

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA
UNIVERSITY

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR
ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Année 2011

Faculté des Sciences
Département de Chimie

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de *Magister*

Ecole Doctorale : Chimie Organique

Option : Synthèse de molécules biologiques actives et matériaux organiques

THEME

Synthèse, Etude structurale : Acylation d'amines et Oxazolidinones dans l'eau

Présenté Par :

M^{elle} GHORAB Hamida

Directeur de mémoire : Nour-Eddine AOUF Pr Université Badji-Mokhtar Annaba

Devant le jury :

Président : Nacer REBBANI Pr Université Badji-Mokhtar Annaba

Examineurs : Abd Alhafid DJEROUROU Pr Université Badji-Mokhtar Annaba

Robila BELGHICHE MC Université Badji-Mokhtar Annaba

ملخص

خلال هذا العمل قمنا بأسيلة سلسلة من الأمينات الأولية والثانوية بعامل الأسيلة (الأنهدريد الخلي) استعملنا الماء

كمذيب, استطعنا انجاز هذه الأسيلة بمرودود جيد خلال مدة قصيرة . هذه الطريقة توافق على الأقل واحد أو اثنان من بين مبادئ الكيمياء الخضراء الاثنى عشر .

تم أسيلة البارامينو فينول بشكل تفضيلي على الوظيفة اللأمينية التي أعطت لنا نتائج جيدة . كما استطعنا التوصل بسهولة إلى:

- *N*-فينيل أسيتاميد
- *N*-(4- نيترو فينيل) أسيتاميد
- *N*-(4 - ميتوكسي فينيل) أسيتاميد
- 1-مورفولينو إيثانول

بني المركبات المتحصل عليها تم التأكد منها بواسطة طرق التحاليل الطيفية المتعددة : الرنين المغناطيسي و الأشعة تحت الحمراء .

الكلمات الدالة : الكيمياء الخضراء , الحماية , *N*-أسيلة , الأمينات , الماء , الأنهدريد الخلي .

Abstract

In this work, we acylyed a series of amines (primary and secondary) by (Acetic Anhydride) agent of acylation. Using water as solvent, we could out this acylation with high yield and relatively short times. This method respect at least one or two of the twelve principles of green chemistry.

P-Aminophénol acylyed selectively on its function amine obtained with a good yield. Thus we could reach easily:

- *N* - Phenylacetamide.
- *N* - (4-nitrophényl) acetamide.
- *N* - (4-methoxyphenyl) acetamide.
- 1-Morpholinoéthanone.

The structures of the acylyed compounds were elucidated by usual spectroscopic methods IR and NMR of ¹H.

Key words: Green chemistry, Protection, *N*- acylation, Amines, Water, acetic Anhydride.

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons acylé une série d'amines (primaires et secondaires) par l'agent d'acylation (Anhydride Acétique). En utilisant l'eau comme solvant, nous avons pu réaliser cette acylation avec des rendements élevés et des temps relativement courts. Cette méthode respecte au moins un ou deux des douze principes de la chimie verte.

Le *p*-Aminophénol acylé sélectivement sur sa fonction amine à été obtenu avec un bon rendement. Ainsi nous avons pu accéder facilement aux:

- *N*-Phenylacetamide.
- *N*-(4-nitrophényle) acétamide.
- *N*-(4-methoxyphenyle) acétamide.
- 1-Morpholinoéthanone.

Les structures des composés acylés ont été élucidées par des méthodes spectroscopiques usuelles IR et RMN de ¹H.

Mots-clés : Chimie verte, Protection, *N*-acylation, Amines, Eau, Anhydride acétique.

Je dédie ce travail :

À mes parents.

À mes frères et mes sœurs.

À mes amis.

À toute ma famille.

Remerciements

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés au sein du laboratoire de Chimie Organique Appliqué (LCOA) de l'Université Badji-Mokhtar Annaba.

*Je tiens tout particulièrement à exprimer ma profonde reconnaissance envers Monsieur le Professeur **Nour-Eddine AOUF** mon directeur de mémoire. Je lui exprime toute ma gratitude pour m'avoir donné la possibilité de travailler au sein de son groupe. Je le remercie de m'avoir fait confiance durant cette année. Je lui exprime toute ma gratitude pour les nombreux conseils qu'il m'a prodigués et pour l'encouragement constants qu'il a porté à cette étude. Je lui témoigne un profond respect pour ses qualités non seulement scientifiques qui m'ont permis d'apprendre énormément, mais aussi pour ses qualités humaines.*

*Je remercie vivement Monsieur **Nacer REBBANI**, Professeur à l'Université d'Annaba pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'accepter d'être le président de ce jury.*

*Je remercie également Monsieur **Abdelhalfid DJEROUROU**, Professeur à l'Université d'Annaba et responsable de l'ECOLE DOCTORALE, qui me fait l'honneur de juger ce mémoire qu'il trouve ici l'expression de mes vives considérations. Je vous remercie monsieur, pour vos efforts d'avoir assuré une bonne formation pour chaque membre de cette post-graduation.*

*Je tiens aussi à remercier vivement M^{me} **Robila BELGHICHE**, Maître de Conférences à l'Université d'Annaba d'avoir accepté de juger ce travail ; qu'elle trouve ici l'expression de mes vives considérations.*

*Je remercie le Professeur M^{elle} **Malika BERREDJEM** pour sa collaboration, son aide et ses précieux conseils.*

*Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance à **OUARNA Souad, HESSAINIA Siham, BOUASLA Radia, KHETTACHE Nawel, BOUCHEREB Fouzia et GEZAN LAKOUD Samia** qui m'ont rendu heureuse durant cette période de travail de recherche.*

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire qui ont contribué à rendre cette année agréable et j'adresse un remerciement tout particulier à CHEREIT Zine El Abedine pour sa disponibilité sans limite, son soutien et ses encouragements qui m'ont permis de surmonter les difficultés.

*En fin, je remercie l'équipe d'analyse de l'université de Mantouri-Constantine qui ont assuré l'enregistrement des spectres **RMN** et **IR**.*

Liste des schémas

N°	Titre	Page
1	Schéma général de la réaction d'acylation chimique.	6
2	Schéma général de la réaction d'acylation enzymatique.	7
3	L'acylation en présence de $ZrOCl_2$.	7
4	L'acylation d'une amine en présence de FeAC.	8
5	L'acylation en présence de sulfate de zirconium.	8
6	L'acylation en présence de chlorure de [bis (2-hydroxyanile) acetylacetonato] manganèse(III).	9
7	L'acylation d'arylsulfonamide en présence d'acide de Lewis $ZnCl_2$.	10
8	L'acylation catalytique de sulfonamide en présence d'acide sulfurique sur silice.	11
9	L'acylation d'oxazolidin-2-one en présence de nBuLi.	11
10	L'acylation d'oxazoldin- 2-one en présence de TEA.	12
11	L'acylation en présence de Bromure de bromodiméthylsulfonium.	12
12	L'acylation en présence de bis zirconocene (perfluorooctanesulfonate).	13
13	L'acylation de (R, S)-phénylethylamine avec les lipases.	14
14	L'acylation des amines en présence de pénicilline acylase d' <i>Alcaligenes Faecalis</i> .	15
15	L'acylation de l'amine en présence lipase B.	15
16	<i>N</i> -acylation énantiosélective en présence de <i>pénicilline acylase d'Escherichia coli</i> .	16

17	Synthèse de dipeptide.	21
18	Protection de phénylméthanol	22
19	Protection de triphénylméthanol	23
20	Protection de 2-amino-5-méthylbenzenthiole.	23
21	Protection sélective de la fonction thiol.	24
22	Protection de la fonction aldéhyde vinylique.	24
23	Protection de la fonction amine de 4- <i>p</i> -tolylthiozole-2-amine	25
24	Protection sélective de <i>p</i> -aminophénol.	25
25	Acylation chimiosélective de 2-amino-3-phénylpropan-1-ol.	30
26	L'acylation régiosélective de diamine.	31
27	Acylation de diamine dans l'eau.	32
28	Acylation des amines dans l'eau.	32
29	Acylation des amines et des alcools dans des conditions exemptes de solvants.	33
30	Acylation des hétéroatomes dans des conditions exemptes de solvants.	33
31	Acylation des amines sous micro-onde.	34
32	Acylation des composés aromatiques sous micro-onde.	34
33	Acylation des sulfonamides en présence d'un liquide ionique.	35
34	Schéma général d'acylation des amines.	40
35	Structure des amines.	40
36	Structures des composés <i>N</i> -acylés.	41
37	Mécanisme proposé de la réaction d'acylation des amines.	43

Liste des tableaux

N°	Titre	page
1	Caractéristiques physico-chimiques des amines acylés.	42

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Structure de dérivés de l'acylation de diverses fonctions.	3
2	Schéma de catalyseur chlorure de [bis (2-hydroxyanile)acetylacetonato] manganèse(III).	9
3	Le groupement acétyle.	22

Liste des abréviations

TEA	Triéthylamine.
Ac	Acétyle.
°C	Degré Celsius.
PhH	Benzène.
Ac ₂ O	Anhydride acétique.
Δ	Chauffage.
r.t	Room température.
MW	Microwave.
EPA	Environmental Protection Agency.
PMA	Acide phosphomolybdique.

Table des matières

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Première partie

Chapitre –I- Etude bibliographique sur les différentes méthodes d'acylation

Introduction.....	6
I-1-Acylation chimique.....	7
I-1-1-L'acylation en présence de complexe de zirconium ($ZrOCl_2 / H_2O$).....	7
I-1-2-L'acylation en présence de charbon actif contenant l'oxyde de fer (III).....	7
I-1-3-L'acylation en présence de sulfate de zirconium.....	8
I-1-4-L'acylation en présence de chlorure de [bis (2-hydroxyanil) acetylacetonato] manganese (III).....	9
I-1-5-L'acylation d'alkyl ou aryl sulfonamides.....	10
a) En présence d'acide de Lewis $ZnCl_2$	10
b) En présence d'acide sulfurique sur silice (SSA).....	10
I-1-6-L'acylation en présence de n-BuLi.....	11
I-1-7-L'acylation en présence de TEA.....	12
I-1-8-L'acylation en présence de $BrMe_2SBr$	12
I-1-9-L'acylation en présence de bis zirconocene (perfluorooctanesulfonate).....	13
I-2-Acylation Enzymatique.....	13
I-2-1-L'acylation en présence de lipases (<i>CAL-B, Aspergillus niger higher</i>).....	13
I-2-2-L'acylation présence de pénicilline acylase d' <i>Alcaligenes faecalis</i>	14
I-2-3-L'acylation en présence de lipase B.....	15
I-2-4-L'acylation en présence de <i>pénicilline acylase d'Escherichia coli</i>	16
Conclusion.....	17

Chapitre -II- Protection de diverses fonctions avec le groupement acétyle.

Introduction.....	21
II-1-Protection de la fonction alcool.....	22
II-2-Protection de la fonction thiol.....	23
II-3-Protection de la fonction aldéhyde.....	24
II-4-Protection de la fonction amine.....	24
Conclusion.....	26

Chapitre -III- La chimie verte dans les réactions d'acylation.

Introduction.....	29
Les principes fondateurs de la chimie verte.....	29
III-1-L'acylation sélective.....	30
III-2- L'acylation en milieu aqueux.....	31
III-3- L'acylation sans solvant.....	32
III-4- L'acylation sous micro-onde.....	33
III-5-L'acylation en présence des liquides ioniques.....	35
Conclusion.....	36

Chapitre-IV- Partie synthèse

Introduction.....	39
IV-1- Synthèses des dérivés acylés des amines.....	40
Mécanisme réactionnel.....	43
Conclusion.....	44

Deuxième partie

Partie expérimentale.....	46
Conclusion générale.....	52
Perspectives.....	54
Annexe : Les spectres.	

Introduction Générale

La synthèse de dérivés à plusieurs fonctions constitue un domaine de recherche en pleine expansion dans divers secteurs agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique.

Les procédés de synthèse principalement utilisés à l'échelle industrielle ont été développés en chimie, dans le contexte du développement durable actuel, les recherches fondamentales et les plus appliquées s'orientent de plus en plus vers les procédés qui respectent certaines exigences environnementales et économiques.^{1,2}

Les amines constituent une source importante de molécules à fort potentiel. Cependant leur utilisation est souvent contrainte à quelques caractéristiques physicochimiques liées à leur structure moléculaire qui engendre des problèmes de solubilité, de stabilité et de biodisponibilité. Les amines sont présentes dans plusieurs structures naturelles et synthétiques (peptides, protéines, médicament de synthèse, substances naturelles). La modification des amines est susceptible de valoriser l'intérêt de ces molécules.

En synthèse organique, la chimie des groupements protecteurs occupe une place importante, où des fonctions sont momentanément protégées en préservant la fonctionnalité des autres.

L'acylation est utilisée pour la protection de plusieurs fonctions présentes dans le même composé. En ce qui nous concerne, nous avons utilisé ce type de protection pour la fonction amine.

L'acylation des alcools, des phénols, des thiols et des amines est très important dans divers transformations organique, particulièrement dans les synthèses des composés simples et polyfonctionnels tels que les nucléosides, carbohydrates, stéroïdes, des peptides.^{3, 4, 5, 6, 7, 8,9,10} ...etc (**Fig 1**).

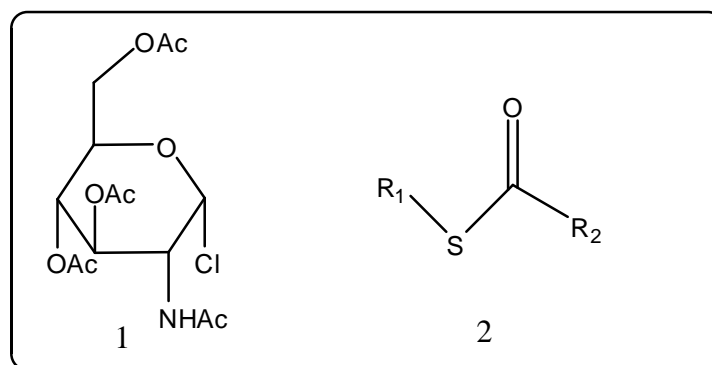


Figure -1 : Structure de dérivés de l'acylation de diverses fonctions.

Dans la littérature plusieurs méthodes d'acylation d'amines ont été développées, elles s'effectuent dans des conditions de catalyse acide et basique ou en présence des biocatalyseurs.^{11, 12,13, 14, 15, 16}. Ces méthodes présentent certains inconvénients environnementaux et économiques. C'est pourquoi, nous avons développé une acylation de la fonction amines dans des conditions douces.

Notre travail sera scindé en deux parties :

La première partie regroupe quatre chapitres:

Le premier chapitre sera consacré une étude bibliographique sur les différentes méthodes d'acylation.

Dans le deuxième chapitre, sera développée la protection de diverses fonctions avec le groupement acétyle.

Le troisième chapitre sera consacré à la chimie verte.

Notre contribution sera abordée dans le quatrième chapitre, elle concerne la synthèse de dérivés acylés des différentes amines.

La deuxième partie regroupe les protocoles expérimentaux.

Bibliographies:

- ¹ Venkata Prasad, J.; Prabhakar, M.; Manjulatha, K.; Rambabu, D.; Anand Solomon, K.; Gopi Krishna, G.; Anil Kumar, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3109–3111.
- ² Chiarotto, I.; Feeney, M. M.M.; Feroci, M.; Inesi, A. *Electrochimica Acta.* **2009**, *54*, 1638–1644.
- ³ Otera, J. Esterification: Methods, Reactions and Applications, Wiley, Weinheim. **2003**.
- ⁴ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, **1999**.
- ⁵ Leng, Y.; Wang, J.; Zhu, D.; Ren, X.; Ge, H. ; Shen, Angew ,L. *Chem. Int. Edit.* **2009**, *48*, 168.
- ⁶ Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944.
- ⁷ Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T. ; Kosugi, Y.; Ishihara, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775.
- ⁸ Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Science.* **2000**, *290*, 1140.
- ⁹ Li, N.; Zong, M.H.; Ma, D.; *Journal of Biotechnology.* **2009**, *140*, 250–253.
- ¹⁰ Husson, E.; Humeau, C.; Harscoat, C.; Framboisier, X.; Paris, C.; Dubreucq, E.; Marca, I.; Chevalota, I.; *Process Biochemistry.* **2011**, *46*, 945–952.
- ¹¹ Roux, C.L.; Dubac, J. *Organometallics.* **1996**, *15*, 4646.
- ¹² Bartoli, G. ; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Sambri, L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4611.
- ¹³ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Farahi, S. *J. Mol. Catal.* **2008**, *289*, 61.
- ¹⁴ Lue, B.M.; Guo, Z.; Xu, X. *Process Biochemistry.* **2010**, *45*, 1375–1382.
- ¹⁵ Zonga, M.H.; Wua, H.; Tana, Z.y. *Chemical Engineering Journal.* **2008**, *144*, 75–78.
- ¹⁶ Sebrão, D.; Sá, M.M.; Nascimento, M. d. G. *Process Biochemistry.* **2011**, *46*, 551–556.

Chapitre I

Étude Bibliographique sur les Différentes Méthodes d'Acylation.

Introduction

La réaction d'acylation est définie comme l'établissement d'une liaison covalente entre le carbone du carbonyle du groupe acyle et le doublet de l'hétéroatome nucléophile (alcool, soufre et amine).

Les agents acylants sont de différentes natures : halogénures d'acyle, anhydride acétique, acide succinique,...etc.

L'acylation des amines par voie chimique est largement décrite dans la littérature en témoignent les nombreuses publications qui paraissent chaque année. La condensation entre une amine et un agent d'acylation dans un milieu basique (NaOH, TEA, Na₂CO₃, ...etc.)¹ ou en présence d'un acide de Lewis (AlCl₃, RuCl₃, ErCl₃, ...etc.),^{2,3,4,5} ou bien d'un catalyseur (ZnO, zeolite,...etc.),^{6,7} donne des composés plus stables (**Schéma-1**).

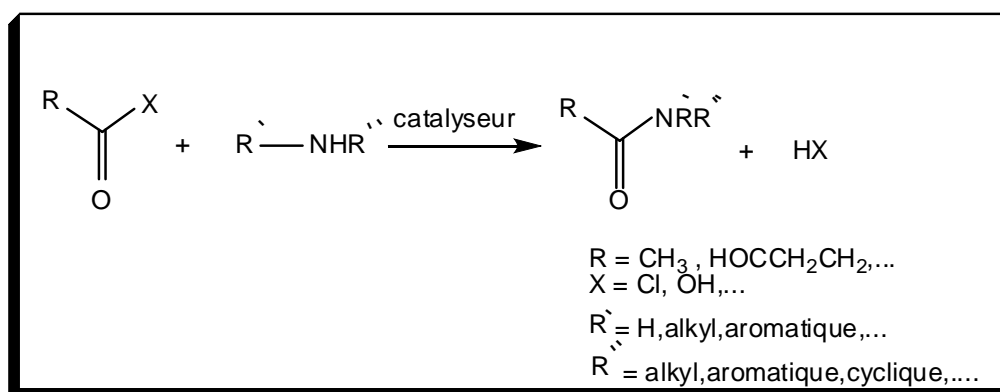


Schéma-1: Schéma général de la réaction d'acylation chimique.

Le principe de l'acylation enzymatique est l'utilisation d'une enzyme hydrolytique dans un milieu non aqueux. La réaction est catalysée par la lipase avec la formation rapide d'une liaison amide (**Schéma-2**).

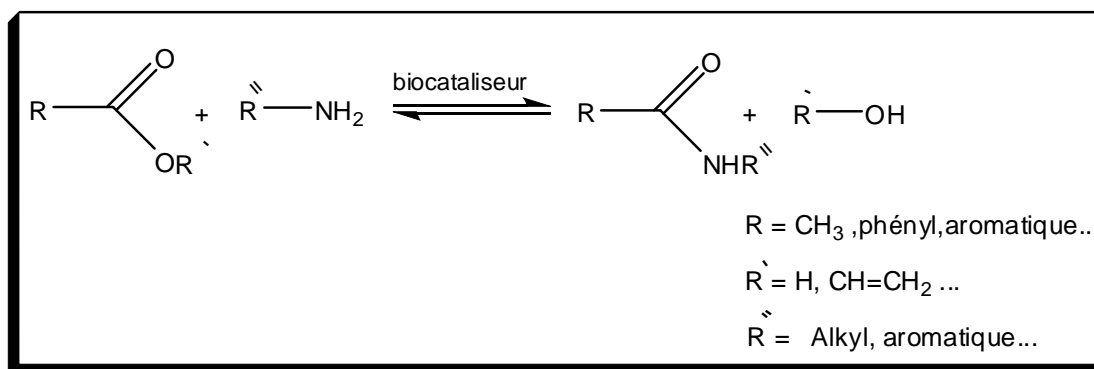


Schéma-2: Schéma général de la réaction d'acylation enzymatique.

I-1-Acylation chimique.

I-1-1-L'acylation en présence de complexe de Zirconium (ZrOCl₂/H₂O).

Dans la littérature plusieurs catalyseurs ont été développés pour effectuer la réaction d'acylation tels que : les chlorures de métal,⁸ I₂⁹, lipases,^{10,11} liquide ionique,¹²...etc.

Ghosh et coll,¹³ ont décrit un nouveau catalyseur, le ZrOCl₂/H₂O utilisé dans la réaction d'acylation des composés hétéroatomiques (N, O, S), cette acylation se fait avec de bons rendements et des temps qui varient en fonctions de l'hétéroatome (**Schéma- 3**).

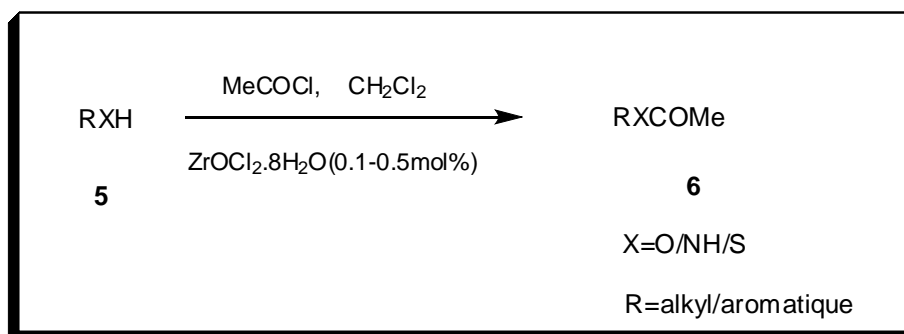


Schéma-3 : L'acylation en présence de ZrOCl₂.

I-1-2-L'acylation en présence de charbon actif contenant l'oxyde de fer (III).

Les amides représentent une famille importante de composés qui trouvent des applications importantes en synthèse organique, en chimie thérapeutique et en synthèse asymétrique ...etc.¹⁴

L'acylation sélective des amines avec les acides carboxyliques est effectuée en présence du catalyseur FeAC, la réaction se fait à 116°C pendant 1-5h, elle donne un excellent rendement (**Schéma-4**).¹⁵

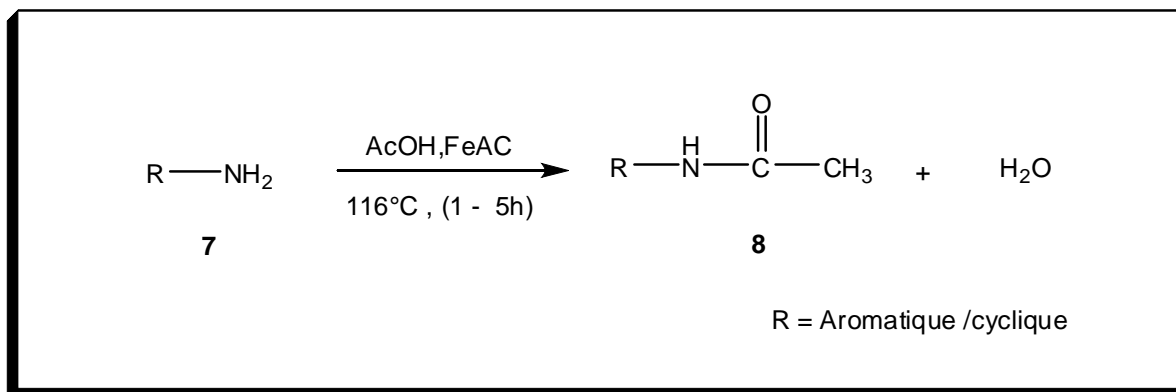


Schéma-4 : L'acylation d'une amine en présence de FeAC.

I-1-3-L'acylation en présence de sulfate de zirconium.

ZrCl_4 et ZrOCl_2 ont été utilisés dans des réactions d'acylation, mais ces catalyseurs sont fortement corrosifs et difficiles à manipuler¹⁶.

Les composés de **Zr(IV)** existent sous forme de sulfate de zirconium, ils sont moins chers, moins dangereux et plus stables.

Le sulfate de zirconium est utilisé dans l'acylation des amines et des alcools avec l'anhydride acétique à température ambiante, ce procédé donne de bons rendements et avec des temps relativement courts (**Schéma-5**).¹⁶

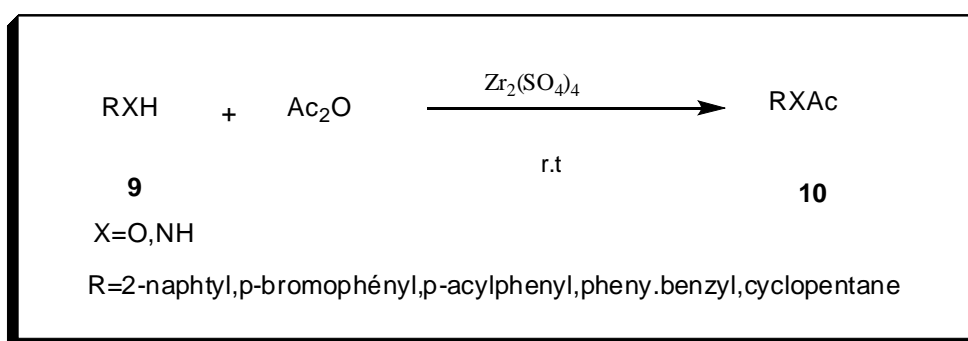


Schéma-5 : L'acylation en présence de sulfate de zirconium.

I-1-4-L'acylation en présence de chlorure de [bis (2-hydroxyanile) acetylacetonato] manganèse (III).

Une autre approche d'acylation est décrite par Salavati-Niasari et coll,¹⁷ ou ils ont développé un nouveau catalyseur ; le chlorure de [bis (2-hydroxyanile) acetylacetonato] manganèse(III) (**Fig-2**), ce complexe à base de Manganèse est utilisé avec succès dans la réaction d'acylation des amines et des alcools en présence d'anhydride acétique (**Schéma6**).

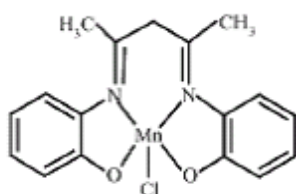


Figure-2 : Schéma de catalyseur chlorure de [bis (2-hydroxyanile) acetylacetonato] manganèse(III).

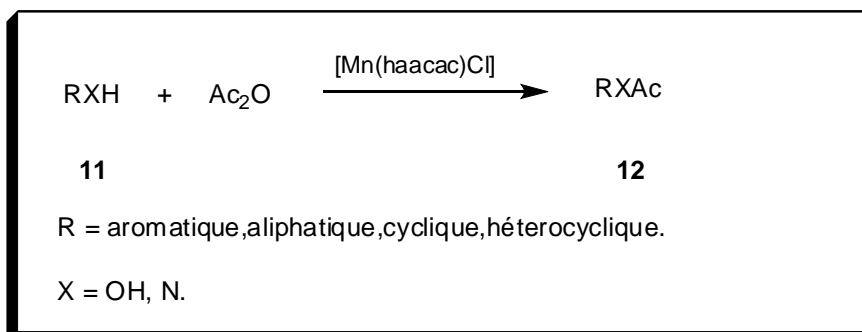


Schéma-6 : L'acylation en présence de chlorure de [bis (2- hydroxyanile) acetylacetonato] manganèse(III).

I-1-5-L'acylation d'alkyl ou aryl sulfonamides:**a) En présence d'acide de Lewis $ZnCl_2$:**

La réaction de *N*-acylation des sulfonamides avec des anhydrides acides carboxyliques en présence des acides de Lewis donne des produits acylés avec de bons rendements.

Le traitement des sulfonamides par l'acide carboxylique en présence de $ZnCl_2$ et l'anhydride benzoïque dans le CH_2Cl_2 à température ambiante fournit le *N*-acylsulfonamide correspondant (**Schéma-7**).¹⁸

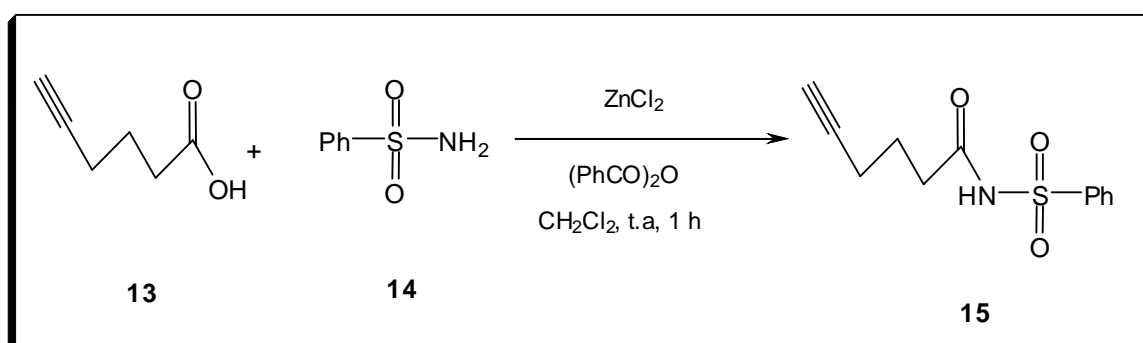
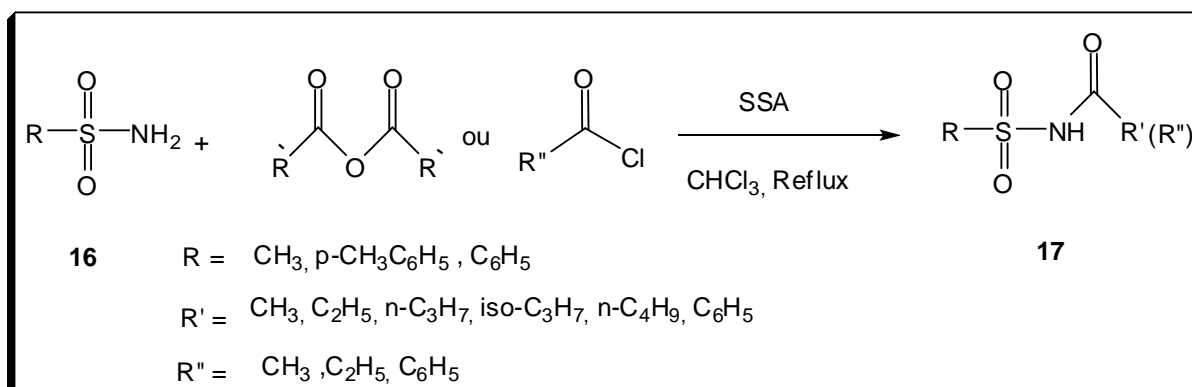


Schéma-7 : L'acylation d'arylsulfonamide en présence d'acide de Lewis $ZnCl_2$.

b) En présence d'acide sulfurique sur silice (SSA) :

Récemment, le catalyseur acide sulfurique sur silice (SSA) a été introduit dans des réactions chimiques comme support solide inorganique.¹⁹ Massah et coll,²⁰ ont utilisé ce catalyseur pour la préparation de *N*-acylsulfonamides (**17**). L'activité biologique de ces composés a été testée sur une gamme de bactéries à Gram positive et Gram négative en utilisant le sulfaméthoxazole comme référence (**Schéma-8**).



**Schéma-8 : L'acylation catalytique de sulfonamide en présence
d'acide sulfurique sur silice.**

I-1-6-L'acylation en présence de n-BuLi.

Les travaux d'Evans²¹ sur le développement des oxazolidin-2-ones ont permis l'élaboration d'une nouvelle voie en synthèse asymétrique; celle-ci donne lieu notamment à la création de liaison (N-C).

La réaction d'acylation du n-Butyllithium avec l'auxiliaire chiral suivie d'une addition d'EtCOCl conduit facilement aux N-acyloxazolidin-2-ones (**Schéma-9**).²²

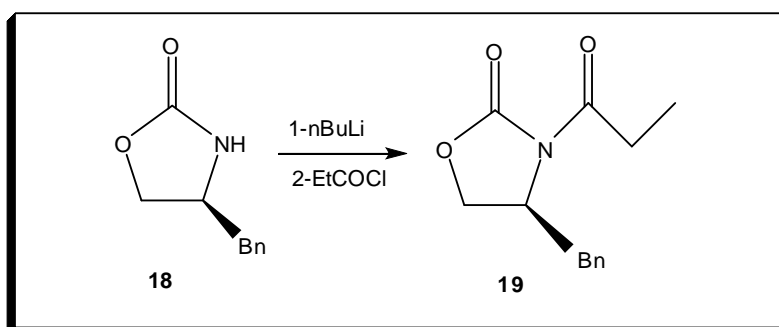
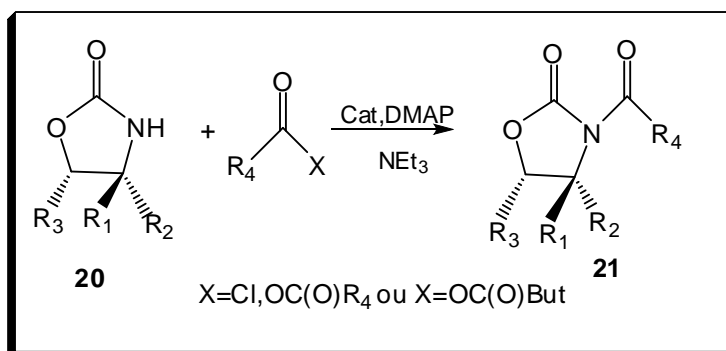


Schéma-9 : L'acylation d'oxazolidin-2-one en présence de n BuLi.

I-1-7-L'acylation en présence de TEA.

A température ambiante, une large variété d'oxazolidin-2-one(**20**), est acylé en présence du triéthylamine (NEt_3) et d'une quantité catalytique de *N,N*-diméthyl-1-4-amino pyridine (DMAP).²³

L'agent d'acylation utilisé est l'anhydride, qui conduit au composé(**21**) (**Schéma-10**).

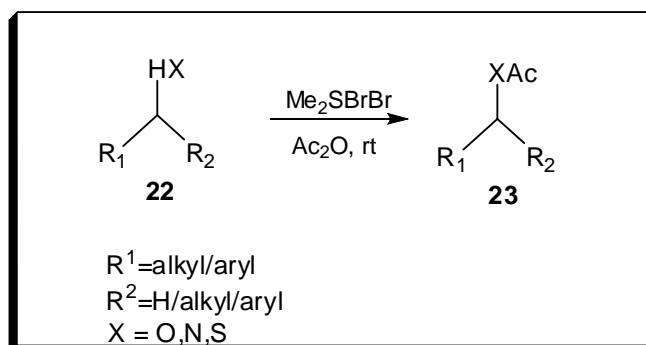


**Schéma-10: L'acylation d'oxazolidin-2-one
en présence de TEA.**

I-1-8-L'acylation en présence de Me_2SBrBr .

L'acylation des composés hétéroatomiques est une réaction très utilisée dans la synthèse organique.²⁴

La réaction d'acylation des alcools, des thiols et des amines avec 2 équivalents d'anhydride acétique en présence de bromure de bromodiméthylsulfonium comme catalyseur conduit aux composés acylés avec un excellent rendement (**Schéma-11**).²⁵



**Schéma-11 : L'acylation en présence de Bromure de
bromodiméthylsulfonium.**

I-1-9-L'acylation en présence de bis zirconocène (perfluorooctanesulfonate).

Qiu et coll,²⁶ ont rapporté un nouveau catalyseur ($\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{OPf})_2$) utilisé pour effectuer la réaction d'acylation de divers composés (alcools, phénols, thiols et amines) dans des conditions douces et exemptes des solvants (**Schéma -12**).

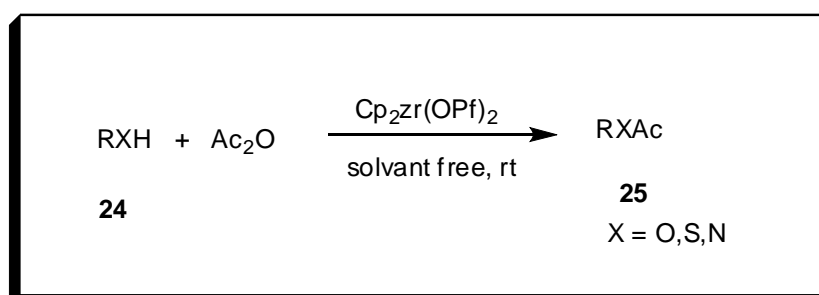


Schéma-12 : L'acylation en présence de bis zirconocène (perfluorooctanesulfonate).

I-2-Acylation Enzymatique.**I-2-1-L'acylation en présence de lipases (*CAL-B*, *Aspergillus niger higher*).**

Les lipases sont des hydrolases de triacylglycérol qui peuvent fonctionner dans des milieux aqueux et organiques.^{27, 28}

L'acylation de (R, S) phényléthylamine est réalisée avec des acétates en présence de lipases [*candida antarctica B (CAL-B)* et *Aspergillus niger higher*] dans des mélanges de solvants organiques et de liquide ionique de base imidazolium. Cette acylation est énantiosélectives (**Schéma-13**).²⁹

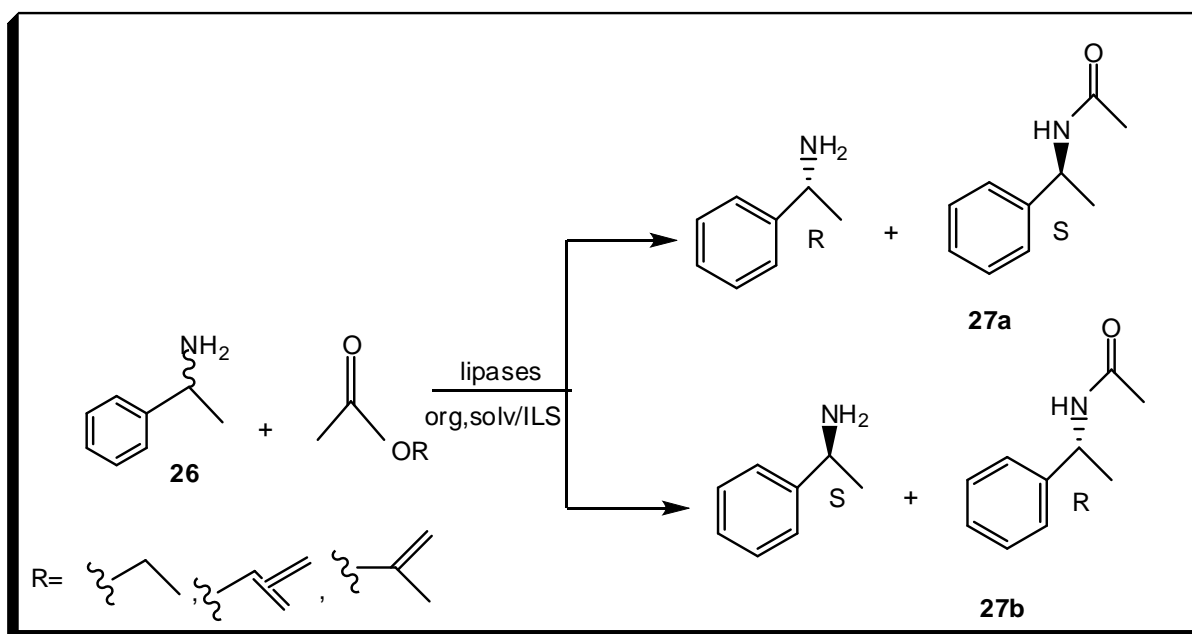


Schéma-13 : L'acylation de (R, S)-phénylethylamine avec les lipases

I-2-2-L'acylation en présence de pénicilline acylase d'*Alcaligenes faecalis*

L'acylation des différentes amines primaires avec phénylacétamide se fait aisément en présence d'une pénicilline acylase d'*Alcaligenes faecalis* en milieu aqueux. elle est énantiosélective (Schéma-14).³⁰

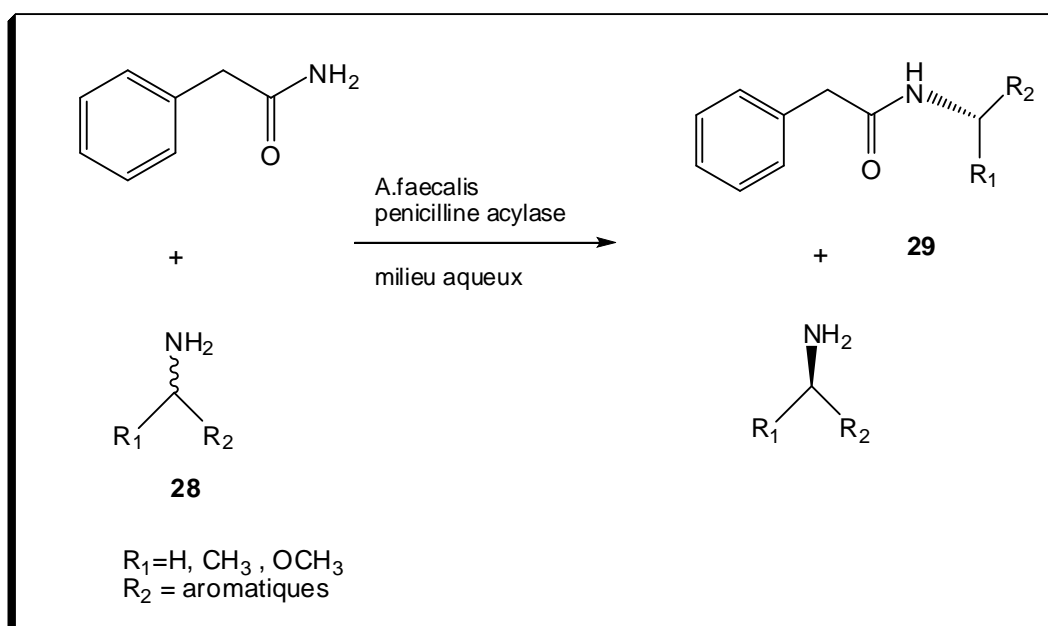


Schéma-14 : L'acylation des amines en présence de pénicilline
 acylase d'*Alcaligenes faecalis*.

I-2-3-L'acylation en présence de lipase B.

Dans cette réaction, la lipase B (*candida antarctica*) permet de catalyser préférentiellement la *N*-acylation énantiosélective de la phényléthylamine. 97% de l'amide synthétisée provient de l'énantiomère R avec un taux de conversion de substrat de 34% (Schéma-15).³¹

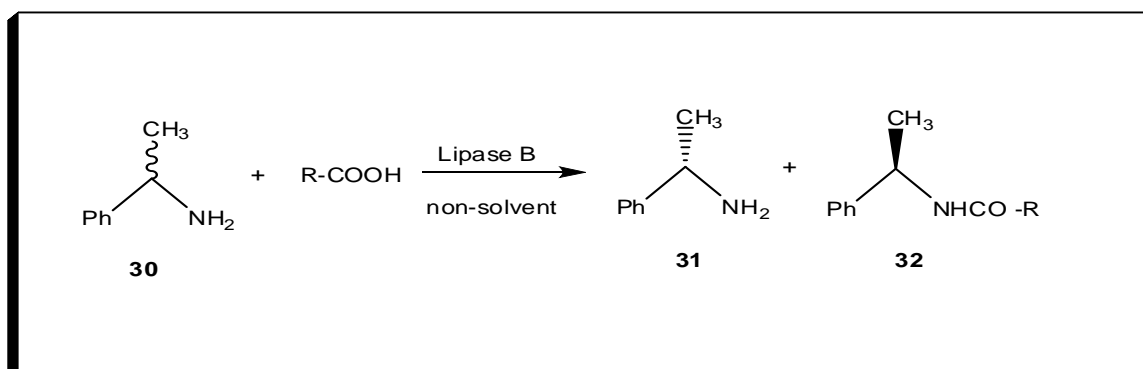


Schéma-15 : L'acylation de l'amine en présence de lipase B.

I-2-4-L'acylation en présence de *pénicilline acylase d'Escherichia coli*.

Les acylases constituent un groupe d'enzymes très souvent utilisées pour l'acylation énantiosélective. L'acylase la plus utilisée jusqu'à ce jour est la *pénicilline acylase d'Escherichia coli*.

Chilov et coll,³² ont utilisé la *pénicilline acylase d'Escherichia coli* dans la réaction de *N*-acylation de phénylglycinonitrile par l'acide phénylacétique en milieu aqueux, ce qui favorise l'énantiomère S (**Schéma-16**).

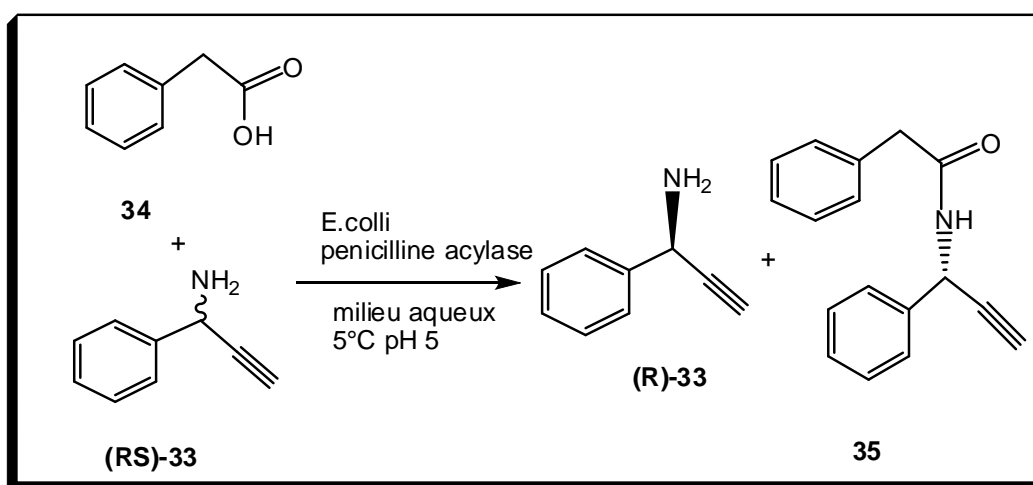


Schéma-16 : *N*-acylation énantiosélective en présence de *pénicilline acylase d'Escherichia coli*.

Conclusion.

Dans ce chapitre nous avons rapporté quelques méthodes d'acylation (chimique et enzymatique) des fonctions, amine, alcool et thiol.

Ces méthodes présentent quelques inconvénients qui sont directement liées aux conditions expérimentales : temps élevée, utilisation des solvants organiques et des catalyseurs toxiques (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , nBuLi , ZnCl_2 ,...etc.), formation des produits secondaires (acide et sel). Néanmoins ces procédés présentent quelques avantages, et les recherches sont menées pour améliorer les méthodes existantes pour répondre aux critères de (sélectivité, rendement, économie d'atomes, solvant recyclable,...etc.)

Bibliographies:

- ¹ Katritzky, A. R.; Fedoseyenko, D.; Kim, M. S.; Steel, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, *21*, 51–57.
- ² Schwaebe, K.M.; Ryckman, M. D.; Nagasawa, Y. J.; Pierre, F. Vialettes, A.; Haddach, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1096–1100.
- ³ Velusamy, S.; Borpuzari, S.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 2011.
- ⁴ Dalpozzo, R.; Nino, A.D.; Maiuolo, L.; Oliverio, M.; Procopio, A.; Russo, B.; Tocci, A. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 75.
- ⁵ De, S.K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2919.
- ⁶ Sarvari, M. H.; Sharghi, H. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 10903 – 10907.
- ⁷ Nunes, J.P.M.; Veiros, L. F.; Vaz, P. D.; Afonso, C. A. M.; Caddick, S. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 2779–2787.
- ⁸ (a) AlCl₃: Schwaebe, M. K.; Ryckman, M. D.; Nagasawa, J. Y.; Pierre, F.; Vialettes, A.; Haddach, M.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1096–1100. (b) InCl₃: Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6749–6753; (c) ZrCl₄: Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Synlett*. **2004**, *22*, 627–630; (d) RuCl₃: De, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2919–2922. (e) . Boroujeni, K. P. *Chinese Chemical Lett.* **2010**, *21*, 1395–1398.
- ⁹ (a) Borah, R.; Deka, N.; Sarma, J. C. *J. Chem. Res.* **1997**, (S), 110–111; (b) Kartha, K. P. R.; Field, R.A. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 11753–11766.
- ¹⁰ Xiao, Y.M.; Mao, P.; Zhao, Z.; Yang, L. R.; Lin, X.F. *Chinese Chemical Lett.* **2010**, *21*, 59–62.
- ¹¹ Lou, F.W.; B.K. Liu, J.L.Wang, Q. Pan, X.F. Lin, *J. M. Cat B: Enzymatic*. **2009**, *60*, 64–68.
- ¹² Gremos, S.; Zarafeta, D.; Kekos, D.; Kolisis, F. *Bioresource Technology*. **2011**, *102*, 1378–1382.
- ¹³ Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 147–151.
- ¹⁴ Sano, T.; Ohashi, K.; Oriyama, T. *Synthesis*. **1999**, *7*, 1141.
- ¹⁵ Sreedhar, B.; Bhaskar, V.; Sridhar, Ch.; Srinivas, T.; Kótai, L.; Szentmihályi, K. *J. Mol, Catal, A: Chem.* **2003**, *191*, 141–147.
- ¹⁶ Ratnam, K. J.; Reddy, R. S.; Sekhar, N.S.; Kantam, M. L.; Figueras, F. *Molecular Catalysis*. **2007**, *276*, 230–234.
- ¹⁷ Salavati-Niasari, M.; Hydarzadeh, S.; Amiri, A.; Salavati, S. *J. Mol. Catal. A: Chemical*. **2005**, *231*, 191–195.
- ¹⁸ Raji Reddy, C.; Mahipal, B.; Rao Yaragorla, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7528.

- ¹⁹ Zolfigol, M.A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9509.
- ²⁰ Massah, A.R.; Adibi, H.; Khodarahmi, R.; Abiri, R.; Majnooni, M. B.; Shahidi, S.; Asadi, B.; Mehrabi, M.; Zolfigol, M. A. *M. Bioorg., Chem.* **2008**, *16*, 5465.
- ²¹ Evens, D.A.; Evrar, D.A.; Rychnovsky, S.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1189.
- ²² Koch, S.S.; Chamberlin, A.R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1958.
- ²³ Ager, D.J.; Allen, D.R.; Froen, D.E.; Shaad, D.R.; *Synthesis*. **1966**, *96*, 835.
- ²⁴ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic synthesis*, third ed, JohnWiley and Son Inc, New York, **1999**, pp, 150-160.
- ²⁵ Abu Khan, T.; Samimul, I.; Adinath, M.; Chattopadhyay, T.; Ghosh, S.; *J. M. Cataly A: Chem.* **2005**, *239*, 158–165.
- ²⁶ Qiu, R.; Zhu, Y.; Xu, X.; Li, Y.; Shao, L.; Ren, X.; Cai, X.; An, D.; Yin, S. *Catalysis Communications*. **2009**, *10*, 1889 – 1892.
- ²⁷ Ismail, H.; Lau, R.M.; Rantwijk, F.v.; Sheldon, R.A. *Adv Synth Catal.* **2008**, *350*, 1511–6.
- ²⁸ Wang, Y.; Li, Q.; Zhang, Z.; Ma, J.; Feng, Y. *J.Mol Catal B Enzym.* **2009**, *56*, 146–50.
- ²⁹ Pilissao, C.; Carvalho, P.O.; Nascimento, M. d.G. *Process Biochemistry*. **2009**, *44*, 1352–1357.
- ³⁰ Guranda, D.T.; van Langen, L.M.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A.; Svedas, V.K. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 1645–1650.
- ³¹ Irimescu, M.R.; *kato. k.tetrahedron Lett.* **2004b**, *45*, 523-525.
- ³² Chilov, G.G.; Moody, H.M.; Boesten, W.H.J.; svedas, V.K. *Tetrahedron asymmetry*. **2003**, *14*, 17:2613-2617.

Chapitre II
**Protection de diverses
fonctions avec le groupement
acétyle.**

Introduction

Il est souvent nécessaire de modifier un groupe fonctionnel pour empêcher une interférence entre deux réactions de la séquence de synthèse. La chimie de groupements protecteurs (Protection-Déprotection) est mise à profit pour l'introduction et le clivage d'un groupe qui protège une ou plusieurs fonctions.

Le schéma suivant présente la nécessité de la protection dans la synthèse de dipeptide, dans cette synthèse avant de faire réagir la fonction acide carboxylique avec la fonction amine il est nécessaire de protéger les fonctions qu'on ne souhaite pas qu'elles réagissent avec des groupements fonctionnels. Ces groupements sont appelés les groupements protecteurs (**Schéma-17**).

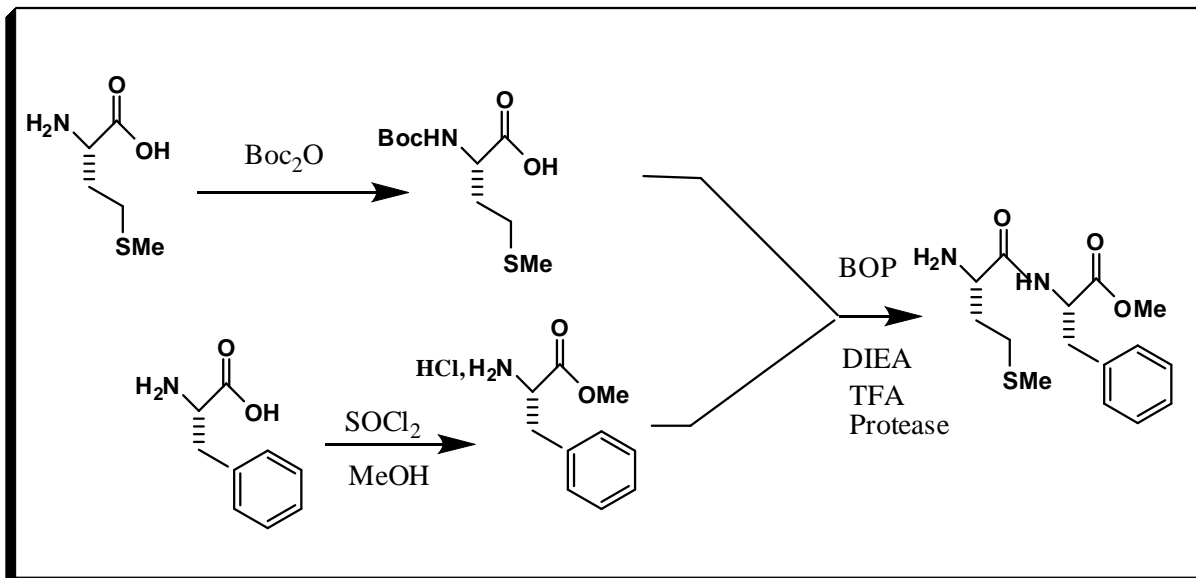


Schéma-17 : Synthèse de dipeptide.

Un groupement protecteur et un groupe fonctionnel introduit dans la molécule afin d'éviter des réactions secondaires dans la suite de la synthèse c'est à dire l'obtention de la chimiosélectivité et la régiosélectivité.¹⁻²⁻³⁻⁴

En synthèse organique, la chimie des groupements protecteurs à pris un essor considérable ces dernières années en témoignent des nombreuses publications qui paraissent chaque année.^{5, 6, 7, 8, 9}

Les fonctions amines primaires et secondaires sont à la fois des sites nucléophiles et des acides faibles, il est donc nécessaire de bloquer l'une de ces fonction. L'acylation est le moyen le plus utilisé pour masquer la nucléophilie.

Le groupement acétyle est le principal agent d'acétylation pour la protection, des amines, des alcools, des thiols et des aldéhydes (**Fig -3**).

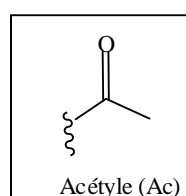


Figure -3 : Le groupement acétyle.

II-1-Protection de la fonction alcool.

La protection de la fonction alcool est une réaction importante en synthèse organique. La facilité d'introduction du groupe acétyle fait de lui un des groupements protecteurs le plus utilisé.

La réaction de phénylméthanol avec l'acide acétique en présence d'un mélange de ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$) et dichlorométhane à température ambiante conduit au acétate de benzyle avec un rendement de 91% (**Schéma -18**).¹⁰

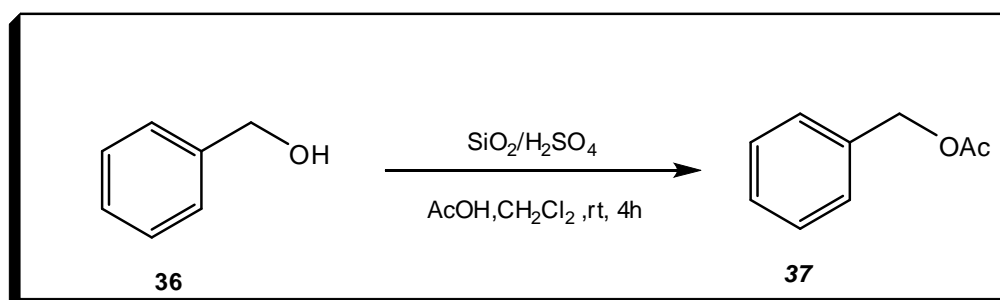


Schéma-18: Protection de phénylméthanol.

Habibi et coll,^{11,12} ont décrit la protection de triphénylméthanol avec l'anhydride acétique en présence de catalyseur ($K_5CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O$), le composé acylé est obtenu avec un excellent rendement (99%) (**Schéma- 19**).

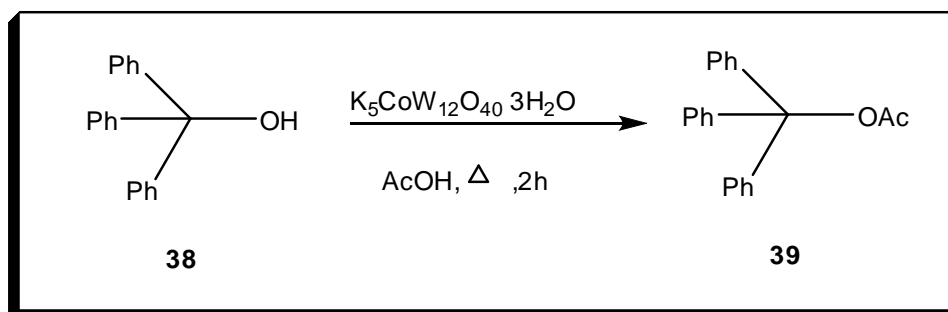


Schéma-19: Protection de triphénylméthanol.

II-2-Protection de la fonction thiol.

Le groupement acétyl est également utilisé pour protéger les fonctions thiols de différentes structures.

La protection sélective de 2-amino-5-méthylbenzenthiole avec l'anhydride acétique en présence d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sous micro-onde durant 1 minute conduit à S-2-amino-5-méthyle phényle ethanethiate (**41**) qu'est obtenue avec un bon rendement (**Schéma-20**).¹³

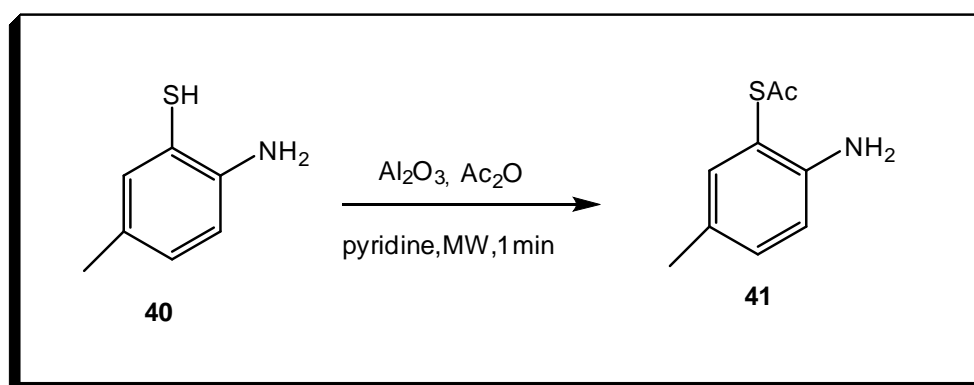


Schéma -20 : Protection de 2-amino-5-méthylbenzenthiole.

Temperini et coll,¹⁴ ont développé une nouvelle méthode de protection de la fonction thiol avec le groupement acétyl dans un milieu basique (**Schéma-21**).

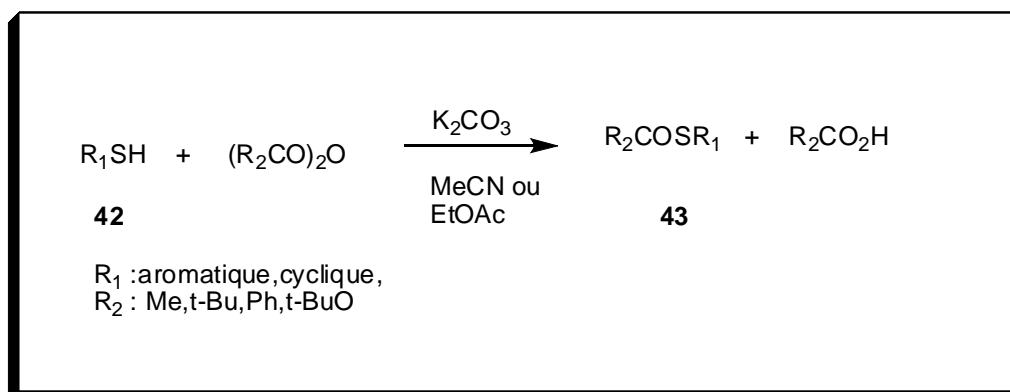


Schéma-21 : Protection régiosélective de la fonction thiol.

II-3-Protection de la fonction aldéhyde.

Le groupement acétyle est un excellent groupement protecteur pour les aldéhydes, le schéma réactionnel présenté ci dessous décrit la bis acétylation d'un aldéhyde vinylique. (Schéma- 22).¹⁵

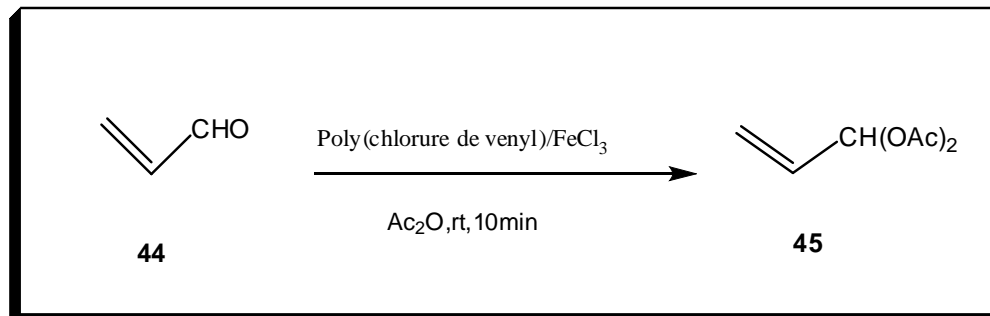


Schéma -22: Protection de la fonction aldéhyde vinylique.

II-4-Protection de la fonction amine.

La protection de la fonction amine utilise plusieurs groupements protecteurs tels que Fmoc, Boc et Cbz. L'exemple si dessous présente la protection de la fonction amine de 4-p-tolythiazol-2-amine (**46**) avec le groupement acetyl en présence de Al_2O_3 comme catalyseur, la pyridine et sous radiations micro-ondes donne *N*-(4-p-tolythiazol-2-yl) acétamide (**47**) avec un rendement de 100% (Schéma-23).¹⁶

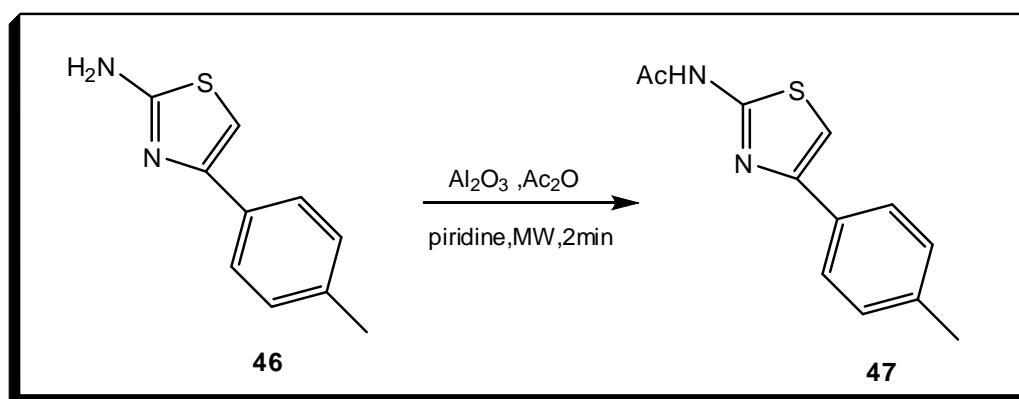


Schéma-23 : Protection de la fonction amine de 4-*p*-tolylthizol-2-amine.

L'acide acétique est utilisé dans la protection de la fonction amine, il présente des avantages sur le plan environnemental et économique, la réaction produit seulement l'eau comme sous produit au lieu d'acide acétique ou acide chlorhydrique.

Plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature. La protection sélective de la fonction amine de *p*-Aminophenol se fait en présence de Y zéolite (Schéma -24).¹⁷

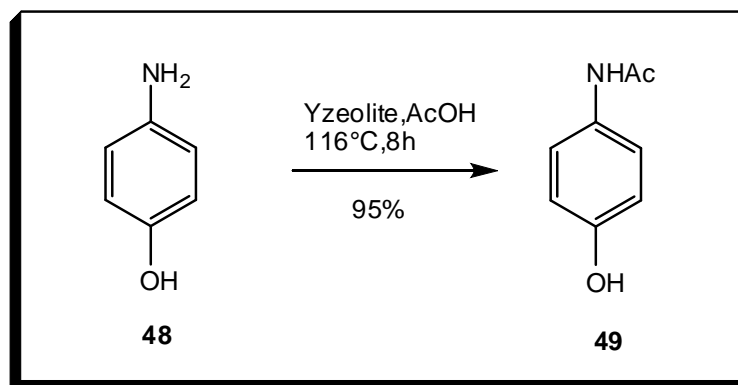


Schéma-24: Protection sélective de *p*-Aminophenol.

Conclusion.

Au cours de ce chapitre, nous avons rapporté des exemples sur la protection de différentes fonctions : alcools (primaires, tertiaire), aldéhyde, thiols, et amines en présence de différents catalyseurs tels que : ($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$), ($\text{k}_2\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}, 3\text{H}_2\text{O}$), Al_2O_3 , k_2CO_3 , FeCl_3 , Y zéolite.

Ces catalyseurs présentent certains inconvénients environnementaux et économiques.

Le groupement **Acétyle** est très important en synthèse organique dans les composés polyfonctionnels. Il serait judicieux d'améliorer les conditions d'acylation et de développer des procédés plus respectueux de l'environnement.

Bibliographies:

- ¹ Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 7291.
- ² Rauter, A. P.; Ramo[^]a-Ribeiro, F.; Fernandes, A. C.; Figueiredo, J. A. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 6529.
- ³ Ogawa, H.; Amano, M. Chihara, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 495.
- ⁴ Breton, G. W.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952.
- ⁵ Sunitha, S.; kanjilal, S.; Reddy, P.S.; Prasad, R.B.N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 252.
- ⁶ Jahani, F.; Tajbakhsh, M.; Golchoubian, H.; Khaksar, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, sous presse.
- ⁷ Temperini, A.; Annesi, D.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5368–5371.
- ⁸ Karmakar, B.; Banerji, J.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *513*, 855–3858.
- ⁹ Khaksar, S.; Vahdat, S. M.; Tajbakhsh, M.; Jahani, F.; Heydari, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6388–6391.
- ¹⁰ Nascimento, M. G.; Zanutto, S. P.; Scremin, M.; Rezende, M. C. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2715.
- ¹¹ Habibi, M. H.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Yadollahi, B. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 8333.
- ¹² Habibi, M. H.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Yadollahi, B. *Monatsh, Chem.* **2002**, *133*, 323.
- ¹³ Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4261.
- ¹⁴ Temperini, A.; Annesi, D.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5368–5371
- ¹⁵ Li, Y.Q. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3913.
- ¹⁶ Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4261.
- ¹⁷ Sartori, G.; Maggi, R. *Chem. Rev.* **2010**, 113.

Chapitre III

La Chimie Verte dans les réactions d'acylation

Introduction

Dans le cadre du présent projet, nous tenterons de mettre à profit des méthodes plus respectueuses de l'environnement en chimie des groupements protecteurs.

De nos jours, l'un des axes prioritaires en chimie concerne le développement de méthodes alternatives aux réactions classiques en synthèse organique plus respectueuses de l'environnement. Le développement de ces travaux a concouru à l'émergence d'un nouveau concept : la chimie verte (Green Chemistry).

La chimie verte est définie en 1994 par les chimistes américains Paul Anastas et John C. Warner, appartenant à l'EPA, Environmental Protection Agency.

Elle prévoit l'utilisation primordiale de douze principes pour réduire et éliminer l'usage ou la génération de substances néfastes pour l'environnement, par de nouveaux procédés chimiques et des voies de synthèses « propres ». ⁽¹⁾

Les principes fondateurs de la chimie verte.

Les douze principes de la chimie verte :

- 1. Prévenir :** Envisager des synthèses chimiques non génératrices de déchets à traiter ou à gérer.
- 2. L'économie d'atomes :** les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.
- 3. Prévoir des synthèses chimiques moins nocives.**
- 4. Œuvrer à la création de produits chimiques moins nocifs.**
- 5. Utiliser des solvants plus sécuritaires:** Eviter l'utilisation de solvants, agents de séparation ou autres produits auxiliaires. Si ces derniers sont nécessaires, utiliser ceux qui sont inoffensifs.
- 6. Favoriser l'efficacité énergétique:** Enclencher des réactions chimiques à la température ambiante et pression normale à chaque fois que c'est possible.
- 7. Utiliser des matières premières renouvelables :** généralement des produits agricoles ou des déchets émanant d'autres processus. Il faut éviter d'utiliser toute source provenant du pétrole, gaz et charbon.
- 8. Diminuer la génération de produits de dégradation à caractère toxiques.**

9. Utiliser des catalyseurs : en lieu et place de réactifs stochiométrique. Minimiser les déchets en utilisant des réactifs catalytiques.

10. Concevoir des produits biodégradables : qui ne s'accumuleront pas dans l'environnement par la suite.

11. Analyser en temps réel pour prévenir la pollution : Inclure dans la mesure du possible un système de contrôle et de surveillance en temps réel durant les synthèses, afin de minimiser ou éliminer la formation de produits non désirés.

12. Pratiquer une chimie plus sécuritaire pour prévenir les accidents : Concevoir des produits chimiques dans leur forme physique la plus stable (solide, liquide, ou gaz) afin de minimiser l'éminence d'un accident chimique qui inclurait une explosion, une prise de feu ou des émanations toxiques dans l'environnement.²

Dans la littérature plusieurs méthodes d'acylation ont été développées mettent en jeu quelques principes de la chimie verte.^{3,4,5}

III-1-L'acylation sélective.

L'acylation sélective (chimiosélective ou régiosélective) c'est une réaction très importante dans le cas où on est confronté à deux ou plusieurs fonctions dans la même molécule.

L'acylation chimiosélective de 2-amino-3-phénylpropan-1-ol est effectuée avec l'anhydride acétique en présence d'Amberlit15, cette acylation est décrite par Srivastava et coll⁶ (Schéma- 25).

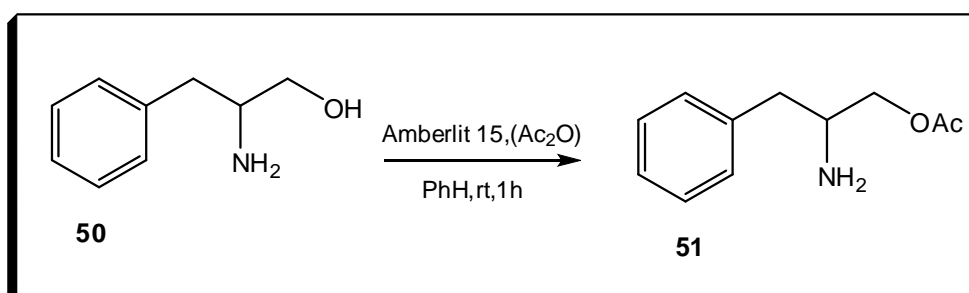


Schéma-25: Acylation chimiosélective de 2-amino-3-phénylpropan-1-ol.

L'acylation des diamines (**52**) avec des anhydrides d'acide carboxylique est menée en présence de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 0° . Elle est régiosélective et conduit au composé (**53**) avec un bon rendement (Schéma-26).⁷

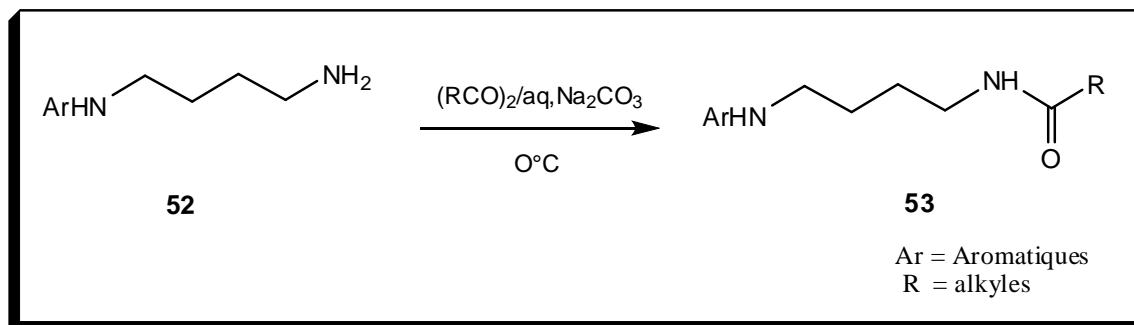


Schéma-26: Acylation régiosélective de diamine.

III-2-L'acylation en milieu aqueux.

L'eau présente trois avantages majeures: économique (prix); écologique évident (pas de pollution) et un privilège du point de vue sécurité (absence de nocivité, danger d'explosion nul).

L'eau est apparue comme une nouvelle classe de solvants dans le contexte de la chimie verte et du développement durable.

La réaction d'acylation de diamine (**54**) avec le lactone en présence d'une quantité appropriée d'eau à 90°C conduit au composé acylé (**55**) avec un bon rendement (Schéma-27).⁸

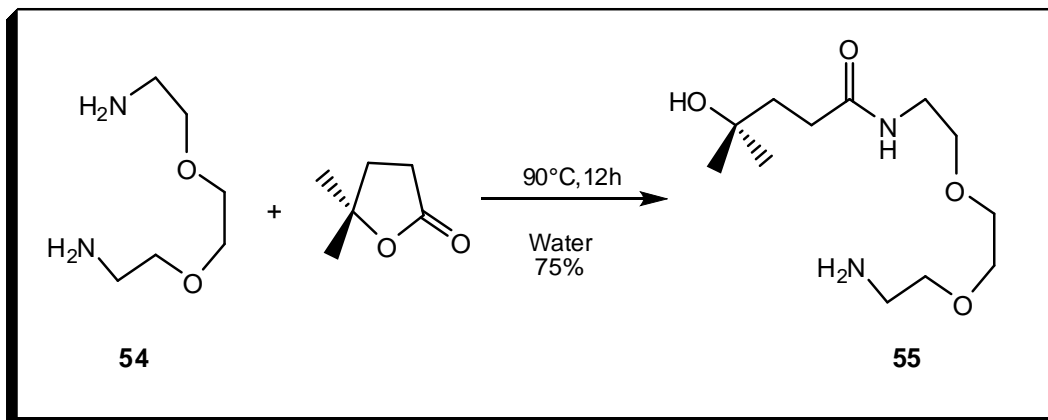


Schéma-27 : Acylation de diamine dans l'eau.

Naik et coll⁹, ont développé une nouvelle méthode d'acylation des amines avec l'anhydride acétique dans un milieu aqueux en présence de bicarbonate de sodium (NaHCO_3) (Schéma-28).

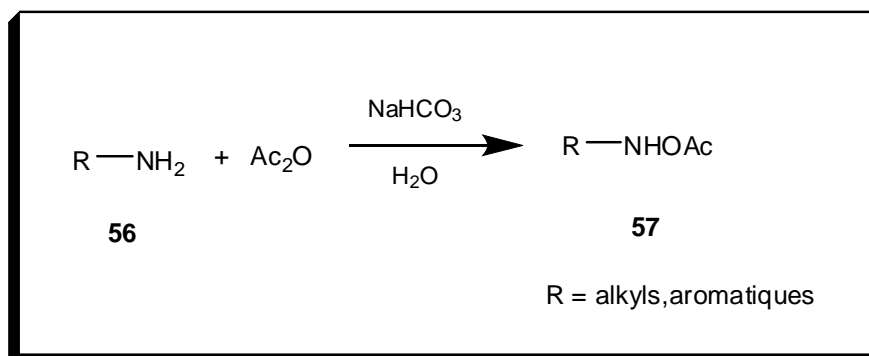


Schéma-28 : Acylation des amines dans l'eau.

III-3- L'acylation sans solvants.

L'utilisation des réactions d'acylation sans solvants présente beaucoup d'avantages: pollution réduite, coûts réduits, manipulation plus facile....etc¹⁰.

Kadam et coll,¹¹ ont appliqué une nouvelle méthode d'acylation de la fonction amine dans des conditions exemptes de solvants avec une quantité catalytique de PMA (Schéma-29).

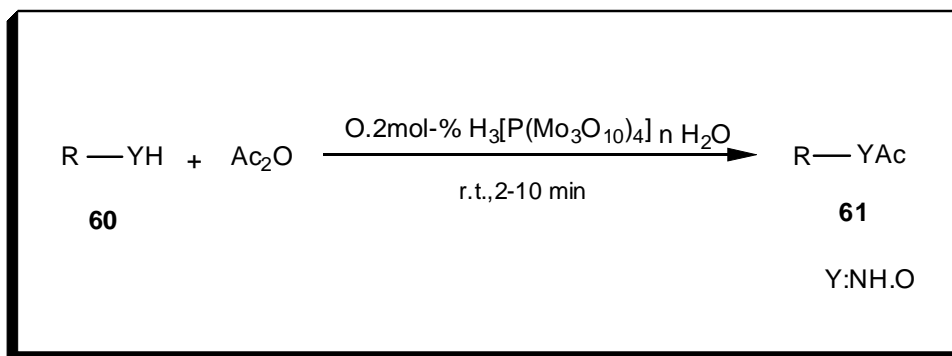


Schéma-29: Acylation des amines et des alcools dans des conditions exemptes de solvants.

Le tétrafluoroborate de cuivre (II) et un catalyseur efficace pour l'acétylation des phénols, des alcools, des thiols, et des amines structurellement divers avec l'anhydride acétique dans des conditions exemptes de solvants à température ambiante (**Schéma- 30**).¹²

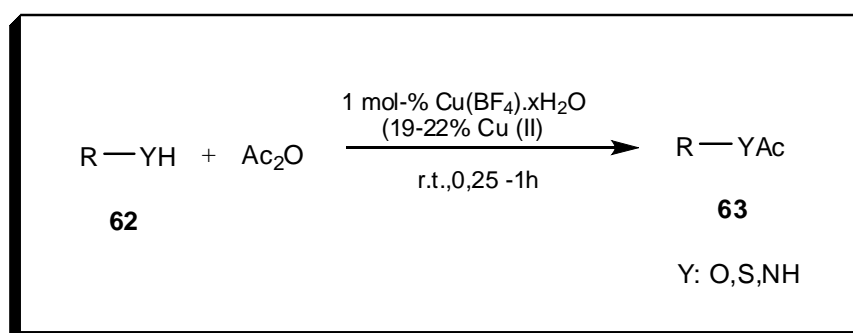


Schéma -30 : Acylation des hétéroatomes dans des conditions exemptes de solvants.

III-4- L'acylation sous micro-onde.

Au cours de ces dernières années, un grand nombre de publications a été consacré aux différentes transformations chimiques qui peuvent être effectuées sous micro-ondes.^{13, 14, 15, 16}

Plusieurs avantages sont à l'actif de ce procédé: temps réduit, bons rendements, pas de formation de produits secondaires et une excellente sélectivité.

La réaction d'acylation des amines primaires avec des agents d'acylations sous micro-onde conduit aux amides avec un bon rendement et avec une bonne sélectivité (**Schéma-31**).¹⁷

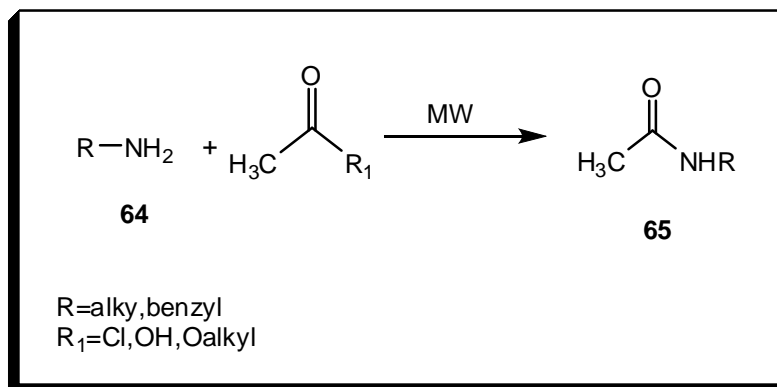


Schéma -31 : Acylation des amines sous micro-onde.

Selon la méthode décrite par Yamashita et coll¹⁸, l'acylation des composés aromatiques avec les acides carboxyliques sous micro-onde a fourni des composés acylés avec un excellent rendement (**Schéma-32**).

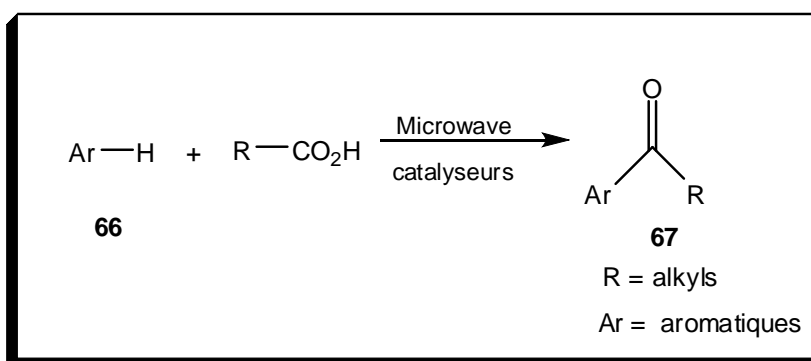


Schéma-32 : Acylation des composés aromatiques sous micro-onde.

III-5-L'acylation en présence des liquides ioniques.

Depuis quelques années, les liquides ioniques sont utilisés pour le remplacement des solvants organiques volatils (SOV) dans le cadre du développement durable. Ils constituent donc une nouvelle classe de solvants aux propriétés physico-chimiques remarquables parmi lesquelles leurs très faibles tensions de vapeur, leur grande stabilité thermique, leur noninflammabilité .

Paun et coll,¹⁹ ont décrit la *N*-acylation des sulfonamides avec l'anhydride acétique en présence d'un liquide ionique (1-butyl-3-(3-triéthoxysilylpropyl)-4,5-dihydroimidazolium) greffé sur un support de silice avec différentes surface (**Schéma-33**).

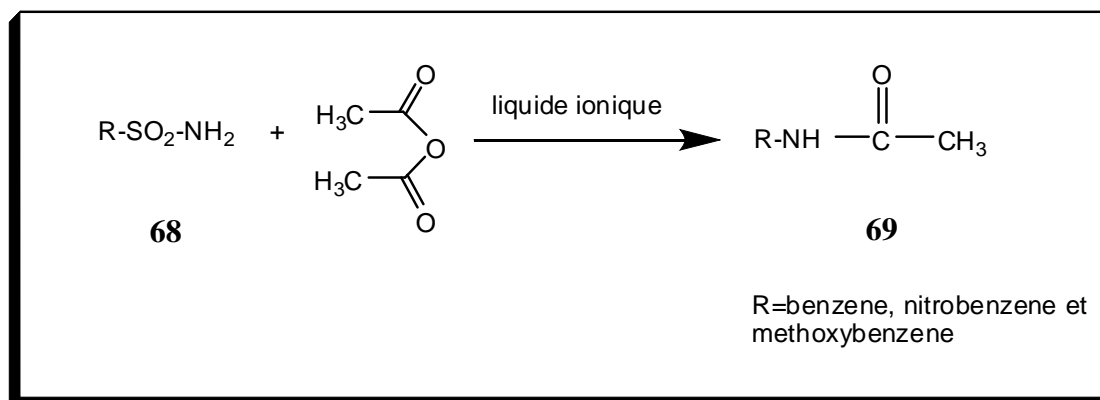


Schéma-33 : Acylation des sulfonamides en présence d'un liquide ionique.

Conclusion.

Dans ce chapitre, nous avons développé un aperçu bibliographique sur la chimie verte et ses principes.

Nous avons également rapporté quelques exemples qui ont été décrits dans la littérature sur les principaux concepts du développement durable élaborés par Anastas et Wagner (premier, cinquième et sixième principe). Nous avons étudié quelques méthodes d'acylation dans des conditions douces et plus respectueuses de l'environnement.

Bibliographies:

- ¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30. By permission of Oxford University Press from ACS Green Chemistry Institute Webpage.
- ² Thomas, A.W.; Strunz, G.M.; Chiasson, M.; Chan, T.H.; *Entomol.Exp, Appl.* **1992**, *62*, 37.
- ³ Wu, C.; Fu, X.; Li, S.; *Tetrahedron.* **2011**, DOI:10.1016/J.tet.2011.03.083.
- ⁴ Katritzky, A.R. Dmytro, F.; Kim, M. S.; Steel, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2010**, *21*, 51–57.
- ⁵ Pappas, K.; Zhang, X.; Tang, W.; Fang, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *505*, 741–5743.
- ⁶ Srivastava, V.; Tandon, A.; Ray, S. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2703.
- ⁷ Díaz, E.J.; Bisceglia, J. Á.; Cruz Mollo, M.; Orelli, L. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1895–1897.
- ⁸ Tang, W.; Fang, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6003–6006.
- ⁹ Naik, S.; Bhattacharjya, G.; Kavala, V.R.; Patel, B. K. *ARKIVOC.* **2004** (i) 55-63.
- ¹⁰ Farhadi, S.; Taherimehr, M. *Catalysis Communications.* **2008**, *9*, 703–708.
- ¹¹ Kadam, S. T.; Kim, S. S. *Synthesis.* **2008**, 267-268.
- ¹² Chakraborti, A. K.; Gulhane Shivani, R. *Synthesis.* **2004**, 111-115.
- ¹³ Chou, C.T.; Yellol, G. S.; Chang, W.J.; Sun, M.L.; Sun, C.M. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 2110e2117.
- ¹⁴ Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V.; Thanusu, J. *Catalysis Communications,* **2005**, *6*, 753–756.
- ¹⁵ Bond, G.; Gardner, J.A.; McCabe, R.W.; Shorrocks, D.J. *J. Molecular Catalysis A: Chemical.* **2007**, *278*, 1–5.
- ¹⁶ Vale, N.; Matos, J.; Moreira, R.; Gomes, P. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 11144–11149.
- ¹⁷ Ferroud, C.; Godart, M.; Ung, S.; Borderies, H.; Guy, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3004–3008.
- ¹⁸ Yamashita, H.; Mitsukura, Y.; Kobashi, H. *J. M. Catalysis A: Chemical.* **2010**, *327*, 80–86.
- ¹⁹ Paun, C.; Stere, C.; Coman, S.M.; Parvulescu, V.I.; Goodrich, P.; Hardacre, C. *Catalysis Today.* **2008**, *131*, 98–103.

Chapitre IV
Partie Synthèse

Introduction

Plusieurs réactions d'acylation ont été décrites dans la littérature dans le but d'améliorer l'utilisation des certains composés dans les formulations pharmaceutiques, cosmétiques, alimentaires...etc.^{1, 2, 3,4}

La réaction d'acylation est très importante en synthèse organique, elle est effectuée dans des conditions douces qui peuvent présenter des inconvénients limitant ce type de procédés, en témoigne plusieurs publications dans cette optique.^{5, 6,7 8,9}

Une alternative à ces méthodes consiste à utiliser l'eau comme solvant.

L'eau en tant que solvant présente trois avantages importants :

- L'eau est un solvant naturel et bon marché.
- C'est un solvant non dangereux (non inflammable, non explosif).
- Il permet de faire une chimie plus propre (l'eau est non toxique, non polluante).

Plusieurs méthodes d'acylation ont été développées, elles permettent d'accéder à des composés acylés par des voies aisées et sélectives utilisant l'anhydride acétique.^{10,11, 12, 13}

Notre stratégie de synthèse consiste à utiliser les amines commerciales, primaires et secondaires pour effectuer l'acylation dans des conditions douces.

Dans le présent travail, nous avons choisi l'anhydride acétique comme un agent d'acylation en raison de sa disponibilité et sa facilité de manipulation.

Nous cherchons à optimiser la réaction d'acylation en mettant à profit des conditions douces et un solvant vert par excellence.

IV-1- Synthèses des dérivés acylés des amines.

Nous avons acylé quelques amines avec l'anhydride acétique en présence d'eau comme solvant à température ambiante. Les produits sont obtenus avec de bons rendements dans des temps relativement courts (**Schéma-34**).

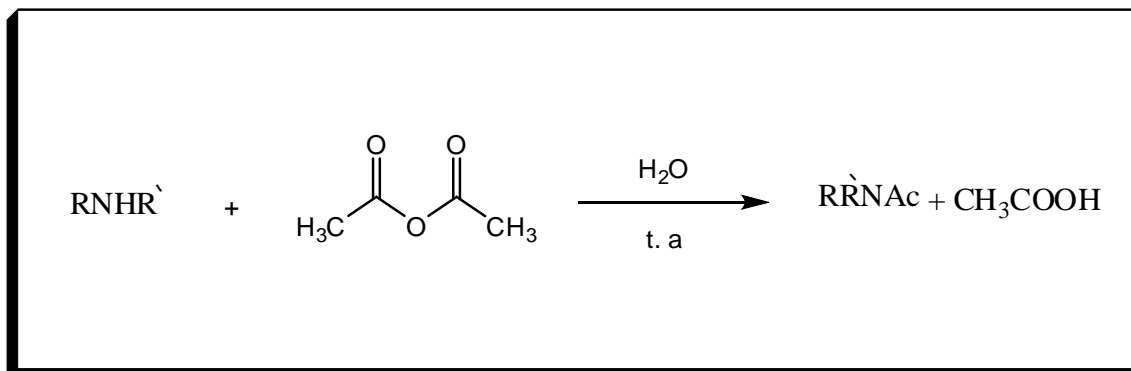


Schéma-34 : Schéma général d'acylation des amines.

Notre stratégie de synthèse consiste à acyler les amines commerciales suivantes : *p*-Aminophénole (**70**), Aniline (**71**), *p*-Nitroaniline (**72**), 4-Méthoxyaniline (**73**), Morpholine (**74**) (**schéma-35**).

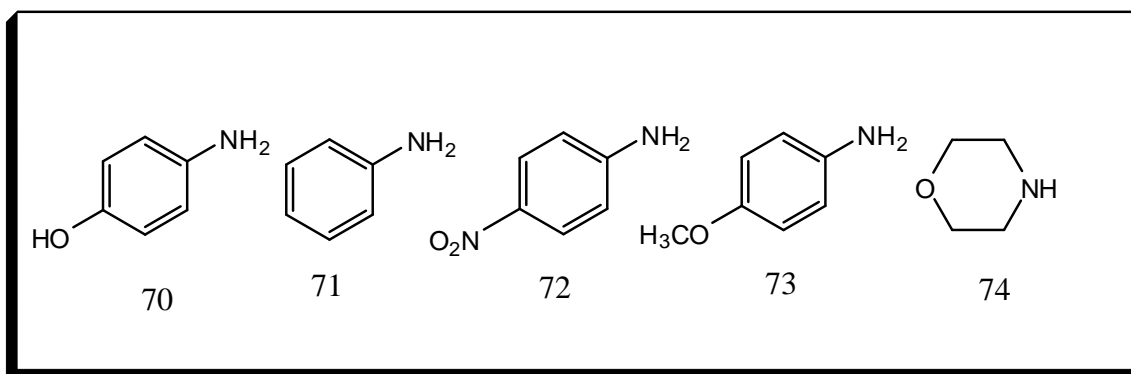


Schéma-35 : Structures des amines.

Dans ce contexte, nous avons obtenus les composés suivants : *N*-(4-hydroxyphényle) acétamide (**75**), *N*-Phenylacetamide (**76**), *N*-(4-nitrophényle) acétamide (**77**), *N*-(4-methoxyphényle) acétamide (**78**), 1-Morpholinoéthanone (**79**) (**Schéma36**).

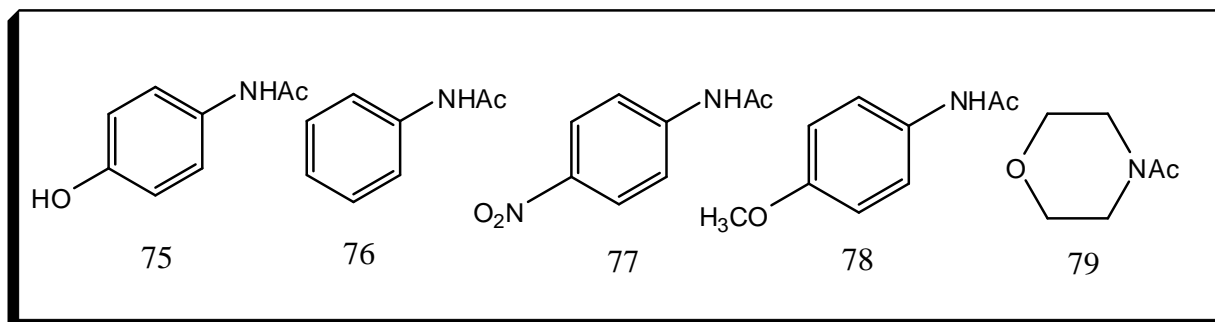


Schéma-36 : Structure des composés *N*-acylés.

Caractérisation.

Les structures des composés obtenus ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques **RMN** de ^1H et **IR**.

En **RMN H**, l'acylation est confirmée par l'apparition d'un nouveau signal de trois protons du groupement acyle (COCH_3).

En **IR**, les structures obtenues sont confirmées par l'apparition des bandes, du groupement carbonyle $\text{C}=\text{O}$ (1658.7 cm^{-1}) et de NH ($3217\text{-}3298\text{ cm}^{-1}$) de la fonction amide.

Les composés acylés sont obtenus avec des bons rendements et des points de fusion allant de 113°C jusqu'à 217°C .

Tableau 1: Caractéristiques physico-chimiques des amines acylés.

Réf	M (g/mol)	Formule brute	F°C	Temps (min)	Rdt%	R_f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH ,9 :1)
75	151	C ₈ H ₉ O ₂ N	169	15	81	0.32
76	135.17	C ₈ H ₉ ON	113-115	30	87	0.41
77	180.16	C ₈ H ₈ O ₃ N ₂	215-217	10	91	0.3
78	165	C ₉ H ₁₁ O ₂ N	130-132	15	77	0.38
79	129	C ₆ H ₁₁ O ₂ N	Huile	40	87	0.52

Mécanisme réactionnel.

La *N*-acylation se fait selon le mécanisme suivant (Schéma 37) :

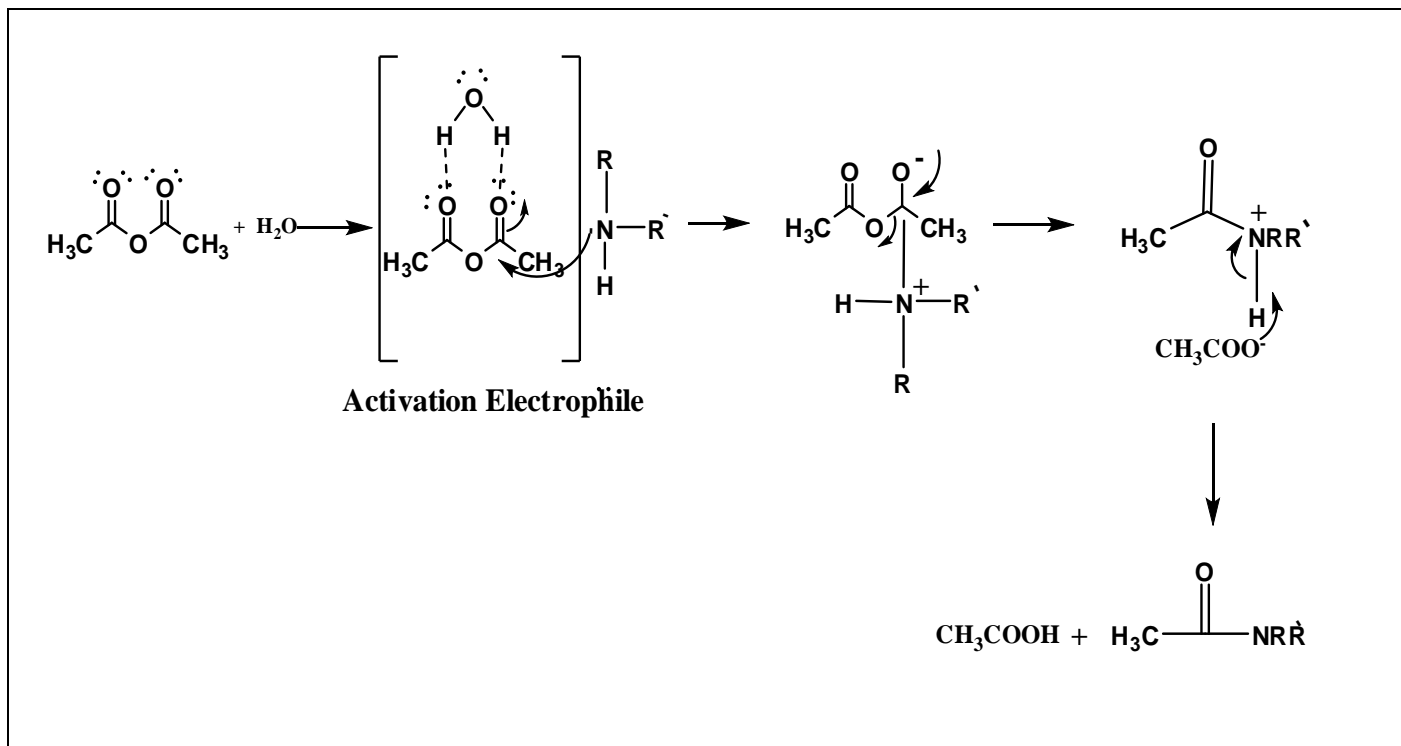


Schéma-37 : Mécanisme proposé de la réaction d'acylation des amines.

Conclusion.

Dans le cadre du présent travail, nous avons développé une méthode d'acylation dans des conditions douces en utilisant un solvant vert par excellence, l'eau sans catalyseur. Ce procédé nous permis d'acylé quelques amines (primaires et secondaires) en respectant quelques principes de la chimie verte. Nous avons utilisé l'anhydride acétique comme agent d'acylation, nous avons obtenu les composés acylés dans des temps relativement courts avec de bons rendements.

Bibliographies :

- ¹Vale, N.; Matos, J.; Moreira, R.; Gomes, P. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 11144–11149.
- ²Hasegawa, T.; Bull, H. Yamamoto. *Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 423.
- ³Banwell, M.G.; Crasto, C.F.; Easton, C.J.; Forrest, A.K.; Karoli, T.; March, D.R.; Mensah, L.; Nairn, M.R. O'Hanlon, P.J.; Oldham, M.D.; Yue. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2004**, *10*, 2263.
- ⁴Wang, Y.; Soper, D.L.; Dirr, M.J.; Long, M.A.; De, B.; Wos, J.A. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *8*, 1332.
- ⁵Ferroud, C.; Ung, S.p.; Borderies, H.; Guy, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3004–3008.
- ⁶Tang, W.; Fang, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6003–6006.
- ⁷Sreedhar, B.; Arundhathi, R.; Amarnath Reddy, M.; Parthasarathy, G. *Applied Clay Science*. **2009**, *43*, 425–434.
- ⁸Chou, C.T.; Yellol, G. S.; Chang, W.J.; Sun, M.L.; Sun, C.M. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 2110–2111.
- ⁹Hutinec, A.; Rupčić, R.; aleta, I.; Oršulic, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1745–1748.
- ¹⁰Farhadi, S.; Taherimehr, M. *Catalysis Communications*. **2008**, *9*, 703–708.
- ¹¹Qiu, R.; Zhang, G.; Ren, X.; Xu, X.; Yang, R.; Luo, S.; Yin, S. *Journal of Organometallic Chemistry*. **2010**, *695*, 1182–1188.
- ¹²Likhar, P. R, Arundhathi, R.; Ghosh, S.; Lakshmi Kantam, M. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2009**, *302*, 142–149.
- ¹³Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Weber, T.; Piotrowski, D. W. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, *21*, 1278–1302.

Partie Expérimentale

Conditions Générales.

Les chromatographies sur couche mince CCM ont été réalisées sur plaques de silice en aluminium **Merk 60 (Art .5554)**, les produits ont été révélés à la lumière UV (**245nm**) pour les composés possédant un groupement chromophore, et par pulvérisation de ninhydrine en solution 0.1% dans l'éthanol puis chauffage.

Les points de fusion sont prélevés d'un appareil **Buchi 150**.

Les spectres infrarouges(IR) ont été enregistrés sur spectromètre **Perkin-Elmer FT-1600**.

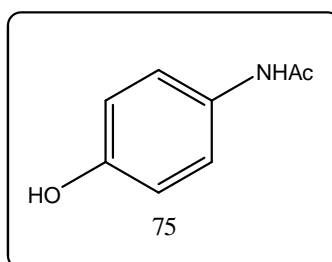
Les spectres de RMN du proton (RMN de ^1H) ont été enregistrés a température ambiante sur un appareil **AC 250 Bruker** . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm para port au signal du **CDCl_3** fixé à 7.24ppm ou **DMSO-d_6** fixé à 2.49ppm pris comme référence interne.

Mode opératoire générale de l'acylation des amines :

Dans un bicol de 100 mL, on introduit 1 équivalent d'amine dissout dans 5mL d'eau, à l'aide d'une ampoule à brome on ajoute goutte à goutte l'équivalent d'anhydride acétique à température ambiante, ensuite le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique, la réaction est suivie par **CCM** qui montre l'apparition d'un nouveau produit révélé à la ninhydrine.

Après extraction avec l'acétate d'éthyle et le séchage de la phase organique avec Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite, le produit protégé est récupère sous forme poudre ou huile avec d'excellent rendement.

- ***N*-(4-hydroxyphényle) acétamide (75).**



M = 151 [C₈H₉NO₂].

Rdt (%) = 81.

R_f = 0.32 (CH₂ Cl₂/ MeOH .90:10).

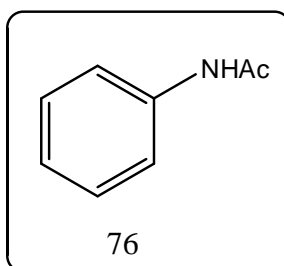
F°C = 169.

Aspect : Poudre blanche.

IR (kBr, ν en cm⁻¹) : 3217.0 (NH) ; 3328.9 (OH) ; 1658.7 (C=O) ; 1245.9 (CN) ; 1558.4 (C=C_{ar}).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 1.9 (s, 3H, CH₃) ; 6.71 (d, 2H, J_{H-H} =2.01 Hz) ; 7.06 (d, 2H, J_{H-H} =2.01).

- *N*-phénylacétamide(76).



M = 135.17 [C₈H₉ ON].

Rdt (%) = 87.

R_f = 0.41 (CH₂ Cl₂/ MeOH. 90:10).

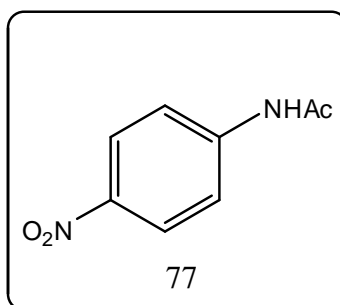
F°C = 113-115.

Aspect : Poudre orangé.

IR (kBr, ν en cm⁻¹) : 3298.0 (NH) ; 1658.7 (C=O)_{amide} ; 1153.4 (C-N) ; 1604.7 (C=C_{ar}).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 7.7 (NH), 2.19 (s, 3H, CH₃); 7.1-7.2 (t, 2H, H_m, J_{H-H} = 7.88 Hz) ; 7.3-7.4 (t, H, H_p, J_{H-H} = 9.31 Hz); 7.54 (d, 2H, H_o, J_{H-H} = 8.4 Hz).

- *N*-(4-nitrophényle) acétamide (77).



M = 180.16 [C₈H₈O₃ N₂].

Rdt (%) = 91.

$R_f = 0.3$ (CH₂ Cl₂ / MeOH. 90:10).

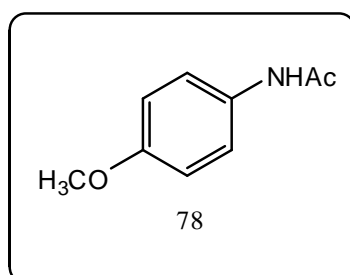
F°C = 215-217.

Aspect : Poudre jaune.

IR (kBr, ν en cm⁻¹) : 3278.8 (NH) ; 1681.8 (C=O) ; 1338.5 (C-N) ; 1558.4 (C=C_{ar}) ; 1500.5 (N=O).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2.2 (s, 3H, CH₃); 10.58 (NH); 7.75-8.25 (m, 4H_{ar}).

- **N-(4-methoxyphenyle) acétamide (78).**



M = 165 [C₉H₁₁ O₂N].

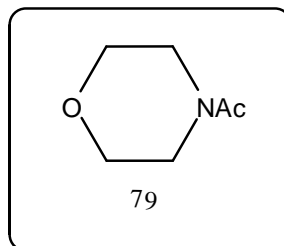
Rdt (%) = 77.

$R_f = 0.38$ (CH₂ Cl₂ / MeOH .90:10).

Aspect: Huile Jaune.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2.17 (s, 3H, CO-CH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 1.7 (NH); 6.94 (d, 2H, J_{H-H} = 9.1 Hz); 7.4-7.5 (d, 2H, J_{H-H} = 9.1 Hz).

- 1-morpholinoéthanone (79).



M = 129 [C₆H₁₁O₂N].

Rdt (%) = 87.

R_f = 0.52 (CH₂Cl₂ / MeOH .90:10).

Aspect: Huile.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2.00 (s, 3H, CH₃); 3.41 (t, 2H, CH₂, J_{H-H} = 5.4 Hz); 3.55 (t, 2H, CH₂, J_{H-H} = 5.4 Hz).

Conclusion Générale

Le but essentiel de notre travail était d'optimiser la *N*-acylation dans des conditions douces.

Nous avons choisi l'eau, comme solvant vert par excellence et qui répond à l'un des douze principes de la chimie verte : la proscription ou la réduction de l'utilisation de solvant organique.

Nous avons présenté successivement une étude bibliographique sur les différentes méthodes d'acylations des hétéroatomes (chimique et enzymatique), l'acylation comme méthode de protection des fonctions (aldéhyde, alcool, thiol et amine) et une étude approfondie sur la chimie verte.

Sur le plan de la synthèse, nous avons acylé quelques amines primaires et secondaires avec l'anhydride acétique dans l'eau. Cette méthode est réalisée dans des temps relativement courts, avec de meilleurs rendements et sans étape de purification.

Les structures des composés acylés ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques, infrarouge et RMN du proton.

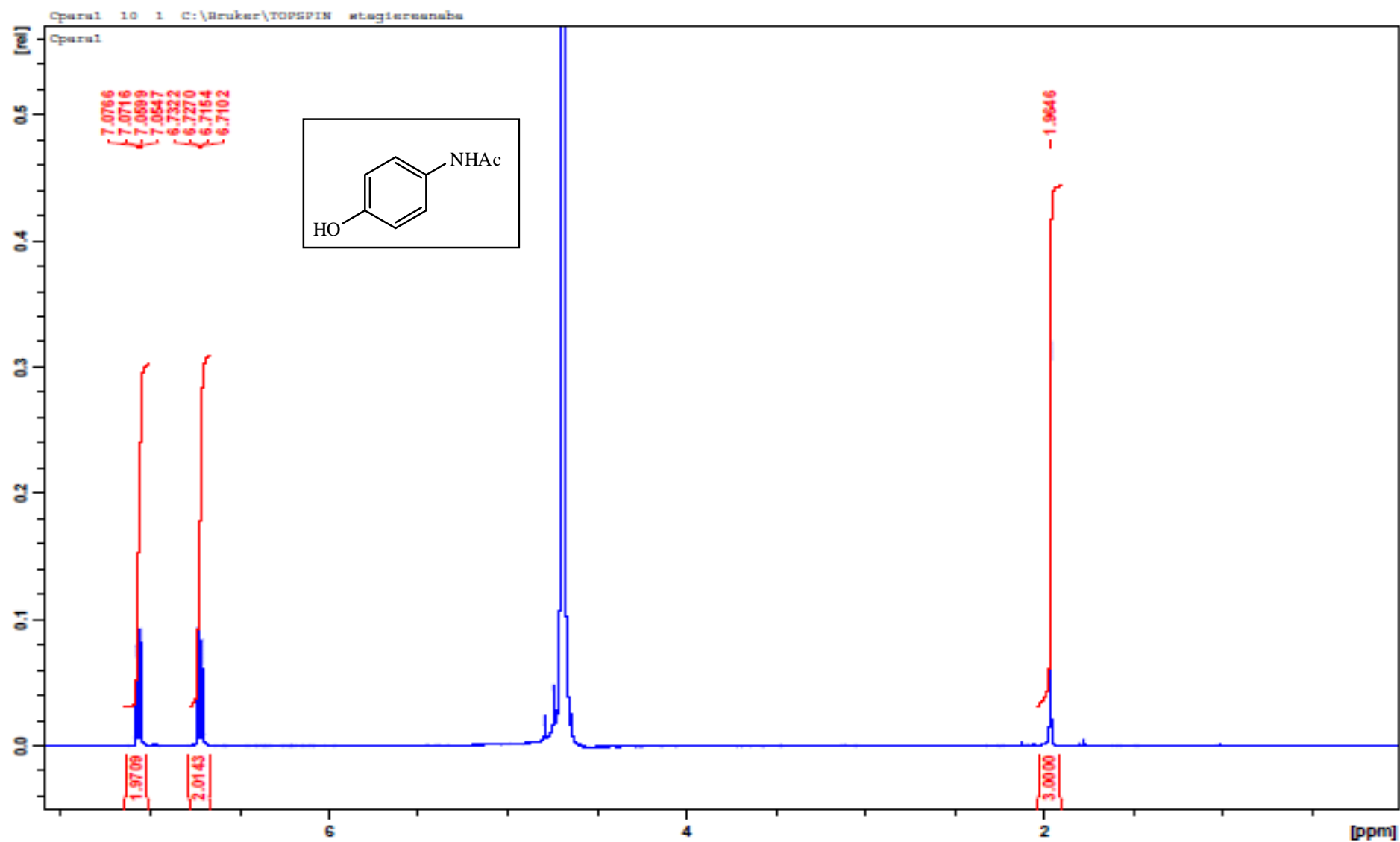
Perspectives

Perspectives

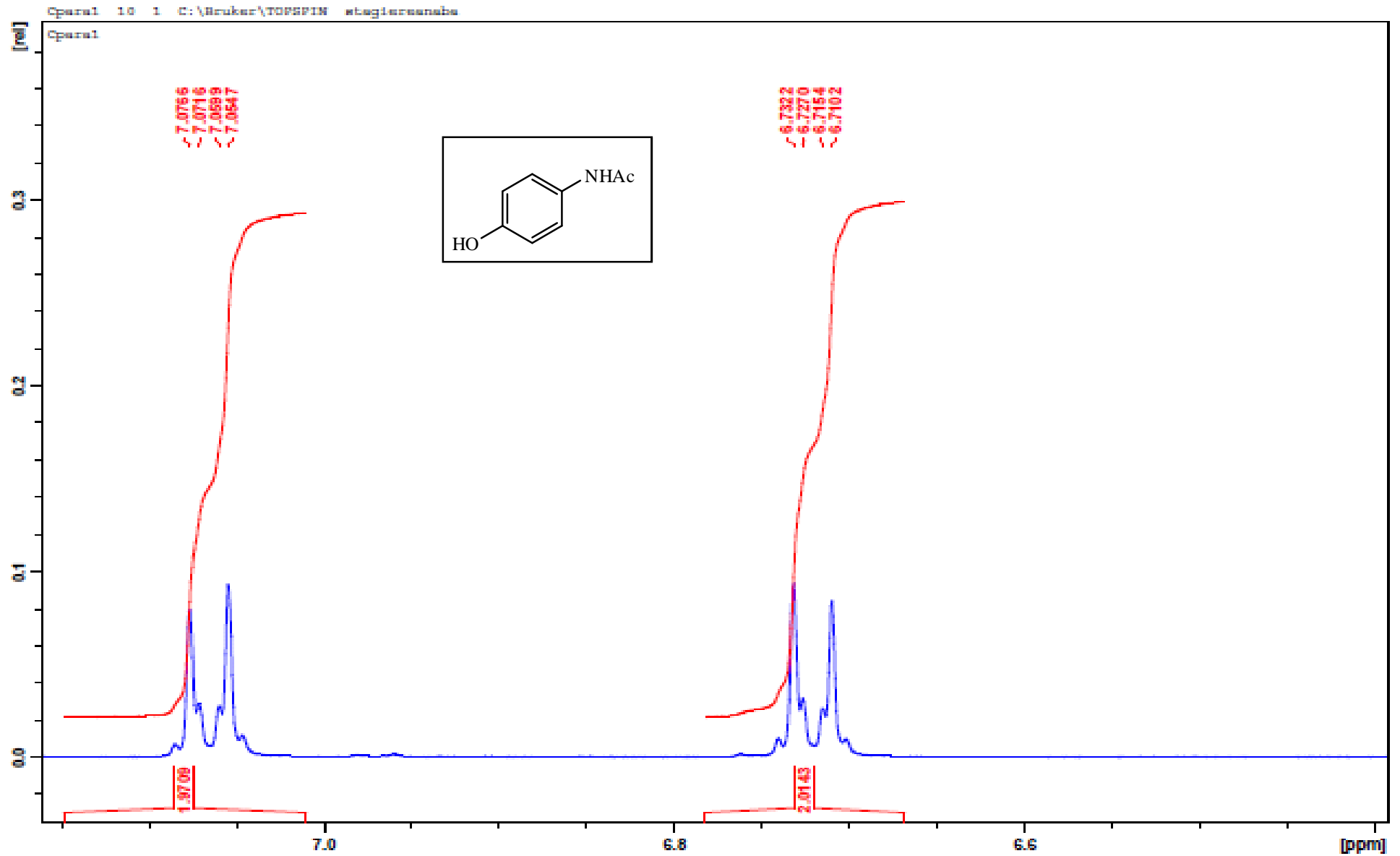
Cette méthode ouvre des perspectives très intéressantes sur le plan de la synthèse :

- Peut être utilisé pour la réaction d'acylation des différentes fonctions alcools, thiols, aldéhydes, ...etc.
- Ce procédé peut être développé dans la synthèse (des hétérocycles, des peptides, des molécules naturelles...etc.).
- Appliquer dans le domaine industriel.

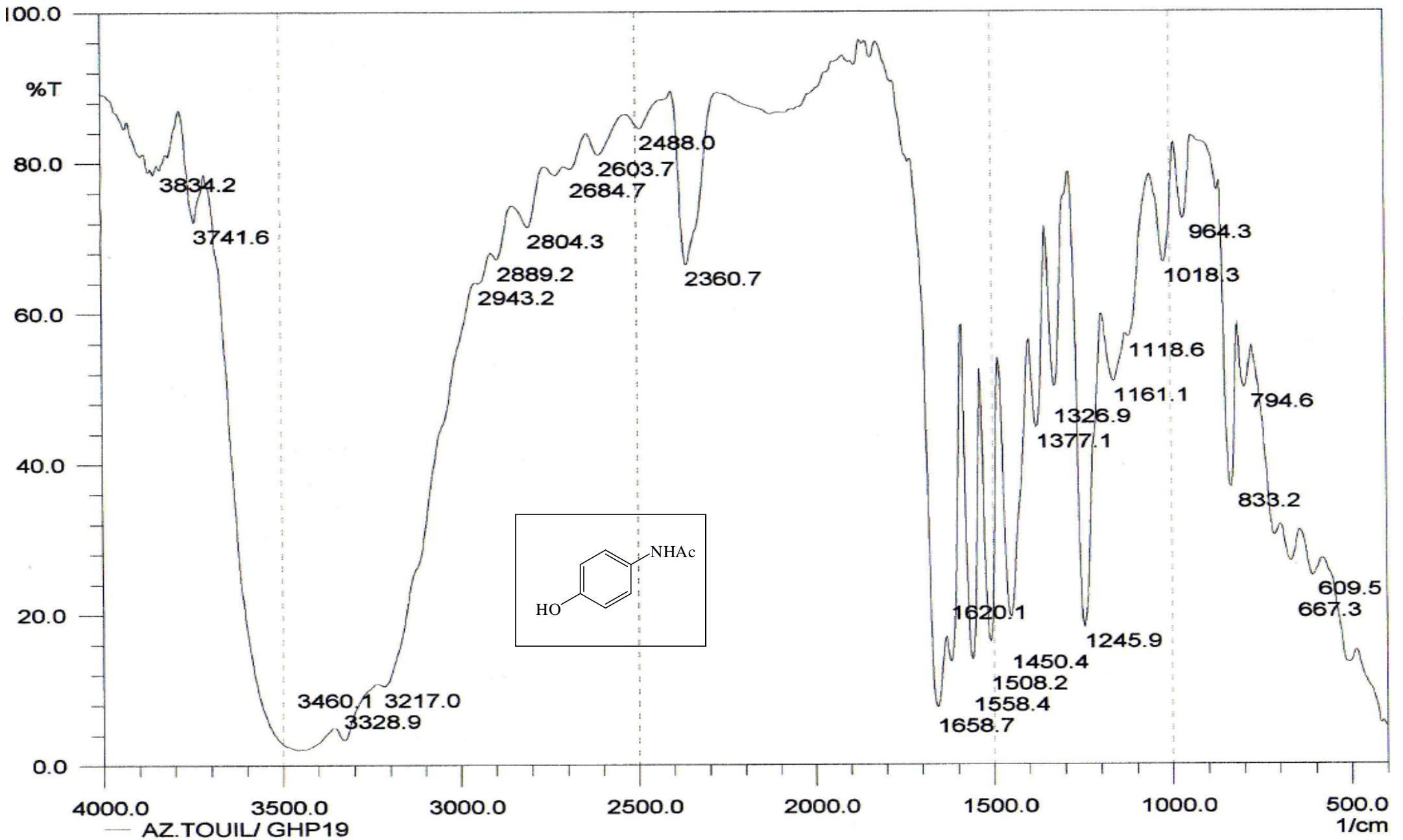
Spectre RMN de ^1H de N-(4-hydroxyphényl) acétamide



Spectre RMN de¹H de N-(4-hydroxyphényl) acétamide

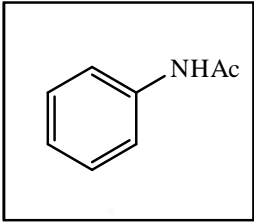
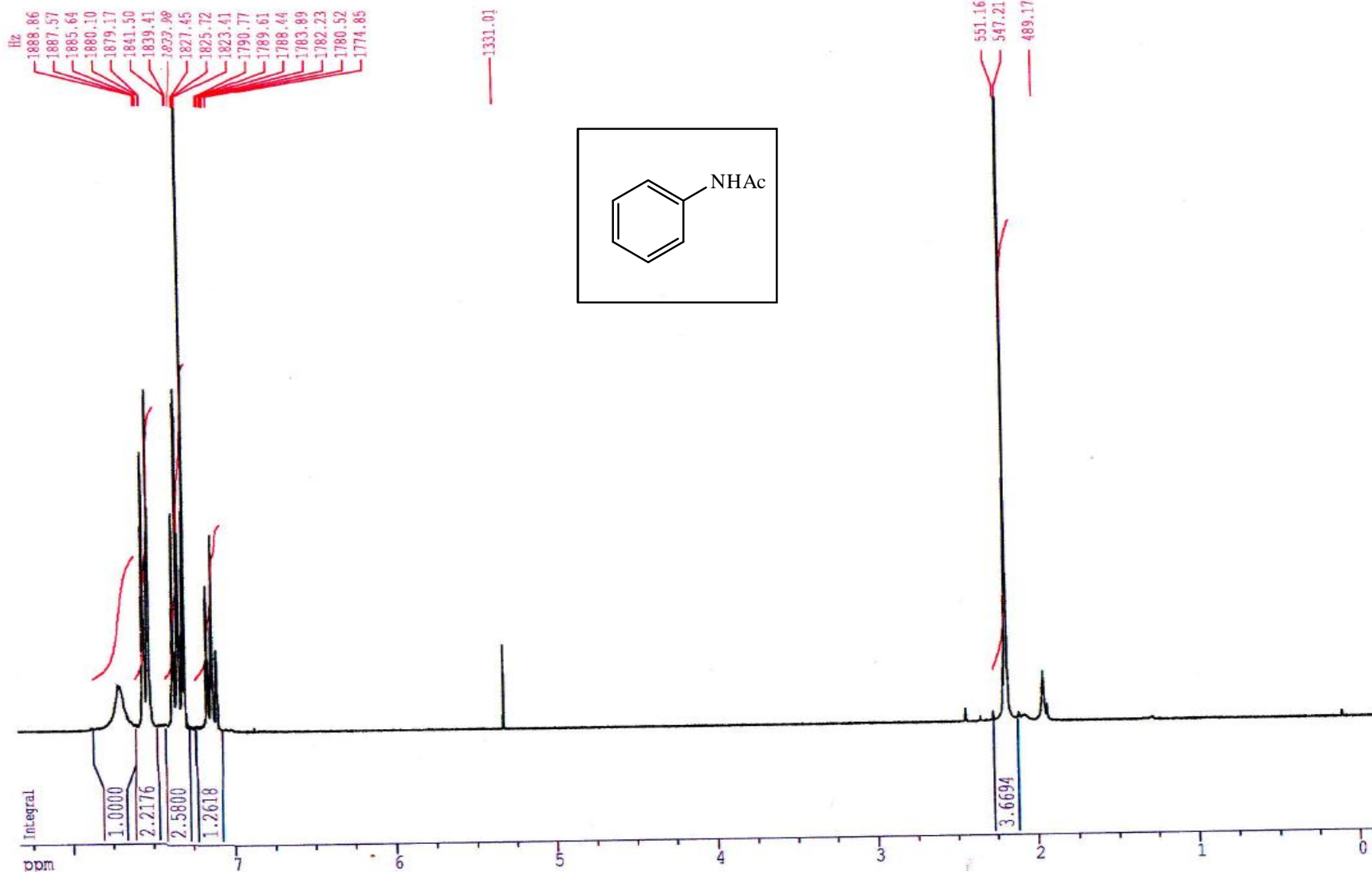


Spectre IR de N-(4-hydroxyphényl) acétamide



Spectre RMN de ¹H de N-Phenylacetamide

Spectre proton :ECH: ANGHP15



Current Data Parameters
 NAME anghp15
 EXPNO 1
 PROCNO 1

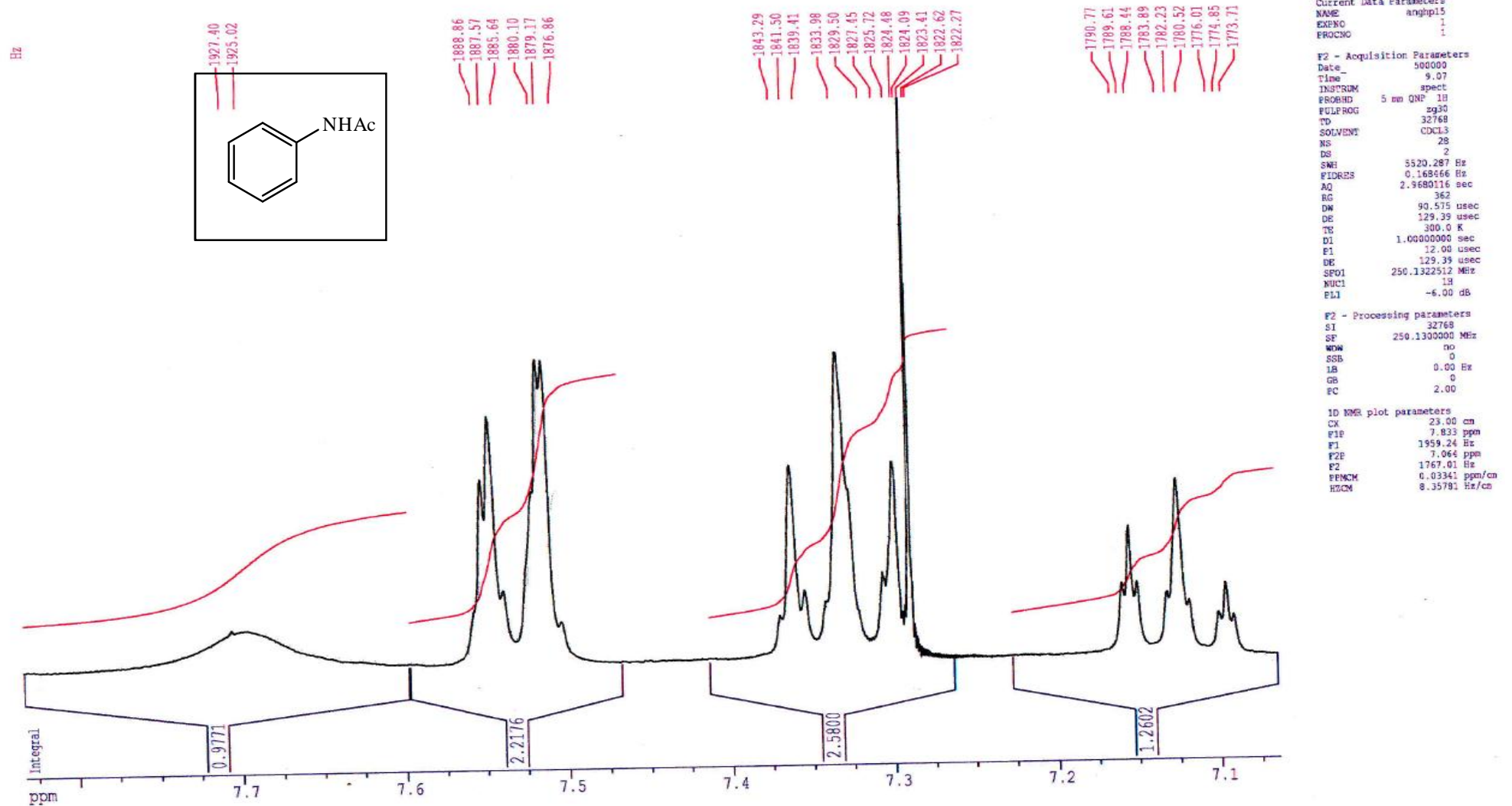
F2 - Acquisition Parameters
 Date 500000
 Time 9.07
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCL3
 NS 28
 DS 2
 SWH 5520.287 Hz
 FIDRES 0.168466 Hz
 AQ 2.9680116 sec
 RG 362
 DW 90.575 usec
 DE 129.39 usec
 TE 300.0 K
 SI 1.0000000 sec
 FI 12.00 usec
 DE 129.39 usec
 SF01 250.1322512 MHz
 NUCL 1H
 PL1 -6.00 dB

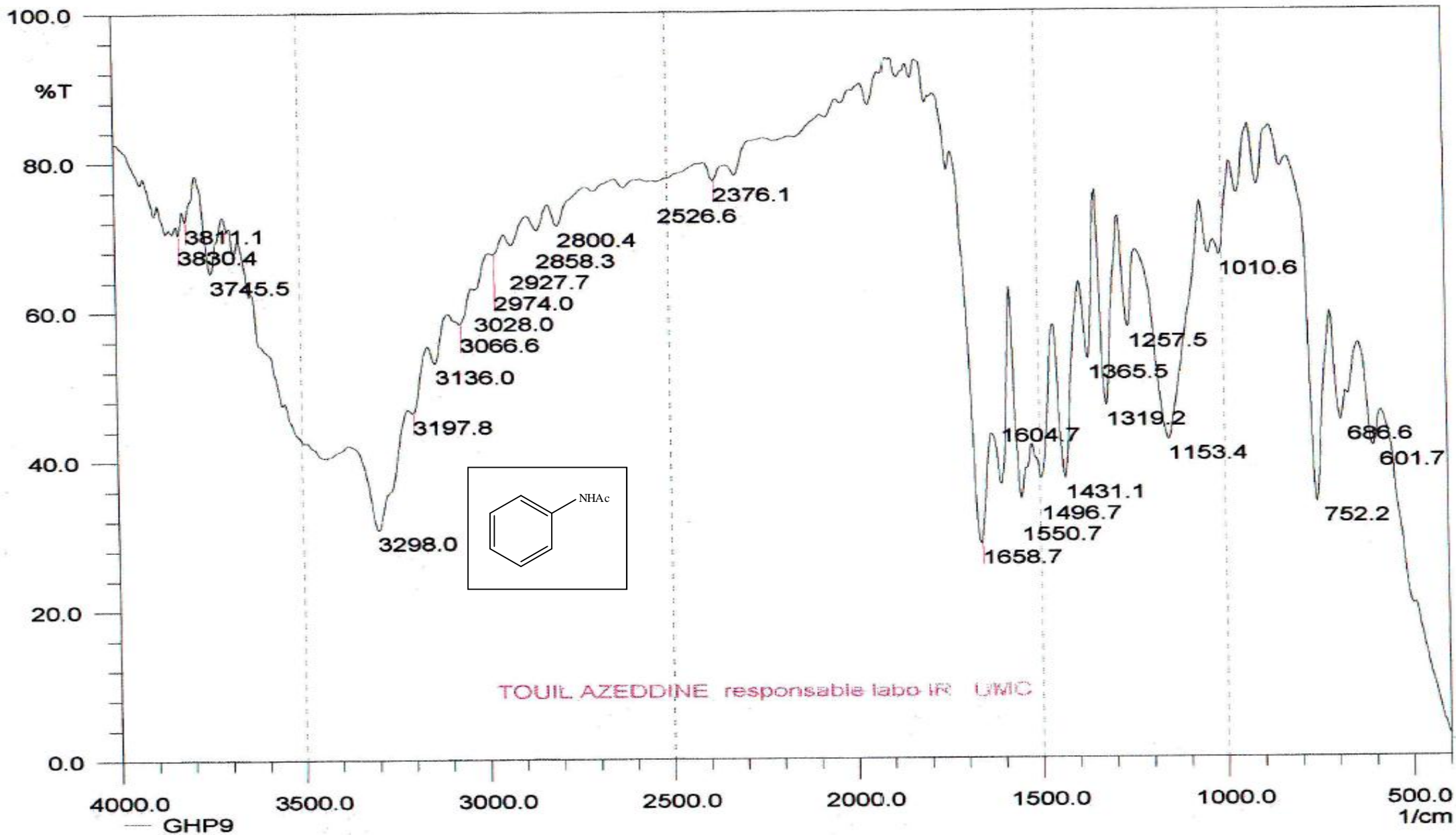
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 250.1300000 MHz
 NDM no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 2.00

1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 FIP 8.330 ppm
 F1 2083.57 Hz
 F2P -0.152 ppm
 F2 -38.02 Hz
 PPMCM 0.36878 ppm/cm
 HZCM 92.24300 Hz/cm

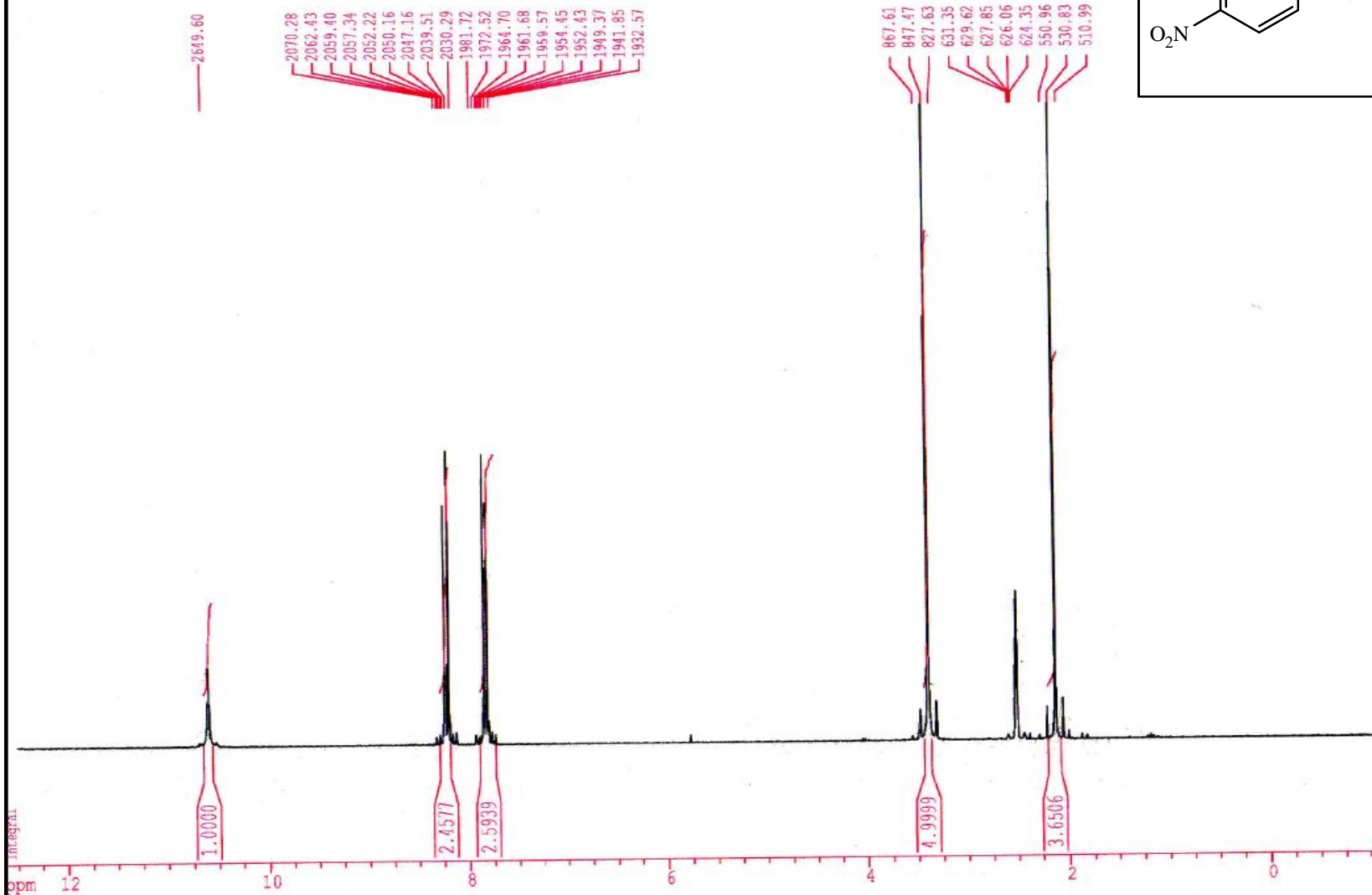
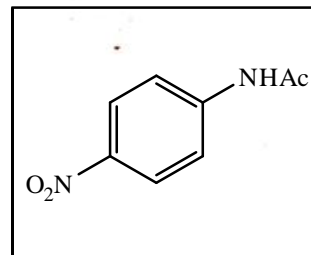
Spectre RMN de ¹H de N-Phenylacetamide

Spectre proton :ECH: ANGHP15





Spectre proton :ECH: ANGHP8



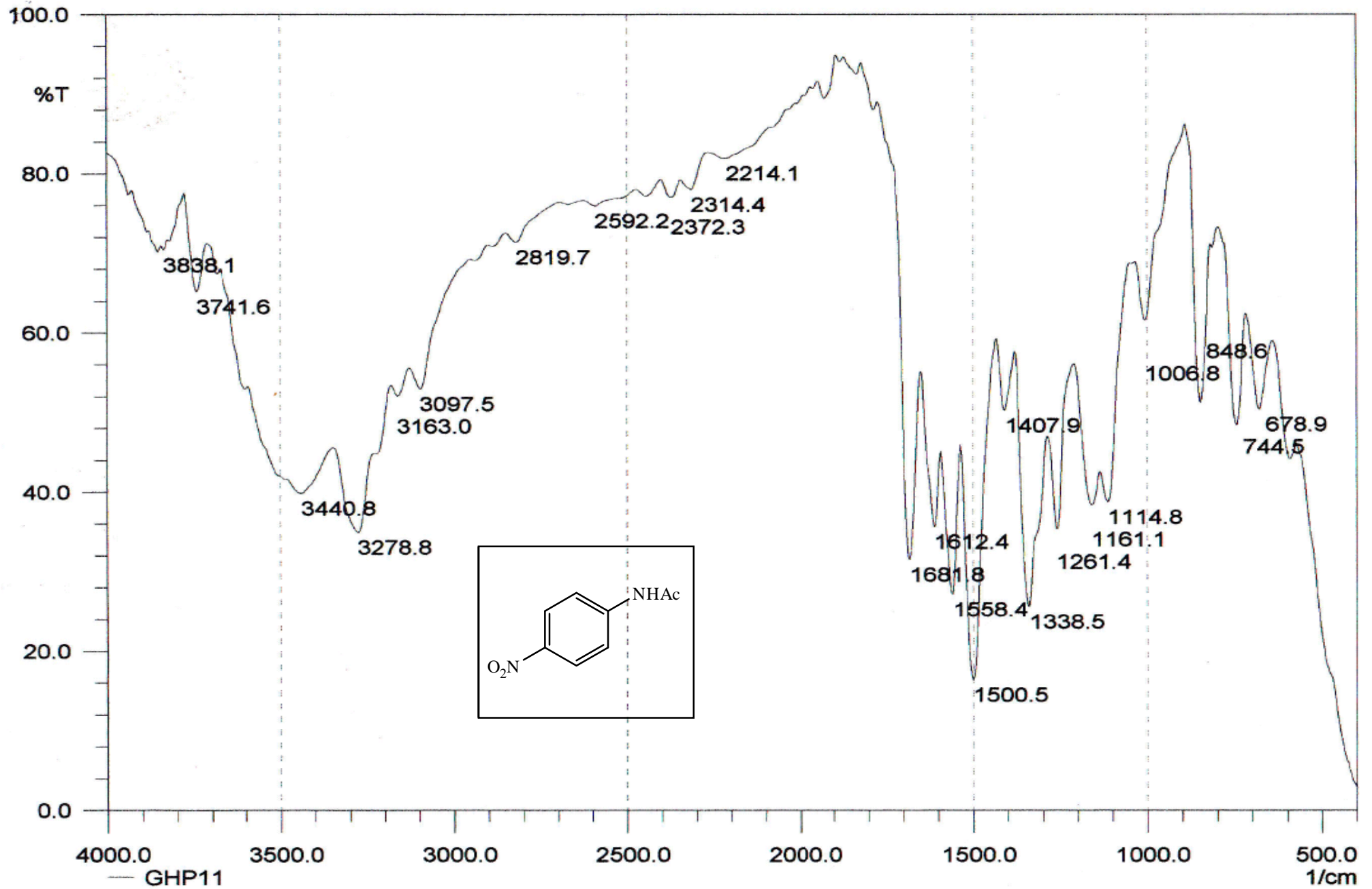
Current Data Parameters
 NAME angp8
 EXPMO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date 500000
 Time 15.12
 INSTRUM spect
 PROSHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgpg
 TD 32768
 SOLVENT dms
 NS 64
 DS 2
 SMH 5520.287 Hz
 FIDRES 0.168466 Hz
 AQ 2.9680116 sec
 RG 812.7
 DW 90.575 usec
 DE 129.39 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 F1 12.00 usec
 DE 129.39 usec
 SF01 250.1322512 MHz
 FUC1 1H
 FL1 -6.00 dB

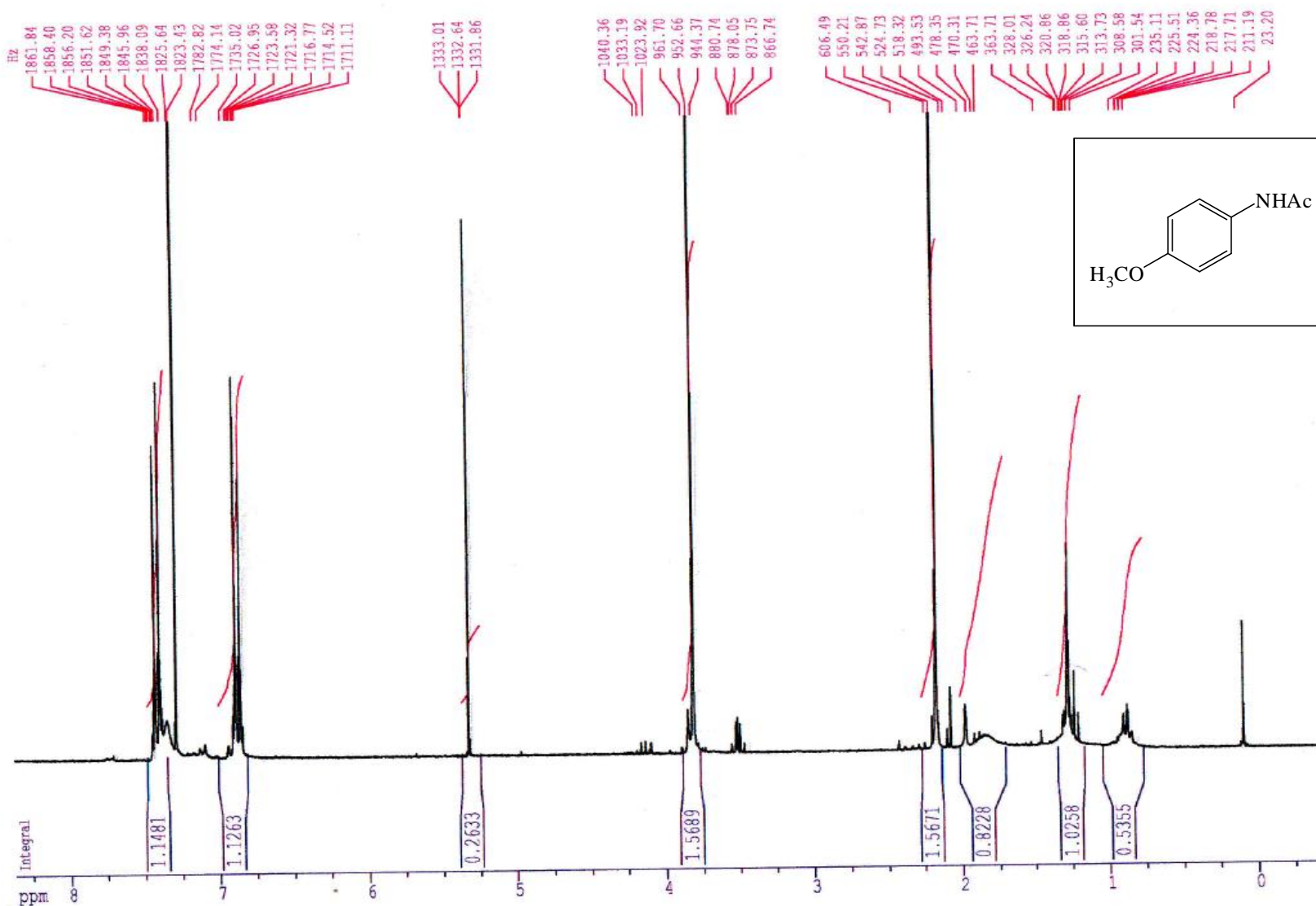
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 250.1300000 MHz
 MDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 FC 2.00

1D NMR plot parameters
 CX 23.00 cm
 F1P 12.459 ppr
 F1 3166.45 Hz
 F2P -1.120 ppr
 F2 -280.15 Hz
 FEMCM 0.59910 ppr/cm
 HZCM 149.85237 Hz/cm

Spectre IR de N-(4-nitrophényl) acétamide



Spectre proton :ECH: ANGHP16



Current Data Parameters
NAME angbhp16
EXPNO 1
PROCNO 1

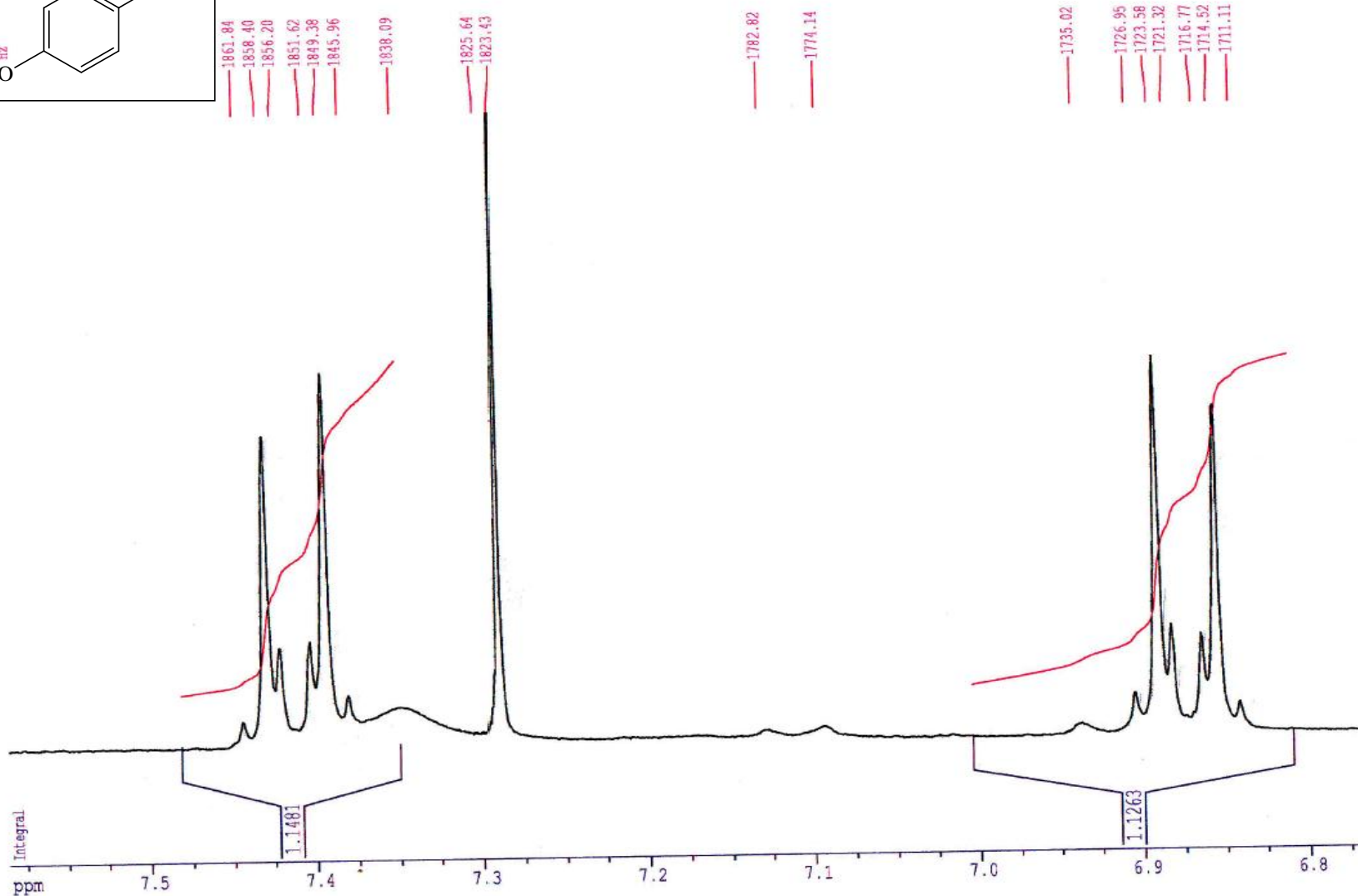
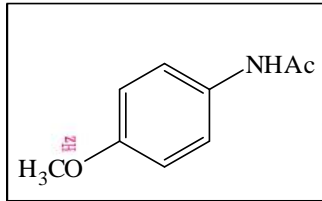
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 9.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCL3
NS 64
DS 2
SWE 5520.287 Hz
FIDRES 0.168466 Hz
AQ 2.9680116 sec
RG 812.7
DM 90.575 usec
DE 129.39 usec
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec
F1 12.00 usec
DE 129.39 usec
SFO1 250.1322512 MHz
NUC1 1H
FL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 2.00

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
FIP 8.371 ppm
F1 2093.86 Hz
F2 -0.492 ppm
F3 -122.84 Hz
RESCM 0.38531 ppm/cm
HSCM 96.37808 Hz/cm

Spectre RMN de ¹H de N-(4-methoxyphenyl) acétamide

Spectre proton :ECH: ANGHP16



```

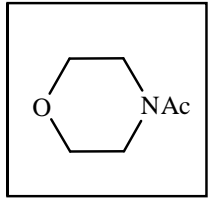
Current Data Parameters
NAME      anggp16
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    500000
Time     9.24
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCL3
NS       64
DS       2
SWH      5520.287 Hz
FIDRES   0.168466 Hz
AQ       2.9680116 sec
RG       812.7
DW       90.575 usec
DE       129.39 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
F1       12.00 usec
DE       129.39 usec
SFO1     250.1322512 MHz
NUC1     1H
FL1      -6.00 dB

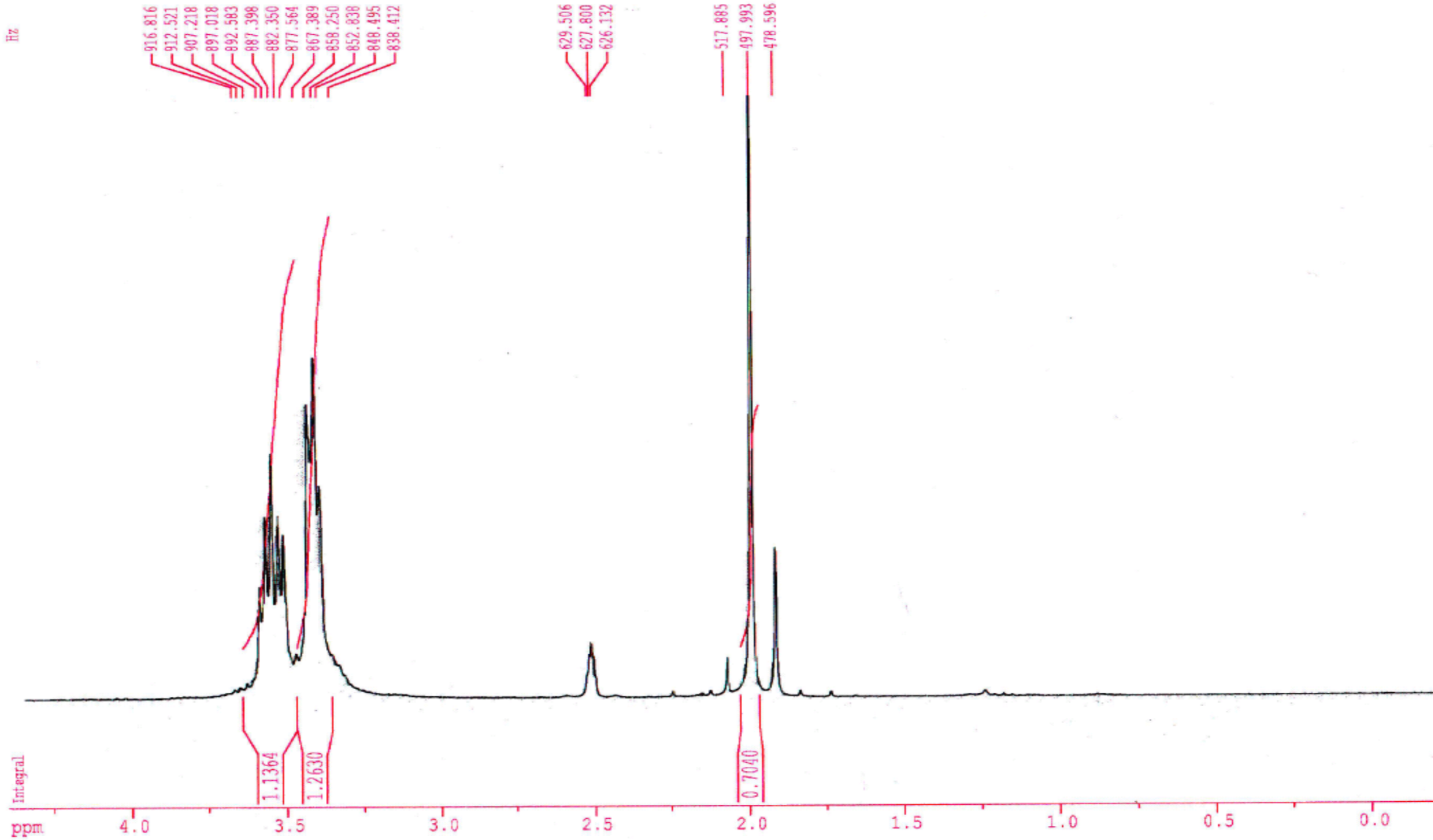
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      no
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       2.00

ID NMR plot parameters
CX       23.00 cm
F1P      7.586 ppm
F1       1897.37 Hz
F2P      6.765 ppm
F2       1692.09 Hz
FENCM    0.03568 ppm/cm
HZCM     8.92540 Hz/cm
    
```

Spectre RMN de ¹H de 1-Morpholinoéthanone



Spectre proton :ECH: anghp10



```

Current Data Parameters
NAME          anghp10
EXPNO         1
PROCNO        1

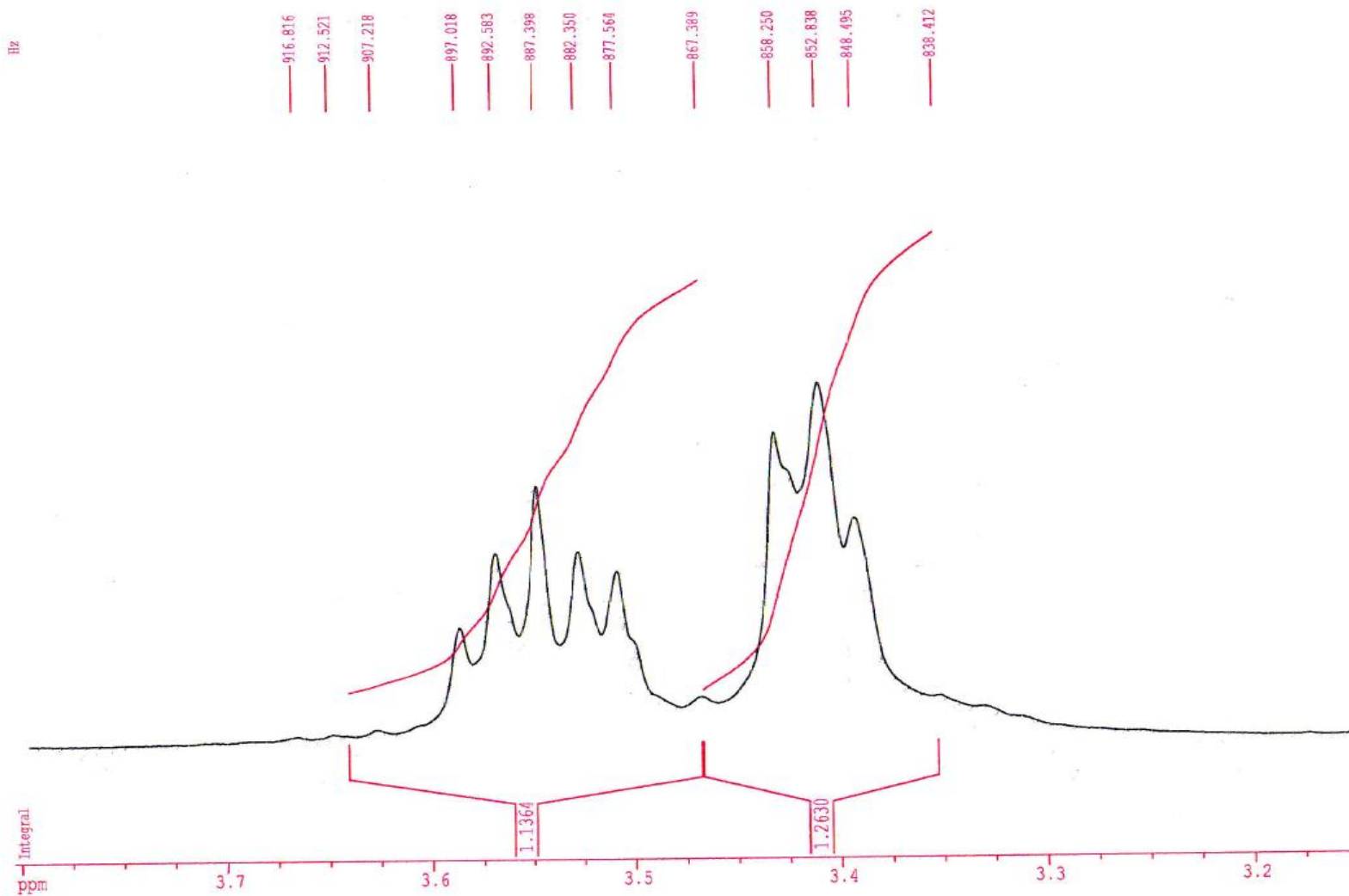
F2 - Acquisition Parameters
Date_         500000
Time          15.41
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            52
DS            2
SWH           5520.287 Hz
FIDRES        0.168466 Hz
AQ            2.9680116 sec
RG            181
DW            90.575 usec
DE            129.39 usec
TE            300.0 K
D1            1.0000000 sec
P1            12.00 usec
DE            129.39 usec
SFO1          250.1322512 MHz
NUC1          1H
FL1           -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            250.1300000 MHz
NDW          no
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            2.00

1D NMR plot parameters
CX            23.00 cm
F1P           4.393 ppm
P1            1099.92 Hz
F2P          -0.234 ppm
F2           -58.48 Hz
PPMCH        0.20136 ppm/cm
HZCM         50.36532 Hz/cm
    
```

Spectre RMN de ^1H de 1-Morpholinoéthanone

Spectre proton :ECH: anghp10



```

Current Data Parameters
NAME      anghp10
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date      500000
Time     15.41
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       52
DS       2
SWH      5520.287 Hz
FIDRES   0.188466 Hz
AQ       2.9680316 sec
RG       181
DW       90.575 usec
DE       129.39 usec
TE       300.0 K
D1       1.0000000 sec
F1       12.00 usec
DE       129.39 usec
SFO1     250.132512 MHz
NUC1     1H
P11      -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      no
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       2.00

1D NMR plot parameters
CX       23.00 cm
F1P      3.803 ppr
F1       951.37 Hz
F2P      3.150 ppr
F2       787.91 Hz
PPMCM    0.02843 ppr/cm
HZCM     7.11117 Hz/cm
    
```