  $C_{23}H_{21}NO_2$

Masse Molaire =  $343,42 \text{ g.mol}^{-1}$

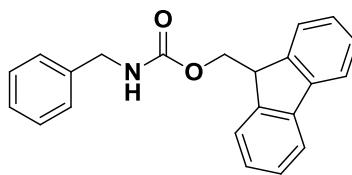
Aspect: poudre blanche

$T_f = 191 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.88$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 92 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.41 (d, 3H,  $J$  12.0 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.12 (t, 1H,  $J$  8.0 Hz, CH), 4.33 (d, 2H,  $J$  12.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.78 (t, 1H,  $J$  8.0 Hz, CH), 4.95 (d, 1H,  $J$  8.0 Hz, NH), 7.17-7.34 (m, 10H,  $J$  4.0 Hz, 4.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.68 (d, 2H,  $J$  8.0,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  22.4, 47.3, 50.6, 66.5, 119.9, 125.0, 125.9, 127.0, 127.3, 127.6, 128.7, 141.3, 143.9 ppm.
- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**  3341 (NH), 1687( $\text{C}=\text{O}_{\text{Fmoc}}$ ).

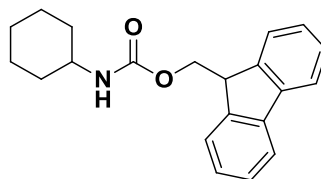
***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-benzylamine (98a)**Formule Chimique : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Masse Molaire = 329,39 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

T<sub>f</sub> = 192 °CR<sub>f</sub> = 0.7 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 92 %

- **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4.23 (t, 1H, *J* 6.8 Hz, CH), 4.38 (d, 2H, *J* 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.46 (d, 2H, *J* 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.07 (s, 1H, NH), 7.26-7.38 (m, 6H, CH<sub>Ar</sub>), 7.40 (t, 2H, *J* 7.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H, *J* 7.2 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.76 (d, 2H, *J* 7.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.
- **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 45.3, 47.5, 66.8, 120.1, 125.1, 127.2, 127.7, 127.8, 128.8, 138.5, 141.5, 144.1, 156.6 ppm.
- **SMCI (+) m/z**, 330 [M+H]<sup>+</sup> à 13%; C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>; 178 [9-méthylène-9H-fluorène-H]<sup>+</sup> à 100 %, 165 [9Hfluorène-H]<sup>+</sup> à 21%.
- **IR (KBr): ν/cm<sup>-1</sup>** 3321 (NH), 1691 (C=O<sub>Fmoc</sub>).

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-cyclohexylamine (99a)**Formule Chimique : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Masse Molaire = 321,41g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

T<sub>f</sub> = 175-179 °CR<sub>f</sub> = 0.77 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

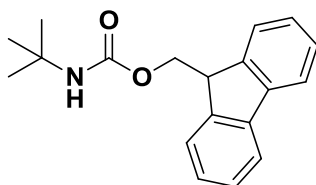
Rdt = 88 %

- **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.05-1.30 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), δ 1.51-1.62 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.42 (s, 1H, CH-N), 4.15 (t, 1H, *J* 8.0 Hz, CH), 4.32 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.56 (s, 1H, NH), 6.22-7.35 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.52 (d, 2H, *J* 12.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.69 (d, 2H, *J* 12.0

Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

- **RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 24.8, 25.5, 33.4, 47.3, 49.9, 66.4, 119.9, 125.1, 127.2, 127.1, 127.6, 141.3, 144.1 ppm.
- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>** 3340 (NH), 1685 (C=O<sub>Fmoc</sub>).

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-*tert*-butylamine (100a)**



Formule Chimique : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Masse Molaire = 395,38 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

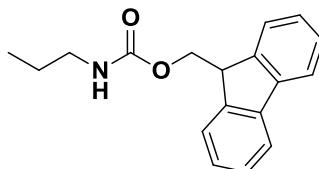
T<sub>f</sub> = 137 °C

R<sub>f</sub> = 0.76 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 85 %

- **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.32 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 4.21 (t, 1H, *J* 6.8 Hz, CH), 4.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.68 (s, 1H, NH), 7.29 (td, 2H, *J* 6.4 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.38 (t, 2H, *J* 7.2 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H, *J* 6.8 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.75 (d, 2H, *J* 7.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.
- **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 29.1, 47.6, 50.5, 66.0, 120.1, 125.1, 127.1, 127.7, 141.5, 144.3, 154.9 ppm.
- **SMCI(+)** *m/z*, 296 [M+H]<sup>+</sup> à 34 %; C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO, 178 [9-méthylène-9H-fluorène-H]<sup>+</sup> à 100%, 165 [9H-fluorène-H]<sup>+</sup> à 15 %.
- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>** 3323 (N-H), 1692 (C=O<sub>Fmoc</sub>).

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-propylamine (101a)**



Formule Chimique : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Masse Molaire = 281,35 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: Poudre Blanche

T<sub>f</sub> = 103-105 °C

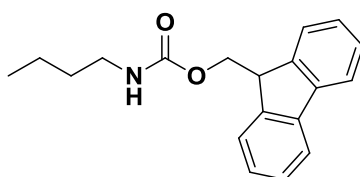
R<sub>f</sub> = 0.79 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)



Rdt = 83 %

- **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.93 (t, 3H, *J* 12.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>-N), 4.23 (d, 1H, *J* 12.0 Hz, CH), 4.41 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.80 (s, 1H, NH), 7.29-7.34 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.60 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.77 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.
- **RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 11.9, 23.9, 43.5, 48.0, 67.2, 120.7, 125.7, 127.7, 128.3, 142.0, 144.7, 157.2 ppm.
- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>** 3330 (NH), 1693 (C=O<sub>Fmoc</sub>).

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-butylamine (102a)**



Formule Chimique : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Masse Molaire = 295,38 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

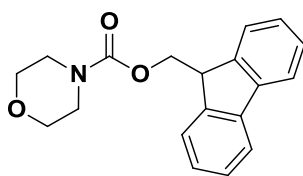
T<sub>f</sub> = 102 °C

R<sub>f</sub> = 0.77 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 84 %

- **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.93 (t, 3H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45-1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.22 (t, 1H, *J* 8.0 Hz, CH), 4.39 (d, 2H, *J* 12.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.75 (s, 1H, NH), 7.29-7.34 (td, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.38-7.43 (t, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.76 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.
- **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13.9, 20.0, 32.2, 40.9, 47.4, 66.6, 120.1, 125.2, 127.1, 127.8, 141.4, 144.1, 156.5 ppm.
- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>** 3330 (N-H), 1695 (C=O<sub>Fmoc</sub>).

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-morpholine (104a)**



Formule Chimique : C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

Masse Molaire = 309,36 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

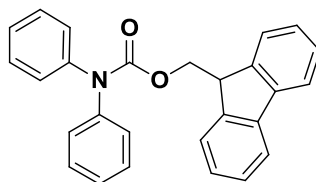
$T_f = 112\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.51$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Rdt = 72 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  3.43 (s, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.61 (s, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-O}$ ), 4.24 (t, 1H,  $J$  6.3 Hz, CH), 4.45 (d, 2H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.29 (t, 2H,  $J$  6.4 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (t, 2H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.55 (d, 2H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (d, 2H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  44.1, 47.4, 67.4, 77.4, 120.1, 125.0, 127.1, 127.8, 141.4, 144.0, 150.3 ppm.

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-diphénylamine (106a)**



Formule Chimique :  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

Masse Molaire =  $391,46\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

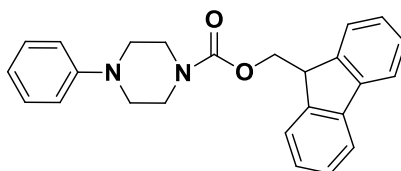
$T_f = 120\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.91$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 87 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  4.04 (t, 1H,  $J$  8.0 Hz, 12.0 Hz, CH), 4.38 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.08-7.28 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.31 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  29.7, 46.9, 67.7, 119.8, 125.2, 126.3, 126.9, 127.6, 129.1, 141.3, 142.3, 143.6, 154.6 ppm.

***N*-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-4-phénylpipérazine (107a)**



Formule Chimique :  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

Masse Molaire =  $384,47\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

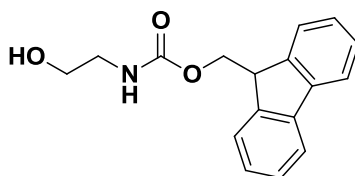
$T_f = 117\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.51$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 79 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  3.12 (s, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-N-Ar}$ ), 3.63 (s, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-N-Fmoc}$ ), 4.28 (t, 1H,  $J$  6.8 Hz, CH), 4.50 (d, 2H,  $J$  6.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.90-6.95 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.28-7.36 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.40-7.44 (t, 2H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (d, 2H,  $J$  7.1 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  43.9, 47.5, 49.5, 67.4, 116.8, 120.1, 120.6, 125.1, 127.2, 127.8, 129.3, 141.5, 144.1, 151.3, 155.2 ppm.
- **SMCI (+) m/z** 384  $[\text{M}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  à 80%, 178  $[\text{9-méthylène-9H-fluorène-H}]^+$  à 100 %, 165  $[\text{9Hfluorène-H}]^+$  à 19 %.

**(S)-N-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-2-hydroxyéthylamine (108a)**



Formule Chimique :  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Masse Molaire =  $283,32\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

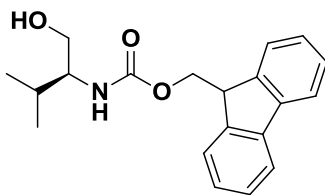
Aspect: poudre blanche

$T_f = 146\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.29$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 87 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  2.08 (s, 1H, OH), 3.34 (d, 2H,  $J$  4.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.68 (d, 2H,  $J$  4.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 4.20 (t, 1H,  $J$  8.0 Hz, CH), 4.41 (d, 2H,  $J$  12.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.24 (s, 1H, NH), 7.33 (t, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (t, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  44.2, 48.0, 63.0, 67.5, 120.8, 125.8, 127.8, 128.5, 142.1, 144.6, 157.9 ppm.
- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**  3474 (OH), 3355 (NH), 1673 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{Fmoc}}$ ).

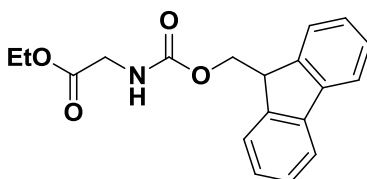
**(S)-N-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl)-valinol (110a)**Formule Chimique :  $C_{20}H_{23}NO_3$ Masse Molaire =  $325,40\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Aspect: poudre blanche

 $T_f = 120\text{-}123\text{ }^\circ\text{C}$  $R_f = 0.42$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 86 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.92 (2d, 6H,  $J$  8.0 Hz,  $2\text{CH}_3$ ), 1.87 (m, 1H, CH), 2.10 (s, 1H, OH), 3.43-3.48 (m, 1H, \*CH), 3.60-3.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.22 (t, 1H,  $J$  8.0 Hz, CH) 4.45 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.91 (d, 1H,  $J$  12.0 Hz, NH), 7.29-7.34 (t, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (t, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.59 (d, 2H,  $J$  8.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (d, 2H,  $J$  12.0 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  18.8, 29.3, 47.5, 58.7, 63.9, 66.7, 120.1, 125.1, 127.2, 127.8, 141.5, 144.0, 144.0, 157.2 ppm.
- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**  3468 (OH), 3347 (NH), 1699 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{Fmoc}}$ ).

**N-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl) glycinate d'éthyle (113a)**Formule Chimique :  $C_{19}H_{19}NO_4$ Masse Molaire =  $325,36\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

Aspect: poudre blanche

 $T_f = 108\text{ }^\circ\text{C}$  $R_f = 0.63$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

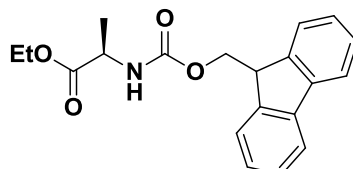
Rdt = 90 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (d, 2H,  $J$  5.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.20-4.26 (m, 3H), 4.40 (d, 2H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.27 (s, 1H, NH) 7.29-7.33 (t,

2H,  $J$  6.4 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.38 (t, 2H,  $J$  6.4 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H,  $J$  7.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.75 (d, 2H,  $J$  7.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.

- **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.3, 43.0, 47.3, 61.7, 67.4, 120.1, 125.2, 127.2, 127.9, 141.5, 144.0, 156.4, 170.1 ppm.
- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>** 3330 (N-H), 1755 (C=O<sub>ester</sub>), 1699 (C=O<sub>Fmoc</sub>).

(S)-N-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl) alaninate d'éthyle (114a)



Formule Chimique : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

Masse Molaire = 339,39 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

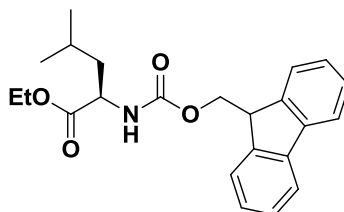
T<sub>f</sub> = 89-90 °C

R<sub>f</sub> = 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 85 %

- **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.42 (d, 3H,  $J$  6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-CH), 4.19-4.25 (m, 3H), 4.34-4.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.34 (d, 1H,  $J$  5.6 Hz, NH), 7.29 (t, 2H,  $J$  6.4 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.38 (t, 2H,  $J$  7.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H,  $J$  7.6 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 7.75 (d, 2H,  $J$  7.2 Hz, CH<sub>Ar</sub>) ppm.
- **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.3, 18.9, 47.4, 49.8, 61.7, 67.1, 120.1, 125.2, 127.2, 127.8, 141.5, 144.0, 144.1, 155.8, 173.2 ppm.

(S)-N-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl) leucinate d'éthyle (116a)



Formule Chimique : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

Masse Molaire = 381,46 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

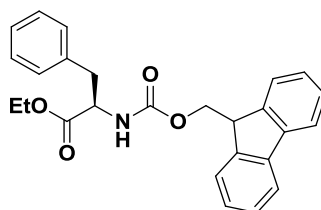
T<sub>f</sub> = 87 °C

R<sub>f</sub> = 0.71 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 91 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0.95 (d, 6H,  $J$  5.6 Hz,  $2\text{CH}_3$ ), 1.26 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.5 (m, 1H, CH), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.17 (m, 3H), 4.36-4.44 (d, 2H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.15 (d, 1H,  $J$  8.4 Hz, NH), 7.29-7.33 (t, 2H,  $J$  5.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (t, 2H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (d, 2H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (d, 2H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.3, 22.0, 23.0, 24.9, 42.1, 47.4, 52.7, 61.49, 67.1, 120.1, 125.2, 127.2, 127.9, 141.5, 144.0, 156.1, 173.3 ppm.
- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**  3314 (NH), 1744 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$ ), 1696 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{Fmoc}}$ ).

**(S)-N-(9-Fluorénylméthoxycarbonyl) phénylalaninate d'éthyle (117a)**



Formule Chimique :  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Masse Molaire =  $415,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: poudre blanche

$T_f = 107 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.7$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 92 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.24 (t, 3H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (m, 3H), 4.32-4.46 (m, 2H), 4.63 (d, 1H,  $J$  6.0 Hz, CH), 5.24 (d, 1H,  $J$  8.4 Hz, NH), 7.10 (d, 2H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.24-7.33 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (t, 2H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.55 (t, 2H,  $J$  6.8 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.76 (d, 2H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14.2, 38.5, 47.4, 55.0, 61.8, 67.1, 120.1, 125.2, 125.3, 127.3, 127.9, 128.7, 129.5, 136.0, 141.5, 143.9, 144.0, 155.7, 171.6 ppm.

## *Conclusion et perspectives*

Les méthodes conventionnelles de protection de la fonction amine nécessitent généralement des conditions drastiques, des quantités catalytiques coûteuses, des solvants organiques toxiques ainsi que les difficultés liées à la séparation et à la purification. C'est pour cette raison qu'une nouvelle approche a été envisagée dans cette partie de thèse, elle consiste à préparer des composés **N-Fmoc** sous irradiations ultrasoniques dans des conditions qui respectent quelques principes de la chimie verte.

Nous avons abordé dans le premier chapitre les différentes méthodes de protection de la fonction amine et alcools décrites dans la littérature avec plusieurs groupes protecteurs, nous avons constaté qu'un bon nombre de protocoles par voie catalytique rapportés ces dernières années, se sont avérés particulièrement intéressants et ont donné de bons résultats, l'inconvénient majeur de ces méthodes est l'utilisation de catalyseurs onéreux parfois toxiques et des solvants organiques.

Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté des protocoles verts développés pour la protection des fonctions amines et alcools, ainsi que la contribution des ultrasons en synthèse organique dans le cadre de la chimie verte.

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, l'activation par ultrasons a été optimisée et appliquée avec succès sur un nombre important d'amines simples primaires et fonctionnalisées, elle permet une très bonne chimio et régiosélectivité de la formation des carbamates qui s'est révélée efficace, sans formation des produits secondaires, avec des rendements élevés et des temps relativement courts.

Les structures sont bien confirmés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR).

Vu les bons résultats obtenus et la grande efficacité que montre l'utilisation des ultrasons en chimie des groupements protecteurs, nous proposons en perspective d'étudier la protection de la fonction amine avec d'autres groupements et l'élargir à d'autres fonctions chimiques et familles de composés à potentiel synthétique, comme les alcools et les hétérocycles.



## *PARTIE 2*

### *Aménagement Fonctionnel de la D- Glucosamine*

## LISTE DES SCHEMAS

---

SCHEMAS	PAGE
Schéma 1. Synthèse des glycopeptides dérivés de glucosamine.....	82
Schéma 2. Synthèse d'arylsulfonylurées glycosyliques.....	83
Schéma 3. Synthèse des sulfonamides thioureido glycosyliques.....	84
Schéma 4. Réactivité de la glucosamine vis-à-vis le chlorure d'acyle.....	85
Schéma 5. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'amines primaires.....	86
Schéma 6. Synthèse de cyclosulfamides acylés.....	88
Schéma 7. Synthèse des dérivés d'oxazolidin-2-ones contenant le motif sulfonyle.....	89
Schéma 8. Synthèse d'oxazolidin-2-one contenant le motif sulfonyle.....	90
Schéma 9. Synthèse des <i>N</i> -sulfamoyloxazolidinones à partir d'ICS.....	90
Schéma 10. Synthèse effectuées.....	92
Schéma 11. Protection <i>N</i> -Boc de la glucosamine.....	93
Schéma 12. Protection <i>O</i> Ac de D-glucosamine protégée sur sa fonction amine.....	95
Schéma 13. Déprotection sélective <i>N</i> -Boc de $\beta$ -D-glucosamine en milieu acide.....	98
Schéma 14. Préparation de <i>N</i> -carboxysulfamide dérivé de la glucosamine.....	100
Schéma 15. Synthèse de cyclosulfamides à n chainons.....	102
Schéma 16. Synthèse de nouveaux pseudonucléosides à motif cyclosulfamide.....	102
Schéma 17. Préparation des pseudonucléosides à motif cyclosulfamide.....	103
Schéma 18. Réaction de déprotection sélective <i>N</i> -Boc dans un milieu acide.....	107
Schéma 19. Synthèse de sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one.....	110
Schéma 20. Préparation de carbamate de chlorosulfonyle.....	110
Schéma 21. Préparation de sulfonamide glycosylé contenant le motif oxazolidin-2-one.	111

## *LISTE DES FIGURES*

---

<b>FIGURES</b>	<b>PAGE</b>
Figure 1. Structures chimiques des composés désirés.....	76
Figure 2. Structure générale d'un nucléoside.....	77
Figure 3. Structure de composé <b>8</b> .....	78
Figure 4. Structure de composé <b>9</b> .....	79
Figure 5. Structures de l'AZT et d'acyclovir.....	79
Figure 6. Structure chimique de la glucosamine.....	81
Figure 7. Structure de cyclosulfamide à activité inhibitrice de la protéase.....	86
Figure 8. Structure du motif oxazolidin-2-one.....	88
Figure 9. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>53</b> .....	94
Figure 10. Spectre de masse du composé <b>53</b> .....	94
Figure 11. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>54</b> .....	96
Figure 12. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>54</b> .....	96
Figure 13. Spectre de masse du composé <b>54</b> .....	97
Figure 14. Spectre IR du composé <b>54</b> .....	97
Figure 15. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>55</b> .....	99
Figure 16. Spectre de Masse du composé <b>55</b> .....	99
Figure 17. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>57</b> .....	101
Figure 18. Spectre IR du composé <b>57</b> .....	101
Figure 19. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>58</b> .....	104
Figure 20. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>59</b> .....	105
Figure 21. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>59</b> .....	105
Figure 22. Spectre de masse du composé <b>59</b> .....	106
Figure 23. Spectre IR du composé <b>59</b> .....	106
Figure 24. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>60</b> .....	108
Figure 25. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>60</b> .....	108
Figure 26. Spectre IR du composé <b>60</b> .....	109
Figure 27. Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>62</b> .....	112
Figure 28. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>62</b> .....	112
Figure 29. Spectre de masse du composé <b>62</b> .....	113
Figure 30. Spectre IR du composé <b>62</b> .....	113

# *Introduction*

Depuis la compréhension des mécanismes biologiques régissant le métabolisme cellulaire, les recherches sont orientées vers la synthèse des substances qui peuvent interférer au niveau de processus biologiques bloquant ainsi l'activité enzymatique indésirable.

De nombreuses familles de molécules ont été étudiées dans le but de trouver des traitements efficaces contre diverses pathologies. Aujourd'hui, malgré les progrès de la médecine, il existe encore de nombreuses maladies incurables et difficiles à traiter chez l'homme.

L'augmentation incessante des cas de cancer et l'émergence de maladies d'origine virale, tel que le virus de l'Immunodéficience Humaine, sont devenues des préoccupations importantes de santé publique et ont stimulé la recherche scientifique. C'est pourquoi, de nos jours, développer de nouvelles substances bioactives reste un challenge à relever.

Parmi les nombreuses molécules biologiquement actives, les analogues de nucléosides, qui se sont avérés particulièrement intéressants dans la lutte contre les infections virales tels que le SIDA, le virus de l'Hépatite B ou encore le virus Herpès Simplex. Ils se sont également révélés attrayant dans le cadre des chimiothérapies anticancéreuses.<sup>1</sup> Ces analogues nucléosidiques présentent une structure proche des nucléosides puriques et pyrimidiques qui sont les éléments constitutifs de l'ADN et de l'ARN. La recherche dans ce domaine a conduit à de nombreuses modifications portant sur la base et / ou le sucre.

La découverte de l'inhibition de l'anhydrase carbonique par la sulfanilamide en 1940 par Mann et Keilin,<sup>2</sup> a intéressé les chercheurs à l'introduction des sulfonamides dans de nombreux médicaments. Ces composés représentent une importante classe de médicaments et présentent un large spectre d'activité biologique.<sup>3</sup>

Une nouvelle approche consiste à lier des parties sucres aux sulfamides aromatiques/sulfamides hétérocycliques, cette modification structurale peut conduire au développement d'inhibiteurs très efficaces de l'anhydrase carbonique.<sup>4</sup>

Les sulfonamides et les oxazolidin-2-ones sont l'un des points de départ préférés de la chimie médicinale pour élaborer de nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> a) De Clercq, E. *Rev. Med. Virol.* **2009**, *19*, 287. b) De Clercq, E. *Antiviral. Res.* **2010**, *85*, 19. c) Wright, M.; Main, J.; Thomas H. C. *Antivir. Chem. Chemother.* **2001**, *12*, 201. d) De Clercq, E. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 13.

<sup>2</sup> Mann, T.; Keillin, D.; *Nature.* **1940**, *164*, 146.

<sup>3</sup> Hansch, C.; Sannes, P. G.; Taylor, J. B. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2.

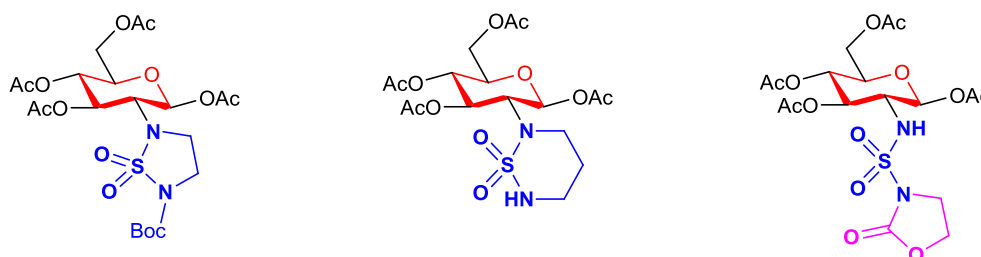
<sup>4</sup> a) Winum, J. Y.; Casini, A.; Minicione, F.; Starnotti, M.; Montero, J. L.; Scozzaffona, A.; Supuran C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 225. b) Wilkinson, B. L.; Bornaghi, L. F.; Houston, T. A.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Poulsen, S. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *17*, 987.

Les oxazolidin-2-ones présentent une classe très importante de composés hétérocycliques, et l'une des classes d'agents antibactériens synthétiques au cours des 30 dernières années.

La présence des deux motifs sulfonamide et oxazolidinone contenant un sucre dans la même structure, peut améliorer largement l'activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique.

Dans cette grande diversité, les composés issus du couplage sucre-hétérocycle peuvent conduire dans certains cas à une activité biologique intéressante.

Dans ce cadre, nous nous proposons de synthétiser de nouveaux pseudonucléosides dérivant de la glucosamine à motif cyclosulfamide et un sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one (**Figure 1**) dans le but de les utiliser comme des antiviraux et anticancéreux potentiels.



**Figure 1.** Structures chimiques des composés désirés

Dans la deuxième partie du manuscrit, nous détaillerons dans le premier chapitre une étude bibliographique qui rassemble des généralités sur les nucléosides modifiés, et la réactivité de la glucosamine. Nous aborderons ainsi les différents types d'hétérocycles cyclosulfamides et oxazolidin-2-ones et leurs méthodes de préparation.

Les résultats de nos travaux portant sur la synthèse de nouveaux pseudonucléosides à motif cyclosulfamide à cinq et à six chaînons et sur la synthèse d'un sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one à partir de la glucosamine seront discutés et interprétés dans le deuxième chapitre.

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.

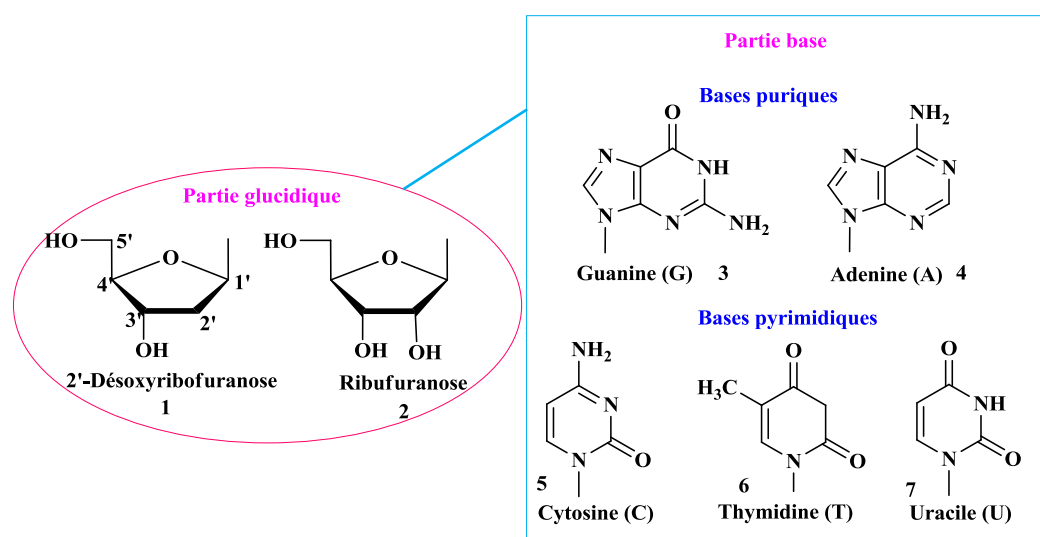
<sup>5</sup> Wang, G.; Ella-Menye, J-R.; Sharma, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2177.

# *CHAPITRE 1*

## *Etude bibliographique*

## 1. Introduction

L'importance biologique des nucléosides est apparue dès la première moitié du vingtième siècle. Leur présence dans la cellule est indispensable en raison de leur implication dans la transcription, la traduction, la synthèse protéique et dans les processus de transmission de l'information génétique. Les nucléosides modifiés ont donc vivement intéressé le chimiste et le pharmacologue pour la lutte contre les pathologies virales et pour la chimiothérapie anticancéreuse. Les modifications structurales, situées sur la partie osidique comme sur la base nucléique, ont mené à des composés capables de limiter la progression des tumeurs ou d'inhiber la réplication virale en bloquant une des étapes clé du cycle cellulaire.<sup>6</sup>



**Figure 2.** Structure générale d'un nucléoside

Par ailleurs, les modifications menées sur la partie aglycone peut se traduire par une activité biologique intéressante.<sup>7</sup>

L'analogie structurale des cyclosulfamides avec les pyrimidines a été mise à profit dans la production de pseudobase pour la synthèse d'analogues nucléosidiques à visée thérapeutique en chimiothérapie antivirale et / ou antitumorale.

<sup>6</sup> a) De Clercq, E. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007**, 6, 941. b) De Clercq, E. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2009**, 33, 307.

<sup>7</sup> a) De Clercq, E.; Cools, M.; Balzarini, J.; Snoek, R.; Andrei, G.; Hosoya, M.; Shigeta, S.; Ueda, T.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Antimicrob. Agent. Chemother.* **1991**, 35, 679. b) El-Barbary, A.; Khodair, A. I.; Pedersen, E B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5994. c) Bouleghlem, H.; Berredjem, M.; Lecouvey, M.; Aouf, N. E. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids.* **2007**, 26, 1539.



## 2. Nucléosides modifiés

Compte-tenu de l'importance de l'ADN et de l'ARN, et de leur implication dans de nombreuses maladies ; les scientifiques se sont orientés vers la synthèse de briques élémentaires de ces acides nucléiques tels que les analogues de nucléosides. De nombreuses modifications, portant sur la base et / ou sur le sucre, ont été apportées sur les nucléosides naturels.

Nous détaillerons donc, quelques changements effectués pour accéder à de nouveaux analogues.

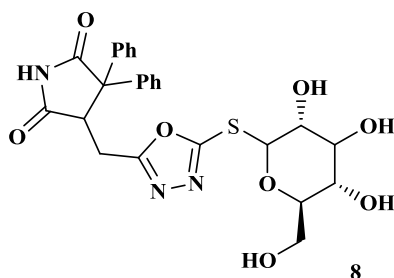
### 2.1. Analogues de nucléosides à base modifiée

Les principales modifications présentes sur les bases consistent à introduire sur leur noyau un ou plusieurs substituants ou modifications de la base par un hétérocycle tels que l'oxadiazole et le thiadiazole.<sup>8</sup> Ces modifications conduisent généralement à de bonnes activités biologiques ce qui a intéressé vivement les chercheurs.

- **Analogues à base oxadiazolique**

Les oxadiazoles sont des composés chimiques de formule brute  $C_2H_2N_2O$ . Ces composés et leurs dérivés sont dotés de nombreuses propriétés biologiques intéressantes en médecine et en pharmacologie.<sup>9,10</sup>

Le composé **8** est un nucléoside à base oxadiazolique soufrée, il est synthétisé à partir de l'acide valérique comme produit de départ et évalué pour son activité antibactérienne vis-à-vis de deux types de bactérie l'une à gram positif et l'autre à gram négatif.<sup>11</sup>



**Figure 3.** Structure de composé **8**

<sup>8</sup> Bahnes, Z. Synthèse et études antibactériennes de dérivées 1,2,4 triazole; 4-amino-1,2,4 triazole; 1,3,4 oxadiazole-*S*- et -*N*-nucléosides de l'acide valérique, **2010**. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran - Mohamed-Boudiaf

<sup>9</sup> Holla, B.S.; Gonsalves, R.; Shenoy, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 267.

<sup>10</sup> Zou, X. J.; Lai, L. H.; Zhang, Z. X. *J. Agric. Food. Chem.* **2002**, *50*, 3757.

<sup>11</sup> El-Sayed, W.A.; El-Essawy, F. A.; Ali, O. M.; Nasr, B. S.; Abdalla, M. M.; Abdel-Rahman, A. A. H. Z. *Naturforsch.* **2009**, *64 c*, 773.

- Analogues à base thiadiazolique

Un certain nombre de dérivés de thiadiazoles sont dotés pour diverses activités biologiques à savoir l'activité antimicrobienne, antivirale et anticancéreuse.<sup>12</sup>

Le nucléoside cyclique à base modifiée thiadiazolique **9** possède une activité antibactérienne importante.<sup>8</sup>

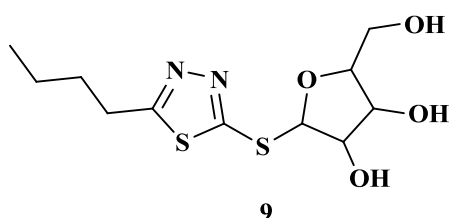


Figure 4. Structure de composé **9**

## 2.2. Analogues de nucléoside à sucre modifié

Outre la modification des bases nucléiques, la recherche scientifique s'est orientée vers la modification de la structure furanosyle des nucléosides. Certains nucléosides modifiés, très connus comme l'AZT **10** et l'acyclovir **11**, sont utilisés dans le traitement du VIH ou du virus de l'herpès. L'activité de ces molécules a provoqué un engouement pour la recherche de nouveaux nucléosides modifiés, afin de trouver les molécules les plus actives et les moins toxiques possibles.

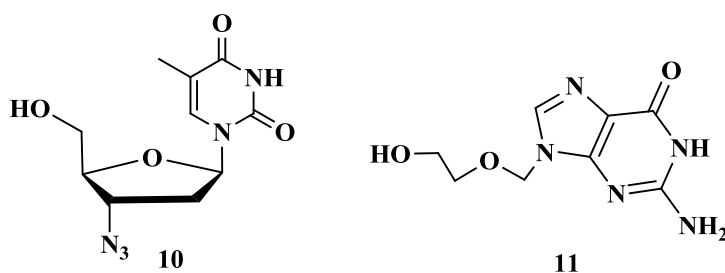


Figure 5. Structures de l'AZT et d'acyclovir

La synthèse des nucléosides et de leurs analogues a fait l'objet de nombreuses recherches pendant plusieurs années. Il existe plusieurs méthodes de synthèse<sup>13</sup> partant en général d'un sucre ou d'un hétérocycle azoté, et après différentes étapes de protection sélective, fonctionnalisation et déprotection, les analogues de nucléosides sont obtenus.

<sup>12</sup> Parkanyi, C.; Yuan, H. L.; Stromberg, B. H. E.; Evenzahav, A. *J. Heterocyclic. Chem.* **1992**, *20*, 749.

<sup>13</sup> a) Fischer, E.; Helferich, B.; *Ber.* **1914**, *47*, 210. b) Hilbert, G. E.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2001. c) Neidballa, U.; Vorbrüggen, N. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654.

### 3. Objectif du travail

Ces dernières années beaucoup de travaux ont été consacrés à la recherche de nouveaux composés d'intérêt biologique contenant le motif sulfonamide **NH-SO<sub>2</sub>**.<sup>14</sup>

Le motif **NH-SO<sub>2</sub>** bio-isostère du motif amide **NH-CO** présent dans les biomolécules présente l'avantage de ne pas être toxique après sa décomposition au milieu physiologique.

L'introduction de ce motif dans les structures hétérocycliques peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et/ ou pharmacologiques.

Dans la continuité des travaux réalisés par notre équipe sur les pseudonucléosides,<sup>15</sup> nous envisageons de développer de nouveaux pseudonucéosides à partir de la glucosamine, l'aglycone est un cyclosulfamide à cinq et à six chaînons où l'azote de la glucosamine entre dans la structure de cyclosulfamide.

D'autre part, nous envisageons de développer la synthèse de nouveau sulfonamide glycosylé en position 2 contenant l'oxazolidin-2-one.

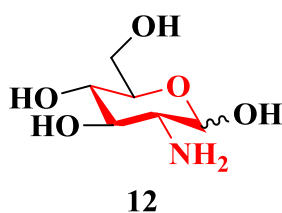
Notre attention dans ce qui suit, s'est portée sur la mise au point de la réactivité de chlorhydrate de la glucosamine qui est le précurseur glycosidique sur lequel s'articule nos différentes synthèses pour l'obtention de nouveaux pseudonucléosides et sulfonamide glycosylés. Puis, nous présenterons l'état des travaux antérieurs sur deux hétérocycles azotés : cyclosulfamides et oxazolidin-2-one, leurs intérêts biologiques, ainsi que différentes méthodes de synthèse à partir de précurseurs variés.

<sup>14</sup> a) Carta, F.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A. *Future. Med. Chem*, **2014**, 6, 1149. b) Boufas, W.; Dupont, N.; Berredjem, M.; Berrezag, K.; Bechecker, I.; Berredjem, H.; Aouf, N. E. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1074, 180.

<sup>15</sup> a) Dewynter, G.; Aouf, N. E.; Regainia, Z.; Montero, J. L. *Tetrahydron*. **1996**, 52, 993. b) Aouf, N. E; Attoui, O.; Djahoudi, A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. **1999**, 18, 135. c) Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **2003**, 22, 671.

## 4. Glucosamine

La glucosamine est un monosaccharide aminé dérivé de la chitine, constituant majeur de la cuticule des arthropodes (insectes, crustacés...), mais présent également dans un grand nombre de tissus et sécrétions.<sup>16</sup> Sa structure est simple et correspond à une molécule de glucose portant une fonction amine en C2.<sup>17</sup> Elle est synthétisée par la combinaison de glutamine et de fructose. C'est une molécule de faible poids moléculaire (179,17 Da), son pKa est de 6,91.<sup>18</sup>



*Figure 6. Structure chimique de la glucosamine*

La glucosamine joue le rôle de précurseur dans la fabrication d'un certain nombre de macromolécules comme les glycoprotéines et les glycolipides, elle entre directement dans la composition d'autres glycosaminoglycans comme la chondroïtine sulfate, l'acide hyaluronique ou encore les protéoglycans du cartilage articulaire.<sup>19</sup>

### 4.1. Réactivité de la glucosamine

Différents dérivés de la glucosamine 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.

<sup>16</sup> Goodrich, L. R.; Nixon, A. J. *Vet. J.* **2006**, *171*, 51.

<sup>17</sup> Prouvost, C.; Laverty, S. *Rev. Prat. Vét. Equine.* **2000**, *32*, 31.

<sup>18</sup> De Los Reyes, G. C.; Koda, R. T.; Lien, E. J. *Prog. Drug. Res.* **2000**, *55*, 81.

<sup>19</sup> Bietrix, J. *Utilisation des nutraceutiques dans la gestion de l'arthrose du cheval. Etude bibliographique.* Thèse de doctorat vétérinaire. **2004**, Université Claude-Bernard - Lyon 1.

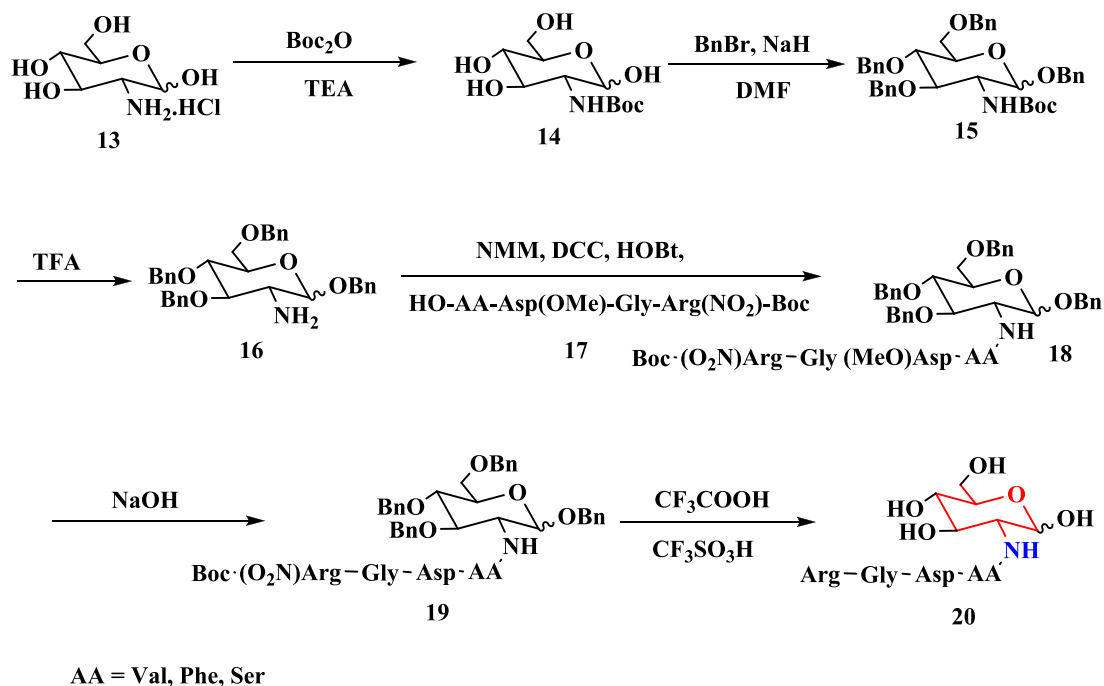
### 4.1.1. Application dans la synthèse des glycopeptides

Les glycopeptides sont des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

Xu, G et *al.*<sup>20</sup> ont incorporé la glucosamine chlorhydrique dans la synthèse des glycopeptides passant par formation de 2-amino-1,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-2-désoxy-D-glucosamine qui est le précurseur de cette enchainement, en trois étapes (protection de la fonction amine avec le groupement Boc, benzylation des fonctions hydroxyles, et la déprotection du groupement Boc)

Les peptidomimétiques sont facilement préparés par condensation de la fonction amine de la glucosamine tétra-*O*-benzoylé **16** et les différents dérivés de térapeptides **17** avec libération d'une molécule d'eau.

Certains dérivés de glucosamine synthétisés **20** ont présenté une activité anti-inflammatoire intéressante.



*Schéma 1. Synthèse des glycopeptides dérivés de glucosamine*

<sup>20</sup> Xu, G.; Wang, X.; Zhang, M.; Zeng, L.; Li, H.; Gao, P.; Zhang, J. *Med. Chem.* **2014**, 4, 6.

#### 4.1.2. Application dans la synthèse d'arylsulfonylurées glycosyliques

La réactivité de la glucosamine a été étudiée récemment par l'équipe d'Abbate,<sup>21</sup> sur le 1, 3, 4, 6-tétra-*O*-acétyl-D-glucosamine chlorhydrate **23** synthétisé à partir de la glucosamine **13** par la méthode décrite par Myszka et al.<sup>22</sup>

La synthèse d'arylsulfonylurées glycosyliques a été effectuée par la condensation du sucre **23** et le carbamoyle **25** en présence de la triéthylamine dans l'acétonitrile conduisant aux produits glycosylés **26**.

La réaction de déprotection sélective des fonctions hydroxyles du composé **26** dans des conditions basiques permettent l'accès aux produits attendus avec de faibles à bons rendements selon la nature des substituants.

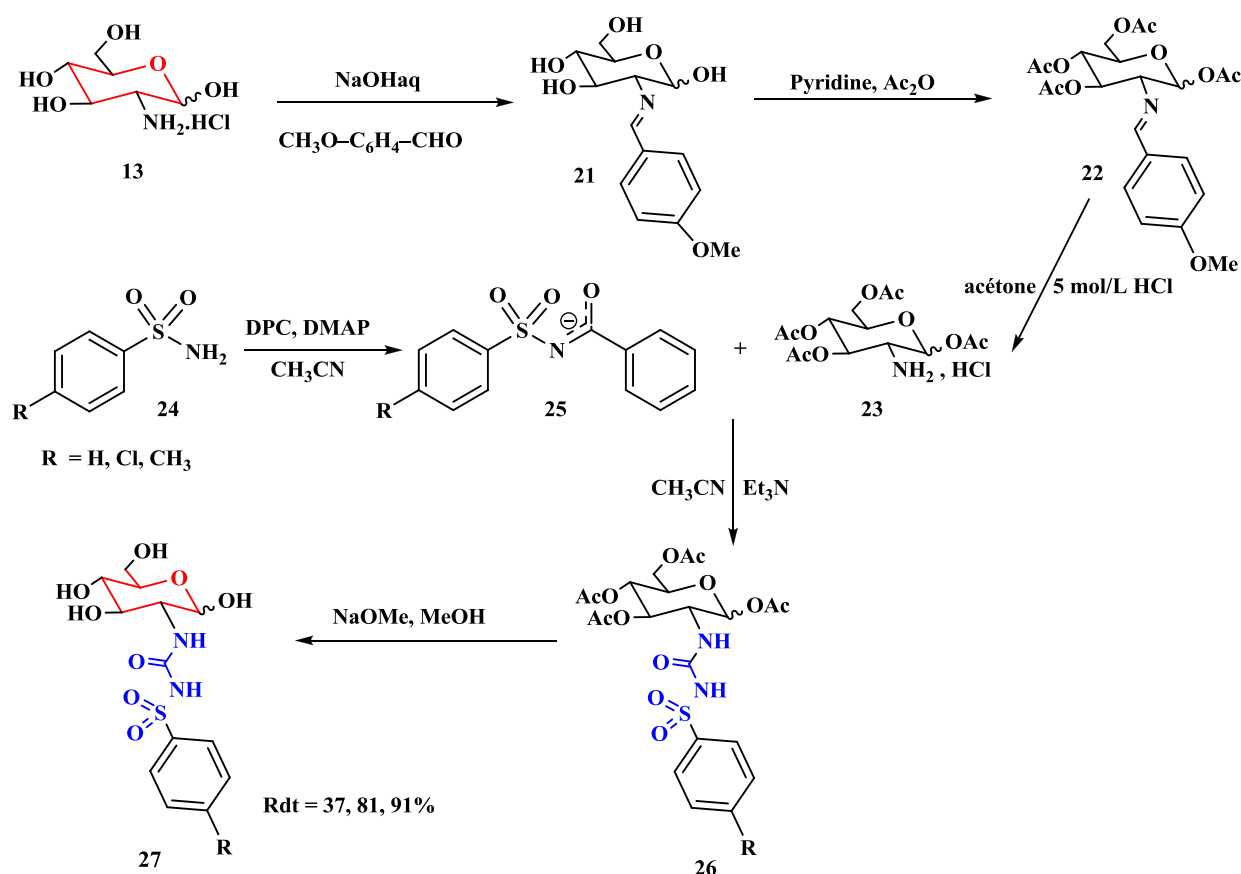


Schéma 2. Synthèse d'arylsulfonylurées glycosyliques

Certains dérivés d'arylsulfonylurées glycosyliques exercent une activité antihyperglycémique.

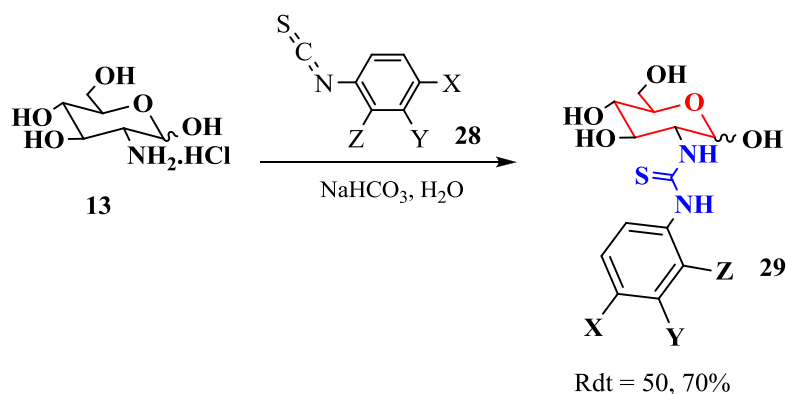
<sup>21</sup> Suaifan, G. A. R. Y.; Shehadeh, M. B.; Darwis, R. M.; Al-Ijel, H.; Abbate, V. *Molecules*. **2015**, *20*, 20063.

<sup>22</sup> Myszka, H.; Bednarczyk, D.; Najder, M.; Kaca, W. *Carbohyd. Res.* **2003**, *338*, 133.

### 4.1.3. Application dans la synthèse des sulfonamides thioureido glycosyliques

Smaine et *al.*<sup>23</sup> ont préparé une série de sulfonamides thioureido glycosyliques par la réaction de la D-glucosamine sous sa forme chlorhydrate **13** préalablement solubilisée dans une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO<sub>3</sub> avec les isothiocyanates **28** dans l'acétonitrile à température ambiante.

La réaction conduit à la formation des produits désirés avec des bons rendements.



	X	Y	Z
34a	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
34b	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	F
34c	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Cl
34d	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H

**Schéma 3.** Synthèse des sulfonamides thioureido glycosyliques

Les sulfonamides thioureido-glycosyliques ont montré une activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique; une enzyme au cœur des réactions réversibles d'hydratation du dioxyde de carbone et déshydratation de l'acide carbonique.

<sup>23</sup> Smaine, F. Z.; Winum, J.Y.; Montero, J.L.; Regainia, Z.; Vullo, D.; Scozzafavac A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5096.

#### 4.1.4. Application dans les réactions d'acylation

La réactivité de la glucosamine a été étudiée par Bendale, Atul R. *et al.*<sup>24</sup> sur le chlorhydrate de la D-glucosamine. La réaction d'acylation est menée sur l'azote sous des conditions basiques avec le chlorure d'acyle permettant l'accès à un nouveau produit acylé hautement fonctionnalisé avec un rendement de 51%.

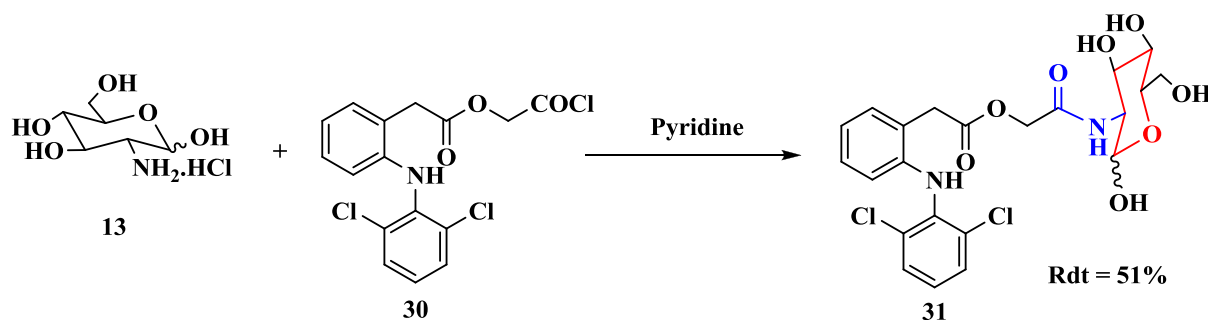


Schéma 4. Réactivité de la glucosamine vis-à-vis le chlorure d'acyle

## 5. Hétérocycles

Les hétérocycles sont par définition une classe de composés où au moins un atome d'un cycle carboné est remplacé par un hétéroatome. Les hétérocycles les plus courants contiennent un atome d'azote ou d'oxygène, ils représentent des structures de bases intéressantes dans la modification de pharmacophores pour l'obtention de composés bioactifs plus efficaces et sélectifs.

La restriction de la mobilité conformationnelle ainsi que leurs propriétés comme donneur et/ou de sites accepteurs de lien d'hydrogène rend les hétérocycles très intéressants pour le domaine de la chimie médicinale.<sup>25</sup> Ils sont d'ailleurs utilisés dans plusieurs bibliothèques combinatoires connues comme étant des agents thérapeutiques utiles, on retrouve une grande diversité structurale d'hétérocycles.

Plusieurs bibliothèques d'hétérocycles ont conduit à de nouveaux inhibiteurs d'enzymes. Les hydantoïnes, les oxazolidine-2-ones, les pyrrolidines, les imidazoles, et les cyclosulfamides sont quelques exemples d'hétérocycles faisant parti de bibliothèques.<sup>26</sup>

<sup>24</sup> Bendale, A. R.; Narkhede, S. B.; Jadhav, A. G.; Vidyasagar, G. *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 233

<sup>25</sup> Franzen, R. G. *J. Com. Chem.* **2000**, *2*, 195.

<sup>26</sup> Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449.



En ce qui nous concerne, nous avons utilisé les cyclosulfamides à cinq et à six chaînons comme étant des aglycones modifiées.

### 5.1. Motif cyclosulfamide

L'introduction du motif sulfamide dans des structures hétérocycliques permet de fournir des molécules pouvant présenter des propriétés chimiques et/ou pharmacologiques intéressantes.

Les **cyclosulfamides** s'avèrent être des hétérocycles très intéressants.

#### 5.1.1. Propriétés biologiques des cyclosulfamides

Les cyclosulfamides manifestent des activités pharmacologiques multiples. Ces analogues sulfamidiques des dérivés de l'urée représentent une classe importante d'hétérocycles très utilisée dans les domaines biologique et médical. Parmi les potentialités biologiques et pharmacologiques de ces molécules, on peut citer leurs activités potentielles comme inhibiteur non-nucléosidiques d'enzymes de la protéase et de la transcriptase inverse du virus d'immuno-déficience humaine de type 1 (VIH) responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

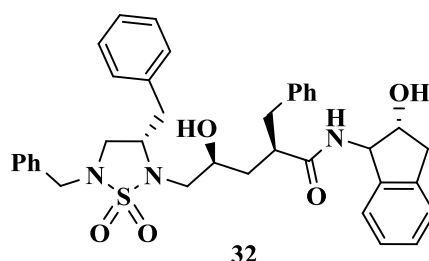


Figure 7. Structure de cyclosulfamide à activité inhibitrice de la protéase.<sup>27</sup>

#### 5.1.2. Méthodes d'accès aux cyclosulfamides

L'intérêt des cyclosulfamides en chimie thérapeutique a stimulé le développement des méthodes de préparation de ce type d'hétérocycle. Nous représenterons dans ce qui suit quelques méthodes permettant l'accès à ces molécules.

<sup>27</sup> 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.

### 5.1.2.1. A partir d'amines primaires

L'équipe de Romero<sup>28</sup> a 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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, avec des faibles à moyens rendements.

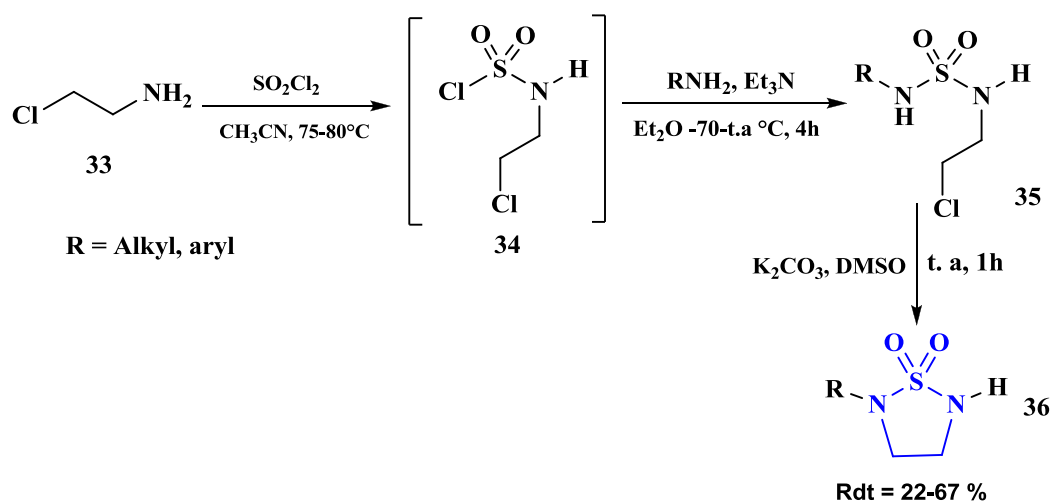


Schéma 5. Synthèse de cyclosulfamides à partir d'amines primaires

### 5.1.2.2. A partir d'acides aminés

Récemment,<sup>29</sup> notre groupe a synthétisé une nouvelle série des cyclosulfamides dérivés d'acides aminés en quatre étapes, réduction, carbamoylation-sulfamoylation, et cyclisation intramoléculaire sous les conditions de la réaction de Mitsunobu. Les cyclosulfamides ont réagi de manière efficace avec le chloroformiate d'éthyle en milieu basique donnant des cyclosulfamides *N, N'*-disubstitués avec de bons rendements.

<sup>28</sup> Johnson, P. D.; Jewellb, S. A.; Romero, D. L. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 5483.

<sup>29</sup> Amira, A.; K'tir, H.; Becheker, I.; Ouarna, S.; Inguibert, N.; Berredjem, H.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Der Pharma. Chemica*, **2015**, *7*, 213

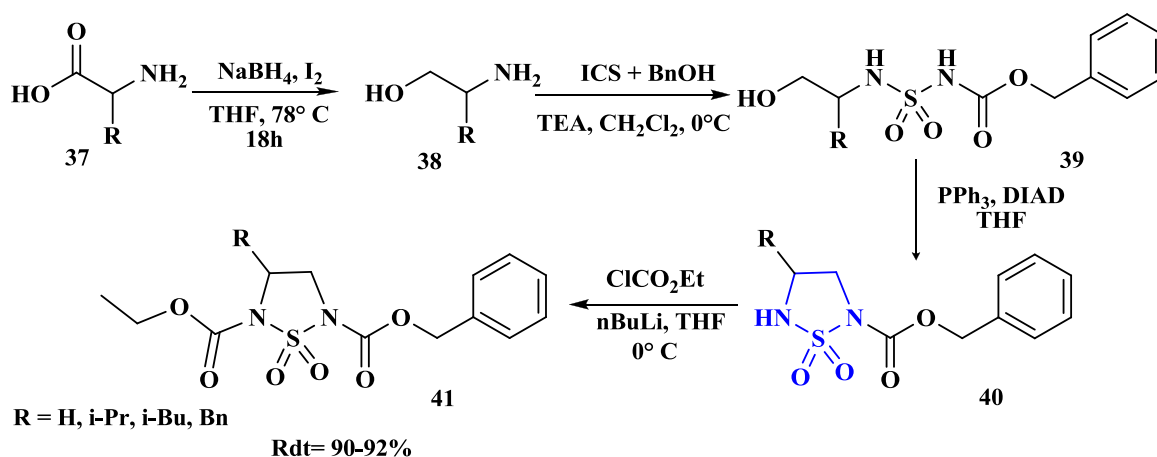


Schéma 6. Synthèse de cyclosulfamides acylés

## 5.2. Motif oxazolidin-2-one

Les oxazolidinones (**figure 8**) sont des hétérocycles à cinq chaînons comportant une fonction carbamate.

Ces molécules dont le nombre de synthèses est impressionnant<sup>30</sup> sont connues pour être des auxiliaires chiraux très efficaces en synthèse asymétrique<sup>31</sup> et des groupements protecteurs d'aminoalcools.<sup>23b</sup> Depuis une vingtaine d'années, ces hétérocycles connaissent un gain d'attention assez extraordinaire, et ce après qu'ils aient été identifiés comme une classe d'agents antimicrobiens puissants contre les bactéries à Gram positif, aussi bien que plusieurs anaérobies et *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>32</sup>

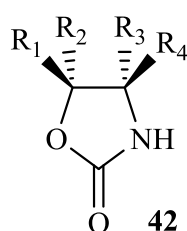


Figure 8. Structure du motif oxazolidin-2-one

<sup>30</sup> a) Dyen, M. E.; Swern, D. *Chem. Rev.* 1967, 67, 197. b) Zappia, G.; Gacs-Baitz, E.; Delle Monache, G.; Misiti, D.; Nevola, L.; Botta, B. *Curr. Org. Synth.* 2007, 4, 81

<sup>31</sup> a) Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta.* 1997, 30, 3. b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* 1996, 96, 835.

<sup>32</sup> a) Moellering, R.; *Drugs. Drug. Ther.* 2003, 138, 135. b) Molicotti, P.; Ortu, S.; Bua, A.; Cannas, S.; Sechi, L. A.; Zanetti, S. *New. Microbiol.* 2006, 29, 275.

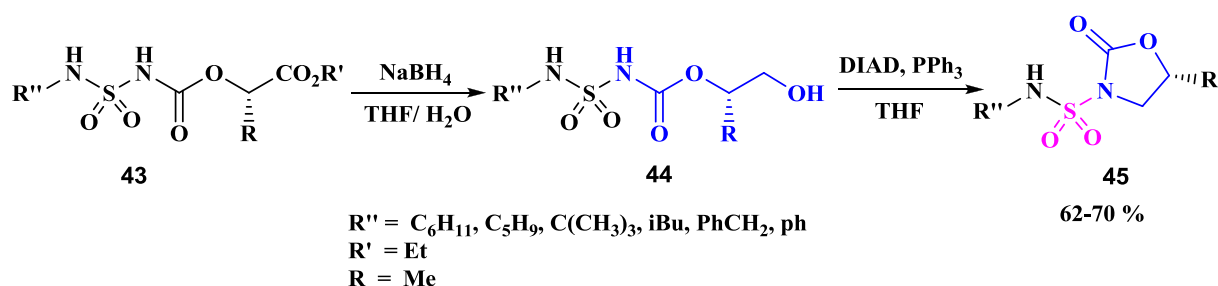
### 5.2.1. Méthodes d'accès aux *N*-sulfamoyloxazolidin-2-ones

Plusieurs méthodes de synthèse de *N*-sulfamoyloxazolidinones, à partir de précurseurs divers, sont décrites dans la littérature. Nous exposerons dans ce qui suit, de façon non exhaustive quelques voies d'accès à ces composés.

#### 5.2.1.1. A partir de carboxysulfamides

Dans un travail antérieur de notre groupe, la synthèse de *N*-sulfamoyloxazolidinones a été réalisée en deux étapes à partir de carboxysulfonamides. La réduction des carboxysulfonamides avec le borohydrure de sodium NaBH<sub>4</sub> dans le THF/H<sub>2</sub>O, permet l'accès aux dérivés hydroxylés **44**.

La cyclisation intramoléculaire de ces composés dans les conditions de la réaction de Mitsunobu conduit aux *N*-sulfamoyloxazolidinones **45** avec un bon rendement.<sup>33</sup>



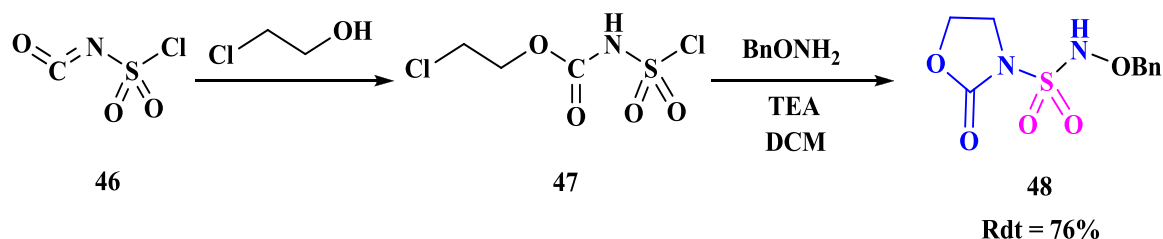
*Schéma 7. Synthèse des dérivés d'oxazolidin-2-ones contenant le motif sulfonyle*

#### 5.2.1.2. A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle

Des méthodes simples ont été développées afin de préparer des oxazolidinones contenant le motif sulfonyle pour augmenter leur activité biologique. La réaction de l'isocyanate de chlorosulfonyle avec le 2-chloroéthanol donne le *N*-chlorosulfonylcarbamate **47**, l'addition d'une amine sur ces derniers en présence d'une base conduit à la formation de *N*-sulfamoyloxazolidinones **48**.<sup>34</sup>

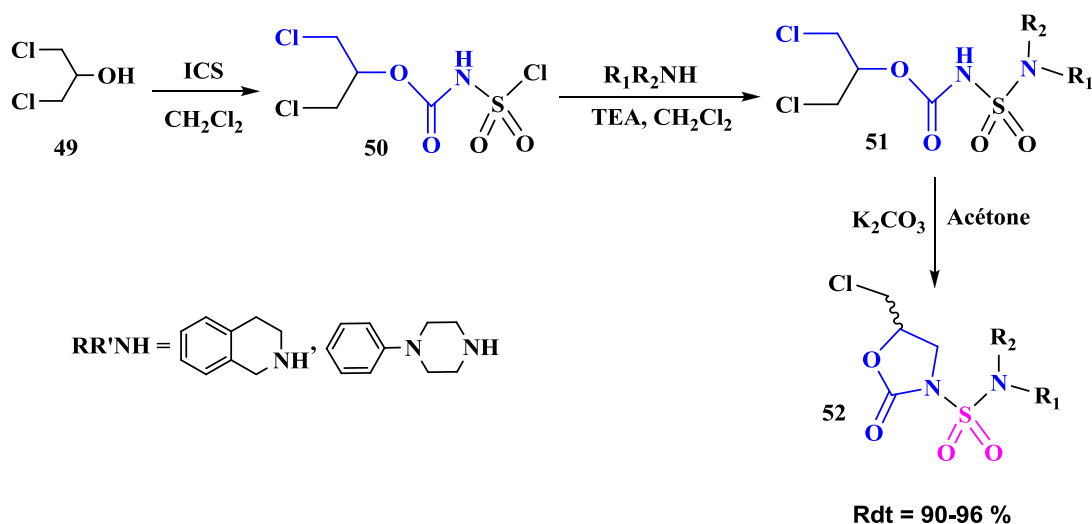
<sup>33</sup> Berredjem, M.; Regainia, Z.; Djahoudi, A.; Aouf, N-E.; Montero, J. L.; Dewynter, G. *Phosphorus Sulfur Silicon*. **2000**, 165, 249.

<sup>34</sup> Hajri, H.; Dewynter, G.; Criton, M.; Dilda, P.; Montero, J. L. *Heteroatom. Chem.* **2001**, 12, 1.



**Schéma 8.** Synthèse d'oxazolidin-2-one contenant le motif sulfonyle

En 2012, notre équipe<sup>35</sup> a décrit la synthèse de nouveaux dérivés *N*-sulfamoyloxazolidinone par l'action d'alcool prochiral 1,3-dichloropropan-2-ol sur l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le dichlorométhane pour former le composé **50**, l'addition d'une série d'amine sur ce dernier en présence de TEA comme une base permet l'accès aux carboxysulfonamides, ensuite une cyclisation intramoléculaire dans un milieu basique conduit à la formation de *N*-sulfamoyloxazolidinones chiraux **52**.



**Schéma 9.** Synthèse des *N*-sulfamoyloxazolidinones à partir d'ICS

<sup>35</sup> Barbey, C.; Bouasla, R.; Berredjem, M.; Dupont, N.; Retailleau, P.; Aouf, N. E.; Lecouvey, M. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 9125.

## 6. Conclusion

Ce chapitre est consacré à une mise au point bibliographique sur les nucléosides et les modifications structurales effectués.

Par la suite, nous avons rapporté des exemples sur la réactivité de la D-glucosamine pour mettre en évidence une relation structure - activité.

En effet, il a été montré dans la littérature que toute modification sur la structure s'accompagne d'un changement de ses propriétés biologiques.

Dans ce chapitre, nous avons rapporté aussi l'essentiel des activités biologiques des cyclosulfamides et les *N*-sulfamoyloxazolidin-2-ones. Nous avons également fait le point sur les différentes méthodes d'accès aux cyclosulfamides et aux oxazolidin-2-one modifiées décrites dans la littérature.

Sur la base de ce qui a été rapporté dans la littérature, nous nous sommes intéressés sur le greffage de la glucosamine sur des hétérocycles azotés tels que les cyclosulfamides et les oxazolidin-2-one dans le but d'apporter une amélioration à ce type de structure.

# *CHAPITRE 2*

## *Résultats et Discussion*

## 1. Introduction

La synthèse des pseudonucléosides a connu un grand essor ces dernières décennies vu leur importance en chimiothérapie antivirale et antitumorale, la modification structurale des aglycones peut engendrer dans le cadre de la préparation de nouveaux pseudonucléosides à activité thérapeutique.

Dans le domaine de la recherche de nouvelles structures pouvant avoir des activités biologiques intéressantes, nos efforts se sont orientés vers l'élaboration de nouvelles structures de pseudonucléosides à motif cyclosulfamide préparés à partir de la glucosamine. La stratégie que nous avons développée pour la synthèse de nouveaux pseudonucléosides repose sur l'utilisation de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) pour sa grande réactivité comme diélectrophile et sur l'aménagement fonctionnel de la glucosamine. Nous présenterons ci-dessous un schéma réactionnel synthétique qui montre la synthèse de nouveaux pseudonucléosides à partir de la D-glucosamine à motif cyclosulfamide à cinq et à six chaînons **58**, **59**, **60** (schéma 10).

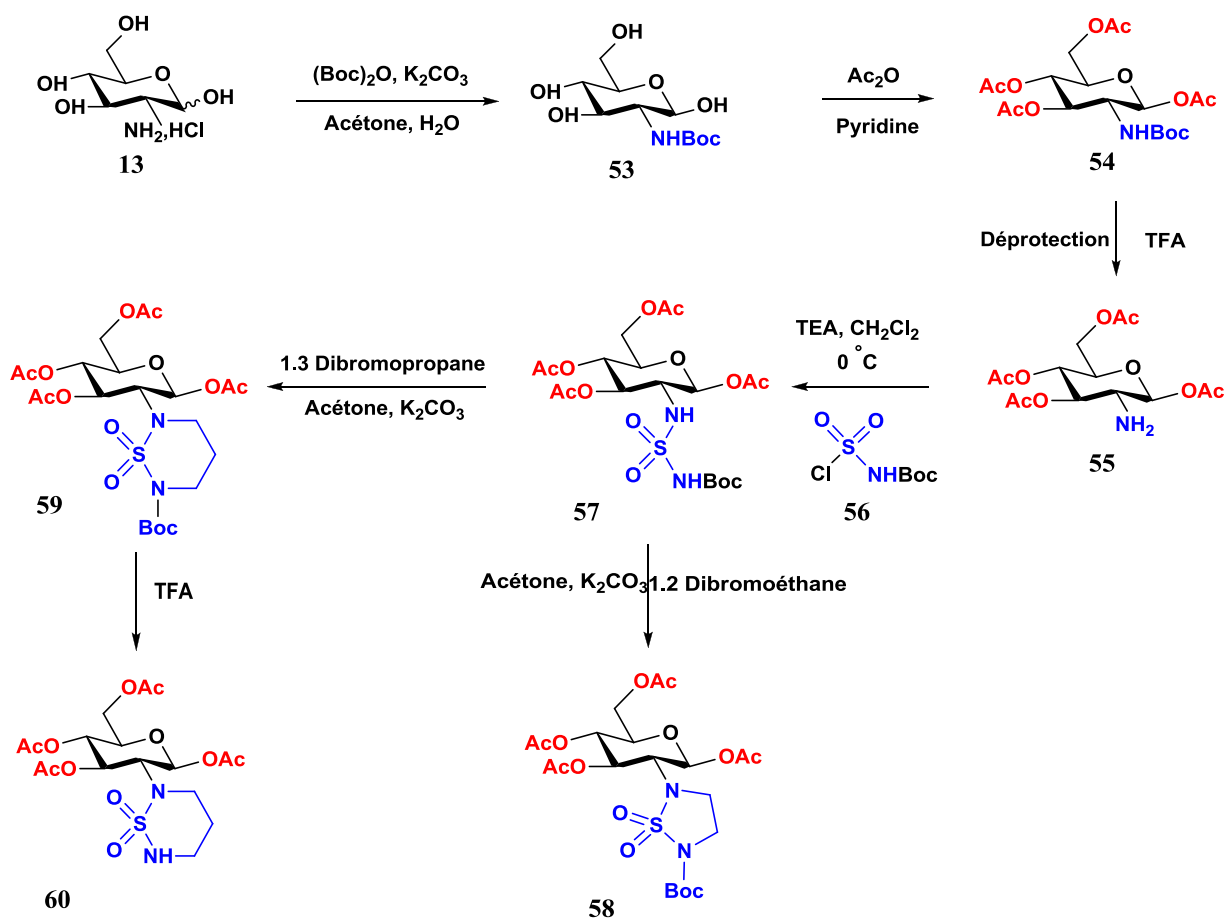


Schéma 10. Synthèses effectuées



## 2. Synthèse de nouveaux pseudonucléosides à motif cyclosulfamide

### 2.1. Protection/déprotection de la D-glucosamine

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature notamment pour la protection de la fonction amine et les fonctions hydroxyles de la D-glucosamine.<sup>21</sup> Cette protection totale est suivie d'une déprotection sélective sur la fonction amine pour accéder au 1, 3, 4, 6-tétra-*O*-acétyl-2-amino-2-désoxy- $\beta$ -D-glucofuranose.

#### 2.1.1. Protection de la fonction amine avec le Boc dans un milieu aqueux

La chimie dans l'eau est devenue un domaine extrêmement porteur ces dernières années et les applications qui découlent sont d'autant plus nombreuses et prometteuses.

Un protocole éco-environnemental simple, efficace et chimiosélective est décrit récemment par notre groupe pour la protection de diverses structures d'amines fonctionnalisées utilisant le (Boc)<sub>2</sub>O dans un milieu aqueux.

La protection *N*-Boc de la glucosamine est réalisée selon la méthode de Z. Cherait *et al.*,<sup>35</sup> en faisant réagir 2.2 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans un système aqueux; eau-acétone afin de protéger la fonction amine chlorhydrate à température ambiante.

Le dérivé *N*-Boc de la glucosamine a été obtenu avec de bon rendement de 62%.

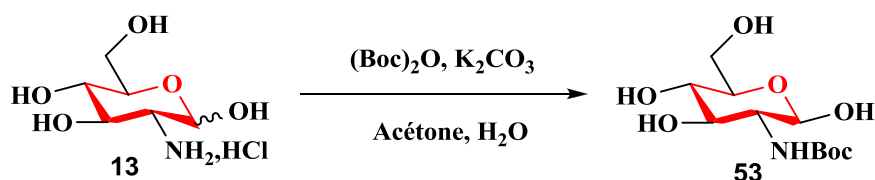


Schéma 11. Protection *N*-Boc de la glucosamine

Le produit a été identifié par les méthodes spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H et SM.

Le spectre de RMN <sup>1</sup>H indique la présence d'un singulet intégrant pour 9 protons à 1.38 ppm mettant en évidence l'existence du groupement **Boc** dans la molécule.

L'analyse en spectroscopie de masse indique la présence d'un ion *m/z*= 280.1 correspondant à [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>21</sup> Myszk, H.; Bednarczyk, D.; Najder, M.; Kaca, W. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 133.

<sup>35</sup> Cheraiet, Z.; Ouarna, S.; Hessainia, S.; Berredjem, M.; Aouf, N-E. *ISRN. Org. Chem.* **2012**, 2012, 8.

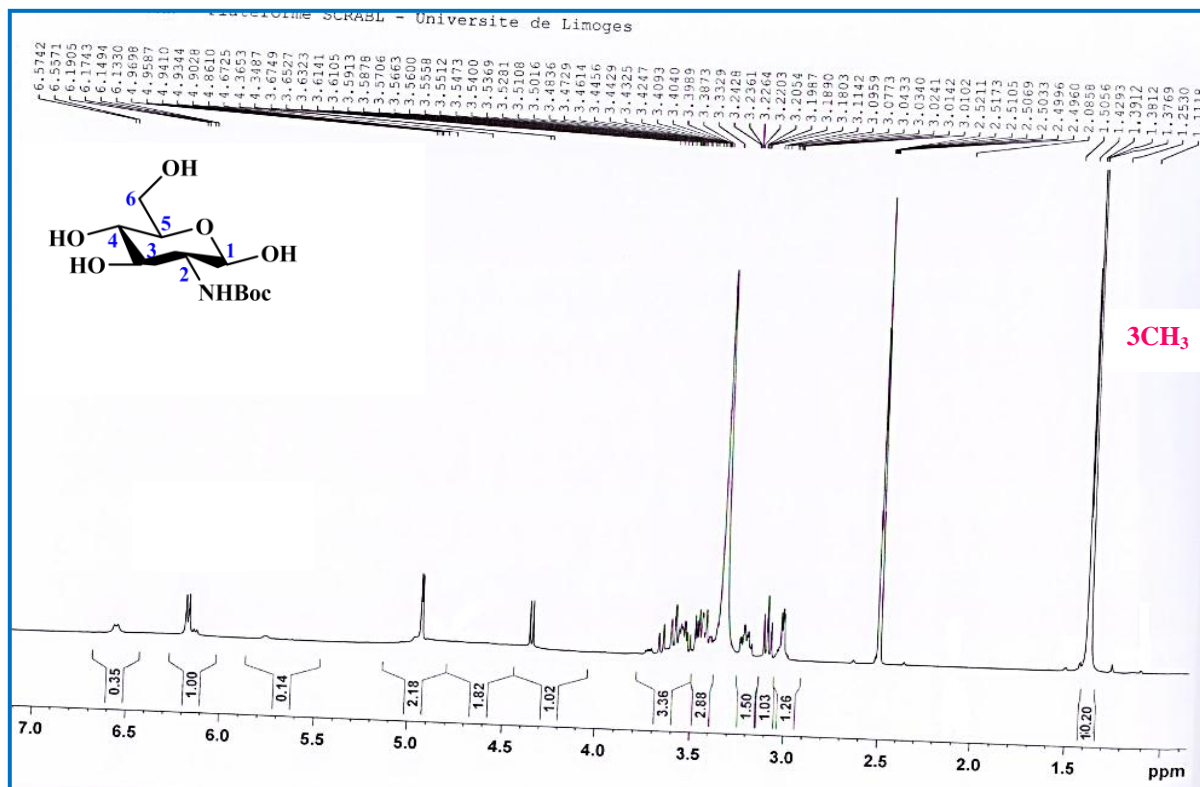
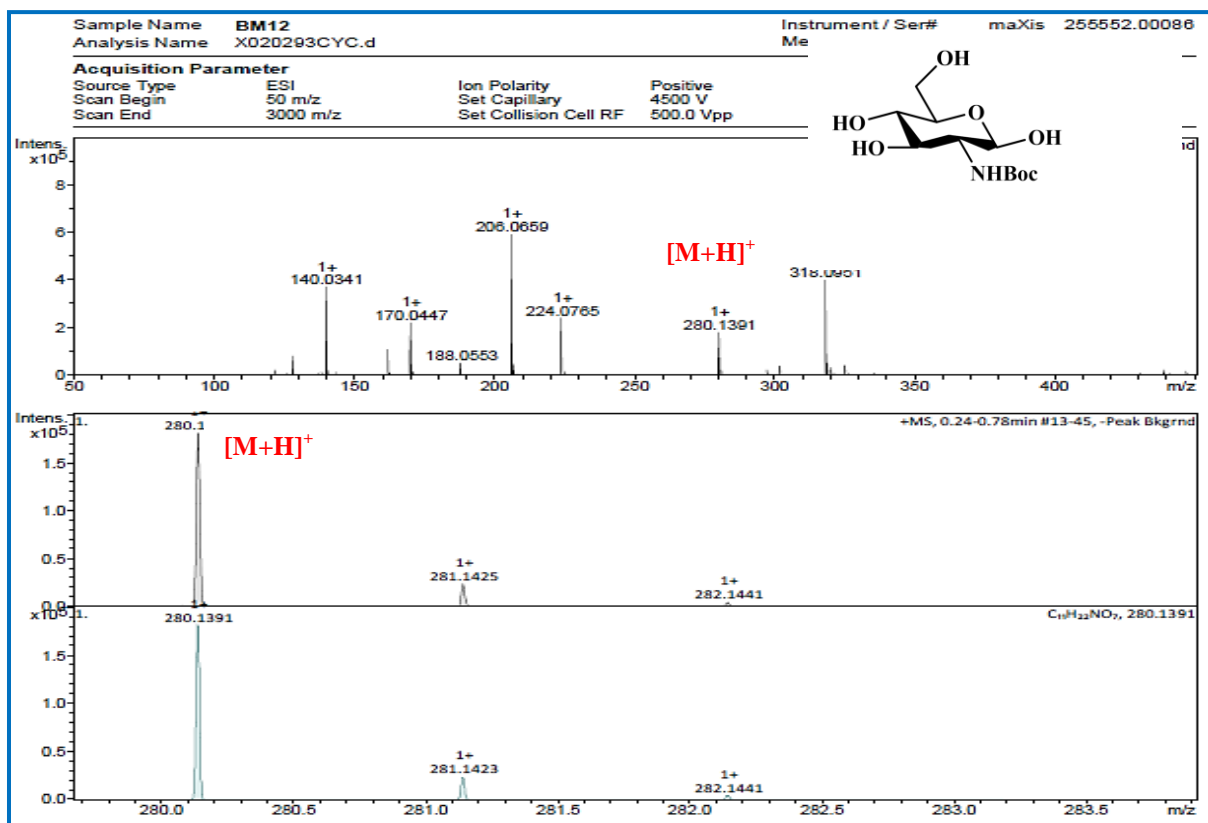
Figure 9. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 53

Figure 10. Spectre de masse du composé 53

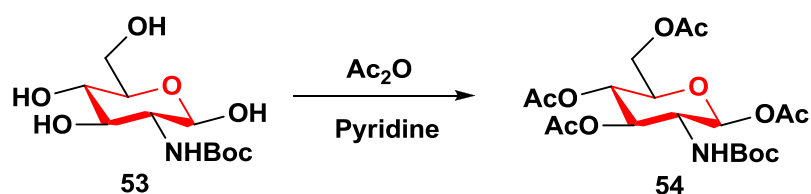
### 2.1.2. Acétylation total des fonctions hydroxyles

L'acétylation est très utilisée pour la protection des sucres.<sup>36</sup>

La réaction d'acétylation est réalisée en présence d'un équivalent de la glucosamine **53** dans l'anhydride acétique. Le milieu est chauffé pendant 10 minutes entre 40 et 60°C, 1 équivalent de pyridine est ajouté goutte à goutte à 0°C.

Au bout de 3 heures d'agitation à température ambiante, l'analyse par CCM a montré la disparition complète du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit très polaire. Après évaporation, le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice éluée au dichlorométhane.

La glucosamine est convertie en son dérivé tétra-*O*-acétylé avec un rendement de 56%.



*Schéma 12. Protection OAc de D-glucosamine protégée sur sa fonction amine*

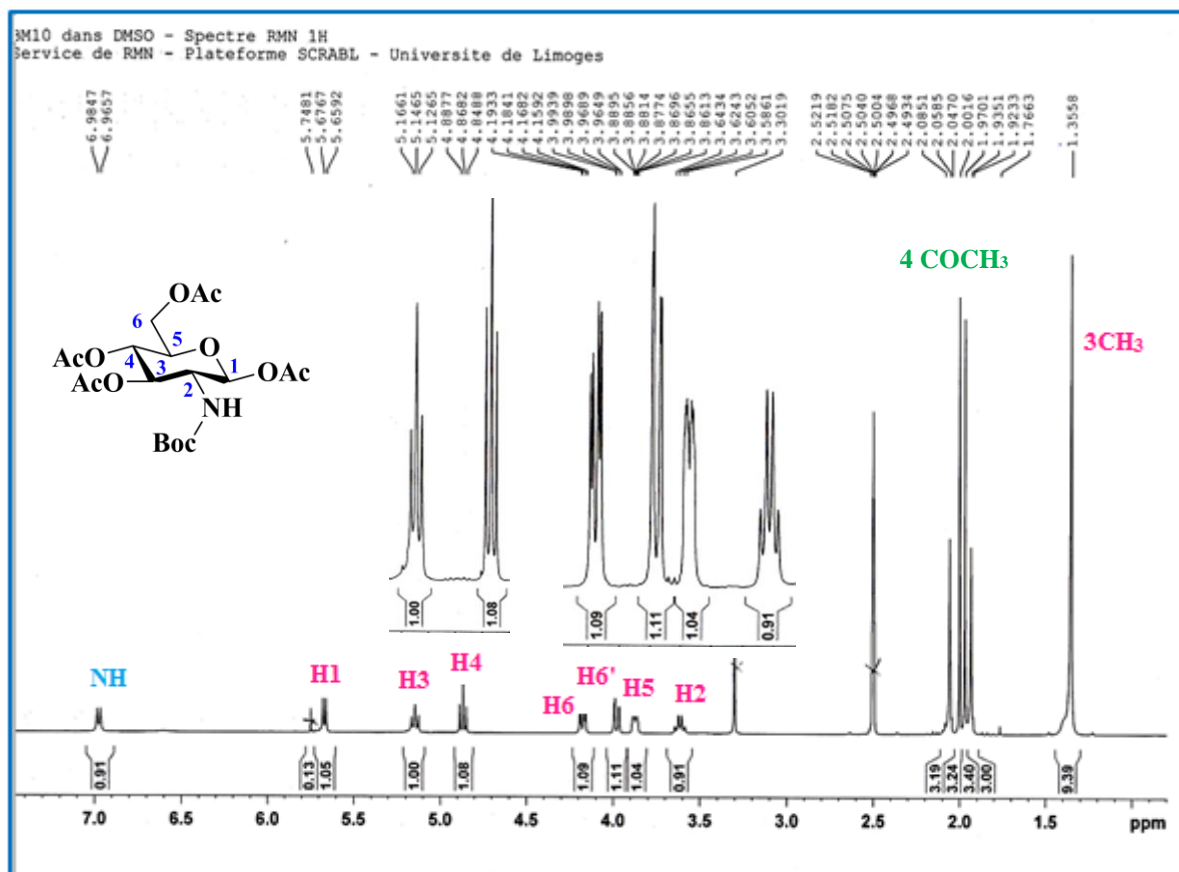
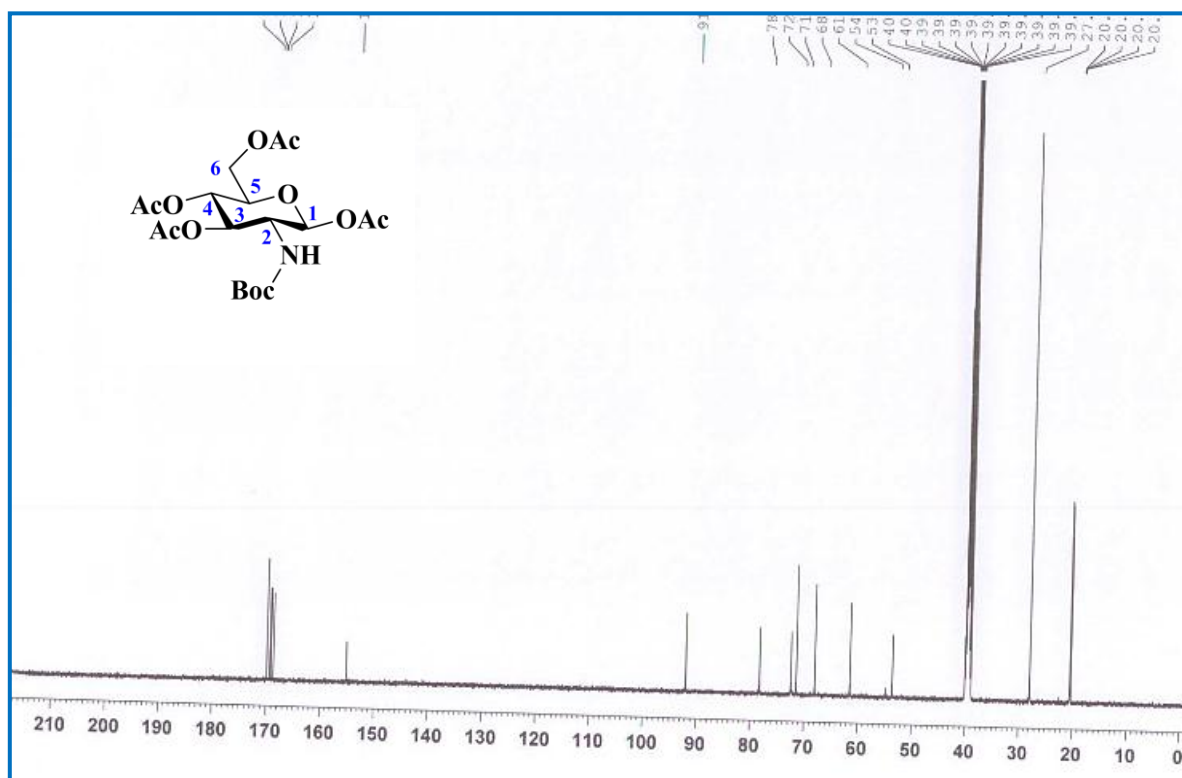
La molécule a été caractérisée par les techniques habituelles d'analyses (RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, IR, et SM).

Le produit **54** est caractérisé en **IR** par une bande correspondante à la fonction amine apparaissant vers 3382,12 cm<sup>-1</sup> et par une autre bande caractéristique de l'élongation des groupements C=O des fonctions esters vers 1753,79 cm<sup>-1</sup> et une bande intense relative au groupement C=O carbamique qui absorbe vers 1697,96 cm<sup>-1</sup>.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit obtenu enregistré dans le DMSO, est caractérisé par la présence des douze protons acétyliques, qui apparaissent sous forme de 4 singulets dans l'intervalle 1.76-2.08 ppm.

En SM, le composé est caractérisé par l'apparition du pic moléculaire [M+Na]<sup>+</sup> avec une abondance relative de 100%.

<sup>36</sup> Dang, C. H.; Nguyen, C. H.; Nguyen, T. D.; Im, C. *RSC. Adv.* **2014**, 4, 6239.

Figure 11. Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé 54Figure 12. Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé 54

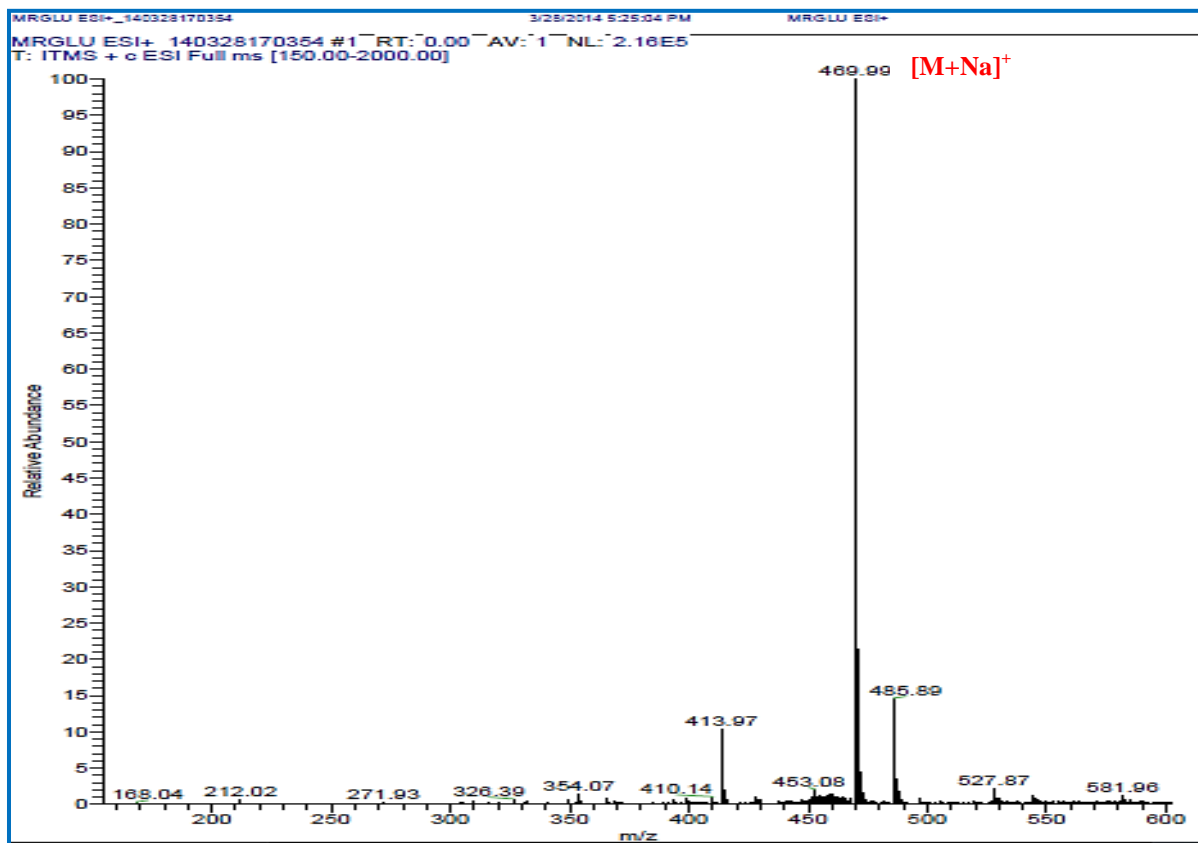


Figure 13. Spectre de masse du composé 54

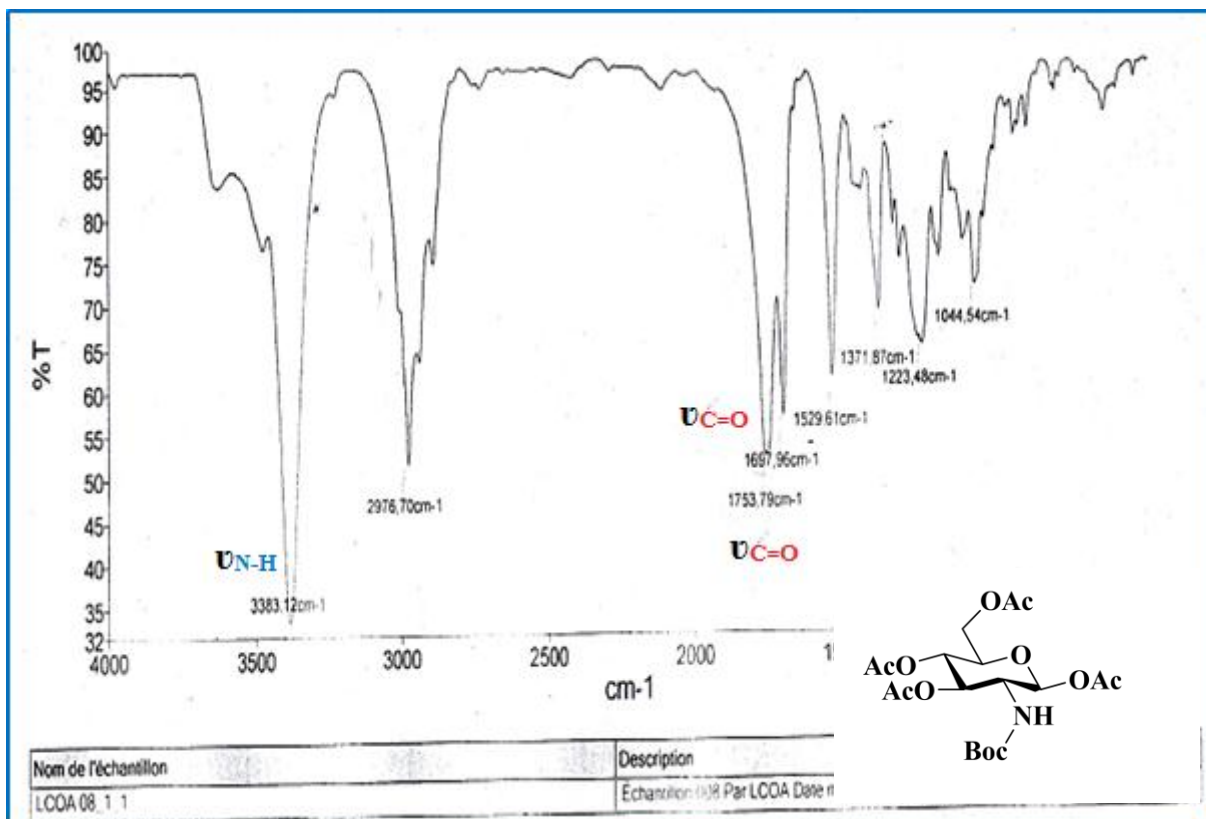
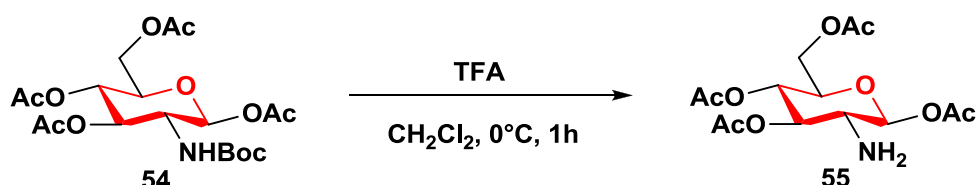


Figure 14. Spectre IR du composé 54

### 2.1.3. Déprotection sélective *N*-Boc

La déprotection chimiosélective *N*-Boc est généralement réalisée par un traitement acide<sup>37</sup> et est accomplie rapidement en utilisant un excès de l'acide trifluoroacétique à 0°C dans le dichlorométhane.



*Schéma 13. Déprotection sélective N-Boc de la β-D-glucosamine en milieu acide*

La réaction se fait pendant une heure, le suivi par CCM nous indique la disparition totale du produit de départ. Après purification sur colonne de gel de silice, le composé **55** est obtenu avec un rendement moyen de 48 %.

Le produit a été identifié par les méthodes spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H, SM et IR.

L'analyse structurale en RMN <sup>1</sup>H de ce composé montre la disparition des signaux caractéristiques des neuf protons *tert*-butyliques.

L'analyse en spectroscopie de masse indique la présence d'un pic moléculaire de [M+Na]<sup>+</sup> avec une abondance relative à 100%.

<sup>37</sup> Srinivasan, N.; Yurek-George, A.; Ganasan, A. *Molec. Divers.* **2005**, 9, 291.

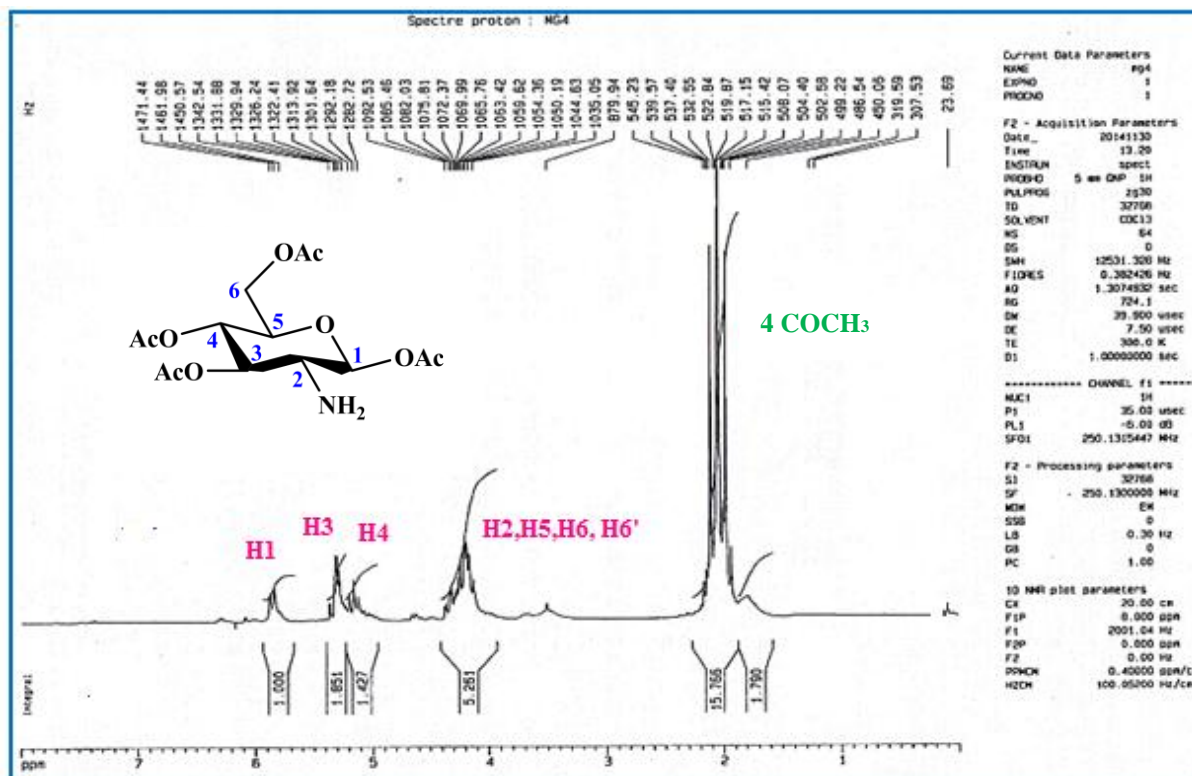
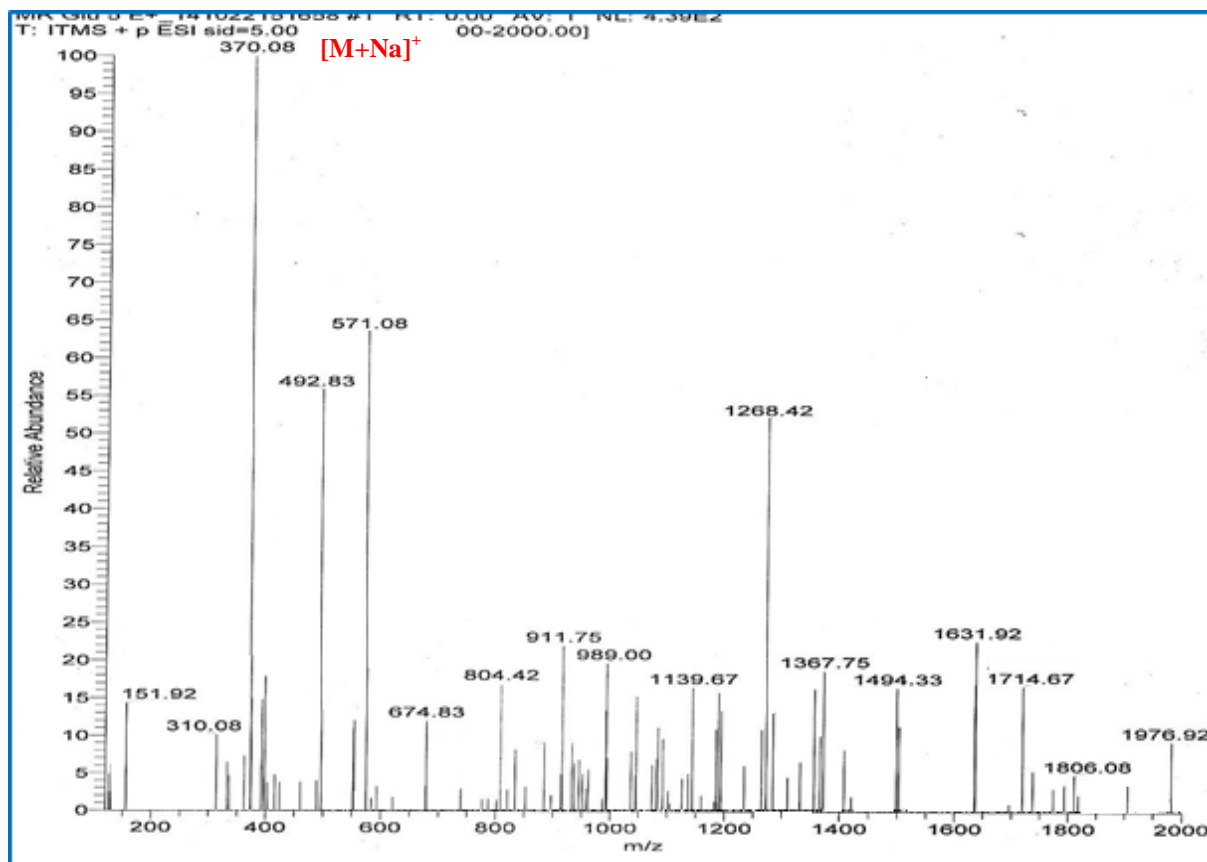
Figure 15. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 55

Figure 16. Spectre de Masse du composé 55

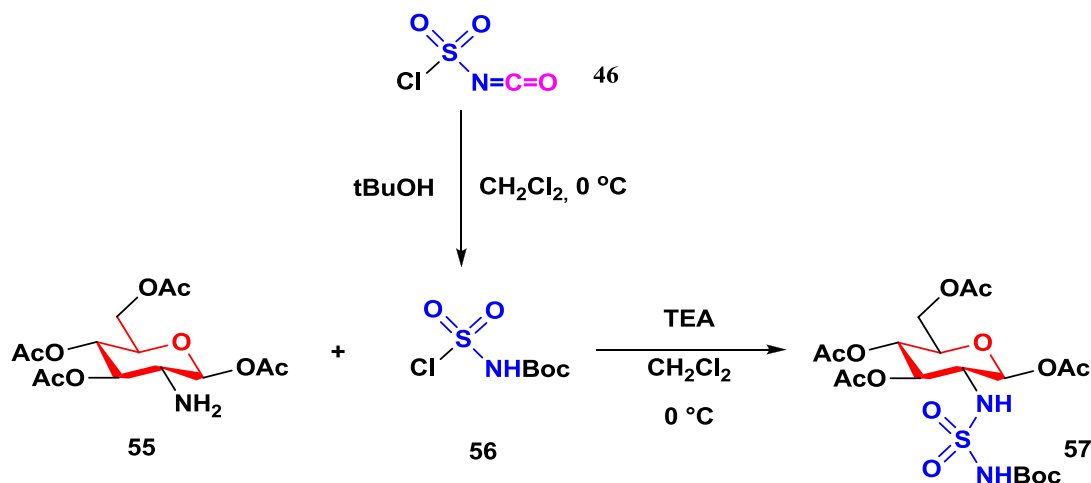
## 2.2. Préparation de *N*-carboxysulfamide dérivé de la glucosamine

Le *N*-carboxysulfamide est le précurseur de nouveaux pseudo-nucléosides, il est obtenu via l'aménagement fonctionnel de l'ICS selon la méthode de Dhar *et al.*<sup>38</sup> La stratégie s'effectue en deux étapes comme le montre le schéma réactionnel **14**.

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 *tert*-butylique pour former un intermédiaire contenant un groupement **Boc** stable en milieu basique ce qui nous permet de manipuler aisément sous les conditions des réactions projetées prochainement.

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 de la glucosamine dans du dichlorométhane anhydre, elle conduit au sulfamide *N*-**Boc** protégé **57**.

Après 2 heures de réaction à température ambiante, l'analyse par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire. Après traitement acide et purification sur colonne de gel de silice le carboxysulfamide est obtenu sous forme de poudre blanche avec un excellent rendement de 89%.



*Schéma 14. Préparation de *N*-carboxysulfamide dérivé de la glucosamine*

Le produit a été identifié par les méthodes spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et IR. L'analyse RMN <sup>1</sup>H montre la présence d'un signal caractéristique du proton porté par l'azote carbamique qui résonne sous forme d'un singulet à 10.95 ppm, les neuf protons *tert*-butyliques apparaissent sous la forme d'un singulet vers 1.41 ppm.

<sup>38</sup> Dhar, D. N.; Murthy, K. S. K. *Synth.* **1986**, 437.



Le spectre IR de ce composé, présente les deux bandes d'élongation du groupement  $\text{SO}_2$  vers  $1162,40$  et  $1373,07\text{cm}^{-1}$ , ainsi qu'une bande intense à  $1743,42\text{cm}^{-1}$  correspond au groupement  $\text{C}=\text{O}$ , les deux fonctions  $\text{NH}$  se réunissent dans une bande large à  $3278,90\text{cm}^{-1}$ .

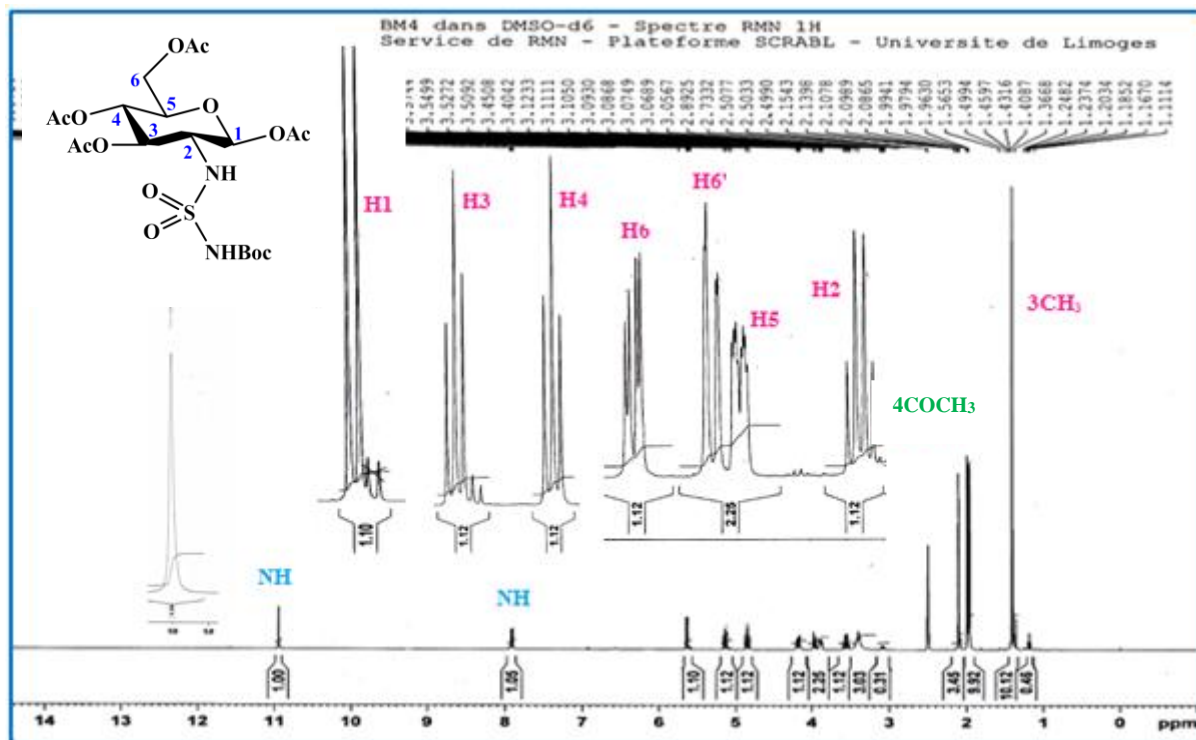


Figure 17. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 57

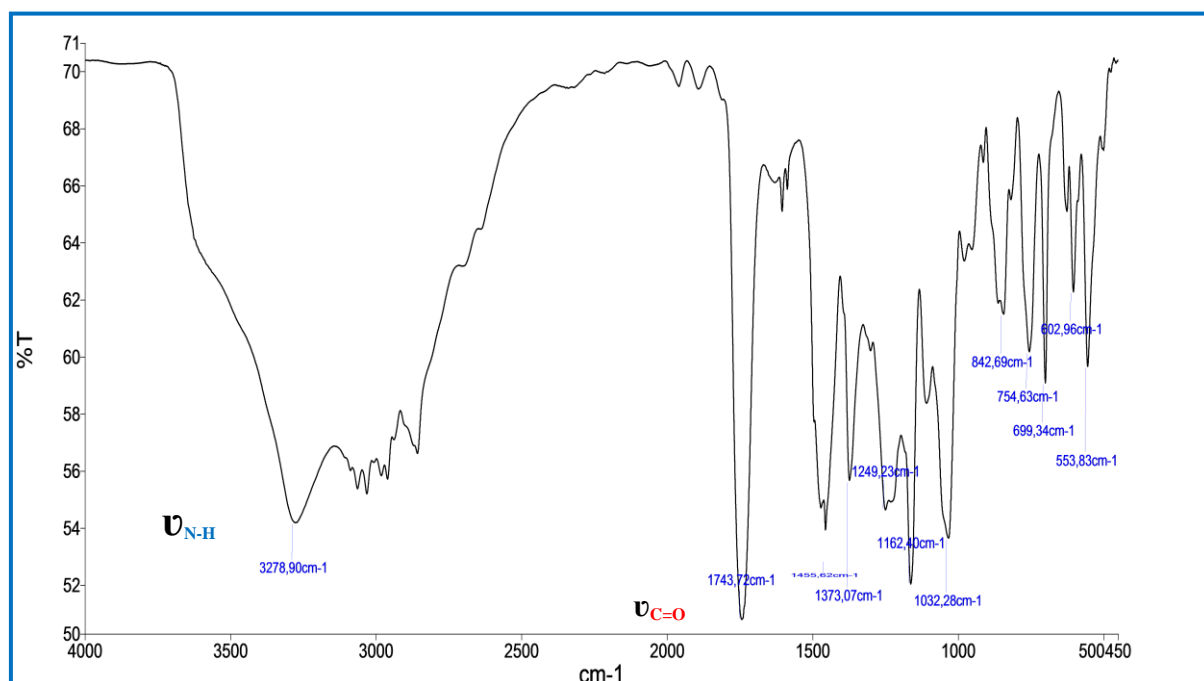
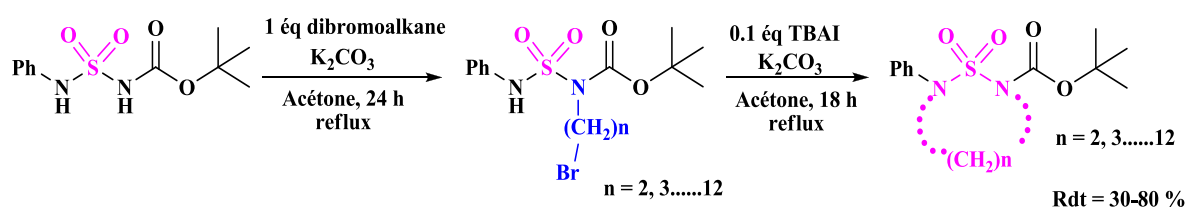


Figure 18. Spectre IR du composé 57

### 2.3. Rappel bibliographique de la réaction de cyclisation

Dans un travail antérieur, Régainia *et al.*<sup>39</sup> se sont intéressés à la synthèse d'une série de cyclosulfamides à  $n$  chaînons à partir de carboxylsulfamide. Les cyclosulfamides ont été préparés en deux étapes, par l'action des dihalogénoalkanes en milieu basique dans l'acétone anhydre à 60° C. Les  $N$ -halogénoalkylsulfamides résultants après 24 heures sont concentrés ensuite dilués dans le même solvant.

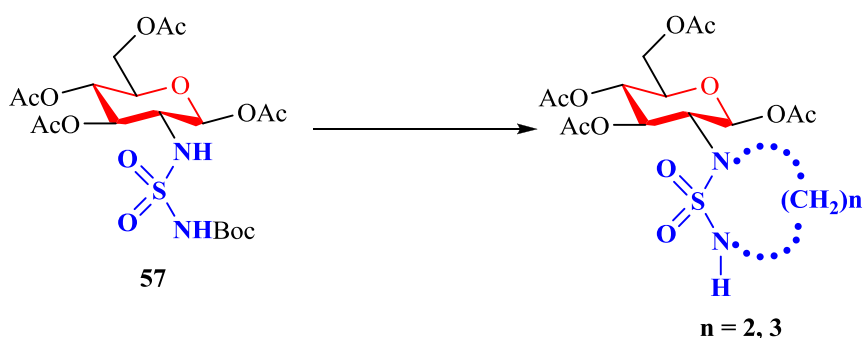
La formation de cyclosulfamides correspondants est réalisée par une substitution nucléophile interne à température ambiante dans l'acétone avec 5 équivalents de  $K_2CO_3$  en présence de 0.1 équivalent de tétrabutylammonium, avec des rendements satisfaisants.



**Schéma 15.** Synthèse de cyclosulfamides à  $n$  chaînons

Dans le cas où  $n = 2$  et  $3$ , la cyclisation se fait directement dès la première étape.

Suite à ce travail, nous avons testé la cyclisation du composé **57** dans le but de former une variété structurale importante de composés finaux.

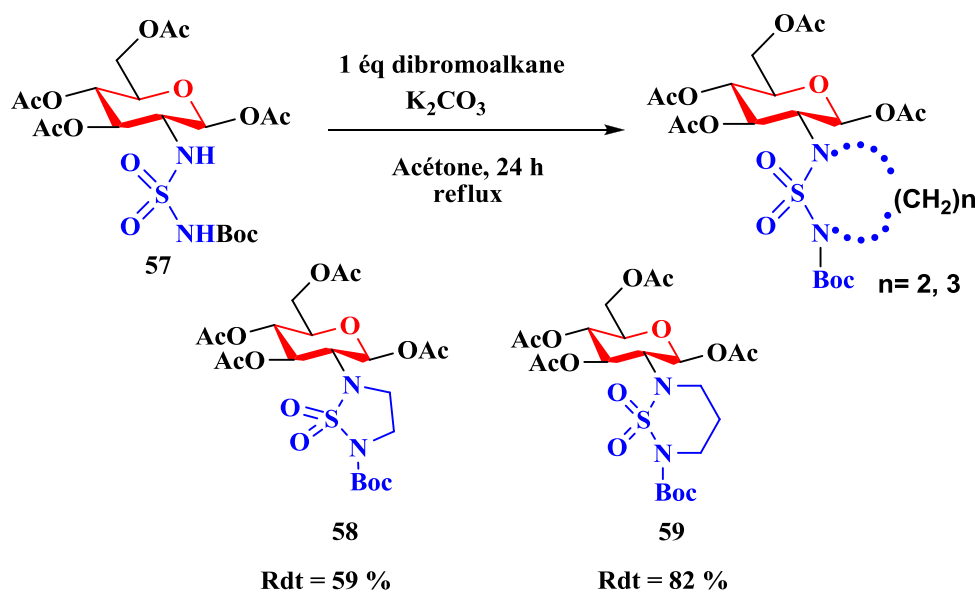


**Schéma 16.** Synthèse de nouveaux pseudonucléosides à motif cyclosulfamide

<sup>39</sup> Régainia, Z.; Winum, J. Y.; Smaine, F. Z.; Toupet, L.; Aouf, N. E.; Montero, J. L. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 6051.

## 2.4. Préparation des pseudonucléosides via une cyclisation intramoléculaire

L'ajout d'un équivalent de dibromoalkane sur le *N-tert*-butoxycarbonylsulfamoyl- $\beta$ -D-glucosamine tétra-*O*-acétylé en présence de 3 équivalents de  $K_2CO_3$  dans l'acétone à reflux pendant 24 heures conduit aux pseudonucléosides à motif cyclosulfamide à cinq et à six chaînons comme le montre le schéma réactionnel ci-dessous (**schéma 17**).



*Schéma 17. Préparation des pseudonucléosides à motif cyclosulfamide*

### Caractérisation structurale du composé 58

Le produit **58** a été identifié par les méthodes spectroscopiques RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  et IR.

En RMN  $^1H$ , la cyclisation est mise en évidence par l'apparition des deux multiplets vers 3.71 et 3.80 ppm correspondant chacun aux 2 protons portés par les deux  $CH_2$  du cycle.

La spectroscopie IR confirme l'absence de la fonction NH à  $3278,15\text{ cm}^{-1}$ .

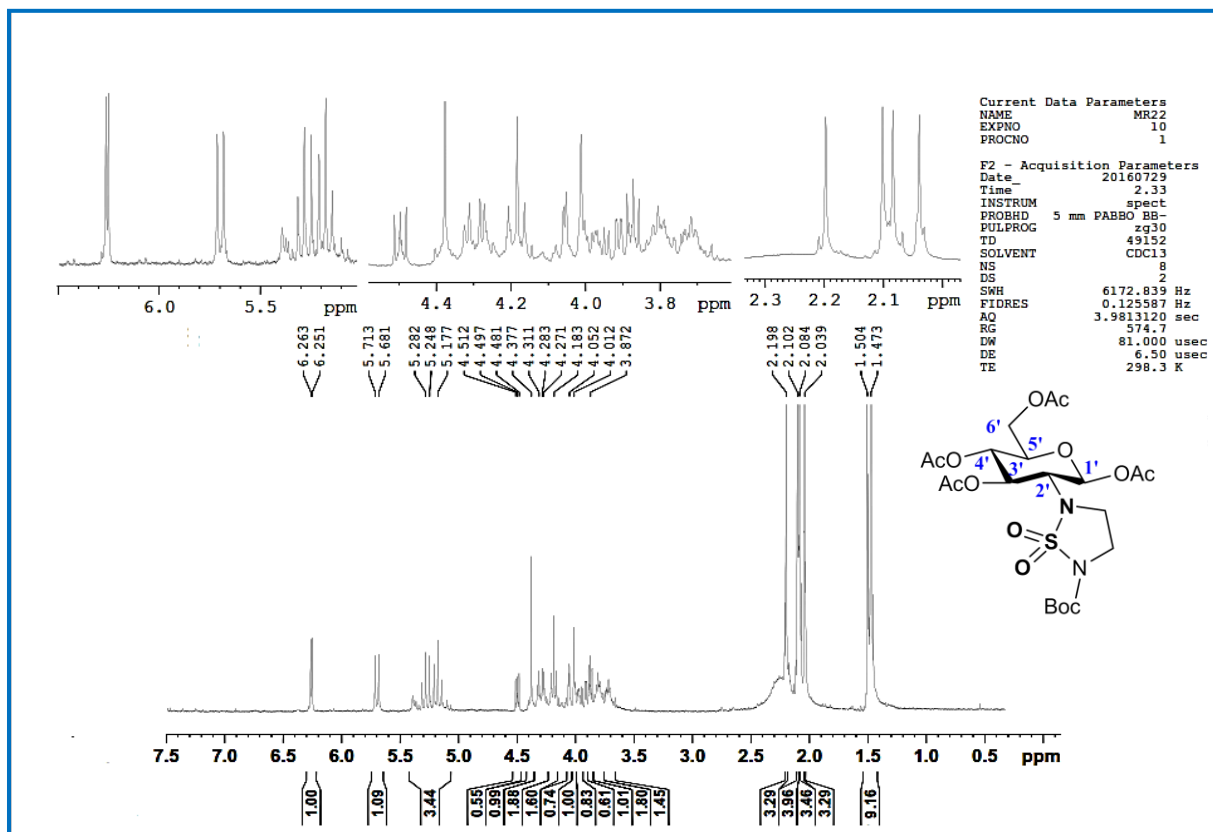


Figure 19. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 58

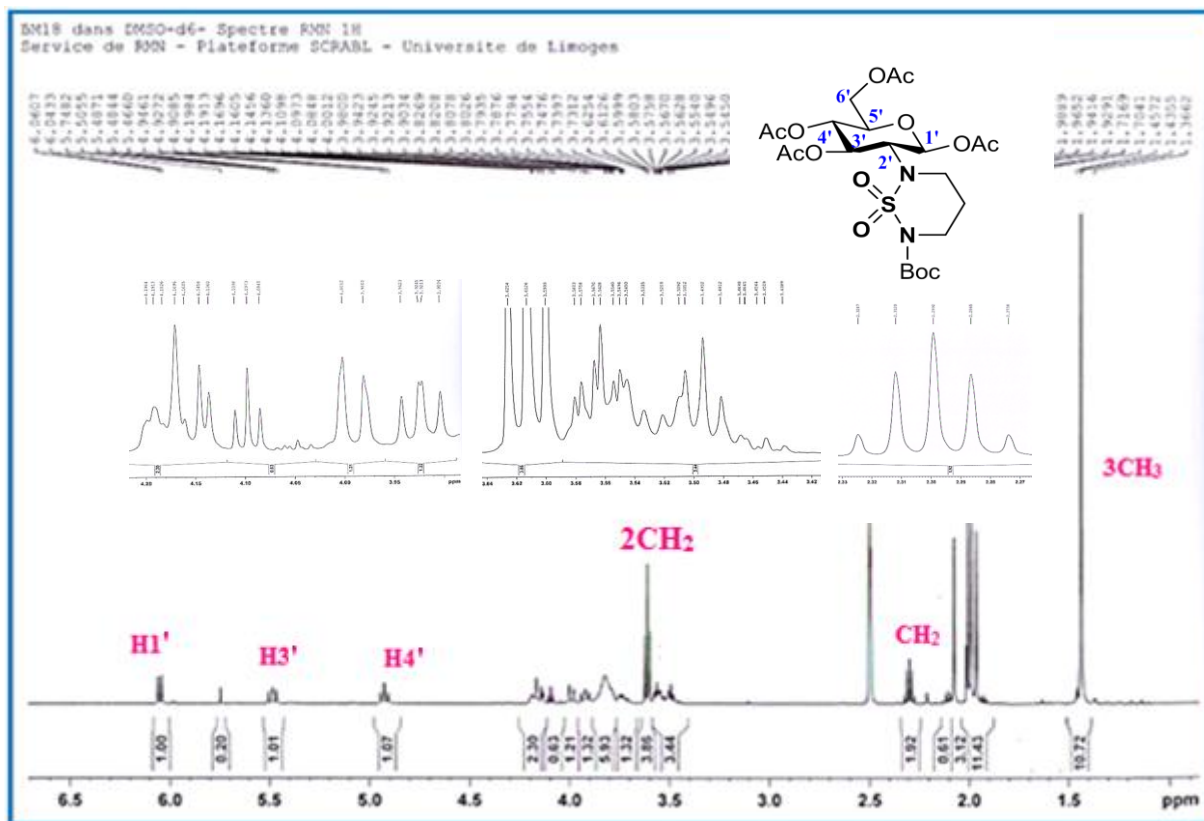
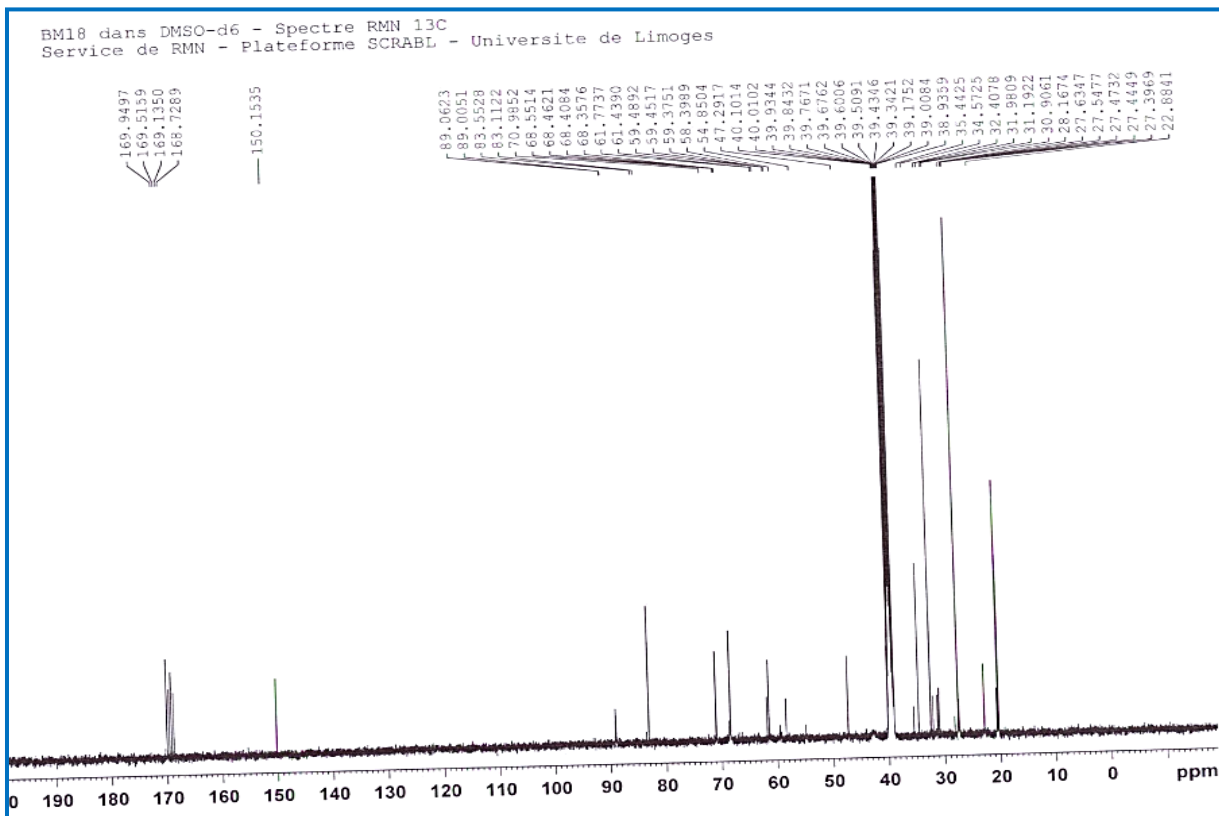
### Caractérisation structurale de composé 59

La molécule a été caractérisée par les techniques habituelles d'analyses (RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , IR, et SM).

En RMN  $^1\text{H}$ , la structure du composé 59 est confirmée par l'apparition d'un signal sous forme d'un quintuplet vers 2.29 ppm qui correspond aux deux protons portés par le carbone  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ , et un triplet vers 3.61 ppm caractéristiques des quatre protons hétérocycliques  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ .

La spectroscopie infrarouge confirme la présence du groupement sulfonyle ( $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ ) par deux bandes relatives entre  $1368,98\text{ cm}^{-1}$  et  $1168,46\text{ cm}^{-1}$

L'analyse en spectroscopie de masse indique la présence d'un ion  $m/z=589.16$  correspondant à  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  et un ion  $m/z=584,21$  correspondant à  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Figure 20. Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé 59Figure 21. Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé 59

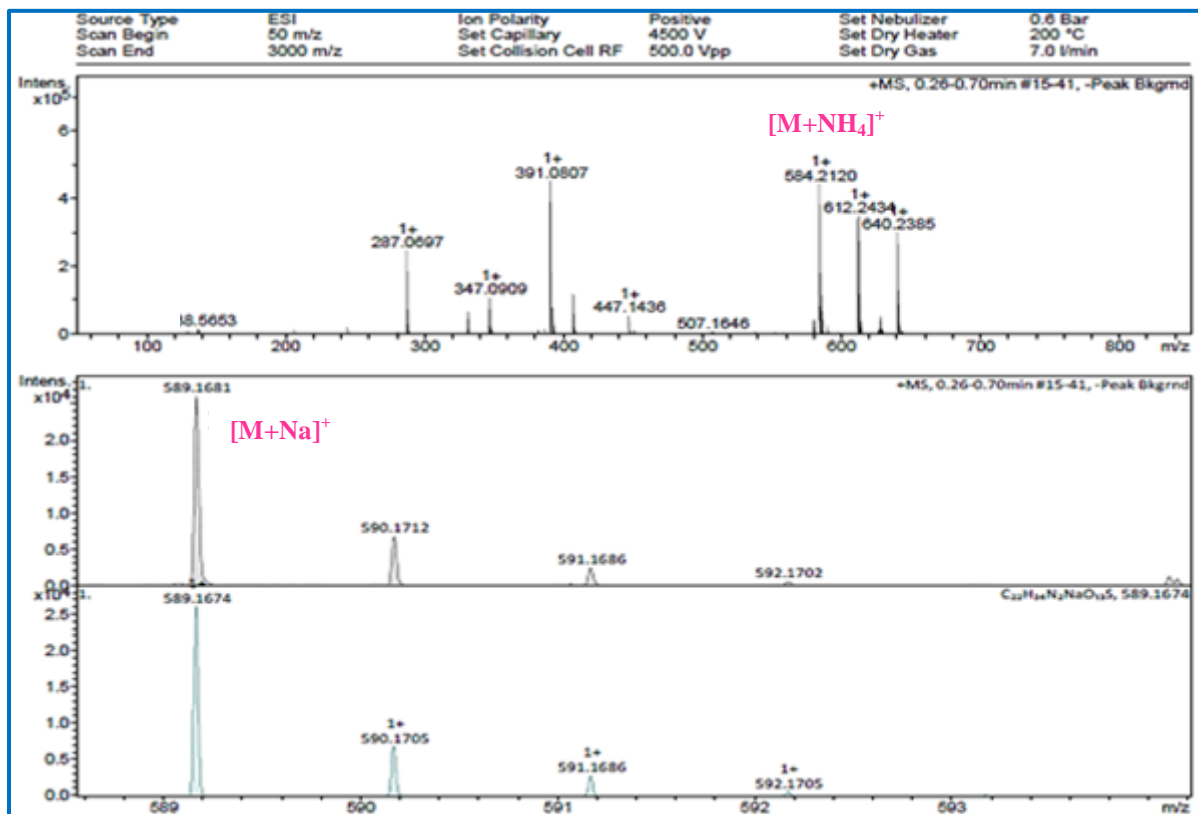


Figure 22. Spectre de masse du composé 59

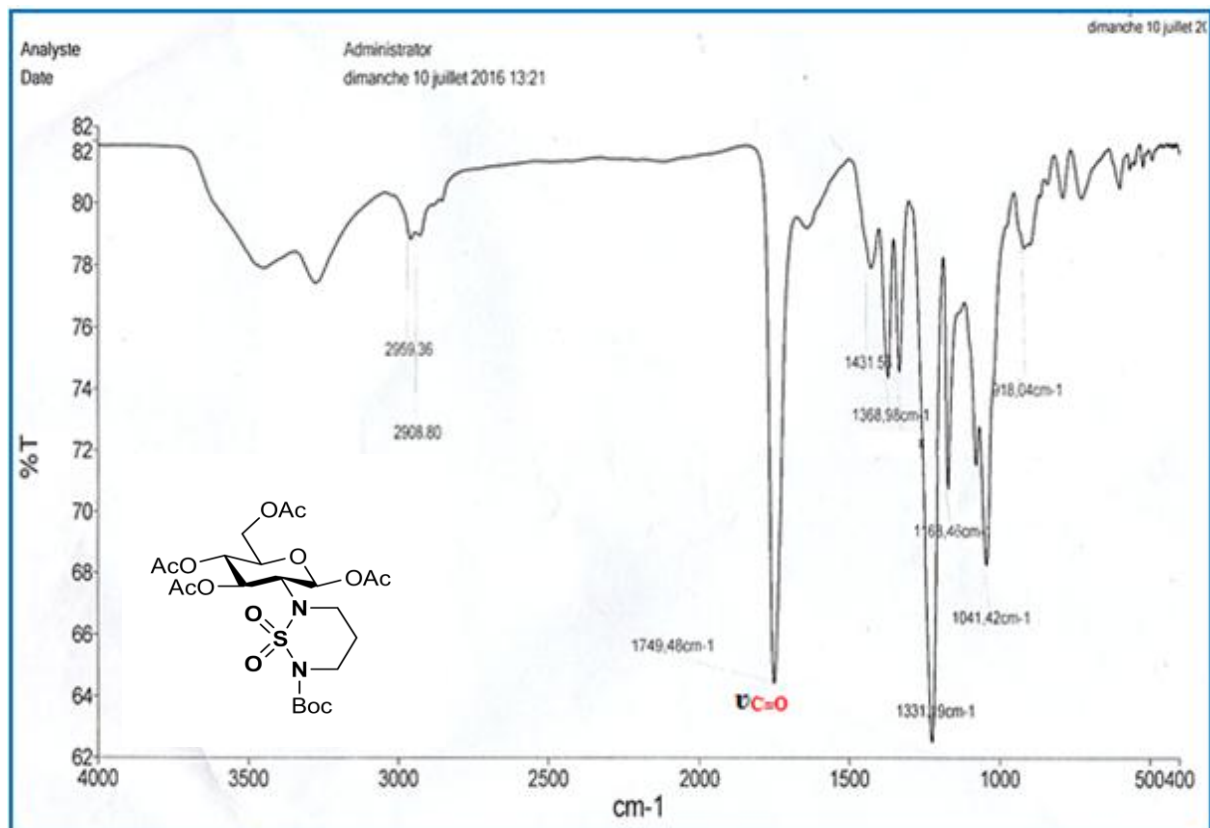
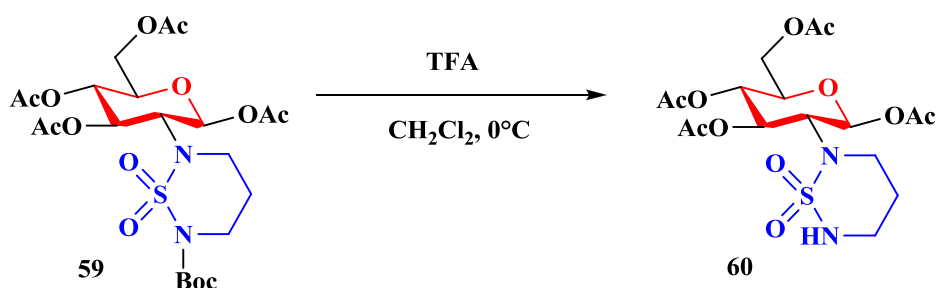


Figure 23. Spectre IR du composé 59

### 2.4.1. Déprotection N-Boc du pseudonucléoside

La déprotection du composé **59** permet la génération d'un site nucléophile qui peut être très intéressant dans la mesure où il peut être le siège de nouvelles réactions de substitution.

Le pseudonucléoside obtenu est déprotégé avec une solution d'acide trifluoroacétique à 20% (v/v) dans le dichlorométhane anhydre à 0°C, pour conduire au pseudonucléoside non protégé (**schéma18**).



*Schéma 18. Réaction de déprotection sélective N-Boc dans un milieu acide*

L'analyse par chromatographie sur couche mince (ccm), montre que le composé déprotégé est plus polaire que son précurseur.

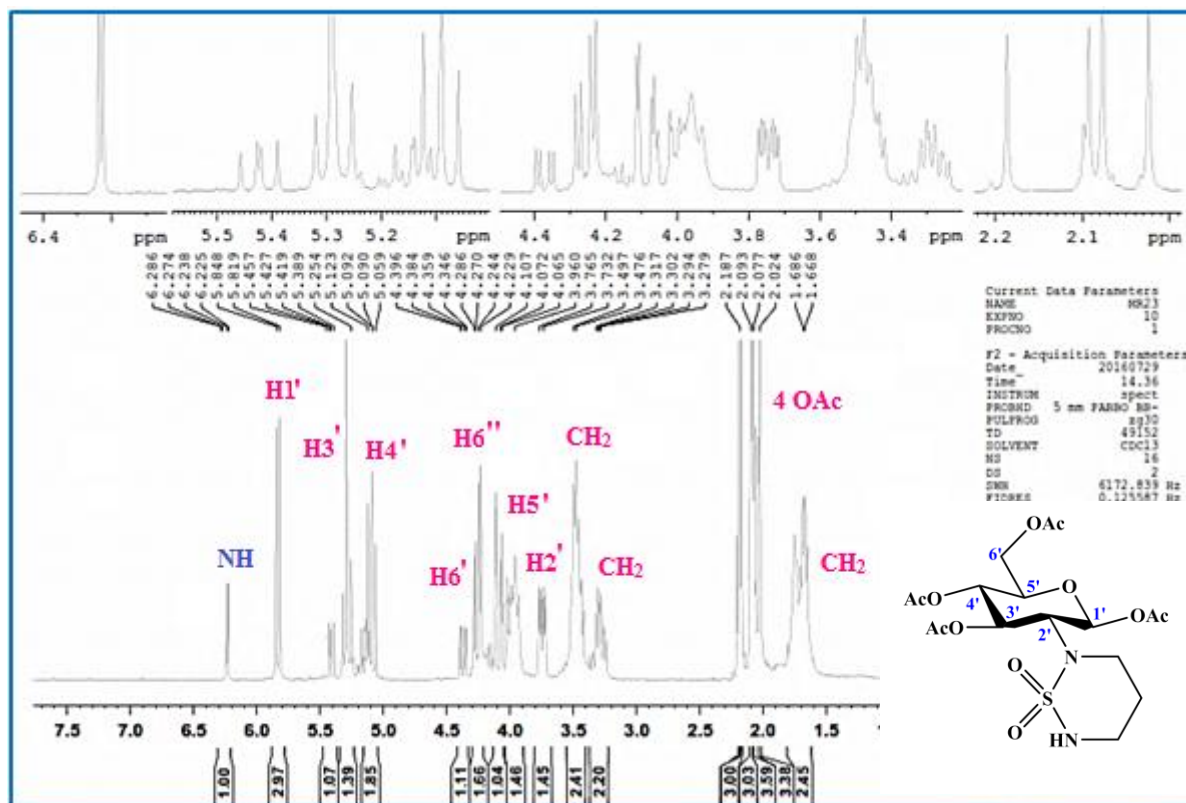
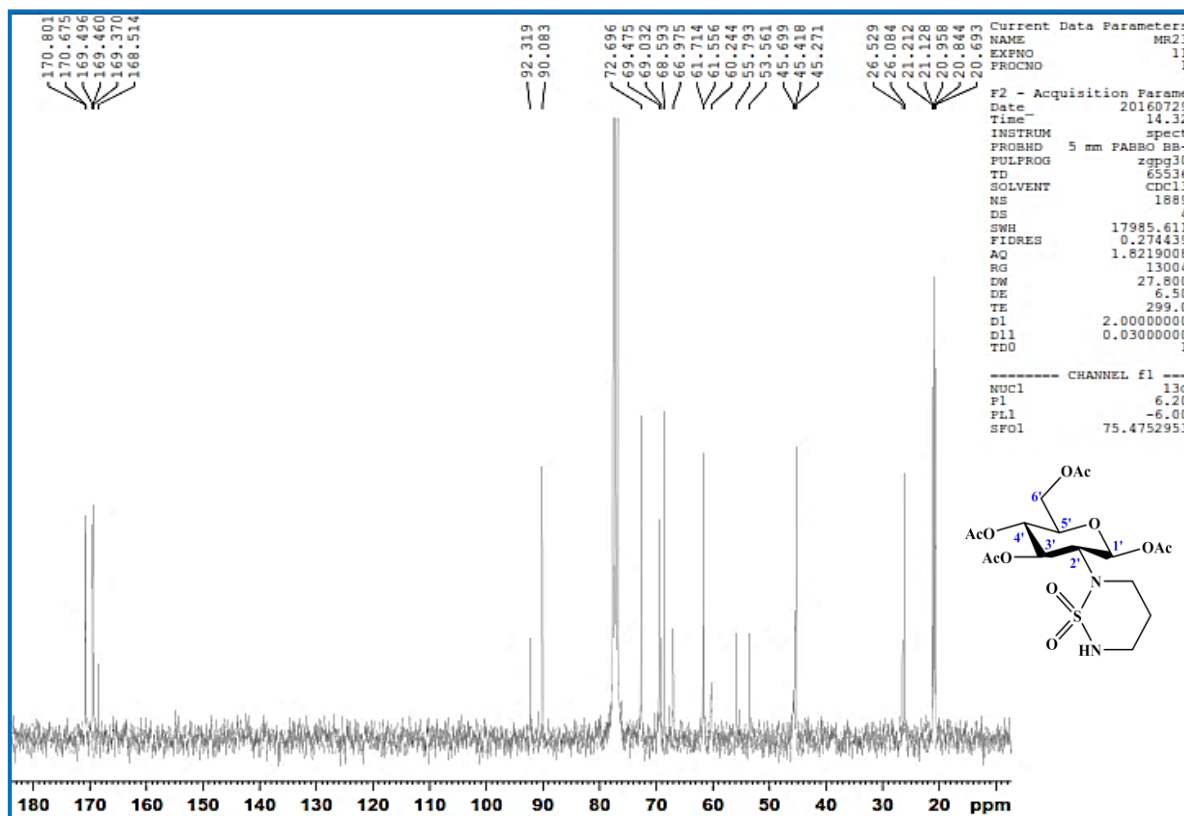
Cette réaction de déprotection est totale au bout de 3 heures d'agitation à 0°C.

Le composé **60** est recueilli quantitativement sous forme solide ou une huile cristallisable après élimination de l'excès de TFA, soit par plusieurs co-évaporations avec l'éther diéthylique, ou par chromatographie flash sur colonne de gel de silice.

Les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et IR) ont été mis à contribution pour déterminer la structure du produit obtenu.

En RMN <sup>1</sup>H, la déprotection est confirmée par la disparition du pic vers 1.5 ppm qui correspond aux neuf protons *tert*-butyliques. Le proton de NH résonne vers 6.23 ppm.

En RMN <sup>13</sup>C, la disparition des signaux des carbones *tert*-butyliques ainsi que le C=O carbamique confirment la disparition du groupement Boc.

Figure 24. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **60**Figure 25. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **60**



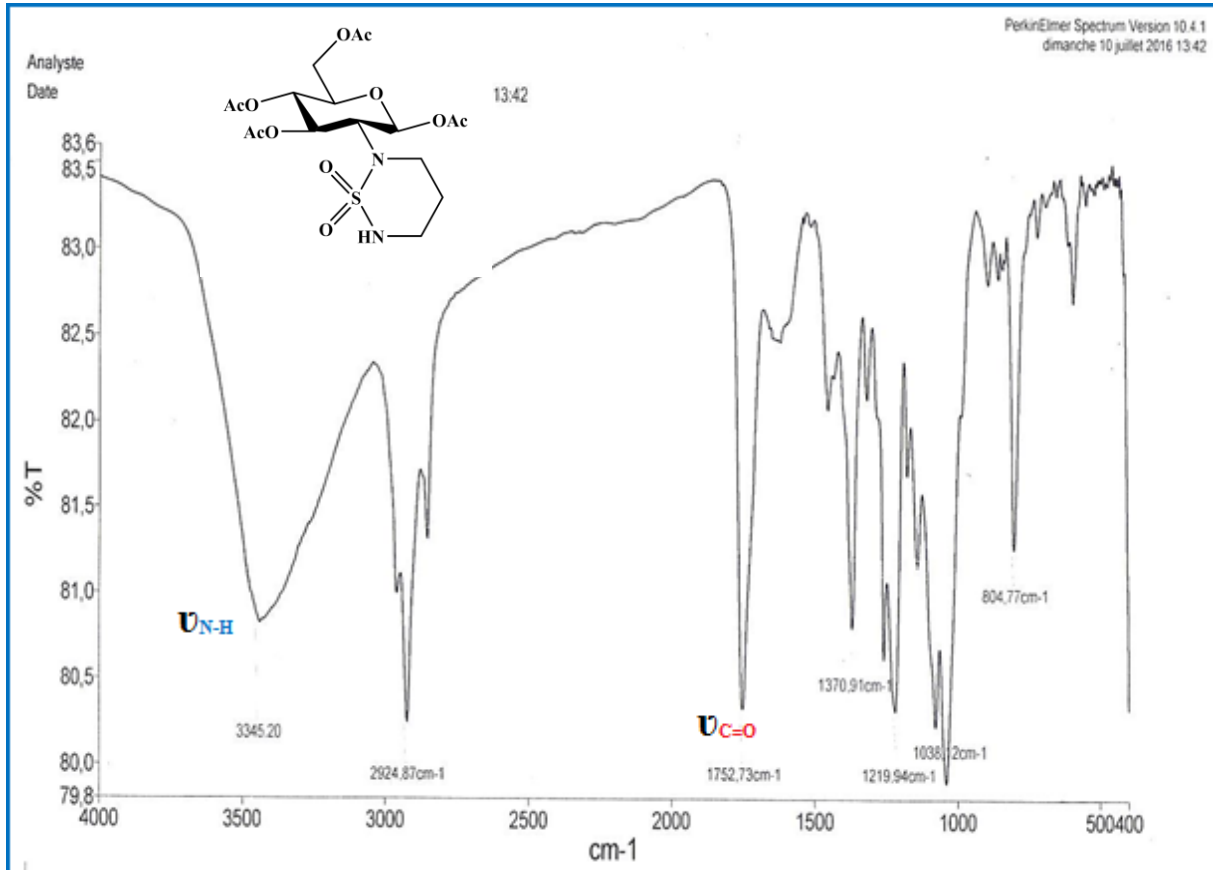


Figure 26. Spectre IR du composé 60

### 3. Préparation d'un nouveau sulfonamide glycosylé contenant le motif oxazolidin-2-one

La chimie hétérocyclique est un domaine très important en synthèse organique. Plusieurs types d'hétérocycles ont reçu une attention considérable en raison de leurs activités biologiques diverses.

Dans la continuité des recherches décrites précédemment, et dans le but de préparer des composés modèles (médicaments, biomolécules), il nous a semblé intéressant de synthétiser de nouveau sulfonamide glycosylé contenant le motif oxazolidin-2-one.

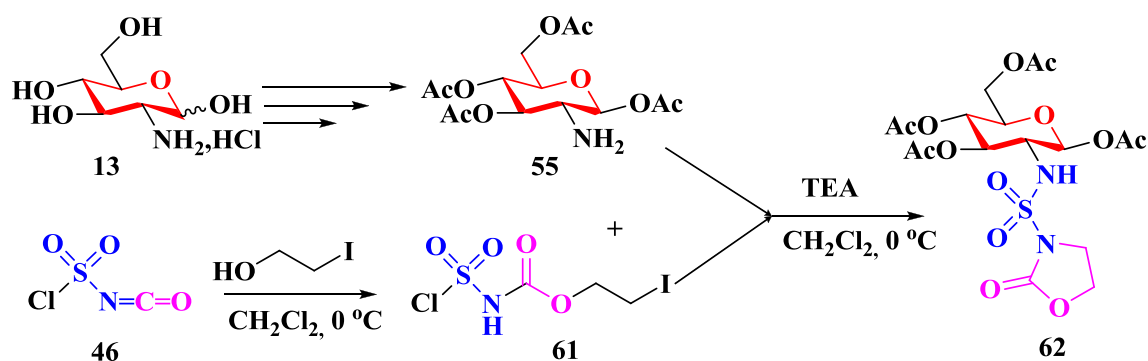


Schéma 19. Synthèse de sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one

#### 3.1. Carbamoylation

Cette étape consiste en l'addition de l'alcool 2-iodoéthanol sur l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le dichlorométhane anhydre à basse température, pour former le carbamate de chlorosulfonyle **61**.

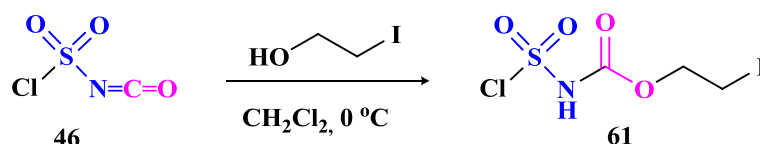


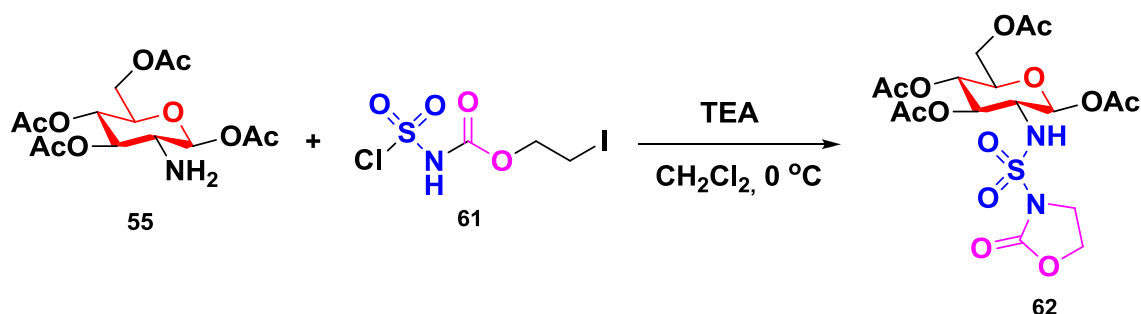
Schéma 20. Préparation de carbamate de chlorosulfonyle

### 3.2. Sulfamoylation

La sulfamoylation se traduit par l'addition de la glucosamine amine sur le carbamate de chlorosulfonyle en présence de triéthylamine à 0°C, pour former le carboxylsulfamide correspondant. Le groupement carbonyle et sulfonyle augmentent la nucléophilie de l'azote, ce qui permet une cyclisation intramoléculaire en milieu basique.

Le composé **62** est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement global de 61%.

Le rendement élevé observé lors de la réaction de cyclisation, s'explique par l'acidité prononcée de l'hydrogène porté par l'azote adjacent au groupement sulfonyle et carbonyle, fortement électroattracteurs.



*Schéma 21. Préparation de sulfamide glycosylé contenant le motif oxazolidin-2-one*

### 3.2. Caractérisation structurale

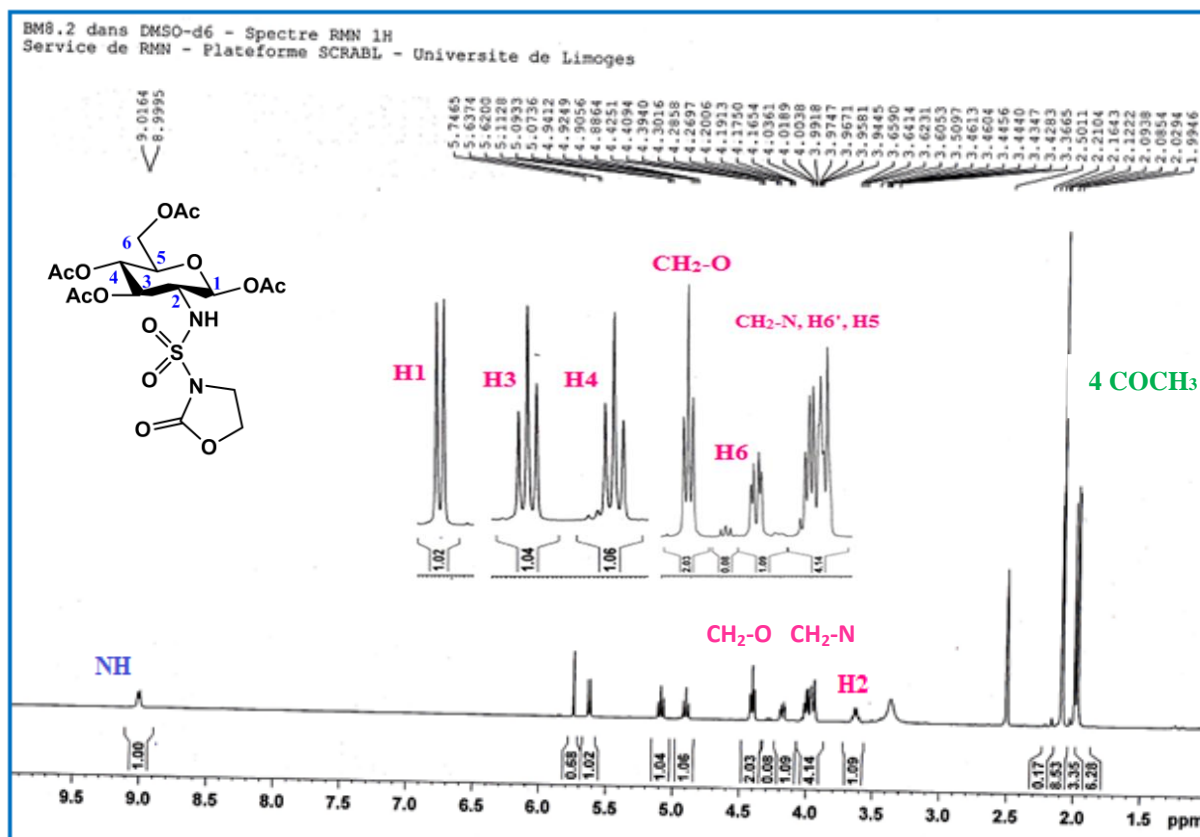
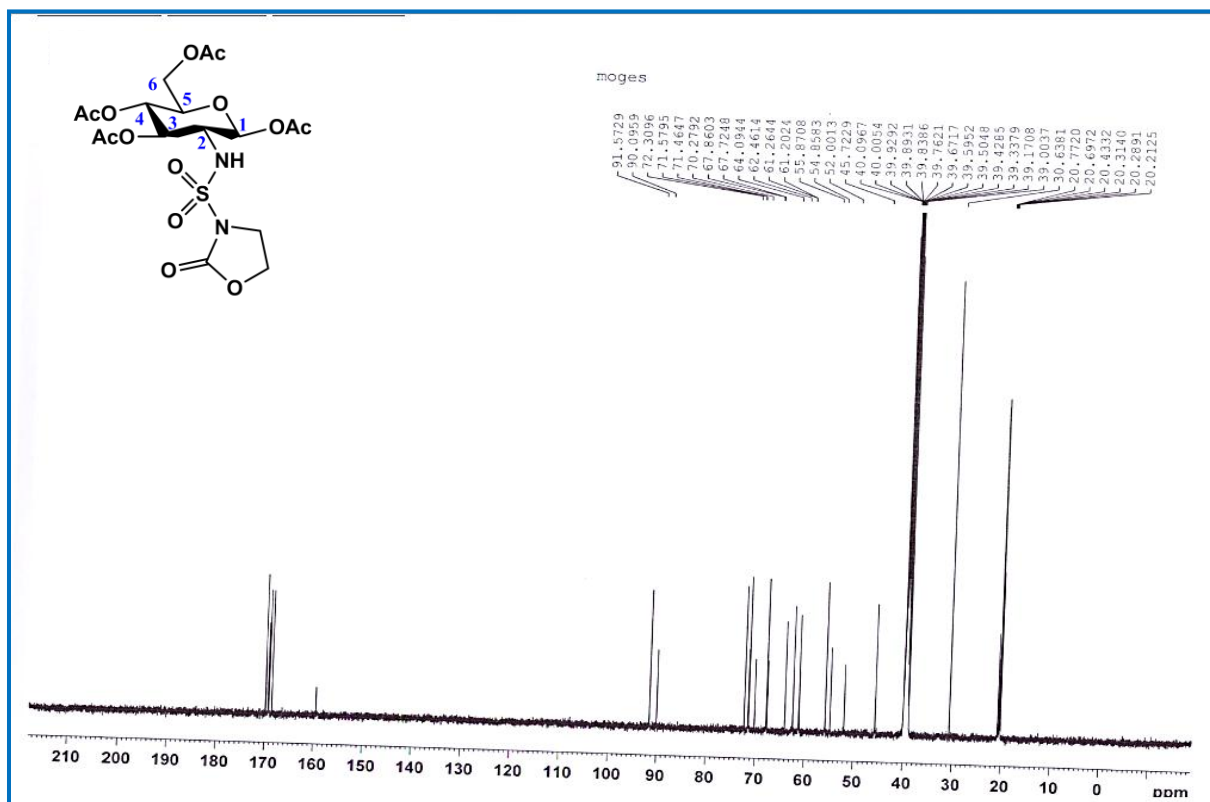
L'étude structurale du produit synthétisé a été établie sur la base des données spectroscopiques usuelles; infrarouge, résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et spectrométrie de masse.

En RMN  $^1\text{H}$ , le composé **62** est caractérisé par l'apparition d'un doublet vers 9.0 ppm qui correspond au proton de l'azote lié au sucre, et un triplet caractéristique des deux protons du groupe O-CH<sub>2</sub> 4.4 ppm, avec une constante de couplage  $J = 7.7$  Hz.

En RMN  $^{13}\text{C}$ , le spectre montre la présence d'un signal caractéristique du groupement C=O carbamique qui résonne vers 159.52 ppm

En IR, la structure est confirmée par les bandes d'absorption suivantes: deux bandes vers 1756.85 et 1690.96  $\text{cm}^{-1}$  qui caractérisent les groupements C=O, une bande large à 3259.89  $\text{cm}^{-1}$  du groupement NH et deux bandes intenses vers 1371.45 et 1158.46  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent au groupement SO<sub>2</sub>.

En spectrométrie de masse l'apparition d'un pic moléculaire attribué à l'ion  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 514.13$  confirme le structure attendue.

Figure 27. Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé 62Figure 28. Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé 62

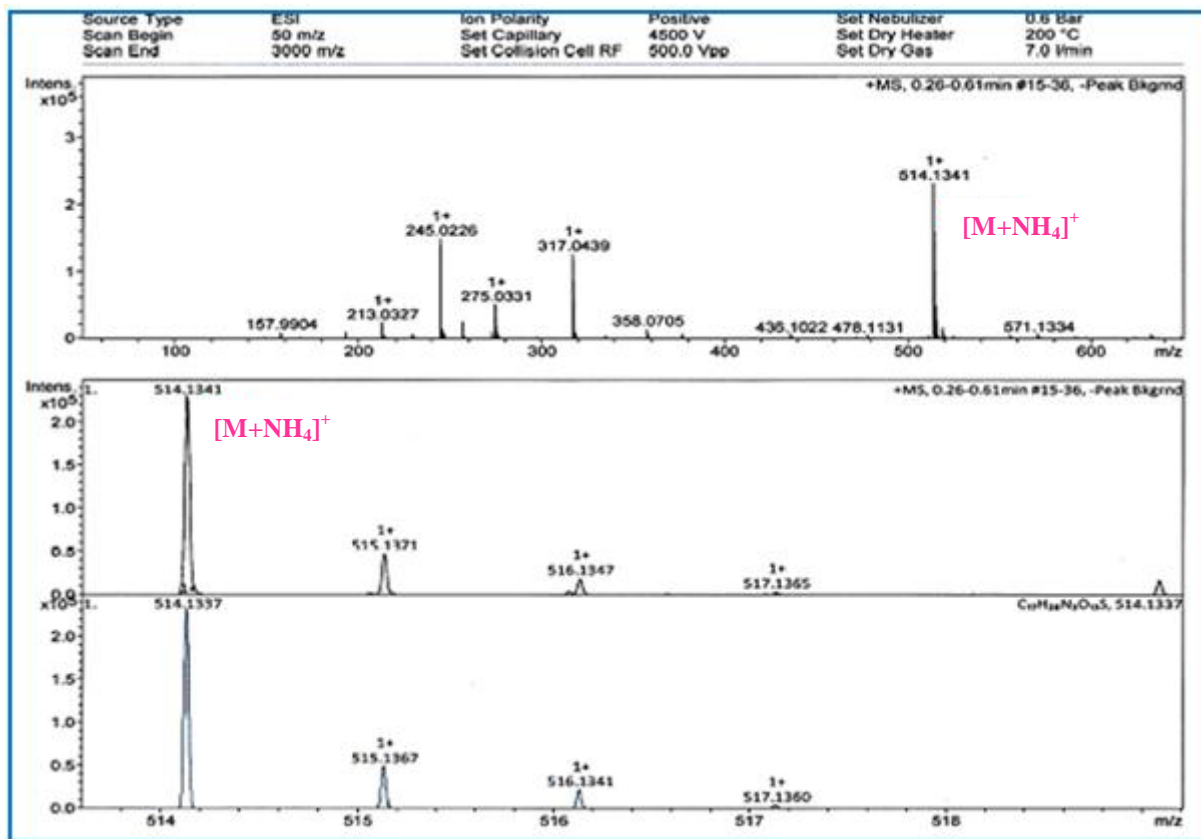


Figure 29. Spectre de masse du composé 62

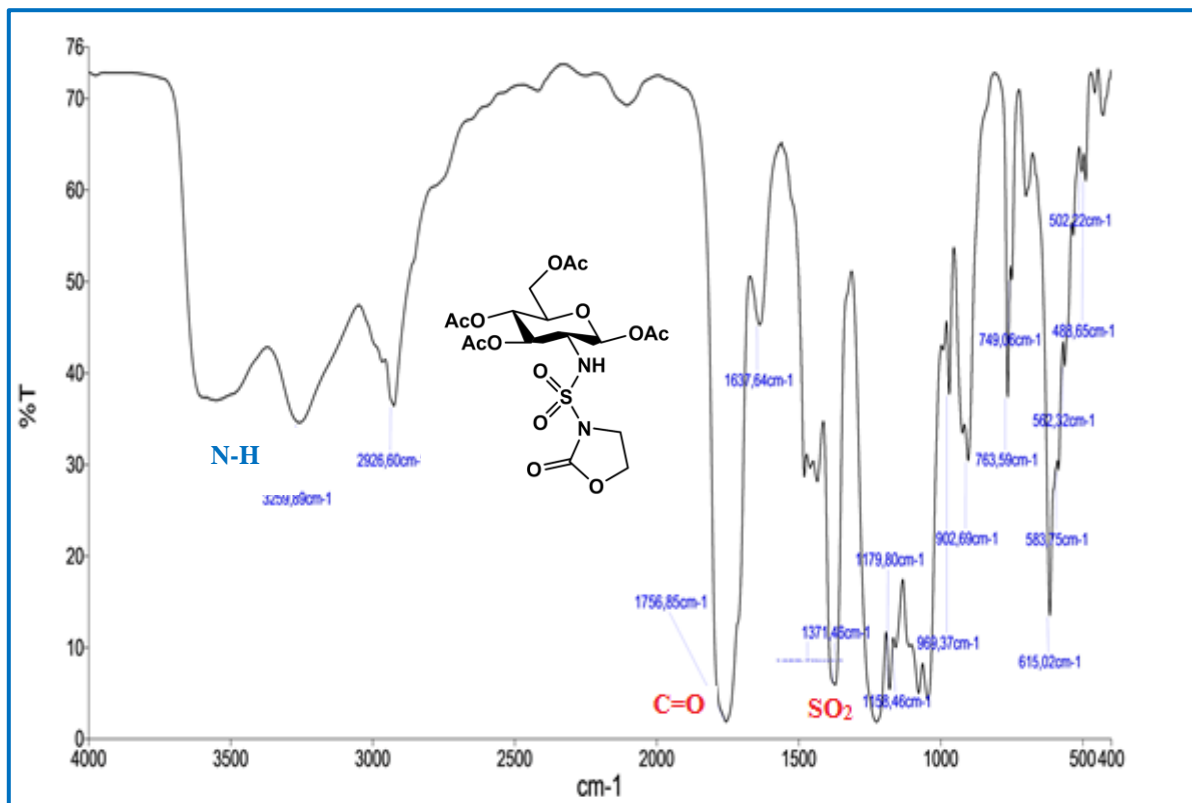


Figure 30. Spectre IR du composé 62

## 4. Conclusion

Le caractère bifonctionnel et la forte réactivité de l'ICS font de lui un précurseur intéressant pour l'élaboration des structures contenant le motif sulfonyle. L'ICS présente également une différence de réactivité suffisante entre les sites chlorosulfonyle et isocyanate pour permettre la formation d'un carbamate de chlorosulfonyle.

Au cours du présent chapitre, nous avons synthétisé de nouveaux pseudonucléosides à motif cyclosulfamides comme aglycone à partir de la glucosamine tétra-*O*-acétylé. Cette dernière est préparée après une protection sélective de la fonction amine du chlorhydrate de la glucosamine avec le groupement Boc, des fonctions alcools avec le groupement acétyle, et ensuite une déprotection du groupement Boc. L'ICS était le réactif de base permettant la constitution de ces hétérocycles soufrés.

Les nouvelles structures de pseudonucléosides sont obtenues avec de moyens rendements.

Nous avons réussi ensuite à synthétiser un nouveau sulfonamide glycosylé contenant le motif oxazolidin-2-one en trois étapes simples, carbamoylation et sulfamoylation à partir d'un halogénoalcool et la glucosamine, suivie par une réaction de cyclisation intramoléculaire dans des conditions douces avec un bon rendement.

# *CHAPITRE 3*

## *Partie Expérimentale*

## 1. Conditions générales

### Réactifs

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

### Mesures physiques

**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  $\text{cm}^{-1}$ .

**Spectrométrie RMN** : Les spectres RMN ont été réalisés sur un appareil Brüker DPX-400 avec une fréquence de 400 et 500 MHz pour le proton ( $^1\text{H}$ ) et de 100 MHz pour le carbone ( $^{13}\text{C}$ ) au service commun de RMN de l'université de Limoges et à l'université de Nantes ou sur Brüker (250 MHz  $^1\text{H}$ ) à l'unité de recherche de l'université de Constantine 1.

Les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplages  $J$  sont données en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées sont : s (singulet), d (doublet), dd (doublet dédoublé), ddd (deux doublet dédoublé), t (triplet), q (quadruplet), qt (quintuplet) et m (multiplet).

**Spectrométrie de masse** : Les spectres de masse haute résolution par électrospray (IES) ont été réalisés sur un appareil Q-TOF maXis (Brüker) couplé à une chaîne Ultimate 3000 RSLC (Dionex) à l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans.

### Chromatographie

#### Chromatographie sur couche mince CCM

L'évolution des réactions ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par ccm (silice déposée sur plaque d'aluminium Alufolien, gel de silice 60 F-254 Merck (Art. 5554). La révélation est assurée par chauffage pour caractériser les sucres.

#### Chromatographie sur colonne de silice

Les différentes séparations ont été réalisées avec du gel de silice 60H (Art. 9285).

### Température de fusion

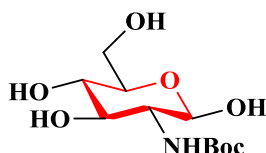
Les températures de fusion ( $T_f$ ) non corrigés ont été déterminées en capillaire sur un appareil électrothermal.



## 2. Mode opératoire générale de la synthèse de 1, 3, 4,6-tétra-*O*-acétyl-2-amino-2-désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose

### 2.1. Protection sélective *N*-Boc de la fonction amine de la glucosamine

#### *N*-tert-butoxycarbonyl-2-amino-2-désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (53)



Formule Chimique :  $C_{11}H_{21}NO_7$

Masse Molaire = 279,13 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire

Dans un bicol de 50 ml, on introduit 1 éq de la D-(+) glucosamine sous sa forme chlorhydrate **13**, auquel on ajoute un mélange (eau: acétone) (9.5 : 0.5) et 2.2 éq de carbonate de potassium  $K_2CO_3$ . Le bicol est placé sous agitation magnétique à température ambiante, puis on ajoute 1,1 éq de  $Boc_2(O)$ , on suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire. La réaction est arrêtée après 2 heures, le mélange est dissout dans 10 ml d'éthanol et le carbamate correspondant est précipité puis recueilli après une simple filtration.

Un beau produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un bon rendement.

Aspect : poudre blanche

$T_f = 191-195\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.68$  ( $CH_3Cl/EtOH$ : 5/5)

Rdt = 62 %

- **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>)**

$\delta$  1.38 (s, 9H, 3 $CH_3$ ), 3.01 (dd, 1H,  $J$  4.9 Hz  $J$  4.6 Hz, **H**<sub>2</sub>), 3.09 (t, 1H,  $J$  9.2 Hz, **H**<sub>5</sub>), 3.44 (m, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 3.65 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.35 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.94 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 6.18 (d, 1H,  $J$  8.1 Hz, **H**<sub>1</sub>) ppm.

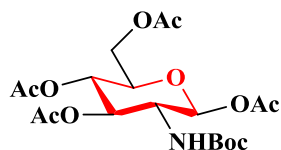
- **IR (KBr)  $\nu/cm^{-1}$**

3360.52 (**OH**), 3310.15 (**NH**), 1690.48 (**C=O**<sub>Boc</sub>).

- **SM (ESI+): (m/z) = 280.13 [M+H]<sup>+</sup>.**

## 2.2. Protection sélective des fonctions hydroxyles de *N*-Boc glucosamine

### *N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-amino-1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (54)



Formule Chimique :  $C_{19}H_{29}NO_{11}$

Masse Molaire =  $447,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Mode opératoire

Dans un tricol de 100 mL, 1 équivalent de la D-glucosamine protégée sur sa fonction amine est solubilisé dans 8 équivalents d'anhydride acétique, le mélange est chauffé pendant 10 minutes à 40 °C. Le mélange est refroidi à 0 °C, un équivalent de la pyridine est ajouté goutte à goutte.

Après 3 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est concentré. Le brut réactionnel est co-évaporé plusieurs fois avec l'éther diéthylique afin d'éliminer l'excès d'anhydride acétique, il est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 98/2)

Aspect : poudre blanche

$T_f = 186 \text{ °C}$

$R_f = 0.62$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 9/1)

Rdt = 56 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  1.35 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (q, 1H,  $J_{2,1} J_{2,3}$  9.5 Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.87 (ddd, 1H,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz,  $J_{5,6}$  4.1 Hz,  $J_{5,4}$  9.9 Hz,  $\text{H}_5$ ), 3.97 (dd, 1H,  $J_{6',5}$  2.1 Hz,  $J_{6',6}$  12.5 Hz,  $\text{H}_{6'}$ ), 4.17 (dd, 1H,  $J_{6,5}$  4.6 Hz,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.86 (t, 1H,  $J_{4,3} J_{4,5}$  9.7 Hz,  $\text{H}_4$ ), 5.14 (t, 1H,  $J_{3,4} J_{3,2}$  9.8 Hz,  $\text{H}_3$ ), 5.66 (d, 1H,  $J_{1,2}$  8.7 Hz,  $\text{H}_1$ ), 6.97 (d, 1H,  $J$  9.5 Hz, NH) ppm.

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  20.30, 20.33, 20.43, 20.46, 27.94, 53.64, 61.45, 68.07, 71.49, 72.48, 78.30, 91.97, 155.09, 168.74, 169.19, 169.40, 169.95 ppm.

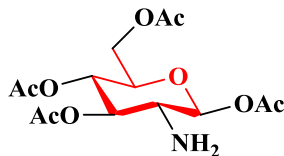
- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**

3383.12 (NH), 1753.79 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$ ), 1697.96 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$ ).

- **SM (ESI+):** (m/z) = 469.99 [M+Na]<sup>+</sup> à 100 %.

### 2.3. Déprotection de *N*-Boc-β-D-glucosamine tétra-*O*-acétyle

#### 2-amino-1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranose (55)



Formule Chimique : C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>9</sub>

Masse Molaire = 347,12 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire

Dans un ballon de 50 mL, on dissout un équivalent de *N*-*tert*-butoxycarbonyl-β-D-glucosamine tétra-*O*-acétyle dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, auquel on additionne à 0 °C goutte à goutte 10 éq de l'acide trifluoroacétique dissout dans le même solvant (v/v), après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange est co-éaporé avec l'éther diéthylique pour éliminer l'excès de TFA, le produit brut est purifié sur colonne de gel de silice élué au dichlorométhane.

Aspect : huile jaune

R<sub>f</sub> = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 48%

- **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

δ 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.02-4.17 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6</sub>), 5.10-5.30 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 5.82 (d, 1H, J 9.5 Hz, H<sub>1</sub>) ppm.

- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>**

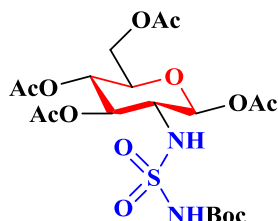
3383.12 (NH), 1749.50 (C=O<sub>ester</sub>).

- **SM (ESI+):** (m/z) = 370 [M+Na]<sup>+</sup> à 100 %.

### 3. Synthèse de nouveaux pseudonucléosides dérivés de la glucosamine

#### 3.1. Préparation de carboxysulfonamide

*N*-(*tert*-butoxycarbonylaminosulfonyl)-2-amino-1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranose (57)



Formule Chimique : C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>S

Masse Molaire = 526,15 g.mol<sup>-1</sup>

#### Mode opératoire

Dans un bicol de 25 mL, on introduit 1 équivalent d'isocyanate de chlorosulfonyle (**ICS**) dans du dichlorométhane anhydre à 0 °C, une quantité équimolaire de *tert*butanol (**t-BuOH**) dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium sous argon. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi- heure à la même température.

La solution de carbamate de chlorosulfonyle issu de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte à un équivalent de β-D-glucosamine tétra-*O*-acétyle dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre qui est placé dans un bicol plongé dans un bain de glace, en présence de 1.1 éq de triéthylamine dans le même solvant. La réaction est suivie par CCM, qui montre l'apparition d'un produit moins polaire révélé par chauffage. La réaction est complète au bout de 2 heures à température ambiante.

#### Traitement

Le mélange réactionnel est diluée dans le dichlorométhane, lavée avec une solution de HCl 0,1 N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre.

Après évaporation du solvant sous vide, le carboxysulfonamide est obtenu sous forme de poudre blanche avec un excellent rendement après recristallisation dans l'éther diéthylique.

Aspect : poudre blanche

T<sub>f</sub> = 210-211 °C

$R_f = 0.53$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 89 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  1.41 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (q, 1H,  $J_{2,1} J_{2,3} 9.4$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.88 (ddd, 1H,  $J_{5,6} 2.2$  Hz,  $J_{5,6} 4.2$  Hz,  $J_{5,5} 10.0$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 3.96 (dd, 1H,  $J_{6,5} 1.8$  Hz,  $J_{6,6} 12.0$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J_{6,5} 4.4$  Hz,  $J_{6,6} 12.6$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.85 (t, 1H,  $J_{4,3} J_{4,5} 9.8$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 5.14 (t, 1H,  $J_{3,2} J_{3,4} 9.8$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 5.64 (d, 1H,  $J_{1,2} 8.6$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 7.91 (d, 1H,  $J 9.2$  Hz,  $\text{NH}$ ), 10.95 (s, 1H,  $\text{NH}$ ) ppm.

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  20.41, 20.42, 20.45, 20.52, 27.94, 54.64, 62.55, 69.10, 70.45, 72.79, 78.56, 92.02, 156.29, 168.92, 169.89, 169.91, 169.97 ppm.

- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**

3278.90 ( $\text{NH}$ ), 3250.63 ( $\text{NH}$ ), 1743.72 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$ ), 1735.40 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$ ), 1373.07 et 1162.40 ( $\text{SO}_2$ )

## 3.2. Cyclisation

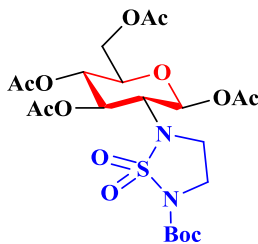
### Mode opératoire générale

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 1 éq de carboxylsulfonamide dans 10 mL d'acétone, le ballon est placé dans un bain d'huile, et sous agitation magnétique trois équivalents du carbonate de potassium  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhydre et 1 éq du 1,2 dibromoéthane ou le 1,3 dibromopropane lui sont additionnés. La réaction est ensuite portée à reflux à une température de 60 °C pendant 24 heures. L'analyse par CCM montre l'apparition d'un produit moins polaire révélé au chauffage.

Le ballon est retiré du bain, puis refroidi, le brute réactionnel est dilué avec 20 mL de dichlorométhane, filtré et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis concentrée sous vide.

Le résidu obtenu est récupéré après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane.

*N*-(*tert*-butoxycarbonyl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxyde)yl-1',3',4',6'-tétra-*O*-acétyl-2'-  
désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (58)



Formule Chimique : C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>S

Masse Molaire = 552,16 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

T<sub>f</sub> = 214-216 °C

R<sub>f</sub> = 0.6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 59 %

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.50 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (dd, 1H, *J*<sub>2',1'</sub> 8.0 Hz, H<sub>2'</sub>), 4.05 (d, 1H, *J* 8.0 Hz, H<sub>5'</sub>), 4.25 (dd, 1H, *J* 4.6, *J*<sub>6',6''</sub> 10.8 Hz, H<sub>6''</sub>), 4.30 (dd, 1H, *J* 3.8, *J*<sub>6',6''</sub> 11.8 Hz, H<sub>6'</sub>), 5.24 (t, 1H, *J*<sub>4',3'</sub> 9.6 Hz, H<sub>4'</sub>), 5.69 (d, 1H, *J*<sub>3',4'</sub> 9.2 Hz, H<sub>3'</sub>), 6.25 (d, 1H, *J*<sub>1',2'</sub> 7.6 Hz, H<sub>1'</sub>) ppm.

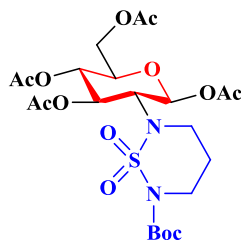
- RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  20.69, 20.81, 20.89, 28.14, 45.10, 55.49, 61.52, 67.70, 69.71, 70.30, 84.59, 90.18, 150.25, 168.72, 169.49, 170.83, 171.42 ppm.

- IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>

1750.20 (C=O<sub>ester</sub>), 1697.64 (C=O<sub>Boc</sub>), 1352.14 et 1164.20 (SO<sub>2</sub>).

*N*-(*tert*-butoxycarbonyl-1,2,6-thiadiazolidine-1,1-dioxyde)yl-1',3',4',6'-tétra-*O*-acétyl-2'-  
désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (59)



Formule Chimique : C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>S

Masse Molaire = 566,18 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect: poudre blanche

$T_f = 220-223\text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.76$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 9/1$ )

Rdt = 82 %

- **RMN  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  1.43 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (qt, 2H,  $J$  6.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (t, 4H,  $J$  6.4 Hz, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.92 (dd, 1H,  $J$  1.6 Hz,  $J_{2,1}$  8.9 Hz,  $\text{H}_{2'}$ ), 3.99 (d, 1H,  $J_{6,5}$  10.6 Hz,  $\text{H}_{5'}$ ), 4.10 (t, 1H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{H}_{6''}$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J$  4.8 Hz,  $J_{5',6'}$  10.8 Hz,  $\text{H}_{6'}$ ), 4.92 (t, 1H,  $J_{4',3'}$  9.4 Hz,  $\text{H}_{4'}$ ), 5.48 (t, 1H,  $J_{3',4'}$  9.2 Hz,  $\text{H}_{3'}$ ), 6.05 (d, 1H,  $J_{1',2'}$  8.7 Hz,  $\text{H}_{1'}$ ) ppm.

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  20.30, 20.32, 20.42, 20.59, 27.47, 32.40, 47.29, 54.85, 58.39, 61.43, 61.77, 68.46, 70.98, 83.11, 89.03, 150.15, 169.37, 169.46, 169.94, 170.67 ppm.

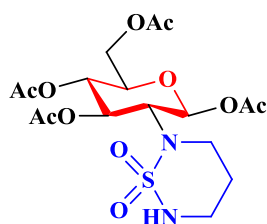
- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**

1749.48 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$ ), 1710.90 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$ ), 1368.96 et 1168.46 ( $\text{SO}_2$ )

- **SM (ESI+):** ( $m/z$ ) = 584.21 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ ; ( $m/z$ ) = 589.16 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

### 3.3. Déprotection *N*-Boc du pseudonucléoside

#### *N*-(1,2,6-thiadiazolidine-1,1-dioxyde)yl-1',3',4',6'-tétra-*O*-acétyl-2'-désoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (60)



Formule chimique :  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$

Masse Molaire =  $466,13\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### Mode opératoire

Dans un bicol de 100 mL équipé d'un agitateur magnétique à  $0^\circ\text{C}$ , est placé 1éq du composé **59** dissous dans le dichlorométhane anhydre. Une solution de 20 % d'acide trifluoroacétique TFA (10 éq) dans le même solvant est additionnée rapidement à l'aide d'une ampoule à brome. Le milieu réactionnel est porté à température ambiante jusqu'à la

disparition totale du composé de départ et l'apparition d'un produit plus polaire. L'excès de TFA est éliminé par co-évaporation avec l'éther diéthylique. La purification de produit a été faite par chromatographie flash sur colonne de gel de la silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1).

Aspect: poudre blanche

T<sub>f</sub> = 212-214 °C

R<sub>f</sub> = 0.64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1)

Rdt = 53 %

- **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

δ 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.05 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.24 (dd, 1H, J 4.6 Hz, J<sub>6',6''</sub> 13.2 Hz, H<sub>6'</sub>), 4.35 (dd, 1H, J 3.8 Hz, J<sub>6',6''</sub> 12.8 Hz, H<sub>6''</sub>), 5.09 (t, 1H, J 10.8 Hz, H<sub>4'</sub>), 5.25 (t, 1H, J 9.6 Hz, H<sub>3'</sub>), 5.81 (d, 1H, J 11.6 Hz, H<sub>1'</sub>), 6.23 (d, 1H, J 5.2 Hz, NH) ppm.

- **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

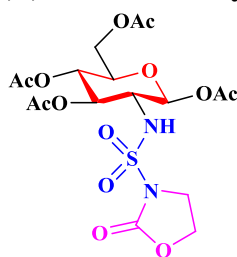
δ 20.69, 20.84, 21.12, 21.21, 26.08, 45.41, 53.56, 55.79, 61.55, 68.59, 69.03, 69.74, 72.69, 90.08, 168.51, 169.37, 169.46, 169.49 ppm.

- **IR (KBr) v/cm<sup>-1</sup>**

3345.20 (NH), 1752.73 (C=O<sub>ester</sub>), 1370.91 et 1196.19 (SO<sub>2</sub>)

## 4. Synthèse d'un sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one

### (Oxazolidin-2-one-sulfonamido)-1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-désoxy-β-D-glucopyranose (62)



Formule Chimique : C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>S

Masse Molaire = 496.10 g.mol<sup>-1</sup>

### Mode opératoire

#### 4.1. Carbamoylation

Dans un bicol de 25 ml, on introduit une solution d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, un équivalent de 2-iodoéthanol dans le même solvant est



ajouté à l'aide d'une ampoule à brome, le milieu réactionnel est placé à 0°C sous atmosphère d'argon pendant une demi-heure.

## 4.2. Sulfamoylation

La solution de carbamate de chlorosulfonyle issu de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte à 1 équivalent de  $\beta$ -D-glucosamine tétra-*O*-acétyle dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre qui est placé dans un bicol placé dans un bain de glace en présence de 3 équivalents de triéthylamine dans le même solvant. On suit l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince en utilisant l'éluant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 9/1), qui montre l'apparition d'un nouveau produit révélé au chauffage. La réaction est arrêtée après 3 h d'agitation à température ambiante, La solution est diluée dans le dichlorométhane, lavée par une solution de HCl 0,1N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre.

Après évaporation du solvant sous vide, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (avec un gradient d'éluant de dichlorométhane et d'éthanol). On récupère le composé désiré sous forme d'une huile avec de bon rendement.

Aspect : huile jaune

$R_f = 0.50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 9/1)

Rdt = 61%

- **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.62 (q, 1H,  $J_{2,1}$  8.8 Hz,  $J_{2,3}$  9.1 Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.93-4.01 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J$  4.6,  $J$  12.8 Hz,  $\text{H}_6$ ), 4.40 (t, 2H,  $J$  7.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 4.90 (t, 1H,  $J_{4,3}$  9.7 Hz,  $\text{H}_4$ ), 5.10 (t, 1H,  $J_{3,4}$  9.7 Hz,  $\text{H}_3$ ), 5.63 (d, 1H,  $J_{1,2}$  8.7 Hz,  $\text{H}_1$ ), 9.00 (d, 1H,  $J$  8.4 Hz,  $\text{NH}$ ) ppm.

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ )**

$\delta$  20.21, 20.28, 20.43, 20.43, 30.63, 45.72, 52.00, 55.78, 61.20, 61.26, 64.09, 67.74, 70.27, 72.30, 90.09, 91.57, 159.52, 168.59, 169.17, 169.82, 169.93 ppm.

- **IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$**

3259.89 (NH), 1756.85 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$ ), 1637.64 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1371.40 et 1158.46 ( $\text{SO}_2$ ).

- **SM (ESI+) :** (m/z) = 514.13  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

## *Conclusion et perspectives*

Dans cette partie du mémoire, nous avons développé la synthèse d'une nouvelle famille de nucléosides modifiées. Ces molécules ont été synthétisées sur la base de l'analogie structurofonctionnelle des composés décrits dans la littérature.

Dans le premier chapitre, nous nous sommes intéressés sur des analogues nucléosidiques contenant des composés à intérêt pharmacologique, ainsi la réactivité de la glucosamine.

Par la suite, nous avons évoqué quelques méthodes de synthèses de cyclosulfamides et oxazolidin-2-one reportées dans la littérature, ainsi quelques propriétés thérapeutiques, et chimiques intéressantes.

Notre contribution consiste à synthétiser de nouveaux pseudonucléosides dérivés de glucosamine à motif cyclosulfamide comme aglycone. Les résultats obtenus sont intéressants, l'accès aux pseudonucléosides se fait en cinq étapes d'aménagement fonctionnel à partir de la glucosamine avec un rendement global moyen.

Parallèlement, et dans les mêmes conditions nous avons synthétisé un sulfonamide glycosylé contenant l'oxazolidin-2-one en trois étapes ; carbamoylation, sulfamoylation et cyclisation intramoléculaire à partir de la glucosamine convenablement protégée.

Les structures des composés synthétisés ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , SM et IR.

### En perspectives,

- La déprotection sélective d'un ou plusieurs groupements **Ac** de la glucosamine peut générer un site nucléophile susceptible aux attaques électrophile.
- Il serait intéressant d'introduire de nouvelles entités hétérocycliques (sulfamidate, oxazaphospholidinone, oxazaphosphorinane) pour accéder à des pseudonucléosides inédits
- Il serait intéressant de compléter ce travail par une évaluation biologique antivirale ou anticancéreuse.

*Publication*

## A Greener, Efficient and Catalyst-Free Ultrasonic-Assisted Protocol for the *N*-Fmoc Protection of Amines

*Rachida Mansouri, Zineb Aouf, Salah Lakrouf, Malika Berredjem and Nour-Eddine Aouf\**

*Laboratory of Applied Organic Chemistry (L.C.O.A.), Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Chemistry Department, Badji Mokhtar-Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria*

A simple, eco-sustainable method for the *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyl) (*N*-Fmoc) protection of various structurally amines under ultrasonic irradiation is reported. The corresponding *N*-Fmoc derivatives were obtained in good to excellent yields within short reaction time. The reaction proceeds without the formation of any side product. Mildness, efficiency and easier work are the main advantages of this new protocol.

**Keywords:** *N*-Fmoc, protection, amines, ultrasound irradiations, green chemistry

### Introduction

The development of greener and simple methods for protection of amines and amine derivatives is in great demand in multi-step organic synthesis. Protecting groups are used during organic synthesis to block temporarily certain functional groups and prevent undesired reaction. When the synthesis is complete and protection is no longer necessary, the protective group is removed to restore the functional group to its natural form.

Allyloxycarbonyl (Alloc), *tert*-butyloxycarbonyl (Boc), (trichloroethyl) carbamate (Troc), benzyloxycarbonyl (Cbz) and 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) are the most useful protecting groups for primary and secondary amines and especially for amino acids.<sup>1</sup> Among them, the Fmoc<sup>2</sup> group is used extensively, as it can be easily introduced by coupling an amine with an activated 9-fluorenylmethyl carbonate like Fmoc-chloride (Fmoc-Cl),<sup>3</sup> (9-fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimide (Fmoc-OSu),<sup>4</sup> or Fmoc benzotriazole-1-yl carbonate (Fmoc-OBt).<sup>5</sup> The main advantage of the Fmoc group is its stability towards acidic conditions, which allows the selective removal of other groups like Boc in presence of acids. The Fmoc group is, in general, rapidly removed by primary (i.e., cyclohexylamine, ethanolamine) and secondary (i.e., piperidine, piperazine) and slowly cleaved by tertiary amines.<sup>1</sup>

There are several protocols available for the protection of amino groups as *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyl) (*N*-Fmoc)

derivatives, which include polymers,<sup>6</sup> dimethoxytriazinyloxy moiety,<sup>7</sup> triazoles,<sup>8</sup> and water through photochemical acylation.<sup>9</sup> However, some of these procedures, although effective, have several drawback, such as the use of expensive catalysts, long reaction times, formation of the side-product and use of toxic organic solvents.

In the last three years, several eco-sustainable methodologies have been reported. In this context, Gawande and Branco<sup>10</sup> have used water as solvent for the Fmoc protection of amines and lately, Braga and co-workers<sup>11</sup> described a solvent-free Fmoc protection of amines under microwave conditions. More recently, Nardi *et al.*<sup>12</sup> described a new catalyst-free, water mediated method for the protection of amines and amino acids with di-*tert*-butyl dicarbonate, 9-fluorenylmethoxycarbonyl chloride, acetyl chloride and tosyl chloride. The protection is achieved in few minutes under microwave irradiation.

The development of greener and eco-sustainable methodologies for synthetic transformations is in great demand.<sup>13</sup> In this attention, sonochemistry has gained considerable importance in organic chemistry.<sup>14</sup> The implementation of ultrasonic irradiations in organic reactions provides a specific activation based on physical properties, such as acoustic cavitation. Sonochemistry offers a more versatile and facile pathway for a large variety of reaction in comparison to conventional methods.

Continuing our interest towards the development of green synthetic methods in chemistry of protecting groups,<sup>15</sup> we report the *N*-Fmoc protection of various structurally amines in the absence of any solvent and catalyst under ultrasonic irradiation.

\*e-mail: noureddine.aouf@univ-annaba.dz, noureddineaouf@yahoo.fr

## Results and Discussion

In our initial attempt, we initiated our study by evaluating the protection reaction of aniline **1** with Fmoc-Cl **2** in dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), as solvent, under ultrasonic irradiation. The reaction was completed in three minutes and the *N*-Fmoc product was obtained in 95% yield. We also achieved the reaction in the absence of solvent and got the same yield (Scheme 1). Thus, we concluded that the ultrasonic irradiations plays an essential role and the solvent did not affect the result of the reaction.

After exploiting the scope of various solvents, such as  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), acetonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), ethanol (EtOH), tetrahydrofuran (THF) and water ( $\text{H}_2\text{O}$ ) for the reaction, we found no significant difference with solvent free conditions.

Encouraged by these preliminary experimental results and to increase the scope of this reaction, a series of diverse structurally primary and secondary amines were treated with Fmoc-Cl to synthesize a wide range of Fmoc carbamates under ultrasound-assisted solvent-free conditions (Table 1, entries 1-17).

In all cases, the substrate underwent smooth conversion to the corresponding *N*-Fmoc amines in good to excellent yields. As it can be seen in Table 1, the nature of substituents on the aromatic rings did not affect the yield.

In order to exploit the chemoselectivity of this methodology, we also attempted the *N*-Fmoc protection of  $\beta$ -amino alcohols under the same reaction conditions (Table 2, entries 18-22). The corresponding *N*-Fmoc derivatives were obtained as the only product in excellent yields, without formation of the *O*-fluorenylmethoxycarbonyl (*O*-Fmoc) side product.

Due to their importance in peptide synthesis, protection of amino acids and their derivatives is of great interest, we decided to extend our study to a series of amino acid esters, *N*-Fmoc amino acid esters (Table 3, entries 23-27). As can be seen in Table 3, the isolated yields of products were in the range of 85-92% after 2 min of reaction.

The structure of all *N*-Fmoc carbamates were unambiguously confirmed by usual spectrometric methods, i.e., proton ( $^1\text{H}$ ) and carbon 13 ( $^{13}\text{C}$ ) nuclear magnetic

resonance (NMR), mass spectrometry (MS) and infrared spectroscopy (IR) and comparison with known compounds. The different  $^1\text{H}$  NMR spectra showed two characteristic signals between 4 and 5 ppm; a doublet corresponding to the methylene protons ( $\text{OCH}_2$ ) and a triplet corresponding to the methine (CH) group. In the IR spectra, the compounds exhibit characteristic absorption at  $1678\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$  (CO carbamate).

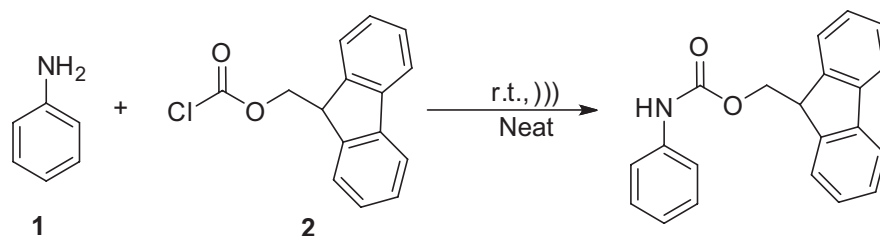
## Conclusions

In conclusion, we have developed a new, efficient, simple and catalyst-free chemoselective *N*-Fmoc protection of various amines, using ultrasound irradiation. The protocol is an offering potential and should find many applications in organic synthesis, especially peptides chemistry. The methodology has also several other advantages such as: excellent isolated yields, simple experimental procedure, solvent-less conditions and the absence of any competitive or side reactions. Further work is in progress to explore this process for use in other protecting groups.

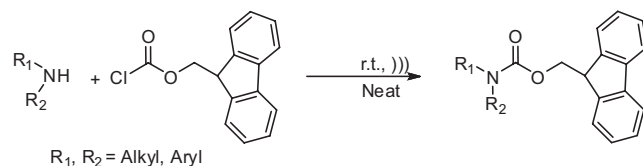
## Experimental

All commercial chemicals were used without further purification. Sonication was performed in a FUNGILAB ultrasonic bath (Spain) 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  $\text{F}_{254}$  percolated aluminum plates (Germany). Melting points were measured in open capillary tubes on an electro-thermal apparatus.  $^1\text{H}$  spectra were recorded on a 400 MHz Bruker spectrometer (USA). Chemical shifts are reported in  $\delta$  units (ppm) with tetramethylsilane (TMS) as a reference. All coupling constants ( $J$ ) are reported on Hz. Multiplicity is indicated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet).

$^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a 100 MHz Bruker spectrometer (USA). Chemical shifts are reported on  $\delta$  units (ppm) with chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) as a reference. Infrared spectra were recorded on a PerkinElmer FT-600 spectrometer (USA). Mass spectra were recorded on a



**Scheme 1.** *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl) protection of aniline.

**Table 1.** *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl) derivatives of primary and secondary amines under ultrasound irradiation

entry	Substrate	Product	Yield / %	time / min	m.p. <sup>a</sup> / °C
1			95	5	191 191-192 <sup>11</sup>
2			93	4	189
3			91	5	184 192-193 <sup>11</sup>
4			94	5	192-193 195-197 <sup>11</sup>
5			90	4	162 163-165 <sup>10</sup>
6			91	4	176 172-174 <sup>10</sup>
7			92	3	191
8			92	3	192
9			88	3	175-179
10			85	3	137
11			83	2	103-105
12			84	2	102
13			77	5	121
14			72	5	112 113-115 <sup>11</sup>
15			75	5	Oil
16			87	5	120 119-120 <sup>11</sup>
17			79	5	117

<sup>a</sup>Melting point.

**Table 2.** *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl) of  $\beta$ -amino alcohols under ultrasound irradiation

entry	Substrate	Product	Yield / %	time / min	m.p. <sup>a</sup> / °C
18			87	2	146
19			85	2	138
20			86	2	120-123
21			87	2	117-119
22			89	2	112

<sup>a</sup>Melting point.**Table 3.** *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl) of  $\alpha$ -amino acid esters under ultrasound irradiation.

entry	Substrate	Product	Yield / %	time / min	m.p. <sup>a</sup> / °C
23			90	2	108
24			85	2	98-90
25			91	2	87
26			88	2	85-87
27			92	2	107

<sup>a</sup>Melting point.

Shimadzu QP 1100 Ex mass spectrometer (USA) operating at an ionization potential of 70 eV.

General procedure of *N*-Fmoc protection on amines derivatives promoted by ultrasound irradiations

Amine (1 mmol) and Fmoc-Cl (1.1 mmol) were

placed in a glass tube under neat conditions and were sonicated for a suitable time (as indicated in Tables 1, 2 and 3). All reactions were performed in a water bath at room temperature. After completion of the reaction (as indicated by TLC), 5 cm<sup>3</sup> of diethyl ether was added to the mixture. The *N*-Fmoc derivatives were crystallized and were obtained in good to excellent yields.



Purification of the product was accomplished by recrystallization from diethyl ether.

## Supplementary Information

Supplementary data ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of coupling products) are available free of charge at <http://jbc.ssbq.org.br> as PDF file.

## Acknowledgements

This work was supported financially by The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Laboratory (FNR 2000). We also thank Professor Jacques Lebreton (Université de Nantes, France) for his help in the identification of all products in NMR and MS and fruitful discussions with Professor Carlos Afonso (Universidade de Lisboa, Portugal). The authors are thankful to MSc Sara Boughaba and MSc Meriem Saadi (Université Badji Mokhtar-Annaba, Algeria) for their help in this work.

## References

1. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> ed.; Wiley: New York, 2007; Kocienski, P. J.; *Protecting Groups*, 3<sup>rd</sup> ed.; Georg Thieme Verlag: New York, 2004.
2. Atherton, E.; Sheppard, R. C. In *The Peptides*; Udenfriend, S.; Meienhofer, J., eds.; Academic Press: New York, 1987, ch. 1.
3. Chen, F. M. F.; Benoiton, N. L.; *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1224.
4. Paquet, A.; *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 976.
5. Sigler, G. F.; Fuller, W. D.; Chaturvedi, N. C.; Goodman, M.; Verlander, M.; *Biopolymers* **1983**, *22*, 2157.
6. Sumiyoshi, H.; Shimizu, T.; Katoh, M.; Baba, Y.; Sodeoka, M.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3923; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Najera, C.; Soriano, J. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1817.
7. Hioki, K.; Kinugasa, M.; Kishimoto, M.; Fujiwara, M.; Tani, S.; Kunishima, M.; *Synthesis* **2006**, *12*, 1931.
8. Shimizu, K.; Sodeoka, M.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5231.
9. Hegen, C.; Bochet, C. G.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2483.
10. Gawande, M. B.; Branco, P. S.; *Green Chem.* **2011**, *13*, 3355.
11. Godoi, M.; Botteselle, G. V.; Rafique, J.; Rocha, M. S. T.; Pena, M. J.; Braga, A. L.; *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 746.
12. Nardi, M.; Cano, N. H.; Costanzo, P.; Oliverio, M.; Sindona, G.; Procopio, A.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 18751.
13. Anastas, P. T.; Warner, J. T.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998; Matlack, A. S.; *Introduction to Green Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed.; Marcel Dekker Inc: New York, 2010; Lancaster, M.; *Green Chemistry: An Introductory Text*, RSC Publishing: Cambridge, 2002; Gawande, M. B.; Bonifacio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S.; *ChemSusChem* **2014**, *7*, 24.
14. Mason, T. J.; Peters, D.; *Practical Sonochemistry Power Ultrason Uses and Applications*, 2<sup>nd</sup> ed.; Ellis Horwood: New York, 2002; Mason, T. J.; *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 476.
15. Cheraiet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M.; Aouf, N.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 211; Nadia, K.; Malika, B.; Nawel, K.; Yazid, B. M.; Zine, R.; Aouf, N. E.; *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 57.; Cheraiet, Z.; Ouarna, S.; Jamel, Z.; Berredjem, M.; Aouf, N.; *Int. J. Chem.* **2012**, *4*, 3; Belgiche, R.; Cheraiet, Z.; Berredjem, M.; Abbessi, M.; Aouf, N.; *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 305; Lakrou, S.; K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16027; Amira, A.; K'tir, H.; Berredjem, M.; Aouf, N.; *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 509; K'tir, H.; Amira, A.; Berredjem, M.; Aouf, N.; *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 851.

Submitted: September 3, 2015

Published online: October 30, 2015