

التعليم العالي و البحث



Badji Mokhtar-Annaba  
University

Université Badji Mokhtar-  
Annaba

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

**THESE**

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT de 3<sup>ème</sup> cycle

**CHIMIE ORGANIQUE FINE**

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

par **Hacène KTIR**

---

**Etude de la réactivité des groupements protecteurs  
et  
Synthèse, réactivité, étude structurale et  
évaluation biologique des hétérocycles azotés et  
phosphorylés à visée anticancéreuse**

---

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

Soutenue le .... / .... /2015, devant le jury composé de :

|                  |                             |                                       |              |
|------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------|
| M <sup>f</sup>   | <b>Abdelhafid DJEROUROU</b> | Pr. Univ-Badji Mokhtar-Annaba-        | Président    |
| M <sup>f</sup>   | <b>Abdelkrim GOUASMIA</b>   | Pr. Univ-Cheikh Larbi Tébessi-Tébessa | Examineur    |
| M <sup>f</sup>   | <b>Kadri MEKKI</b>          | Pr. Univ-08 Mai 1945-Guelma-          | Examineur    |
| M <sup>lle</sup> | <b>Nassima BOUZEMI</b>      | Pr. Univ-Badji Mokhtar-Annaba-        | Examinatrice |

---

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

« *La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi !* ».

*Albert Einstein*

---

*.« Je dédie ce travail aux deux personnes que j'aime le plus au monde, sans qui je ne serais rien et pour qui je sacrifierais tout sans hésiter : **mon papa et ma maman**. Aussi aux membres de ma famille et à mes amis, sans qui je ne serais pas où j'en suis aujourd'hui ».*

Vous êtes déjà un chimiste extrêmement compétent. Lorsque vous lisez ce texte, vos yeux utilisent un composé organique (*le rétinol*), pour transformer la lumière visible en influx nerveux. Lorsque vous avez pris cette mémoire, vos muscles ont effectués des réactions chimiques avec des sucres pour vous donner l'énergie nécessaire. Lorsque vous comprenez quelques choses, les intervalles entre les cellules de votre cerveau sont comblés par des molécules organiques simples (*des amines neurotransmettrices*) pour permettre à l'influx nerveux de circuler dans votre cerveau, et vous faites tout cela sans en être conscient.

C'est pour cette raison que les chimistes coopèrent avec des physiciens et des mathématiciens pour comprendre le comportement des molécules aussi avec des biologistes pour saisir le rôle des molécules dans les organismes vivants. Le développement de ces concepts fait une révélation au début du vingt-et-unième siècle, mais elle est loin d'être complète. Ce qui explique l'importance de la chimie organique dans notre vie quotidienne, tant par sa place au sein des sciences de la nature et de la connaissance, aussi par son importance économique.

Aujourd'hui la vision sur la chimie n'est plus comme autrefois, où incontestablement était considérée comme source de bien faits, elle s'est avérée responsable par son côté négatif de la pollution de notre environnement, c'est pourquoi au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, l'équipe de chimie bio-organique travaille depuis quelques années, d'un côté sur le développement durable, particulièrement sur le développement et l'élaboration de nouvelles techniques aisées de la protection/deprotection de plusieurs groupements fonctionnels et d'un autre côté sur la synthèse, l'étude structurale et l'évaluation biologique de nouvelles molécules potentiellement actives. Faire partie de cette équipe sur un projet d'une telle envergure représente pour moi une opportunité exceptionnelle, où j'ai participé à l'élaboration de deux nouvelles techniques de la *O-tert*-butyloxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles dans des conditions éco-environnementales et aussi à la conception de nouvelles biomolécules à visée anticancéreuse. Ces deux parties sont indépendantes et différentes, c'est pour cette raison que chaque partie sera traitée de façon distinctive en tenant compte de sa spécificité.

Cette thèse de doctorat intitulé à l'« Etude de la réactivité des groupements protecteurs et Synthèse, réactivité, étude structurale et évaluation biologique des hétérocycles azotés et phosphorylés à visée anticancéreuse » est présentée à l'université de Badji Mokhtar-Annaba-

Algérie, pour l'obtention du grade de docteur en science et a donné lieu à une publication scientifique internationale.

❖ A New, Efficient, and Catalyst-free Microwave-assisted Approach for Formation of *O-tert*-Butoxy Carbonates. Hacène K'tir, Aïcha Amira, Malika Berredjem, and Nour-Eddine Aouf. *Chem. Lett.* **2014**, 43, 851–853.

❖ Synthesis And Anticancer Activities New Class of Organophosphorus Compounds Having Cyclic Sulfamidates Moieties, Hacène K'tir,<sup>1</sup> Aïcha Amira,<sup>1</sup> Zineb Aouf,<sup>1</sup> Rachida Zarrouki,<sup>2</sup> Souad Benharoun,<sup>1</sup> Salah Lakrouf,<sup>1</sup> Malika Berredjem,<sup>1</sup> Nour-Eddine Aouf.<sup>1</sup> [\(Soumise\)](#).

*Il y a quelques mois, lorsque je commençais la rédaction, certains m'ont dit « tu verras, la partie bibliographique c'est la pire, une fois qu'elle est écrite le reste va tout seul... », D'autres ont tenu ces propos « les résultats c'est très difficile à rédiger, les compiler, les interpréter, les résumer c'est horrible ! », Une dernière catégorie m'a assuré « l'introduction et la conclusion générale c'est le plus long... ». Je sais aujourd'hui que je ne suis d'accord avec aucun de ces points de vue ! Même si la rédaction de ce manuscrit ne m'a pas été facile, sa difficulté n'est rien comparée à celle que j'éprouve en ce moment à essayer de rédiger ces quelques lignes de remerciements. Je me gratte la tête depuis un bout de temps sans savoir par où commencer. Honnêtement, je pense que les remerciements sont nécessaires mais qu'à partir d'un certain point, à partir d'une certaine limite, ils deviennent obsolètes et inutiles quant à leur incapacité à exprimer ce qu'il y a vraiment au fond de la personne. Cette sensation de reconnaissance et d'amitié qu'un simple « merci » ne pourra jamais combler, même si répété encore et encore... Je me livrerai tout de même à un essai de rédaction, comme le veut la coutume.*

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein du **Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Groupe Bio-organique de l'Université Badji-Mokhtar-Annaba-Algérie**, sous la direction du Professeur **Nour-Eddine AOUF**. Je tiens à le remercier de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre son équipe.*

*Toute ma reconnaissance et mes plus vifs remerciements s'adressent à mon directeur de thèse, plutôt à mon père le Professeur **Nour-Eddine AOUF** d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Pour sa grande disponibilité, sa gentillesse et pour m'avoir fait découvrir et aimer la chimie organique avec tout ce qu'elle recèle d'aspects particuliers et surprenants. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour les conseils qu'il a su me prodiguer. Grâce à sa grande rigueur scientifique, son dynamisme, son ouverture d'esprit où il a su nous donner les premières initiations de la recherche scientifique.*

*Je voudrais remercier Monsieur **Abdelhafid DJEROUROU** Professeur à l'université d'Annaba, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, de s'être intéressé à ce travail et le temps qu'il y est consacré.*

*Je tiens également à remercier Monsieur **A.GOUASMIA** Professeur à l'université de Tébessa, Monsieur **M. KADRI** Professeur à l'université de Guelma et M<sup>elle</sup> **N. BOUZEMI** Professeur à l'université d'Annaba, pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer mes travaux de*

thèse à travers la lecture du manuscrit, l'écoute de la soutenance ainsi que la discussion qui s'en est suivie.

Je tien à remercier particulièrement Professeur **M. BERREDJEM**. Qu'elle trouve ici toute ma reconnaissance pour sa gentillesse, sa bonne humeur son soutien apporté au quotidien tant sur le plan moral et sur le plan scientifique où j'ai appris beaucoup de choses je ne risque pas de les oublier.

Je remercie aussi, **R. ZERROUKI**, Professeur à l'université de Limoge, France, **I, BECHEKER** et **H. BERREDJEM**, docteurs à l'université Badji Mokhtar-Annaba, pour la réalisation des tests biologiques et l'interprétation des résultats obtenus.

Je présente ensuite mes remerciements à tous mes enseignants depuis la 1<sup>er</sup> année jusqu'à ce jour, particulièrement Monsieur le Professeur **Zine REGAÏNIA** pour sa gentillesse et pour m'avoir fait découvrir et aimer la synthèse organique.

J'aimerai présenter des remerciements particuliers à **S. OUARNA**, Maitre assistante à l'université de Tébessa, pour son enthousiasme et ses conseils scientifiques elle a su rendre l'apprentissage et la pratique de la chimie très agréable, même avec la difficulté de mon caractère.

Je tiens également à remercier très profondément ma petite sœur **A. AMIRA** doctorante à **LCOA** pour sa gentillesse, son état d'esprit assez dynamique durant les années de thèse.

Je présente ensuite mes sincères remerciements à **S. LAKROUT**, **B. BELHANI**, **A. BOUZINA** doctorants à **LCOA** avec qui j'ai eu l'immense plaisir de travailler, grâce à leurs disponibilités, leurs nombreux conseils scientifiques et leurs gentillesse légendaires. Grâce à leurs bonnes humeurs et leurs sourires permanents, ils contribuent largement au bon fonctionnement et à la bonne ambiance du laboratoire.

Je ne manquerai pas d'adresser mes vifs remerciements à **I. GRIB**, **H. CHELOUFI**, **R. MANSSOURI** et **Z. AOUF** pour leurs encouragements, Merci pour avoir su me divertir et me soutenir jusqu'au bout.

A tout l'équipe du **Laboratoire de Chimie Organique Appliquée** qui ont rendu ce travail agréable.



**A**vec le développement rapide des technologies, Beaucoup de problèmes liés à la santé humaine (pollution, maladies tumorales, maladies virales, etc.) ont pris un essor important et face à l'émergence de ces défis, beaucoup d'efforts ont été déployés à l'échelle académique et industrielle pour lutter contre ces maladies. Les chimistes ont mis tous leurs intérêts, connaissances et ressources à profit d'un côté pour développer une nouvelle chimie qui prend en considération l'état de notre environnement et d'un autre côté d'essayer de trouver des substances, naturels ou synthétiques, capables de stopper ou inverser les processus viraux et tumoraux.

**C'**est dans ce cadre que s'inscrit ce travail, où nous avons mis en évidence une recherche bibliographique dans la première partie sur les différentes méthodes de la O-tert-butyloxy-carbonylation de diverses structures d'hydroxyles. Cette étude bibliographique nous a permis de développer deux techniques vertes de la O-tert-butyloxy-carbonylation dans un milieu exempt de solvants et de catalyseur

**L'**autre partie est consacrée à la description des différentes classes d'hétérocycles potentiellement actifs, où nous avons concentré notre perception sur les sulfamidates. Nous avons aussi évoqué la synthèse, la réactivité et l'étude structurale de deux familles de composés organiques anticancéreuses qui appartiennent respectivement à la famille des agents alkylants bifonctionnels et à la famille d'analogues d'organophosphonates.

**A**près l'étude bibliographique nous avons développé la synthèse de sulfamidate acylé contenant un motif phosphonate, ou un motif dérivé de N-bis(chloroéthyle)amine. Dans une première étape, la réduction de l'acide aminé conduit à l' amino alcool correspondant qui sera, ensuite, protégé avec le groupement Boc. L'étape clé de cette synthèse consiste à la préparation des sulfamidates qui ont été condensés, par la suite, avec le chlorure de chloroacétyle, ou chlorure de bromoacétyle. Dans l'étape finale, d'un côté la réaction d'Arbuzov est mise à profit pour intégrer le motif phosphonate, et d'un autre côté l'aminolyse avec la moutarde à l'azote nous a permis de synthétiser de nouveaux analogues d'agents alkylants.

- Toutes les structures ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles **RMN**  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et **IR**.
- **Mots clés** : protection, fonction hydroxyle, chimie verte, groupement protecteur, *O*-Boc, ultrasons, micro-ondes, sulfamidates, organophosphonates, agents alkylants, moutardes à l'azote.

*I*t all started many years ago, when humanity started developing technologies without fully considering the impact or the consequences of what they're creating on the human health. Soon, researchers working within the field of biologically active compounds were attracted to finding new compounds, materials and methods that could be used toward the protection of human health. As a response to the pollution prevention act of 1990, a new, green chemistry based on twelve principles, has begun to be adopted.

*T*he aim of this work have consisted of elaborating of new process moderately in agreement with « green chemistry » principles, to promote the O-tert-butoxycarbonylation of hydroxyl groups. To achieve these aim, a greener, simple, mild, chemo-selective and highly efficient processes for the protection of various structurally and electronically diverse primary and secondary, aliphatic and aromatic hydroxyl compounds to their corresponding O-Boc derivatives promoted under (microwave or ultrasound) irradiations are developed. It is interesting that the irradiation of (microwave or ultrasound) can efficiently catalyst the reaction. This new technique consistently has the advantages of clean reaction, very short reaction times, highly yields and the absence of any solvent and any catalyst.

*A*nother part, a bibliographic study of several biologically active heterocyclic compounds, including sulfamidates, is presented and we addressed the synthesis and study of two families of chemical anticancer compounds which are: bifunctional alkylating agents and the organophosphonates.

*A*s results, we are very proud to present our “six steps synthesis” of the N-phosphonatoacetylsulfamidate, or the N-bis-(2-chloroethyl)amine-acetylsulfamidate. In a first step, the reduction of the amino acid leads to the corresponding amino-alcohol which is then protected with the Boc protecting group. The key step in this synthesis is the preparation of sulfamidate which will be condensed, thereafter, with chloroacetyl chloride. In the final step, the Arbuzov reaction is utilized to integrate the phosphonate moiety in the final molecule, or the condensation with N-bis(2-chloroethyle)amine with N- acetylsulfamidate.

- The structures of all products were established from their spectral properties **IR**, **<sup>1</sup>H** and **<sup>13</sup>C NMR**.
- **Key Word:** protection, hydroxyl group, green chemistry, protecting groups, *O*-Boc, ultrasound, microwave, sulfamidates, organophosphonates, alkylating agents, Nitrogen Mustard.

### Réactifs et solvants

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>DCM</b>           | Dichlorométhane.   |
| <b>DMF</b>           | <i>N,N</i> -diméthylformamide.   |
| <b>DMSO</b>          | Diméthyle sulfoxyde.   |
| <b>THF</b>           | Tetrahydrofurane.  |
| <b>DEAD</b>          | Diesterazacicarboxylate.   |
| <b>DIAD</b>          | Diisopropylazadicarboxylate.   |
| <b>DMAP</b>          | <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine.   |
| <b><i>n</i>-BuLi</b> | <i>n</i> -Butyl Lithium.   |
| <b>TEA</b>           | Triéthylamine.   |
| <b>TFA</b>           | Acide trifluoroacétique.   |
| <b>PPDC</b>          | dichlorophenyl phosphine.  |
| <b>TEP</b>           | Triéthylphosphite.   |
| <b>PVPHS</b>         | Poly(4-vinylpiridinium)hydrogéné sulfate.                                  |
| <b>TEBAC</b>         | Chloro-triethylbenzyl ammonium   |
| <b>DIPEA</b>         | <i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine  |
| <b>TMEADA</b>        | <i>N,N,N',N'</i> , tetraméthylethylnediamine.                              |
| <b>BTBC</b>          | 1,1- Bis[6-(trifluorométhyl)benzotriazolyl]carbonate.                      |
| <b>BBDI</b>          | <i>tert</i> -butoxy-2- <i>tert</i> -butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline |

### Groupements protecteurs

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| <b>GP</b>    | Groupements Protecteurs.           |
| <b>MOM</b>   | Méthoxyméthyle.                    |
| <b>Bn</b>    | Benzyle.                           |
| <b>TMS</b>   | Triméthylsilyle.                   |
| <b>TBS</b>   | <i>t</i> -butyldiméthylsilyl.      |
| <b>DBU</b>   | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene |
| <b>TES</b>   | Triéthylsilyl.                     |
| <b>TBDPS</b> | <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle.  |
| <b>Ac</b>    | Acyle.                             |
| <b>Bz</b>    | Benzoyle.                          |
| <b>Ms</b>    | Méthyle sulfonique.                |
| <b>Ts</b>    | <i>p</i> -toluène sulfonique.      |
| <b>Fmoc</b>  | 9-Fluorényméthoxy-carbonyle.       |
| <b>Cbz</b>   | Benzyloxy-carbonyle.               |
| <b>Boc</b>   | <i>tert</i> -butyloxy-carbonyle.   |

### Unités et autres

|           |                |
|-----------|----------------|
| <b>°C</b> | Degré Celsius. |
| <b>d</b>  | Densité.       |
| <b>V</b>  | Volume.        |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>g</b>               | Gramme.   |
| <b>Kg</b>              | Kilogramme.                                     |
| <b>eq</b>              | Nombre d'équivalents.                           |
| <b>Hz</b>              | Hertz.  |
| <b>h</b>               | Heures.   |
| <b>min</b>             | Minute.   |
| <b>T</b>               | Température.                                    |
| <b>T.amb</b>           | Température ambiante.                           |
| <b>F</b>               | Point de fusion.                                |
| <b>Eb</b>              | Point d'ébullition.                             |
| <b>mmol</b>            | Millimol.                                       |
| <b>Rdt</b>             | Rendement.                                      |
| <b>CCM</b>             | Chromatographie sur couche mince.               |
| <b>R<sub>f</sub></b>   | Rapport frontal.                                |
| <b>RMN</b>             | Résonance magnétique nucléaire.                 |
| <b>IR</b>              | Infrarouge.                                     |
| <b>ppm</b>             | Partie par million.                             |
| <b>J</b>               | Constante de couplage.                          |
| <b>UV</b>              | Ultraviolet.                                    |
| <b>MW</b>              | Micro-Ondes                                     |
| <b>US</b>              | Ultrasons.                                      |
| <b>))))</b>            | Irradiation Ultrasonique.                       |
| <b>ADN</b>             | Acide desoxyribonucleique.                      |
| <b>ARN<sub>t</sub></b> | Acide ribonucléique de transfert.               |
| <b>S<sub>N</sub>2</b>  | Substituions nucléophile type 2.                |
| <b>TMD</b>             | Trimethadionne.                                 |
| <b>TPK</b>             | Tau-protein kinase.                             |
| <b>VHB</b>             | Virus de l'hépatite B.                          |
| <b>VIH</b>             | Virus de l'immunodéficience humaine.            |
| <b>HSV</b>             | Herpes simplex virus.                           |
| <b>CMV</b>             | Cytomégalovirus                                 |
| <b>FDA</b>             | Food and Drug Administration                    |
| <b>PALA</b>            | <i>N</i> -phosphonoacétyle- <i>L</i> -aspartate |

Partie I : Etude de la Réactivité des Groupements Protectors dans  
des Conditions Éco-environnementales.

**Introduction Générale.**

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma.01 :</b> <i>O-tert-butyloxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles sous effets sonores et irradiations Micro-ondes</i> ..... | 01 |
|--|----|

**Chapitre 01**

**Séquence 01**

|   |    |
|---|----|
| <b>Schéma.02 :</b> <i>Protection des aldéhydes sous effets sonores</i> .....                                  | 12 |
| <b>Schéma.03 :</b> <i>Sulfonylation des amines sous effets sonores catalysée par Zn-Al-Hydrotalcite</i> ..... | 13 |
| <b>Schéma.04 :</b> <i>Silylation des hydroxyles sous effets sonores</i> .....                                 | 13 |
| <b>Schéma.05 :</b> <i>N-tert-butyloxycarbonylation des amines sous effets sonores</i> .....                   | 13 |
| <b>Schéma.06 :</b> <i>Silylation des hydroxyles sous irradiations Micro-Ondes</i> .....                       | 15 |
| <b>Schéma.07 :</b> <i>Acylation des hydroxyles sous irradiations Micro-Ondes</i> .....                        | 15 |
| <b>Schéma.08 :</b> <i>N-tert-butyloxycarbonylation des amines sous irradiations Micro-Ondes</i> .....         | 15 |
| <b>Schéma.09 :</b> <i>Sulfonylation des amines sous irradiations Micro-Ondes</i> .....                        | 16 |

**Séquence 02**

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma.10 :</b> <i>Addition d'un réducteur fort sur un S-céto-ester</i> .....   | 20 |
| <b>Schéma.11 :</b> <i>Réduction sans protection</i> .....  | 20 |
| <b>Schéma.12 :</b> <i>Réduction avec protection</i> .....  | 20 |
| <b>Schéma.13 :</b> <i>Exemple de choix d'introduction et de clivage des groupements protecteurs dans la synthèse de l'Himastatin</i> ..... | 22 |
| <b>Schéma.14 :</b> <i>Protection de la fonction carbonyle en acétal</i> .....  | 23 |
| <b>Schéma.15 :</b> <i>Protection de la fonction carbonyle en thioacétal</i> .....  | 23 |
| <b>Schéma.16 :</b> <i>Protection de la fonction amine avec le 9-fluorenylmethoxycarbonyl</i> .....   | 24 |
| <b>Schéma.17 :</b> <i>Protection de la fonction amine avec le tert-butoxycarbonyl</i> .....  | 24 |
| <b>Schéma.18 :</b> <i>Protection de la fonction hydroxyle avec Méthoxyméthyle éther en utilisant MomCl</i> .....                           | 25 |
| <b>Schéma.19 :</b> <i>Protection de la fonction hydroxyle avec Méthoxyméthyle éther dans des conditions vertes</i> .....                   | 25 |

|                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>Schéma.20:</b> | <i>Protection de la fonction hydroxyle avec le benzyle en milieux basique</i>            | 25 |
| <b>Schéma.21:</b> | <i>Protection de la fonction hydroxyle avec le benzyle en présence de TEBAC</i>          | 26 |
| <b>Schéma.22:</b> | <i>Silylation de la fonction hydroxyle en milieu basique.</i>                            | 26 |
| <b>Schéma.23:</b> | <i>Silylation de la fonction hydroxyle en présence de 12TPA/SBA. 15.</i>                 | 26 |
| <b>Schéma.24:</b> | <i>Silylation de la fonction hydroxyle en présence d'imidazole</i>                       | 27 |
| <b>Schéma.25:</b> | <i>Acylation de la fonction hydroxyle avec l'acide acétique</i>                          | 27 |
| <b>Schéma.26:</b> | <i>Acylation de la fonction hydroxyle avec l'anhydride acétique.</i>                     | 28 |
| <b>Schéma.27:</b> | <i>Benzoylation chimiosélective de la fonction hydroxyle.</i>                            | 28 |
| <b>Schéma.28:</b> | <i>Benzoylation régiosélective de la fonction hydroxyle.</i>                             | 28 |
| <b>Schéma.29:</b> | <i>Mésylation des hydroxyles en milieu basique</i>                                       | 29 |
| <b>Schéma.30:</b> | <i>Mésylation des hydroxyles en milieu catalytique</i>                                   | 29 |
| <b>Schéma.31:</b> | <i>Tosylation des hydroxyles à basse température</i>                                     | 29 |
| <b>Schéma.32:</b> | <i>Tosylation de la fonction hydroxyle en milieu catalytique.</i>                        | 30 |
| <b>Schéma.33:</b> | <i>Protection de la fonction hydroxyle avec 9-fluorenylméthoxycarbonyle</i>              | 30 |
| <b>Schéma.34:</b> | <i>Protection O-Fmoc par 1,1-bis[6-(trifluorométhyl)benzotriazolyl] carbonate (BTBC)</i> | 30 |
| <b>Schéma.35:</b> | <i>Protection de la fonction hydroxyle avec benzyloxycarbonyle par voie enzymatique</i>  | 31 |
| <b>Schéma.36:</b> | <i>Protection de la fonction hydroxyle avec benzyloxycarbonyle par voie catalytique</i>  | 31 |
| <b>Schéma.37:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en présence de DMAP</i>                                    | 32 |
| <b>Schéma.38:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en présence de 4-pyrrolopyridine</i>                       | 32 |
| <b>Schéma.39:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en présence de Zn(OAc)<sub>2</sub></i>                     | 33 |
| <b>Schéma.40:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en présence de BiCl<sub>3</sub></i>                        | 33 |
| <b>Schéma.41:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en présence de 6,7-diméthoxyisoquinoline</i>               | 33 |
| <b>Schéma.42:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en présence de CBr<sub>4</sub></i>                         | 34 |
| <b>Schéma.43:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en présence de liquide ionique</i>                         | 34 |
| <b>Schéma.44:</b> | <i>O-tert-butoxycarbonylation en milieux aqueux</i>                                      | 35 |

## Chapitre 02

### Séquence 01

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma.45 :</b> Mécanisme réactionnel de la O-tert-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles..... | 46 |
|--|----|

Partie II ; Synthèse, Réactivité, Etude Structurale, Activité Biologique des Hétérocycles Azotés à Visée anticancéreuse.

### Introduction Générale.

|   |    |
|---|----|
| <b>Schéma.46 :</b> Schéma synoptique..... | 61 |
|---|----|

## Chapitre 01

### Séquence 02

|   |    |
|---|----|
| <b>Schéma.47 :</b> Mécanisme d'alkylation des agents alkylants dérivé de bis-(2-chloroethyleamine)..... | 75 |
| <b>Schéma.48 :</b> Mécanisme de clivage des agents alkylants dérivé de bis-(2-chloroethyleamine).....   | 76 |

### Séquence 03

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma.49 :</b> Mécanisme d'action des phosphonates ..... | 83 |
| <b>Schéma.50 :</b> Réaction de kabachnik –Fields .....       | 85 |
| <b>Schéma.51 :</b> Réaction de Michaelis-Arbuzov .....       | 86 |

### Séquence 04

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma.52 :</b> Synthèse de sulfamidates à partir des 1,2-diols .....                           | 92 |
| <b>Schéma.53 :</b> Synthèse de sulfamidates à partir des époxydes .....                            | 92 |
| <b>Schéma.54 :</b> Synthèse de sulfamidates à partir des -hydroxy-cétones.....                     | 92 |
| <b>Schéma.55 :</b> Synthèse de sulfamidates à partir de l'intermédiaire cyclosulfamidite.....      | 93 |
| <b>Schéma.56 :</b> Synthèse de sulfamidates par cyclisation direct avec le chlorure de sulfuryle.. | 93 |
| <b>Schéma.57 :</b> Synthèse d'un sulfamidate par cyclisation direct avec le chlorure de sulfuryle. | 94 |
| <b>Schéma.58 :</b> Synthèse de -amino phosphonates par ouverture de cyclosulfamidates .....        | 94 |
| <b>Schéma.59 :</b> Utilisation de sulfamidates pour la synthèse du Lévo-floxacin.....              | 95 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma.60 :</b> Utilisation de sulfamidates pour la synthèse du $\beta$ -amino-thiols ..... | 95 |
| <b>Schéma.61 :</b> Protection des sulfamidates par le 3-phenylpropanol .....                   | 96 |
| <b>Schéma.62 :</b> Protection des sulfamidates par le benzyle .....                            | 96 |

## Chapitre 02

### Séquence 01

|   |     |
|---|-----|
| <b>Schéma.63 :</b> Réduction des $\alpha$ -amino acides .....                               | 100 |
| <b>Schéma.64 :</b> Protection des S-amino alcools .....                                     | 102 |
| <b>Schéma.65 :</b> Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones .....                              | 103 |
| <b>Schéma.66 :</b> Synthèse des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes protégés .....            | 106 |
| <b>Schéma.67 :</b> Déprotection des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes protégés .....        | 106 |
| <b>Schéma.68 :</b> Schéma descriptif du 1 <sup>er</sup> enchainement .....                  | 108 |
| <b>Schéma.69 :</b> Acylation des sulfamidates avec le chloroformiate d'éthyle .....         | 109 |
| <b>Schéma.70 :</b> Condensation de la moutarde à l'azote avec les sulfamidates acylés ..... | 110 |
| <b>Schéma.71 :</b> Schéma descriptif du 2 <sup>ème</sup> enchainement .....                 | 111 |
| <b>Schéma.72 :</b> Acylation de la moutarde à l'azote .....                                 | 111 |
| <b>Schéma.73 :</b> Condensation de la moutarde à l'azote acylée avec les sulfamidates ..... | 113 |
| <b>Schéma.74 :</b> Enchainements modifiés de synthèses .....                                | 113 |
| <b>Schéma.75 :</b> Acylation des sulfamidates avec le chlorure de bromoacétyle .....        | 114 |
| <b>Schéma.76 :</b> Condensation de la moutarde à l'azote avec les sulfamidates acylés ..... | 115 |
| <b>Schéma.77 :</b> Enchainement de synthèse de nouveaux analogues phosphorylés .....        | 118 |
| <b>Schéma.78 :</b> Acylation des sulfamidates avec le chlorure de chloroacétyle .....       | 118 |
| <b>Schéma.79 :</b> Phosphorylation de N-acyl sulfamidates .....                             | 120 |

Partie I : Etude de la Réactivité des Groupements Protecteurs dans des Conditions Éco-environnementales.

**Chapitre. 01**

**Séquence 01**

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure.01 :</b> Domaine de fréquence de sons .....     | 11 |
| <b>Figure.02 :</b> Longueur d'ondes des Micro-ondes ..... | 14 |

**Séquence 02**

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure.03 :</b> Différentes étapes de protection/déprotection .....                | 21 |
| <b>Figure.04 :</b> Différentes étapes de protection/déprotection régiosélective ..... | 21 |
| <b>Figure.05 :</b> Différentes étapes de protection/déprotection régiosélective ..... | 21 |
| <b>Figure.06 :</b> Différents agents de la O-tert-butoxycarbonylation .....           | 33 |

**Chapitre. 02**

**Séquence 01**

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure.07 :</b> Spectre RMN de proton du tert-butylphenyl carbonate .....  | 41 |
| <b>Figure.08 :</b> Spectre RMN de carbone du tert-butylphenyl carbonate ..... | 42 |

Partie II ; Synthèse, Réactivité, Etude Structurale, Activité Biologique des Hétérocycles Azotés à Visée anticancéreuse

**Introduction Générale.**

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure.09 :</b> Structures de deux familles de composés organiques synthétisés ..... | 60 |
|---|----|

**Chapitre. 01**

**Séquence 01**

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure.10 :</b> Cycle cellulaire normale.....  | 63 |
| <b>Figure.11 :</b> Cycle cellulaire anormale .....  | 64 |
| <b>Figure.12 :</b> Caractéristiques spécifiques acquises par les cellules cancéreuses ..... | 65 |
| <b>Figure.13 :</b> Structures des anti-métabolites.....                                     | 67 |
| <b>Figure.14 :</b> Structures des antitubulines .....                                       | 68 |
| <b>Figure.15 :</b> Structures des inhibiteurs de la topoisoméras I et II.....               | 68 |
| <b>Figure.16 :</b> Structures des intercalants .....  | 69 |

|                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| <b>Figure.17 :</b> | Structures des dérivés de la distamycine A ..... | 70 |
| <b>Figure.18 :</b> | Structure de la cyclopropylindole .....          | 70 |
| <b>Figure.19 :</b> | Structures des dérivés nitroso-urées.....        | 71 |
| <b>Figure.20 :</b> | Structures des dérivés d'aziridines.....         | 71 |
| <b>Figure.21 :</b> | Analogue d'hydrazine.....                        | 71 |
| <b>Figure.22 :</b> | Structures des dérivés de sels de platine .....  | 72 |
| <b>Figure.23 :</b> | Structure de Busulfan.....                       | 72 |

### Séquence 02

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Figure.24 :</b> | Structure de sulfure de bis-chloroethyle .....                                      | 74 |
| <b>Figure.25 :</b> | Structure de sulfure de bis-chloroethyle ou de méchloréthamine.....                 | 74 |
| <b>Figure.26 :</b> | Type d'alkylation d'agents alkylants dérivés de bis-(2-chloroethyleamine)...        | 76 |
| <b>Figure.27 :</b> | Principaux composés actuellement utilisés en clinique (I à IX).....                 | 77 |
| <b>Figure.28 :</b> | Principaux composés actuellement utilisant le chlorombucil et ses analogues.....    | 78 |
| <b>Figure.29 :</b> | Vectorisation avec porphyrique .....  | 79 |
| <b>Figure.30 :</b> | Vectorisation avec le L-Camitine linéaire .....                                     | 79 |
| <b>Figure.31 :</b> | Vectorisation avec le L-Camitine cyclique.....                                      | 79 |
| <b>Figure.32 :</b> | Vectorisation avec des bases nucléiques.....  | 80 |
| <b>Figure.33 :</b> | Analogues de moutarde à l' azote dérivée de 1,2,3-oxazathiazolidin-2,2-dioxyde..... | 80 |

### Séquence 03

|                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| <b>Figure.34 :</b> | Structure de phosphate et phosphonate .....                    | 82 |
| <b>Figure.35 :</b> | Structures de fosfomycine et ses analoges .....                | 83 |
| <b>Figure.36 :</b> | Structures d'analogues d'ANPs .....                            | 84 |
| <b>Figure.37 :</b> | Structure du N-phosphonoacétyle-L-aspartate (PALA).....        | 84 |
| <b>Figure.38 :</b> | Structure de Fotémustine.....                                  | 84 |
| <b>Figure.39 :</b> | Structure de bis-phosphonates (Zolédronate).....               | 84 |
| <b>Figure.40 :</b> | Structures des phosphontes utilisés comme des antiviraux ..... | 85 |
| <b>Figure.41 :</b> | Structure des aminophosphonates dérivés d'anthracène .....     | 85 |
| <b>Figure.42 :</b> | Structure des aminophosphonate dérivé d'anthracène.....        | 86 |
| <b>Figure.43 :</b> | Structure d'amidophosphonates dérivés d'acides aminés.....     | 86 |
| <b>Figure.44 :</b> | Structure des phosphonoalkyl closulfamides .....               | 86 |
| <b>Figure.45 :</b> | Structure des bis-phosphonoalkyl sulfamide.....                | 87 |
| <b>Figure.46 :</b> | Structure des phosphonates dérivés d'oxazolidinone .....       | 87 |
| <b>Figure.47 :</b> | N-acyl-phosphoryl 1, 2, 3, oxazathiazolidin-2,2-dioxydes ..... | 87 |

## Séquence 04

|                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| <b>Figure.48 :</b> | Différents précurseurs hétérocycliques biologiquement actifs ..... | 90 |
| <b>Figure.49 :</b> | Structure des médicaments anticonvulsants à 5 chaînons .....       | 91 |
| <b>Figure.50 :</b> | Structure de 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde .....                | 91 |
| <b>Figure.51 :</b> | Réactivités de sulfamidates .....                                  | 94 |
| <b>Figure.52 :</b> | Cyclosulfamidates synthétisés .....                                | 96 |

## Chapitre. 02

## Séquence 01

|                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| <b>Figure.53 :</b> | Différentes classes d'hétérocycles étudiées dans notre laboratoire .....  | 99  |
| <b>Figure.54 :</b> | Deux types d'hétérocycles étudiés .....   | 99  |
| <b>Figure.55 :</b> | Deux familles analogues d'anticancéreux synthétisés .....   | 99  |
| <b>Figure.56 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de l'amino alcool phényle alanine ( <b>164-a</b> ) .....   | 101 |
| <b>Figure.57 :</b> | Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de l'amino alcool phényle alanine ( <b>164-a</b> ) .....  | 101 |
| <b>Figure.58 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de l'amino alcool phényle alanine protégé ( <b>165-a</b> ) .....   | 103 |
| <b>Figure.59 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ d'oxazaphospholidinone ( <b>166-c</b> ) .....  | 104 |
| <b>Figure.60 :</b> | Spectre RMN $^{13}\text{C}$ d'oxazaphospholidinone ( <b>166-c</b> ) .....   | 105 |
| <b>Figure.61 :</b> | Spectre RMN $^{31}\text{P}$ d'oxazaphospholidinone ( <b>166-c</b> ) .....   | 105 |
| <b>Figure.62 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de (4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde ( <b>158-a</b> ) .....  | 107 |
| <b>Figure.63 :</b> | Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de (4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde ( <b>158-a</b> ) .....   | 107 |
| <b>Figure.64 :</b> | 1 <sup>er</sup> Structure de nouveaux analogues N-bis(2-chloroéthyle) amine dérivés de sulfamidates .....   | 108 |
| <b>Figure.65 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de (4S)-4-benzyl-3-(formate d'éthyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde ( <b>168-a</b> ) .....                           | 110 |
| <b>Figure.66 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate ( <b>171</b> ) .....  | 112 |
| <b>Figure.67 :</b> | Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate. ( <b>171</b> ) .....  | 112 |
| <b>Figure.68 :</b> | Structure d'analogues N-bis(2-chloroéthyle)amine dérivé de sulfamidates ..  | 113 |
| <b>Figure.69 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de (4S)-4-isopropyl-3-(bromoacétyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde ( <b>172-a</b> ) .....                            | 115 |
| <b>Figure.70 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de N,N-bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde]. ( <b>96-a</b> ) ..... | 116 |
| <b>Figure.71 :</b> | Spectre DEPT de N,N-bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde] ( <b>96-a</b> ) .....              | 117 |
| <b>Figure.72 :</b> | Spectre DEPT de N,N-bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde] ( <b>96-a</b> ) .....              | 117 |
| <b>Figure.73 :</b> | Structure de nouveaux analogues des phosphonates .....  | 118 |

|                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| <b>Figure.74 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de (4S)-4-benzyl-3-(chloroacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde ( <b>173-a</b> ).....                                | 119 |
| <b>Figure.75 :</b> | Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de Spectre RMN $^1\text{H}$ de (4S)-4-benzyl-3-(chloroacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde ( <b>173-a</b> )..... | 120 |
| <b>Figure.76 :</b> | Spectre RMN $^1\text{H}$ de diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde]-2-oxoethyl} ( <b>119-a</b> ).....        | 121 |
| <b>Figure.77 :</b> | Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde]-2-oxoethyl} ( <b>119-a</b> ).....     | 122 |
| <b>Figure.78 :</b> | Spectre RMN $^{31}\text{P}$ de diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde]-2-oxoethyl} ( <b>119-a</b> ).....     | 122 |

## Chapitre. 03

### Séquence 01

|                    |  |     |
|--------------------|--|-----|
| <b>Figure.79 :</b> | Structure des molécules testées.....   | 148 |
| <b>Figure.80 :</b> | Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.....                     | 152 |
| <b>Figure.81 :</b> | Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g/mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes..... | 154 |

### Séquence 02

|                    |                                      |     |
|--------------------|--------------------------------------|-----|
| <b>Figure.82 :</b> | Structure de la molécule testée..... | 156 |
|--------------------|--------------------------------------|-----|

Partie I : Etude de la Réactivité des Groupements Protecteurs dans des Conditions Éco-environnementales.

**Chapitre. 01**

**Séquence 01**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau.01 :</b> Paramètres d'évaluation Ecoscale ..... | 09 |
|--|----|

**Chapitre. 02**

**Séquence 01**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau.02 :</b> Effets de solvants sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol sous effets sonores .....   | 39 |
| <b>Tableau.03 :</b> Effets sonores sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol .....   | 39 |
| <b>Tableau.04 :</b> Effet de la température sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol .....  | 40 |
| <b>Tableau.05 :</b> Effets de solvants sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol sous irradiations micro-ondes .....   | 40 |
| <b>Tableau.06 :</b> Effets d'irradiations Micro-ondes sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol .....  | 41 |
| <b>Tableau.07 :</b> Etude de l'influence d'irradiations Micro-ondes et effet sonores sur une série de phénols .....  | 43 |
| <b>Tableau.08 :</b> Etude de l'influence d'irradiations Micro-ondes et effets sonores sur une série d'alcools .....  | 44 |
| <b>Tableau.09 :</b> Etude de l'influence d'irradiations micro-ondes et les effets sonores sur une série de phénols et alcools. bi-fonctionnels .....                           | 45 |
| <b>Tableau.10 :</b> Comparaison de notre contribution avec quelques méthodes déjà décrites dans la littérature en fonction des facteurs environnementaux de chimie verte ..... | 46 |

Partie II ; Synthèse, Réactivité, Etude Structurale, Activité Biologique des Hétérocycles Azotés à Visée anticancéreuse

**Chapitre. 03**

**Séquence 01**

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tableau.11 :</b> Comparaison des diamètres d'inhibitions obtenus avec quelques Antibiotiques testés ..... | 152 |
|--|-----|

**Tableau.12 :** Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes ..... 154

### Séquence 02

**Tableau.13:** Cytotoxicité de **119-a** ( $\text{IC}_{50}$  in  $\mu\text{M}$ ) ..... 158

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| <i>Dédicaces</i> .....              | <i>i</i>    |
| <i>Avant-Propos</i> .....           | <i>iii</i>  |
| <i>Remerciements</i> .....          | <i>v</i>    |
| .....                               | <i>vii</i>  |
| <i>Résumé</i> .....                 | <i>viii</i> |
| <i>Abstract</i> .....               | <i>ix</i>   |
| <i>Liste des abréviations</i> ..... | <i>x</i>    |
| <i>Liste des schémas</i> .....      | <i>xii</i>  |
| <i>Liste des figures</i> .....      | <i>xvi</i>  |
| <i>Liste des tableaux</i> .....     | <i>xx</i>   |
| <i>Sommaire</i> .....               | <i>xxi</i>  |

**Partie 1 : O-tert-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles  
dans des conditions éco-environnementales.**

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| <i>Introduction générale</i> ..... | <i>01</i> |
|------------------------------------|-----------|

**Chapitre 1 : Revue Bibliographique**



**Séquence 1 : L'ultrason et Micro-Ondes : Application dans le  
contexte de la chimie verte.**

|  |           |
|--|-----------|
| 1. Généralité .....  | <i>04</i> |
| 2. Concept du développement durable et de chimie verte .....                           | <i>05</i> |
| 2.1. Historique .....  | <i>05</i> |
| 2.2. Les douze principes de la chimie verte .....                                      | <i>05</i> |
| 2.3. Facteurs classiques pour évaluer l'efficacité d'une réaction chimique .....       | <i>06</i> |
| 2.4. Facteurs environnementaux pour évaluer l'efficacité d'une réaction chimique ..... | <i>07</i> |
| 3. Techniques d'activations de la chimie verte .....                                   | <i>10</i> |
| 3.1. Ultrason source d'activation .....  | <i>11</i> |
| 3.2. Micro-Onde source d'activation .....  | <i>13</i> |
| 4. Conclusion .....  | <i>16</i> |

**Séquence 2 : Chimie des groupements protecteurs**

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| 1. Généralité ..... | <i>19</i> |
|---------------------|-----------|

|  |    |
|--|----|
| 2. Protection .....  | 20 |
| 3. Rôle des groupements protecteurs en synthèse totale ..... | 22 |
| 4. Protection des fonctions organiques .....                 | 23 |
| 4.1. Protection de la fonction carbonyle .....               | 23 |
| 4.2. Protection de la fonction Amine .....                   | 23 |
| 4.3. Protection de la fonction hydroxyle .....               | 24 |
| 4.3.1. Sous forme d'éther .....                              | 24 |
| 4.3.2. Sous forme d'éther silylées .....                     | 26 |
| 4.3.3. Sous forme d'ester .....                              | 27 |
| 4.3.4. Sous forme du sulfone d'esters .....                  | 28 |
| 4.3.5. Sous forme du carbonate .....                         | 30 |
| 5. Conclusion .....  | 35 |

## **Chapitre 2 : Résultats et discussion**



### **Séquence 1 : L'ultrason et Micro-Onde : Application pour la O-tert-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles.**

|  |    |
|--|----|
| 1. Introduction .....  | 38 |
| 2. O-tert-butoxycarbonylation de Phénol sous effet sonore .....  | 38 |
| 3. O-tert-butoxycarbonylation de Phénol sous Irradiation Micro-Ondes .....                                       | 40 |
| 4. Etude structurale du Phénol-Boc .....   | 41 |
| 5. Etude élargie sur l'influence d'irradiation Micro-ondes et ultrason sur une série de phénols et alcools ..... | 42 |
| 6. Etude comparative .....   | 45 |
| 7. Mécanisme Réactionnel proposé .....   | 46 |
| 8. Conclusion .....  | 47 |

### **Séquence 2: Protocoles expérimentaux**

|  |    |
|--|----|
| 1. Conditions générales .....            | 48 |
| 2. Protection O-Boc .....                | 50 |
| 2.1. Protection sous effet sonores ..... | 50 |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2. Protection sous effet du Micro-Onde .....                          | 50        |
| 3. Caractéristique et l'étude structurale des hydroxyles protégés ..... | 50        |
| <b>Conclusion générale et perspectives .....</b>                        | <b>59</b> |

## **Annexe 01.**

### **Partie 2 : Synthèse, réactivité, étude structurale et évaluation biologique des hétérocycles azoté à visée anticancéreuse**

#### **Chapitre 1 : Revue Bibliographique**



##### **Séquence 1 : Cancer et traitements**

|  |    |
|--|----|
| 1. Généralités .....   | 63 |
| 2. <i>Histopathologie du Cancer</i> .....                              | 63 |
| 3. Méthodes actuelles de détection et de traitements des cancers ..... | 66 |
| 3.1. Méthodes actuelles de détection .....                             | 66 |
| 3.2. Différents traitement utilisés .....                              | 66 |
| 4. Conclusion .....  | 72 |

##### **Séquence 2 : Les agents alkylants bifonctionnels**

|   |    |
|---|----|
| 1. Généralités .....  | 74 |
| 2. Mécanisme d'action dans l'organisme humaine .....  | 74 |
| 3. Mécanisme d'alkylation .....   | 74 |
| 4. Les agents alkylants bi-fonctionnels .....   | 75 |
| 5. Méthodes d'optimisation de l'index thérapeutique des agents alkylants dérivée de la moutarde à l'azote ..... | 01 |
| 6. Conclusion .....   | 01 |

##### **Séquence 3 : Les aminophosphonates**

|  |    |
|--|----|
| 1. Généralités .....   | 82 |
| 2. Mécanisme d'action des phosphonates .....                   | 82 |
| 3. Activité pharmacologique de dérivées des phosphonates ..... | 83 |

|   |    |
|---|----|
| 4. Méthodes d'accès aux molécules actifs contenant le motif phosphonate ..... | 85 |
| 4.1. Réaction de kabachnik–Fields .....                                       | 85 |
| 4.2. Réaction d'Arbuzov .....   | 86 |
| 5. Conclusion .....   | 87 |

### **Séquence 4 : La chimie des hétérocycles**

|  |    |
|--|----|
| 1. Généralités .....   | 90 |
| 2. Intérêts chimique et biologique des sulfamidates .....                                    | 91 |
| 3. Méthodes d'accès aux cyclo-sulfamidates .....   | 92 |
| 3.1. À partir de 1,2-diols et des époxydes .....   | 92 |
| 3.2. À partir des $\alpha$ -hydroxy-cétones .....  | 92 |
| 3.3. À partir des 1,2 ou 1,3-amino-alcools .....   | 93 |
| 3.3.1. Formation de cyclosulfamidites avec le chlorure de thionyle $\text{SOCl}_2$ .....     | 93 |
| 3.3.2. Utilisation direct de chlorure de sulfuryle $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ .....            | 93 |
| 4. Réactivité des cyclo-sulfamidates .....   | 94 |
| 4.1. Ouverture de cyclo-sulfamidates (réactivité du centre Electrophile $\text{E}^+$ ) ..... | 94 |
| 4.2. Condensation sur N-sulfamidates .....   | 95 |
| 5. Conclusion .....  | 96 |

## **Chapitre 2 : Résultats et discussion**



### **Séquence 1 : Synthèse de nouveaux agents alkylants bifonctionnels et organophosphonates.**

|   |     |
|---|-----|
| 1. Introduction .....   | 99  |
| 2. Synthèse des S-amino alcools protégée avec le Boc .....              | 100 |
| 2.1. Réduction des $\alpha$ -amino acides .....                         | 100 |
| 2.2. Protection des S-amino alcools avec $\text{BOC}_2(\text{O})$ ..... | 102 |

|   |     |
|---|-----|
| 3. Formation des hétérocycles précurseurs.....  | 103 |
| 3.1. Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones.....   | 103 |
| 3.2. Synthèse des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes.....                                  | 106 |
| 4. 1 <sup>er</sup> Essai de synthèse de nouveaux analogues d'anticancéreux.....           | 108 |
| 5. 2 <sup>ème</sup> Essai de synthèse de nouveaux analogues d'anticancéreux.....          | 113 |
| 6. Synthèse de nouvelles molécules analogues des phosphonates à visée anticancéreuse..... | 118 |
| 7. Conclusion.....  | 123 |

### **Séquence 2: Protocoles expérimentaux**

|   |     |
|---|-----|
| 1. Conditions générales.....  | 125 |
| 2. Synthèse des $\beta$ -amino alcools protégés avec le Boc.....        | 126 |
| 3. Synthèse des hétérocycles précurseurs.....                           | 130 |
| 3.1. Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones.....                         | 130 |
| 3.2. Synthèse des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes acylés.....         | 133 |
| 4. Acylation de la moutarde à l'azote.....                              | 141 |
| 5. Alkylation de N-chloroethyle amine avec les sulfamidates acylés..... | 142 |
| 6. Phosphorylation des sulfamidates acylés.....                         | 144 |

### **Chapitre 3 : Evaluations biologiques**

#### **Séquence 1 : Evaluation antibactérienne**

|  |     |
|--|-----|
| 1. Introduction.....   | 147 |
| 2. Evaluation antibactérienne in vitro, de trois molécules néo-synthétisées..... | 148 |
| 2.1. Détermination des diamètres d'inhibitions.....                              | 149 |
| 2.2. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).....           | 153 |
| 2.3. Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB).....           | 155 |
| 3. Conclusion.....   | 155 |

**Séquence 1 : Evaluation anticancéreuse**

|  |            |
|--|------------|
| 1. Introduction .....                            | 156        |
| 2. Structure de la molécule testée .....         | 156        |
| 3. Matériels biologiques .....                   | 156        |
| 4. Résultats et discussion .....                 | 158        |
| <b>Conclusion générale et perspectives .....</b> | <b>160</b> |

**Annexe : 02.**

**Annexe : 03.**

---

*Partie 1 : O-tert -butoxycarbonylation de  
diverses structures d'hydroxyles dans des  
conditions éco-environnementales*

---

---

# *Introduction Générale*

---

## Introduction

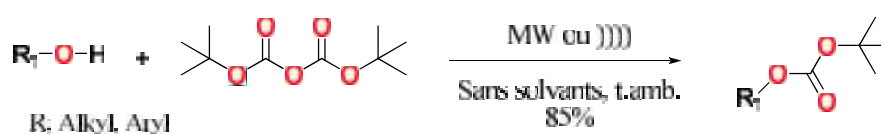
La chimie organique est présente dans la vie de tous les jours, à tous les instants. Une grande majorité des matières que nous utilisons aujourd'hui est constituée de composés organiques, matières agroalimentaires, colorants, cosmétiques, médicaments, etc.<sup>1</sup>

Au cours du dernier siècle, la synthèse organique s'est largement développée, une grande partie de ses innovations est due à l'élaboration et le développement de nouvelles stratégies de synthèse d'analogues de molécules naturelles. Ces synthèses nécessitent généralement des enchainements multi-étapes sur des molécules polyfonctionnelles. Ces derniers peuvent réagir l'un sur l'autre, comme ils peuvent être compétitifs vis-à-vis d'un même réactif. Les groupements protecteurs se sont alors imposés comme un outil idéal pour répondre à ces problèmes.<sup>2</sup>

En raison des avancées des connaissances dans la compréhension des protocoles de protection, et avec la tendance actuelle pour exploiter au maximum l'énergie, en termes d'amélioration de rendement, d'économie d'atomes, de sources renouvelables et de déchets recyclables, un besoin pressant en nouvelles techniques douces, propres et performantes se fait sentir.<sup>3</sup>

Depuis une vingtaine d'année, et grâce à de nombreuses recherches qui ont porté sur la réalisation des réactions chimiques plus efficaces, l'utilisation des effets sonores ou d'irradiations Micro-ondes présentent incontestablement des aspects permettant de les classer parmi les techniques «vertes».<sup>4</sup>

Vue l'intérêt majeur de la chimie des groupements protecteurs en synthèse organique, et dans le cadre d'une recherche méthodologique, notre équipe de recherche a développée et valorisée depuis une décennie de nouvelles voies, aisées, propres et performantes de protection/déprotection de plusieurs groupements fonctionnels.<sup>5</sup> Dans ce même axe de recherche, s'inscrit notre travail où nous avons développé deux nouveaux procédés de la *O-tert*-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyyles sous effets sonores et/ou d'irradiations Micro-ondes.



**Schéma I:** *O-tert*-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyyles sous effets sonores et/ou irradiations Micro-ondes

La première partie de ce travail est consacrée à l'étude de la réactivité des groupements protecteurs dans des conditions éco-environnementales, répartie en deux chapitres.

Le premier chapitre se divise en deux séquences : la première concerne une étude bibliographique non exhaustive sur la chimie verte, ainsi que des notions de base sur les ultrasons et les Micro-ondes et leurs applications comme techniques vertes d'activation de différentes réactions organiques. La seconde séquence présente les différents types de groupements protecteurs spécifiques de la fonction hydroxyle, en particulier la *O-tert*-butyloxycarbonylation (*O*-Boc) sous différentes conditions.

Le second chapitre de cette partie est consacré aux travaux personnels, il se divise en deux séquences, l'une étale les résultats et abordent les discussions sur la protection de diverses structures d'hydroxyles sous effets sonores et/ou d'irradiations Micro-ondes, l'autre regroupe la partie expérimentale et l'annexe descriptive.

1. E. J. Corey and X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 1<sup>er</sup>éd., 1995.
2. a) P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 4<sup>th</sup> ed., 2007. b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, George Thieme Verlag, New York, 3<sup>rd</sup> ed., 2004. c) A. J. Pearson, W. R. Roush, *Activating Agents and Protecting Groups*, Wiley, New York, 1999.
3. a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998. b) M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco and R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5522. c) M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco and R. S. Varma, *ChemSusChem* **2014**, 7, 24. d) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker Inc, New York, 2001. e) M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2002. f) J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Handbook of Green Chemistry & Technology*, Blackwell Publishers, Oxford, 2002. g) P. A. Griero, *Organic Synthesis in Water*, Springer, 1998.
4. a) G. A. Dilbeck, L. Field, A. A Gallo and R. J. Gargiulo, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4593. b) G. Gravotto and P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180. c) R. B. Nasir Baig and R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.
5. Z. Cheraiet, S. Hessainia, S. Ouarna, M. Berredjem and N. E. Aouf, *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, 6, 211. b) N. Klai, M. Berredjem, N. Khetache, Y. Belghit, Z. Régainia and N. E. Aouf, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 57. c) Z. Cheraiet, S. Ouarna, Z. Jamel, M. Berredjem and N. E. Aouf, *Int. J. Chem.* **2012**, 4, 73. d) R. Belghiche, Z. Cheraiet, M. Berredjem, M. Abbessi and N. E. Aouf, *Eur. J. Chem.* **2012**, 3, 305. e) A. Amira, H. K'tir, M. Berredjem and N. E. Aouf, *Monatsh. Chem.* **2014**, 145, 509. f) H. K'tir, A. Amira, M. Berredjem and N. E. Aouf, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 851. g) S. Lakrou, H. K'tir, A. Amira, M. Berredjem and N. E. Aouf, *RSC. Advances*, **2014**, 4, 16027.

---

# *Chapitre 1 : Revue Bibliographique*

---

---

*Séquence 1 : Ultrasons et Micro-Ondes :  
Application dans le contexte de la chimie verte.*

---

## **1. Généralités :**

La chimie occupe aujourd'hui une place prépondérante dans notre vie quotidienne puisque elle est à la base de nombreux processus d'améliorations de nos conditions de vie.<sup>6</sup> Néanmoins dans l'esprit des gens, la chimie n'est plus comme autrefois où incontestablement était considérée comme source de bien faits, elle s'est avérée responsable par son côté négative de la pollution de notre environnement. C'est pour cette raison que plusieurs efforts sont fournis de la part des chimistes, des industriels, des gouvernements et des législateurs depuis quelques années pour développer une nouvelle chimie qui prend en considération l'état de notre environnement, d'où vient le terme « *chimie verte* ». <sup>3</sup>

Les notions du développement durable et de chimie verte sont des concepts récents dans notre société. L'intérêt de la chimie verte s'est largement développé à l'échelle des laboratoires et commence à toucher plusieurs secteurs industriels.<sup>7</sup> L'enjeu maintenant est de mesurer l'efficacité de ces améliorations car chaque procédé peut être optimisé en termes de rendement, de sécurité, d'énergie consommée et de production de déchets. La mise en œuvre des différents indicateurs permet aujourd'hui d'évaluer l'impact d'une synthèse chimique vis-à-vis de l'homme et de l'environnement. Les indicateurs de la chimie verte seront listés et commentés dans la 1<sup>ère</sup> séquence de ce chapitre.

## **2. Concept du développement durable et de chimie verte :**

### **2.1. Historique**

Devant une telle image ternie de la chimie, les chimistes ont proposé en 1987 après un référendum international, une commission mondiale sur l'environnement et le développement où leur slogan est « Notre Avenir à Tous ». <sup>8</sup> Cette commission définit le concept du développement durable, qui doit répondre aux besoins du présent sans compromettre l'avenir des générations futures.

En 1990 aux États-Unis, l'agence Américaine pour la protection de l'environnement (EPA pour « Environmental Protection Agency ») à élaborer la pollution prévention acte qui statue clairement que la prévention de la pollution à la source est le niveau de protection environnementale le plus élevé. <sup>9</sup> P. T. Anastas chimiste de formation et membre de l'EPA participe activement aux réflexions lancées dans cette agence où il a publié en 1996 avec T. C. Williamson un article intitulé *Green Chemistry : An Over view* qui établit les bases de la chimie verte. <sup>10</sup> C'est en 1998 que P. T. Anastas et J. C. Warner publient les douze principes de la chimie verte. <sup>3a, 11</sup>

### **2.2. Les douze principes de la chimie verte :**

❖ Le premier principe incite à **la prévention** afin de développer des réactions ayant le moins de déchets possibles, ce qui éviterait des investissements pour l'assainissement et l'élimination de ces déchets.

❖ Le deuxième principe de la chimie verte concerne la **notion d'économie d'atomes** c'est-à-dire incorporé le maximum d'atomes des réactifs dans le produit final de la réaction.

❖ Le troisième principe de la chimie verte impose des **synthèses moins nocives**, c'est-à-dire que les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxique pour l'humain et sans conséquences sur l'environnement.

❖ Le quatrième principe exige une conception de **produits plus sûrs**, c'est-à-dire concevoir des produits chimiques pour préserver l'efficacité à leurs fonctions primaires tout en minimisant leurs toxicités.

❖ Le cinquième principe concerne la **réduction des solvants**, c'est-à-dire limiter l'utilisation des solvants polluants, auxiliaires de synthèse, agents de séparation et utiliser des substances inoffensives si ces derniers devraient être nécessaires.

❖ Le sixième principe concerne **l'amélioration du rendement énergétique**. Le plus souvent, les réactions ont besoin d'être amorcées par chauffage, ces besoins énergétiques ont

des conséquences sur l'économie et l'environnement. Les synthèses dans les conditions de pression et T°C ambiantes constituent les méthodes les plus économiques en énergie.

❖ Le septième principe recommande 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.

❖ Le huitième paramètre exige *la réduction de la quantité des produits dérivés*, ce principe impose l'utilisation des artifices de synthèse.

❖ Le neuvième paramètre exige **l'utilisation des procédés catalytiques** au lieu des procédés stœchiométriques, avec la mise en œuvre de nouveaux catalyseurs enzymatiques et microbiologiques plus efficaces, pour minimiser les risques en termes de manipulation et de toxicité.

❖ Le dixième paramètre concerne la *conception des substances non-persistantes*. Ce qui est sollicité dans ce principe, est la conception des produits chimiques qui ne persistent pas longtemps dans la nature pour éviter la pollution de l'environnement et crée un effet d'accoutumance.

❖ Le onzième paramètre est **l'analyse en temps réel de la lutte contre la pollution**. Ce principe est basé sur la mise au point des méthodologies d'analyse en temps réel pour prévenir la pollution.

❖ Le douzième paramètre exige une *chimie essentiellement sécuritaire*, c'est-à-dire 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.

Donc le proverbe « *la fin justifie les moyens* » n'a pas de place en chimie verte.

### 2.3. Facteurs classiques pour évaluer l'efficacité d'une réaction chimique :

Les facteurs permettant de juger l'efficacité d'une synthèse chimique sont les plus anciens et les plus connus depuis la loi de la conservation de Masse est mise par Antoine Lavoisier en 1775.

#### 2.3.1. Rendement Chimique Global :

Le rendement global d'une synthèse permet de mesurer directement son efficacité en calculant le rapport de quantité obtenue du produit désiré sur la quantité attendue théoriquement exprimée en pourcentage. Le rendement reste le critère incontournable et universel de l'efficacité d'une réaction, mais n'est significatif que pour un produit purifié.

### 2.3.2. Sélectivité :

Le calcul de la sélectivité permet de conclure la consommation du réactif limitant et de mettre en évidence des réactions parasites qui peuvent se produire pendant la réaction chimique étudiée. La sélectivité relative d'un produit désiré s'exprime selon l'équation suivante.

$$\text{sélectivité \%} = \frac{\text{masse du produit désiré}}{\text{masse du substrat converti}} \times 100.$$

### 2.3.3. Taux de conversion :

Le taux de conversion représente la fraction d'un réactif qui a réagi lors d'une réaction chimique. Mathématiquement le taux de conversion au temps « *t* » s'exprime selon la formule donnée par l'équation suivante.

$$\text{Taux conversion \%} = \frac{\text{quantité du substrat initial} - \text{quantité du substrat à } t}{\text{quantité du substrat initial}} \times 100.$$

### 2.3.4. Economie d'atomes :

Le concept d'économie d'atomes a été introduit par *B. M. Trost*. On appelle économie d'atomes la grandeur définie comme le rapport pondéré de la masse molaire du produit sur la somme des masses molaires des réactifs.<sup>12</sup>

$$\text{Économie d'atomes \%} = \frac{\text{masse molaire du produit désiré affectée du Coefficient stœchiométrique}}{\text{la somme des masses molaires de tous les réactifs affectée des Coefficients stœchiométriques}} \times 100.$$

## 2.4. Facteurs environnementaux :

### 2.4.1. Facteur environnemental:

En effet en 1992, *R. A. Sheldon* a défini la quantité de déchets produites au cours d'un procédé par le « **Facteur E** », le calcul de ce facteur prend en compte le rendement de la réaction ainsi que les pertes de solvants et de réactifs. Généralement l'eau est exclue de ce calcul car elle n'a pas d'impact environnemental significatif, donc le facteur E correspond au

nombre de Kg de déchets divisé par le nombre de Kg du produit désiré obtenu selon l'expression suivante.<sup>13</sup>

$$\text{Facteur } E = \frac{\text{Masse de déchets}}{\text{Masse de produit obtenu}}$$

#### 2.4.2. *Intensité Massique :*

L'intensité massique (*MI* « *Mass Intensity* ») prend en considération le rendement, la stoechiométrie, la masse des solvants et les réactifs utilisés dans la réaction chimique. Idéalement la « *MI* » doit se rapproché de « **1** ». Ce paramètre donne une idée intéressante sur l'efficacité d'un procédé chimique puisque il prend en considération toutes les substances et toutes les étapes de réaction, réactifs, solvants, catalyseurs, acides/bases, sels, etc.<sup>14</sup>

$$MI \% = \frac{\text{Masse totale utilisée dans le procédé en Kg}}{\text{Masse de produit désiré en Kg}} \times 100.$$

#### 2.4.3. *L'Ecoscale : indicateur environnemental récent :*

Pour aller plus loin, *K. Van Aken et al.*<sup>15</sup> ont mis au point un outil semi qualitatif pour comparer les différentes voies de synthèse d'un même produit chimique avec une pureté supérieure à 98%. Cet outil appelé *L'Ecoscale*, prend en compte à la fois les caractéristiques écologique et sécuritaire. Ainsi, cet outil permet une évaluation de la qualité d'une synthèse organique basée sur le rendement, le coût, les conditions de sécurité et sur les méthodes de traitement et de purification en affectant des points de pénalité sur des critères de sélection précis (*Tableau 01*).

**Tableau 01:** Paramètres d'évaluation d'Ecoscale :

| Paramètre  | Point de pénalité            | Paramètre                               | Point de pénalité |
|--|------------------------------|---|-------------------|
| <b>1- Rendement</b>  | $\frac{100 - \text{Rdt}}{2}$ | <b>5-Température/Temps</b>              |                   |
| <b>2- Prix des composés</b>  |                              | t.amb., < 1h                            | <b>0</b>          |
| Peu coûteux (< 10\$)   | <b>0</b>                     | t.amb., < 24h                           | <b>1</b>          |
| Coûteux (> 10 \$ et < 50\$)  | <b>3</b>                     | Chauffage < 1h                          | <b>2</b>          |
| Très coûteux (> 50 \$)   | <b>5</b>                     | Chauffage > 1h                          | <b>3</b>          |
| <b>3- sécurité<sup>b</sup></b>   |                              | Refroidissement à 0°C                   | <b>4</b>          |
| N (Dangereux pour l'environnement)   | <b>5</b>                     | Refroidissement < 0°C                   | <b>5</b>          |
| T (toxique)  | <b>5</b>                     | <b>6- Traitements et Purifications</b>  |                   |
| F (hautement inflammable)  | <b>5</b>                     | Aucun                                   | <b>0</b>          |
| E (explosif)   | <b>10</b>                    | Refroidissement à 0°C                   | <b>0</b>          |
| F <sup>+</sup> (extrêmement inflammable)   | <b>10</b>                    | Ajout de solvant                        | <b>0</b>          |
| T <sup>+</sup> (extrêmement toxique)   | <b>10</b>                    | Simple filtration                       | <b>0</b>          |
| <b>4- Mise en œuvre</b>  |                              | Evaporation du solvant (TEB < 150 °C)   | <b>0</b>          |
| Classique  | <b>0</b>                     | Cristallisation et filtration           | <b>1</b>          |
| Instruments pour contrôler l'addition de produit chimique. <sup>c</sup>  | <b>1</b>                     | Evaporation du solvant (TEB > 150 °C)   | <b>2</b>          |
| Techniques d'activation non conventionnelles. <sup>d</sup>   | <b>2</b>                     | Extraction phase solide                 | <b>2</b>          |
| Sous pression (>1 atm) <sup>e</sup>  | <b>3</b>                     | Distillation                            | <b>3</b>          |
| Pièces de verre spécifiques supplémentaires  | <b>1</b>                     | Sublimation                             | <b>3</b>          |
| Gaz (atmosphère inerte)  | <b>1</b>                     | Extraction liquide/liquide <sup>f</sup> | <b>3</b>          |
| Boîte à gants  | <b>3</b>                     | Colonne de chromatographie              | <b>10</b>         |
| <sup>a</sup> Coûts pour obtenir 10 mmol de produit final. <sup>b</sup> Selon les pictogrammes de sécurité des bouteilles de produits. <sup>c</sup> Régulateur de pression du gaz, seringue à pompe, ampoule de colée. <sup>d</sup> Irradiation Micro-onde, activation ultrasonique, etc. <sup>e</sup> CO <sub>2</sub> supercritique, équipement d'hydrogénation sous pression. <sup>f</sup> Le procédé inclus du solvant sur un desséchant qui est ensuite filtré. |                              |   |                   |

### 3. Techniques d'activation de la chimie verte :

La discipline de recherche exige toujours aux chercheurs de développer des méthodes et des techniques qui soient à la fois socialement équitables, écologiquement durables et économiquement viables selon la règle des trois « **E** » (équité, environnement, économie), c'est pourquoi aujourd'hui de nombreux pays financent des programmes de recherche qui visent à incorporer les 12 principes de la chimie verte lors de la mise en œuvre d'une synthèse ou d'un procédé chimique.<sup>16</sup>

Plusieurs thématiques durables sont en exploitation exponentielle ces dernières décennies. La catalyse est une technologie qui offre de nombreux avantages verts, elle permet d'accélérer la vitesse de réaction en abaissant le seuil d'énergie nécessaire, elle augmente le pourcentage du rendement, elle favorise le taux de sélectivité et elle diminue l'utilisation des agents de traitement et de séparation.<sup>17</sup> Ainsi, le remplacement des solvants organiques volatils et inflammables qui constituent une source significative de pollution, par des solvants verts par excellence tels que, le dioxyde de carbone supercritique, les liquides ioniques et l'eau.<sup>18</sup>

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 tel que **micro-ondes** et/ou **ultrasons**.

Depuis une vingtaine d'année, l'utilisation des Micro-ondes et des ondes ultrasonores comme une source d'énergie alternative cohérente avec les objectifs de la chimie verte. Dans ce cadre de nombreuses recherches ont été menées de réactions chimiques plus efficaces.<sup>19</sup>

Nous nous intéressons dans cette partie particulièrement aux **Micro-Ondes** et aux **ultrasons** en développant leurs principes, ainsi que leurs influences remarquables sur un grand nombre de transformations chimiques, améliorant de ce fait beaucoup de protocoles existants avec des résultats supérieurs une fois comparés aux réactions qui ont été réalisées sous des conditions traditionnelles.

### 3.1. Ultrasons source d'activation :

#### 3.1.1. Définition :

Les ultrasons sont des ondes mécaniques sinusoïdales dont la fréquence est comprise dans la limite de l'audition humaine, de 16 kHz à 100 MHz. Les ultrasons peuvent se classer en plusieurs catégories en fonction de leur fréquence et de leur puissance. Aussi, les ultrasons ont une vitesse de propagation de 340 m/s dans l'air et de 1500 m/s dans l'eau.<sup>20</sup>

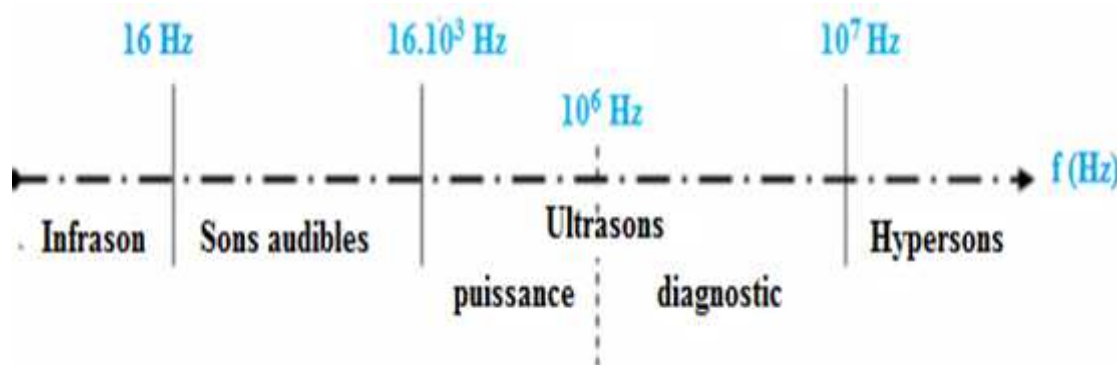


Figure 01 : Domaine de fréquence de sons

- ❖ Les ultrasons de puissance : forte intensité et faible fréquence de 16 KHz à 1 MHz, pour influencer la réactivité chimique.
- ❖ Les ultrasons de diagnostic : faible intensité et haute fréquence, de 1 à 100 MHz pour effectuer des mesures physiques.

#### 3.1.2. Domaines d'application :

Dans la littérature l'importance et l'utilisation des ultrasons dans différents domaines a connu un grand essor.

- ❖ **En industrie**, (coupe ou soudure des thermoplastiques, soudure des métaux non ferreux).
- ❖ **En alimentation**, (pour découper les fromages, pâtes, viandes, poissons, gâteaux à très haute vitesse et sans pertes.).
- ❖ **En médecine**, (échographie par ultrasons focalisés).
- ❖ **En biotechnologie**, (pour l'activation et la désactivation d'enzymes, aussi pour la manipulation et la séparation de cellules biologiques).
- ❖ **En télémétrie**, (pour mesurer des distances grâce aux sonars).
- ❖ **En chimie**, (c'est le domaine d'application le plus répandu, appelé aussi **Sonochimie** et c'est l'un des éléments de notre contribution).

### 3.1.3. Sonochimie :

#### 3.1.3.1. Définition :

Le terme « sonochimie » est utilisé pour décrire les processus chimiques et physiques qui se produisent en solution grâce à l'énergie apportée par les « ultrasons », noté généralement « US » ou représentés schématiquement par quatre parenthèses « )))) ». <sup>20</sup>

#### 3.1.3.2. Principe de fonctionnement :

Les effets des ultrasons sont liés directement au phénomène de cavitation qui correspond à la formation, à la croissance et à l'implosion de microbulles de gaz dans les liquides.

#### 3.1.3.3. Matériels utilisés en sonochimie

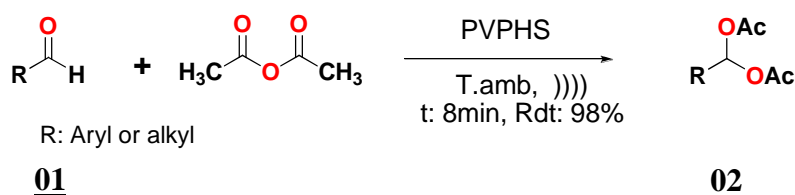
Les réactions à ultrasons sont assistées soit par un bain à ultrasons, soit par sonotrode, une sonde ultrasonique plongée dans le milieu réactionnel.

### 3.1.4. Réactions organiques activées par ultrasons :

Le premier rapport au sujet de l'effet des ultrasons sur les réactions chimiques a été développé en 1927 par *Ritchars* et *Manche*,<sup>21</sup> qui ont développé des études sur l'hydrolyse du diméthyle sulfate et la réduction d'iodate de potassium par l'acide sulfurique. En 1938 *Porter* et *Yong*,<sup>22</sup> ont rapporté l'influence des ultrasons sur le réarrangement de Curtius. Alors que dans les années cinquante, *Renaud et al*,<sup>23</sup> ont réussi à préparer un composé organométallique sous effets sonores. Depuis 1982, *Han* et *Boudjouk*,<sup>24</sup> ont affirmé de manière significative le rôle des ultrasons sur le taux du rendement de la réaction de Reformatsky.

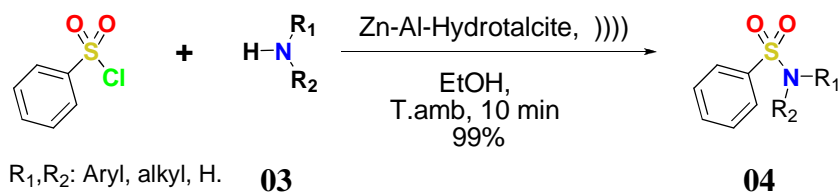
Dans le même contexte, l'application de des ultrasons en chimie des groupements protecteurs a suscité de plus en plus l'intérêt des chercheurs en témoignent le nombre des publications qui paraissent chaque année.<sup>25a-c, 5e</sup>

Un nouveau protocole, simple, doux, exempt de solvant et base a été mis au point pour la protection des aldéhydes avec l'anhydride acétique sous irradiations ultrasoniques en utilisant l'hydrogène sulfate poly (4-vinylpyridine) (PVPHS) comme catalyseur. Cette méthode a été réalisée en minimum de temps avec de bons rendements.<sup>25a</sup>



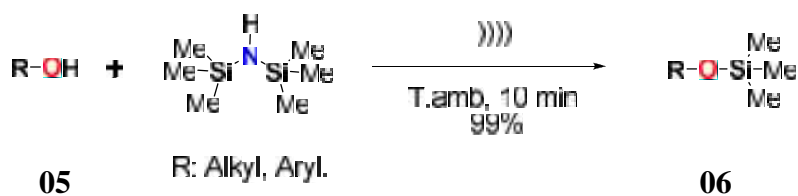
*Schéma 02 : Protection des aldéhydes sous effets sonores.*

Une autre alternative a été développée par *Mokhtar et al.*<sup>25b</sup> Cette méthode consiste à réaliser une sulfonylation d'amines en présence de Zn-Al-hydrocillite comme catalyseur dans l'éthanol et sous effets sonores en quelques minutes.



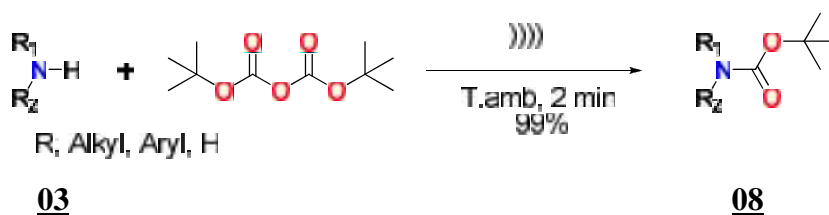
*Schéma 03: Sulfonylation des amines sous effets sonores catalysée par Zn-Al-Hydrocillite*

Une autre stratégie, simple, douce et efficace de silylation des hydroxyles a été rapportée par *Mohammed et al.*<sup>25c</sup> Cette technique a été menée sous effets ultrasoniques dans un temps relativement court et avec d'excellents rendements.



*Schéma 04: Silylation des hydroxyles sous effets sonores*

Compte tenue de la performance d'activation des ultrasons sur la chimie des groupements protecteurs, notre équipe de recherche a rapporté une nouvelle approche de *N-tert*-butyloxycarbonylation des amines sous effets sonores en minimum de temps, avec d'excellents rendements.<sup>5e</sup>



*Schéma 05: N-tert-butyloxycarbonylation des amines sous effets sonores*

### 3.2. Micro-ondes sources d'activation :

#### 3.2.1. Définition :

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques de haute fréquence non ionisantes comprises entre l'infrarouge et les ondes de radiodiffusion. La gamme de fréquences des micro-ondes est entre 300 MHz et 300 GHz, ce qui correspond à des longueurs d'ondes s'étendant d'environ 1 mm à 1 m. Les dimensions des longueurs d'ondes peuvent donc être

sensiblement équivalentes aux objets à traiter. La place des micro-ondes dans le spectre électromagnétique est représentée en **Figure 02**.<sup>26</sup>

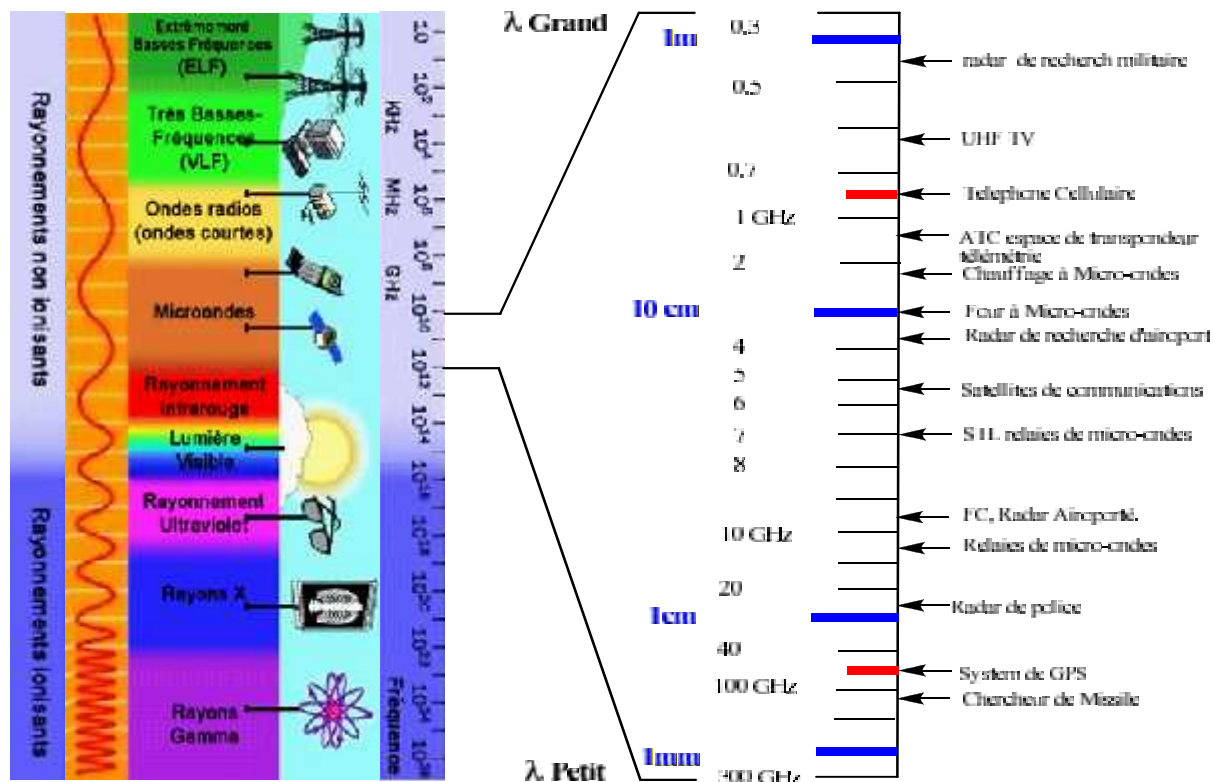


Figure 02: Longueur d'ondes des Micro-ondes

### 3.2.2. Domaine d'application :

L'utilisation de Micro-ondes peut être répartie en deux catégories :

- ❖ Onde porteuse d'informations (téléphones portables, satellites, GPS, radars...).
- ❖ Onde vecteur d'énergies (chauffage, décongélation, séchage, cuisson...).

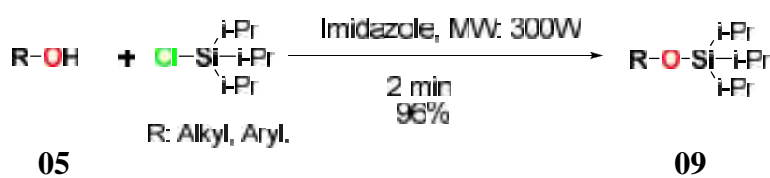
### 3.2.3. Principe d'utilisation :

Un four à micro-onde se compose de trois parties différentes, un magnétron, un guide d'ondes et un applicateur. Grâce au courant du secteur (220 V, 50 Hz), une onde électromagnétique va être initiée par le magnétron, cette onde magnétique, diffusée par l'antenne à une fréquence très élevée qui sera propagée dans le guide d'ondes en direction de l'applicateur dans lequel se trouve l'échantillon à traiter. Ces éléments constituent les pièces fondamentales d'un four à micro-ondes. En outre, de nombreux éléments peuvent être ajoutés et adaptés en fonction des besoins de l'expérience.<sup>27</sup>

### 3.2.4. Réactions organiques activées par Micro-ondes :

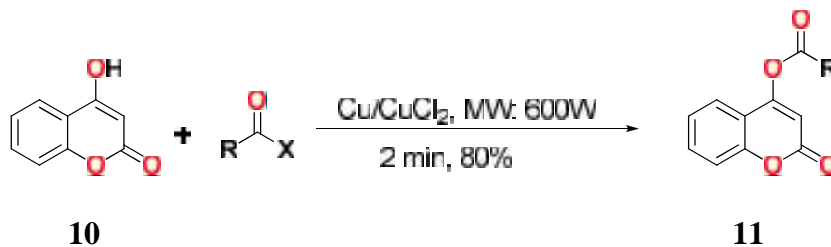
Depuis quelques années, les fours à micro-ondes ont pu réaliser une innovation et leur utilisation a pris place prépondérante dans les laboratoires pour devenir un axe de recherche important. Aujourd'hui, de nombreux auteurs ont relaté les avantages des micro-ondes dans divers procédés physiques et/ou chimiques que ce soit au niveau de l'industrie ou au sein des laboratoires.<sup>28a-c, 5g</sup>

Dans le cadre de développement de la chimie des groupements protecteurs et dans le même contexte d'application des micro-ondes, *Khalafi et al.*,<sup>28a</sup> ont décrit une nouvelle méthode de silylation des alcools et des phénols avec le Chloro(triisopropyl)silane sous irradiations des micro-ondes.



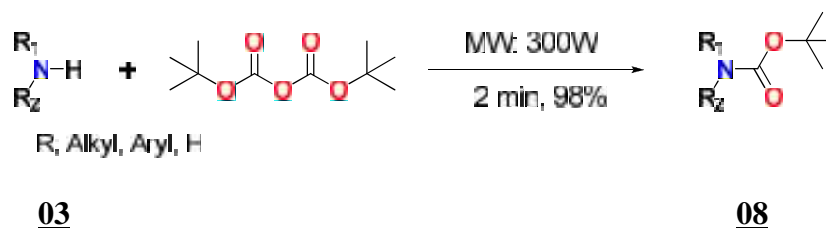
*Schéma 06: Silylation des hydroxyles sous irradiations Micro-Ondes*

Une autre méthode de protection a été rapportée par *Arvindetal.*,<sup>28b</sup> ces auteurs ont réalisé une acylation de 4-hydroxy-2H-chromen-2-one sous irradiations Micro-ondes en présence de Cu/CuCl<sub>2</sub>.



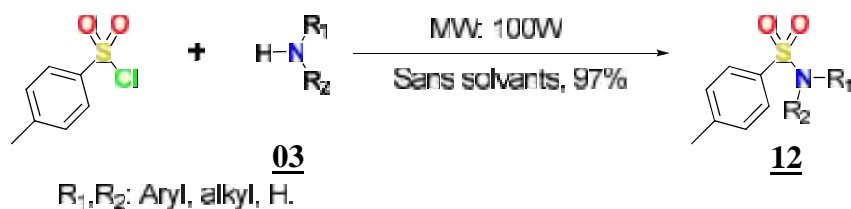
*Schéma 07: Acylation des hydroxyles sous irradiations Micro-Ondes*

Récemment, *Satich et al.*,<sup>28c</sup> ont rapporté une nouvelle *N-tert*-butyloxycarbonylation des amines sous irradiations micro-ondes, cette protection a été réalisée avec de bons rendements en un minimum de temps.



*Schéma 08: N-tert-butyloxycarbonylation des amines sous irradiations Micro-Ondes*

Une nouvelle méthode de sulfonation des amines a été développée au sein de notre équipe de recherche par *Lakrout et al.*<sup>5g</sup> Cette méthode a été contribué pour faire naître les avantages des micro-ondes sur la chimie des groupements protecteurs.



*Schéma 09: sulfonation des amines sous irradiations Micro-Ondes*

#### **4. Conclusion :**

---

Dans la continuité des travaux menés au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée sur le développement durable, nous nous sommes intéressés dans cette partie de travail à élargir l'intervalle d'application des effets Sonores et les irradiations Micro-ondes dans le domaine de la chimie des groupements protecteurs.

- 06:** A. D. Chandler, *Shaping the Industrial Century: The Remarkable Story of the Evolution of the Modern Chemical and Pharmaceutical Industries*, *Harvard studies in business history*. Cambridge, **2009**, pp. 384.
- 07:** Committee on Grand Challenges for Sustainability in the Chemical Industry, *Sustainability in the Chemical Industry*, *The National Academies Press*, Washington D.C, **2006**, pp.194.
- 08:** C. G. Bruntland, *The World Commission on Environment and Development: Our Common future*, *University Press, Oxford*, **1987**, pp. 43-66.
- 09:** EPA, *Pollution Act of 1990*, *United States*, **1990**. chap. 42, pp. 133.
- 10:** P. T. Anastas, T. C. Williamson, *Green Chemistry*, *American Chemical Society*, Washington, **1996**.
- 11:** P. T. Anastas and N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301.
- 12:** a) R. A. Sheldon, *Chemicals from Synthesis Gas*, *Dordrecht, Reidel*, **1983**, 14. b) C. M. Caruana, *Chem. Eng. Progr.*, **1991**, 87, 11. c) B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471.
- 13:** a) R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, **1992**, 903. b) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, **2008**, 3352-3365. c) R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, **1997**, 12-15. d) R. A. Sheldon, *Chem. Tech.*, **1994**, 38-47.
- 14:** T. Hudlicky, D. A. Frey, L. Koroniak, C. D. Claeboe and L. E. Brammer, *Green Chem.*, **1999**, 57.
- 15:** a) K. Van-Aken, L. Strekowski and L. Patiny, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2006**, 2, 3. b) The EcoScale [en ligne] <http://www.ecoscale.org> (disponible le 04 Mars 2015).
- 16:** a) D. Constable and A. Lapkin, *Green Chemistry Metrics*, *Wiley, Chichester*, **2008**, 69. b) J. Andraos and M. Sayed, *J. Chem. Educ.*, **2007**, 84, 1004. c) I. E. Grossmann, *Comput. Chem. Eng.*, **2004**, 29, 29.
- 17:** a) G. Sartori and R. Maggi, *Chem. Rev.*, **2010**, 113, 1. b) J. Wu, H. G. Xia and K Gao, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, **4**, 126.
- 18:** a) A. Lubineau, J. Auge and Y. Queneau, *Synthesis*, **1994**, 741. b) P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, *Blackie, London*, **1998**. c) U. M. Lindstrom, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2751. d) C. J. Li, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3095. e) C. J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 68. f) C. J. Li, T. H. Chan, *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, *Wiley*, New York, **2007**. g) U. M. Lindstrom, *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*, *Blackwell*, Oxford, UK, **2007**. h) A. Chanda and V. V. Fokin, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 725. i) R. N. Butler and A. G. Coyne, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 6302. j) M. Badri, J. J. Brunet and R. Perron *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4435. k) E. D. Bates, R. D. Mayton, I. Ntai and J. H. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 926. l) V. I. Parvulescu, and C. Hardacre, *Chem Rev.*, **2007**, 107, 2615. m) C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Fourth, Updated and Enlarged Edition*, *Wiley-VCH*, **2010**.
- 19:** a) C. O. Kappe and D. Dallinger, *Nat. Rev. Drug Discovery.*, **2006**, 5, 51. b) S. Zhang, P. I. Arvidsson, *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2008**, 14, 219. c) S. N. Dighe and H. R. Jadhav, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5803. d) G. Gravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180. e) M. Larhed, K. Olofson, *Microwave Methods in Organic Synthesis*, *Springer-Verlag, Berlin*, **2006**. f) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge and J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279.

- 20:** a) K. S. Suslick and G. J. Price, *Annu. Rev. Mater. Sci.*, **1999**, 29, 295. b) P. Chowdhury, T. Viraraghavan, *Science of the Total Environment*, **2009**, 407, 2474.
- 21:** W. T. Recharads and A. L. Loomis. *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, 49, 3086.
- 22:** C. W. Porter and L. J. Young, *Am. Chem. Soc.*, **1938**, 60, 1497.
- 23:** P. B. Renaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1950**, 1044, 86.
- 24:** R. J. Giguere, in *Organic Synthesis: Theory and Application*, JAI Press, **1989**.
- 25:** a) N. G. Khaligh and F. Shirini, *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, 20, 19. b) M. Mokhtar, T. S. Saleh, N. S. Ahmed, S. A. Al-Thabaiti and R. A. Al-Shareef, *Ultrason. Sonochem.*, **2011**, 18, 172. c) M. M. Mojtahedi, M. S. Abaee, V. Hamidi and A. Zolfaghari, *Ultrason. Sonochem.*, **2007**, 14, 596.
- 26:** R. B. Nasir-Baig and R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1559.
- 27:** J. C. Gallawa, " *The Complete Microwave Oven Service Handbook* " Microtech, Florida, **2007**.
- 28:** a) A. Khalafi-Nezhad, R. F. Alamdari and N. Zekri, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7503. b) A. B. Tapase, V. S. Suryawanshi, N. D. Shinde and D. B. Shinde, *Bull. Environ. Pharmacol. Life. Sci.*, **2012**, 1, 30. c) S. N. Dighe and H. R. Jadhav, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5803.

---

*Séquence 2 : Chimie des Groupements*  
*Protecteurs*

---

## **1. Généralités :**

La synthèse organique est certainement le domaine clé de la chimie du vivant, et le plus envoûtant par ses perspectives sans fin de création. C'est la discipline qui favorise la découverte de nouvelles molécules potentiellement actives. Généralement elle est basée sur l'application d'une ou plusieurs réactions successives. Elle possède un certain nombre de possibilités selon le choix de la réaction, la méthode appropriée, et aussi selon l'efficacité des réactifs disponibles.<sup>29</sup>

Généralement le problème posé en synthèse organique, est que certains groupements fonctionnels ne sont pas contrôlables, ils peuvent interférer dans des réactions éventuelles ce qui gêne la synthèse initialement prévue. Ces problèmes peuvent être évités par une modification par rapport à l'ordre des réactions, où en masquant temporairement le groupement intervenant.

Quand une réaction chimique doit être effectuée sélectivement sur un emplacement réactif dans un composé multifonctionnel, d'autres groupements fonctionnels doivent être temporairement bloqués. Beaucoup de groupements protecteurs ont été développés à cette fin.<sup>2</sup>

La synthèse organique n'a pas encore mûri au point où les groupements protecteurs ne sont pas nécessaires pour la synthèse des produits naturels et synthétiques. C'est pour cette raison, ces dernières années plusieurs ouvrages et publications sont consacrés à la chimie des groupements protecteurs.

*Philip J. Kocienski* a dit dans son livre, *Protecting Groups*,<sup>2b</sup> que les groupements protecteurs sont devenus une voie que nous ne pouvons pas éluder, nous continuerons à dépendre d'elles pour l'avenir et nous pouvons admirer l'ingéniosité qui est investie dans leur conception, donc la protection n'est pas un principe mais c'est un avantage. Il a résumé tout ça dans un célèbre proverbe:

*« Il y a trois choses qu'on ne peut pas éviter : la mort, les impôts et les groupements protecteurs ».*

Dans ce chapitre nous allons présenter un aperçu bibliographique sur les différentes méthodes appropriées utilisées pour la protection des différents groupements fonctionnels.

## 2. Protection:<sup>2</sup>

Lors d'une synthèse multi-étapes, il est courant de se retrouver confronté à des problèmes d'orthogonalité, lorsque plusieurs groupements fonctionnels peuvent réagir dans la même réaction. Le schéma suivant présente le besoin de réduire la fonction ester et conserver la fonction carbonyle en présence d'un réducteur fort.

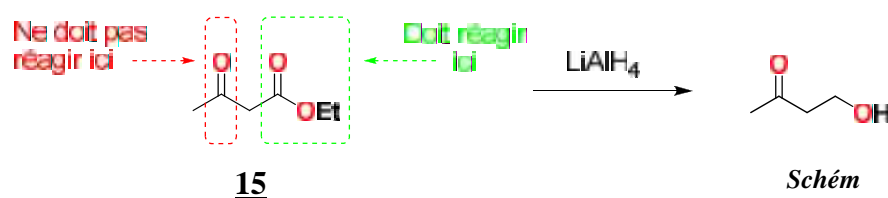


Schéma 10: Addition d'un réducteur fort sur un β-céto-ester

Tant que la fonction cétone est plus réactive que la fonction ester, l'addition directe du LiAlH<sub>4</sub> sur le β-céto-ester conduit à la réduction de la fonction cétone au lieu de la fonction ester.

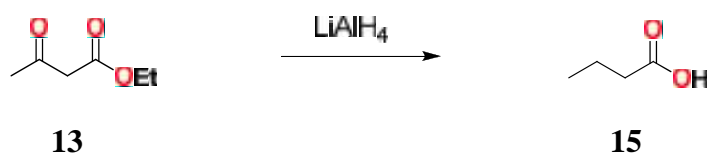


Schéma 11: Réduction sans protection

Il faut donc transformer le groupement fonctionnel carbonyle en groupement inerte vis-à-vis du LiAlH<sub>4</sub>, cette étape s'appelle une **protection**.

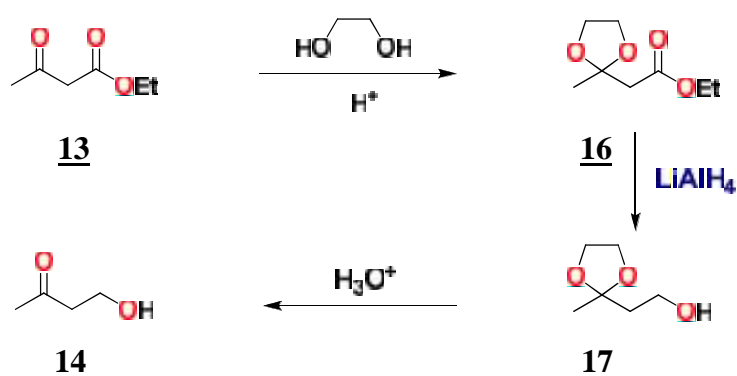


Schéma 12: Réduction avec protection

La première étape consiste à la protection de la fonction carbonyle qui est la plus réactive (cétone), pour la rendre moins active vis-à-vis de la réduction. Le LiAlH<sub>4</sub> agit ensuite sur l'ester cible, finalement la déprotection de la fonction acétal est réalisée par une hydrolyse acide.<sup>31</sup>

La protection est l'une des méthodes les plus importantes en chimie organique, elle est basée sur la modification ou le blocage temporaire d'une ou plusieurs fonctions dans un composé polyfonctionnel d'une manière sélective pour exploiter au maximum l'orthogonalité autrement dit la chimio ou/et la régiosélectivité.

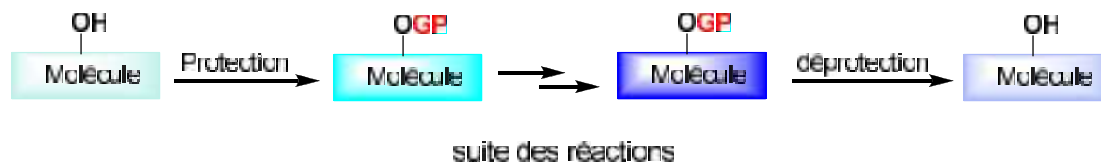


Figure 03: Différentes étapes de protection/déprotection

### 2.1. Protection régiosélective :

Deux fonctions, à première vue identiques, peuvent être protégées par le même agent de protection. Cependant, à cause de l'encombrement d'une des deux fonctions, la protection ne pourra pas avoir lieu sur les deux fonctions, on parle alors de protection régiosélective.

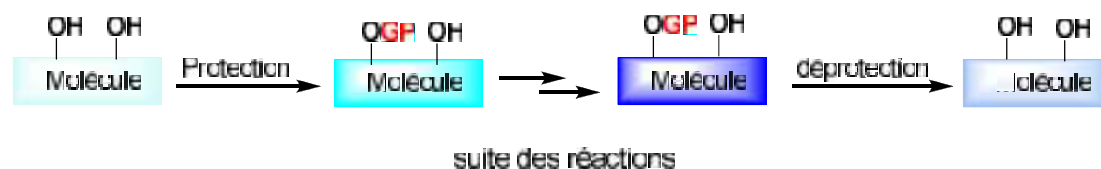


Figure 04: Différentes étapes de protection/déprotection régiosélective

### 2.2. Protection chimiosélective :

Lorsque deux fonctions organiques ou plus se trouvent sur la même molécule, la protection chimiosélective s'impose, ce qui nous oblige à choisir un bon groupement protecteur et les bonnes conditions expérimentales.

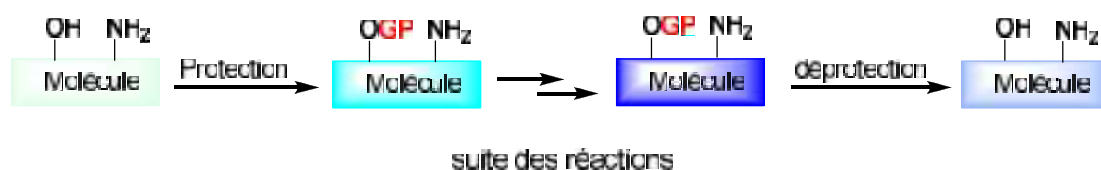


Figure 05: Différentes étapes de protection/déprotection chimiosélective.

Le choix d'un bon groupement protecteur est une étape importante lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse en chimie organique. Il y a sept conditions stratégiques qui définissent la capacité d'un groupement protecteur à être un bon groupement protecteur :

- ❖ Le coût de la protection et de la déprotection ne doit pas être trop élevé.
- ❖ Facilement et efficacement introduit.
- ❖ Facile à caractériser par les méthodes spectroscopiques.

- ❖ Stable vis-à-vis des différentes techniques de séparation et de purification.
- ❖ Stable dans les différentes conditions plus au moins dures.
- ❖ Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
- ❖ Le produit déprotégé doit être facile à séparer du résidu de la protection.

### 3. Rôle des groupements protecteurs en synthèse totale :

La synthèse de molécules polyfonctionnelles nécessite souvent des étapes de protection/deprotection séquentielles des fonctions relatives. L'orthogonalité des groupements protecteurs exige une planification studieuse des enchaînements synthétiques afin de maintenir les fonctions organiques dans les molécules cibles. La synthèse d'**Himastatin** est un exemple de choix d'introduction et de clivage des groupements protecteurs.<sup>31</sup>

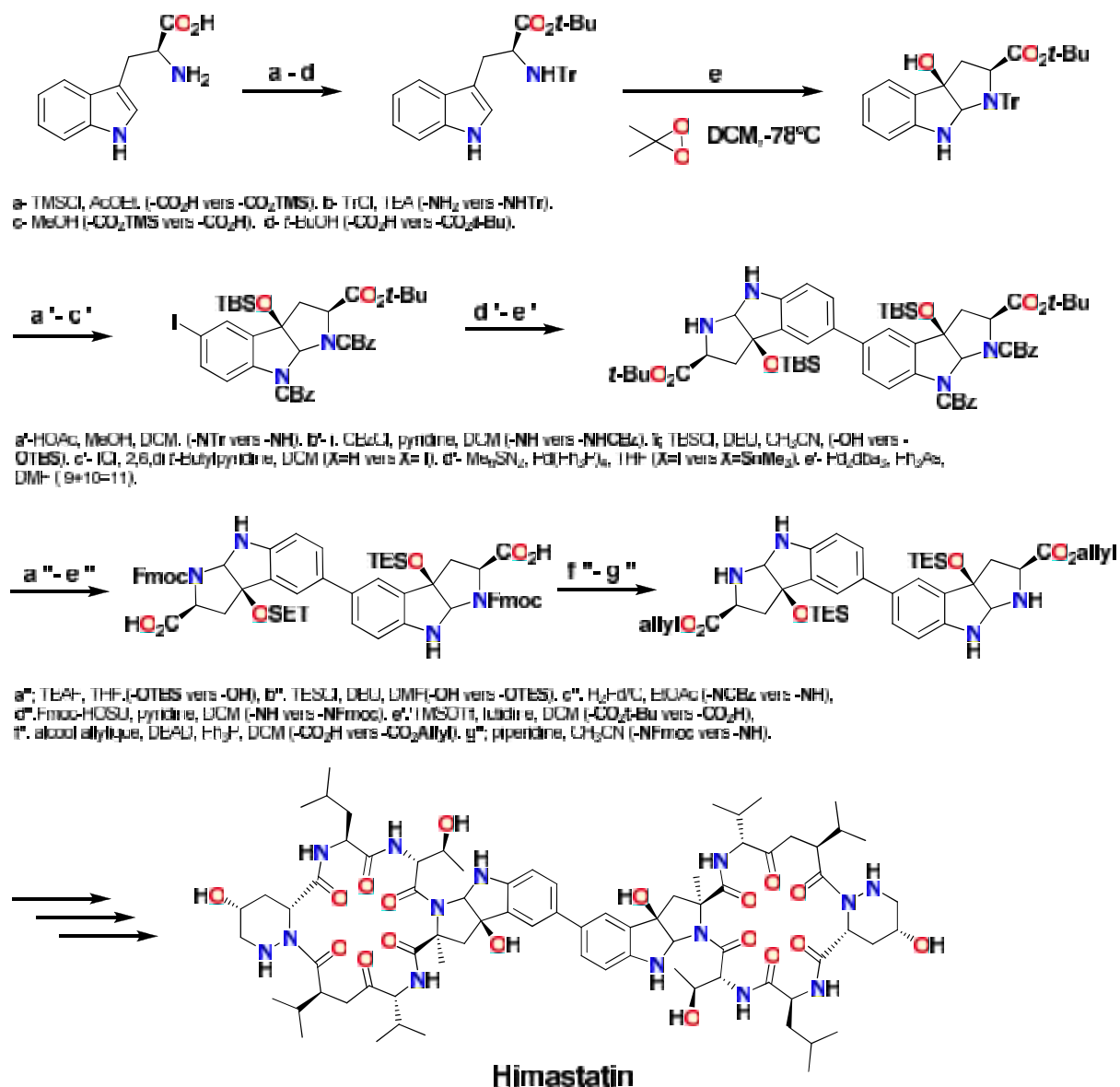


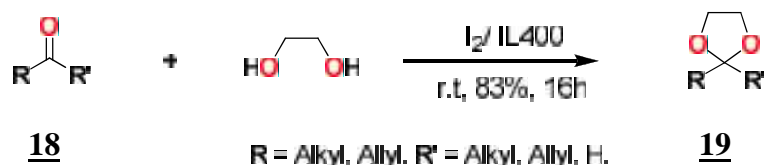
Schéma 13: Exemple de choix d'introduction et de clivage des groupements protecteurs dans la synthèse de l'Himastatin.

#### 4. Protection des fonctions organiques :

##### 4.1. Protection de la fonction carbonyle : <sup>2</sup>

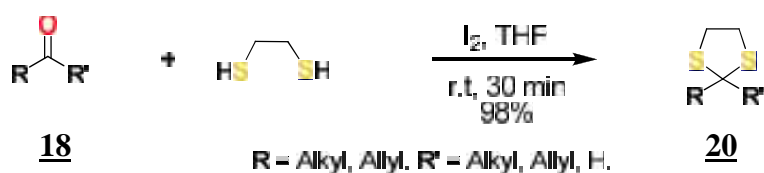
La fonction carbonyle est considérée comme une fonction importante dans la synthèse de plusieurs molécules biologiquement actives. Au cours de la synthèse de ces substances, la protection de la fonction carbonyle s'est avérée nécessaire pour minimiser le caractère électrophile.

La protection de la fonction carbonyle en acétal est la méthode la plus ancienne, puisque elle est stable vis-à-vis des milieux nucléophiles (RMgX, base, hydrure, etc.). Pour cette fin, plusieurs travaux ont été rapportés pour optimiser ce type de protection. Récemment, *Y. Ming et al.*, <sup>32</sup> ont développé une nouvelle méthode douce et efficace de protection de diverses structures de carbonyle en présence d'une quantité catalytique de I<sub>2</sub> dans un liquide ionique IL400.



*Schéma 14 : Protection de la fonction carbonyle en acétal*

Une autre méthode de protection de la fonction carbonyle en thioacétal est connue depuis longtemps, puisque elle résiste aux températures élevées. *Samajdar et al.*, <sup>33</sup> ont rapporté une nouvelle voie de protection de la fonction carbonyle en thioacétal en présence d'une quantité catalytique de I<sub>2</sub> dans le THF.



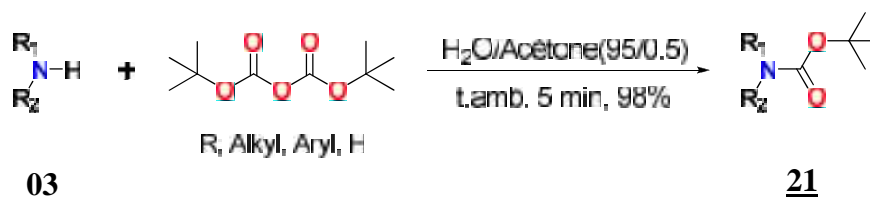
*Schéma 15: Protection de la fonction carbonyle en thioacétal*

##### 4.2. Protection de la fonction Amine :

La protection orthogonale des amines est particulièrement importante dans la découverte de nouvelles biomolécules, car les amines et leurs dérivées sont les parties structurelles les plus répandues dans les molécules médicinales. Généralement, la protection de la fonction amine conduit à la formation d'amides, de sulfamides et de carbamates, prenant en considération que les carbamates tels que *N*-Boc, *N*-Fmoc, *N*-CBz, *N*-Troc, sont les groupements les plus efficaces pour masquer la nucléophilie des amines. Dans ce cadre, la

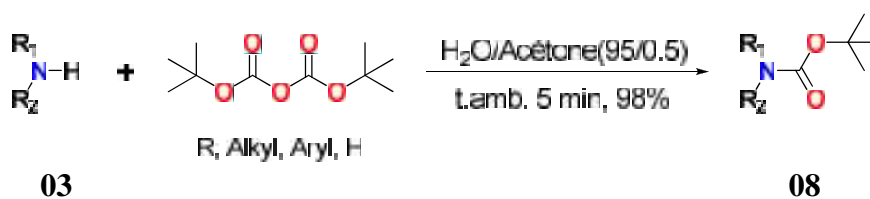
conception de nouvelles méthodes douces et efficaces pour la protection/deprotection des amines devient une priorité, en témoignant les publications qui paraissent chaque année.<sup>2</sup>

Récemment *Gawande et al.*,<sup>34</sup> ont développé une nouvelle méthode de protection de diverses structures d'amines avec 9-fluorenylmethoxycarbonyle dans un milieu aqueux, cette méthode a été réalisée avec de bons résultats.



*Schéma 16: Protection de la fonction amine avec le 9-fluorenylméthoxycarbonyle.*

Une autre méthode verte de la *N-tert*-butoxycarbonylation d'amines a été développée au sein de notre équipe de recherche. Cette approche a été réalisée dans un milieu aqueux avec de bons rendements et avec des temps relativement courts.<sup>5c</sup>



*Schéma 17: Protection de la fonction amine avec le tert-butoxycarbonyl*

#### 4.3. Protection de la fonction hydroxyle : <sup>2</sup>

Le groupement hydroxyle est le groupement le plus répandu en chimie organique. Il est présent dans toutes les structures chimiques des molécules naturelles telles que les nucléosides, les carbohydrates, les stéroïdes, les acides aminés et les phospholipides. 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 par action d'un acide ou déprotonés par action d'une base. C'est pourquoi la protection et la deprotection de la fonction hydroxyle a pris un grand essor ces dernières années.

##### 4.3.1. Protection sous forme éther-oxydé:

##### 4.3.1.1. Avec le groupement méthoxyméthyle éther (-MOM) :

Le méthoxyméthyle éther (MOM) est un groupement protecteur largement répandu pour la protection de la fonction hydroxyle vis-à-vis de leur stabilité dans des conditions fortement basiques et faiblement acides.<sup>2</sup>

Généralement la protection de la fonction hydroxyle avec le méthoxyméthyle éther s'effectue en milieu fortement basique.<sup>35</sup>

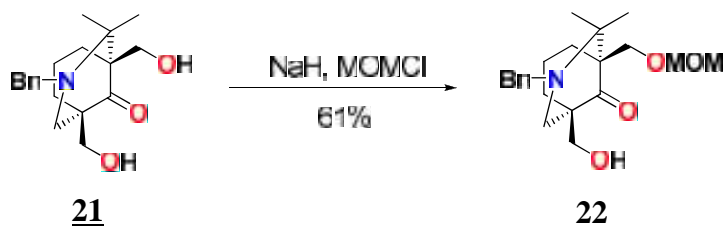


Schéma 18 : Protection de la fonction hydroxyle avec Méthoxyméthyle éther en utilisant MomCl.

La chimie verte incite les chercheurs à prendre en considération la cancérogénicité du MOMCl et de développer d'autres alternatives vis-à-vis de ce réactif. Récemment *Temperini. A et al*,<sup>36</sup> ont rapporté une nouvelle stratégie de protection des hydroxyles dans des conditions douces, où le méthoxyméthyl-phenylselenide a été utilisée comme agent de protection.

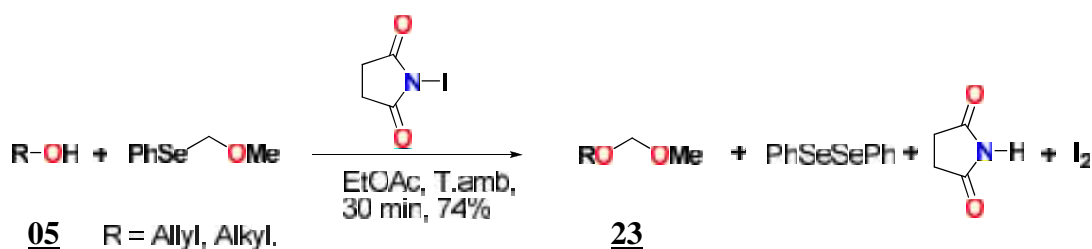


Schéma 19 : Protection de la fonction hydroxyle avec Méthoxyméthyle éther dans des conditions vertes

#### 4.3.1.2. Avec le groupement Benzyle (Bn) :

Le groupement protecteur benzyle (Bn) est très utilisé pour la protection de diverses structures d'hydroxyles au vue de sa stabilité dans les conditions basiques et son simple clivage par simple hydrogènyse. *Patel et al*,<sup>37</sup> ont rapporté un nouveau protocole de *O*-benzylation des amino acides en présence d'une base forte (NaH).

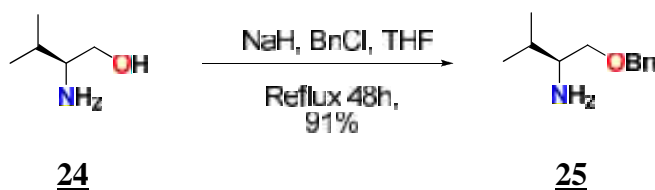


Schéma 20: Protection de la fonction hydroxyle avec le benzyle en milieu basique

Une autre approche verte a été mise au point par *Keglevich. K et al*,<sup>38</sup> ils ont effectué une benzylation de diverses structures de phénols sous irradiations micro-ondes, néanmoins cette réaction a donnée des rendements modestes.

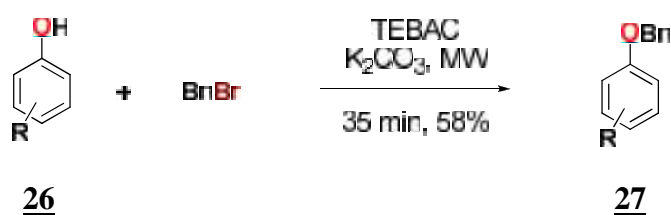


Schéma 21: Protection de la fonction hydroxyle avec le benzyle en présence de TEBAC

#### 4.3.2. Protection sous forme éther-silylé:

La silylation est une autre façon de protection de la fonction hydroxyle sous forme d'éther-silylé, vu que cette fonction confère une très grande solubilité dans les solvants non polaires et une relative stabilité thermique.

##### 4.3.2.1. Avec le groupement Triméthylsilyle éther (-OTMS) :

Le triméthylsilyle est le groupement protecteur le plus utilisé pour protéger la fonction hydroxyle sous forme d'éther silylé. Plusieurs méthodes ont été mises au point pour l'introduction de ce groupement à travers de différents réactifs tel que, triméthylchlorosilane, l'hexaméthylidisiloxane, etc.<sup>2</sup>

Le schéma suivant présente une technique ancienne de silylation des hydroxyles, en présence de TMSCl en milieu basique.<sup>39</sup>

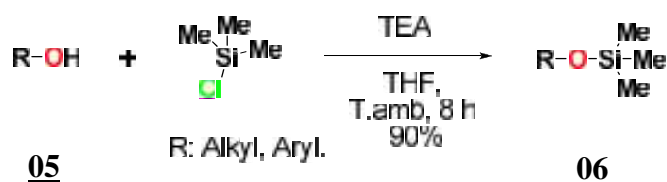


Schéma 22 : Silylation de la fonction hydroxyle en milieu basique.

Karmakar et al,<sup>40</sup> ont rapporté une approche douce, simple et efficace pour la silylation des hydroxyles en présence de l'hexaméthylidisiloxane comme étant un agent de silylation, cette méthode donne de bons résultats.

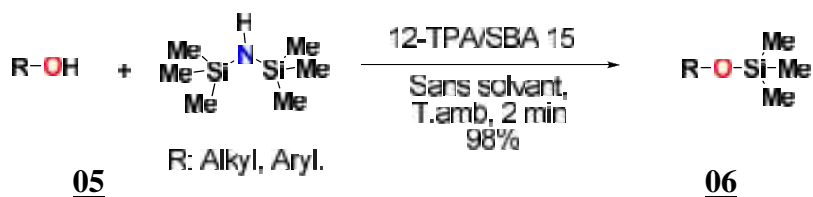


Schéma 23: Silylation de la fonction hydroxyle en présence de 12TPA/SBA. 15.

#### 4.3.2.2. Avec le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle éther (-OTBDPS) :

Le *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) est un groupement protecteur très répandu pour la protection de la fonction hydroxyle, il est très stable dans les milieux acides contrairement au triméthylsilyle (TMS).<sup>2</sup>

Dans la littérature, souvent le TBDPS est introduit en présence de l'imidazole dans le diméthylformamide (DMF).<sup>41</sup>

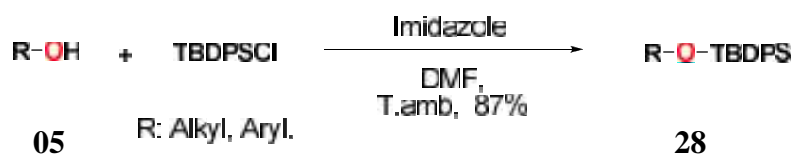


Schéma 24: Silylation de la fonction hydroxyle en présence d'imidazole.

#### 4.3.3. Protection sous forme d'ester :

Les esters sont des composés organiques de formule générale R-(C=O)-O-R'. La formation de ces composés est une réaction de protection de la fonction hydroxyle à l'aide des groupements protecteurs spécifiques, Ac, Bz, etc.<sup>2</sup>

##### 4.3.3.1. Avec le groupement acyle :

L'acétylation est une réaction importante au vue de la stabilité des esters correspondants dans diverses conditions, mais les conditions requises pour régénérer le dérivé non acylé sont relativement dures. Plusieurs travaux ont été décrits ces dernières années pour l'introduction de ce groupement protecteur. Une des stratégies d'acétylation d'hydroxyles a été développée par P. R. Likhar *et al.*,<sup>42</sup> ils ont utilisé l'acide acétique comme agent acylant.

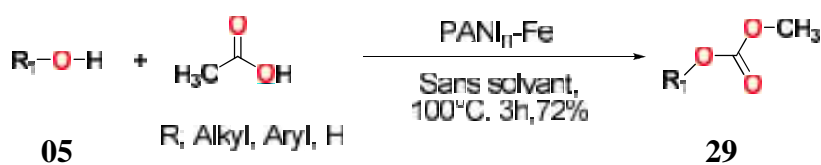


Schéma 25: Acylation de la fonction hydroxyle avec l'acide acétique.

Récemment, Renhua. Q *et al.*,<sup>43</sup> ont rapporté une nouvelle méthode d'acétylation des hydroxyles dans des conditions éco-environnementales en utilisant l'anhydride acétique comme agent d'acétylation.

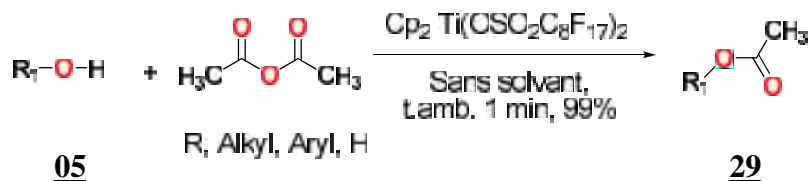


Schéma 26 : Acylation de la fonction hydroxyle avec l'anhydride acétique.

#### 4.3.3.2. Avec le groupement benzoyle :

La benzoylation est une autre approche de protection des hydroxyles sous forme ester, cette technique a trouvé plusieurs applications ces dernières années, car le groupement benzoyle est facile à cliver dans des conditions basiques contrairement au groupement acétyle.

30

Y, Matsumura et al,<sup>44</sup> ont décrit une voie simple, efficace de benzoylation chimiosélective des hydroxyles.

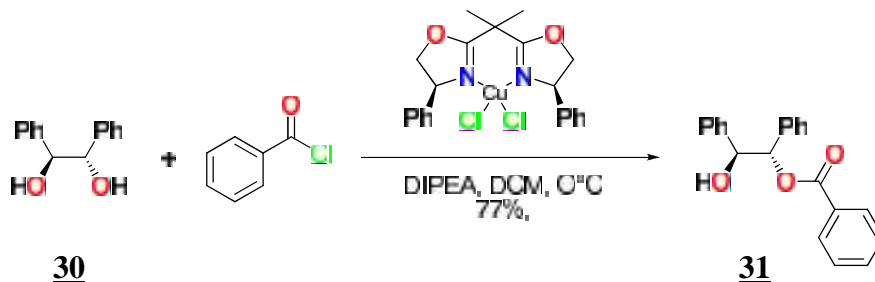


Schéma 27 : Benzoylation chimiosélective de la fonction hydroxyle.

Deux ans plus tard Javier Garc et al,<sup>45</sup> ont décrit une autre méthode de benzoylation régiosélective des hydroxyles par voie enzymatique.

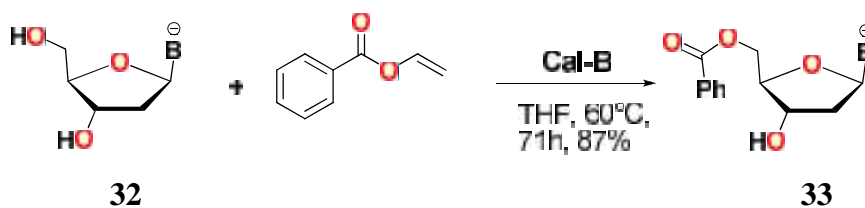


Schéma 28 : Benzoylation régiosélective de la fonction hydroxyle.

#### 4.3.4. Protection sous forme de sulfonate:

Le sulfonate est un motif très présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Généralement, la sulfonation est rarement utilisée pour protéger les hydroxyles vue sa difficulté de régénération. Cette réaction est très utilisée afin d'augmenter le potentiel nucléofuge de l'hydroxyle lors d'une substitution nucléophile.<sup>2</sup>

#### 4.3.4.1. Avec le groupement Méthyle sulfonique (Mésylate, -Ms):

La mésylation est l'une des méthodes de protection de la fonction hydroxyle, beaucoup de travaux ont été consacrés pour optimiser cette réaction. *C. Rosenbohm et al*,<sup>46</sup> ont réussi à protéger un pseudo-nucléoside avec le chlorure de mésyle en milieu basique.

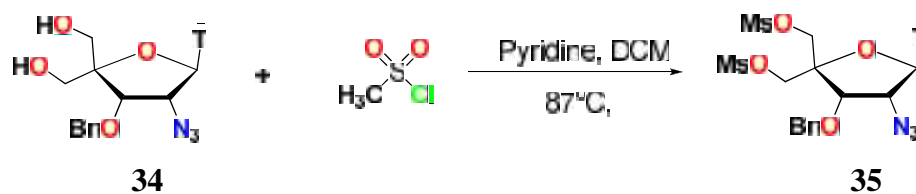


Schéma 29 : Mésylation de la fonction hydroxyle en milieu basique.

*M. W. Bredenkamp et al*,<sup>47</sup> ont développé une mésylation stéréosélective activée par l'oxyde de dibutylstannylene.

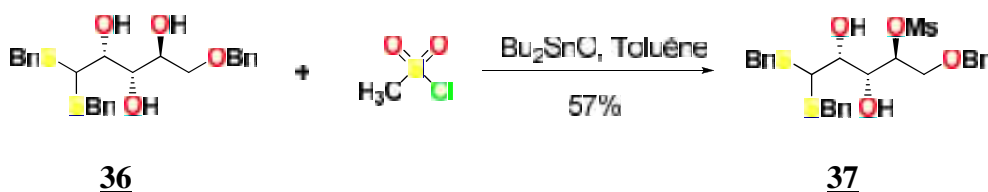


Schéma 30 : Mésylation de la fonction hydroxyle en milieu catalytique.

#### 4.3.4.2. Avec le groupement *p*-toluène sulfonique (Tosylate, -Ts):

L'introduction du tosylo est l'approche la plus connue pour la protection de la fonction hydroxyle sous forme de sulfonyle, en témoignent les publications qui paraissent chaque année.<sup>2</sup>

*W. Yikang et al*,<sup>48</sup> ont décrit une méthode de protection sélective des hydroxyles avec le *p*-toluène sulfonique (Tosylate, -Ts) en présence MeLi dans le THF.

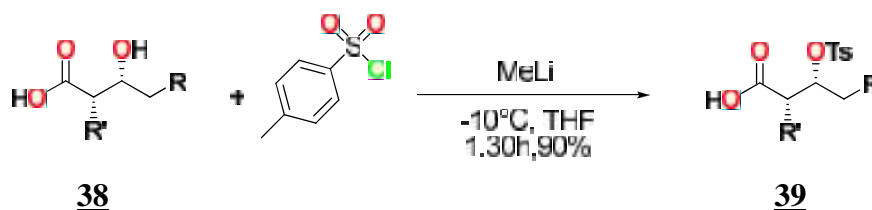


Schéma 31 : Tosylation de la fonction hydroxyle à basse température.

*G. A. Meshram, et al*,<sup>49</sup> ont décrit une méthode dans laquelle l'oxyde de cuivre (CuO) catalyse efficacement la sulfonation des alcools et des phénols.

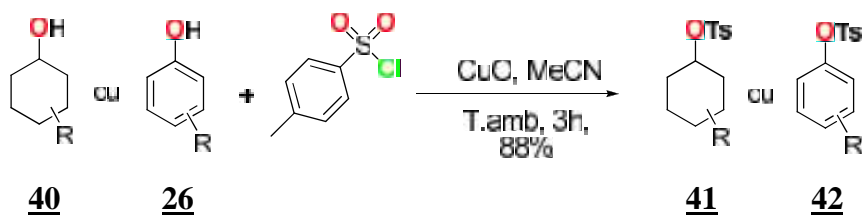


Schéma 32 : Tosylation de la fonction hydroxyle en milieu catalytique.

#### 4.3.5. Protection sous forme de carbonate :

Les carbonates constituent une classe intéressante de composés sur le plan pharmacologique et chimique. L'introduction de la fonction ester peut être effectuée par de nombreux groupements protecteurs, le clivage de ce motif est facilement réalisé par hydrolyse basique.<sup>2</sup>

##### Avec le groupement 9-Fluorényméthoxycarbonyl (Fmoc):

Le groupement protecteur Fmoc est un excellent groupement protecteur de la fonction hydroxyle, grâce à sa stabilité en milieu acide. Son clivage s'effectue dans un milieu basique tel que l'utilisation de la pipéridine. Ce groupement est facilement introduit par le FmocCl en présence de la *N,N,N',N'*-Tétraméthylethylenediamine.<sup>50</sup>

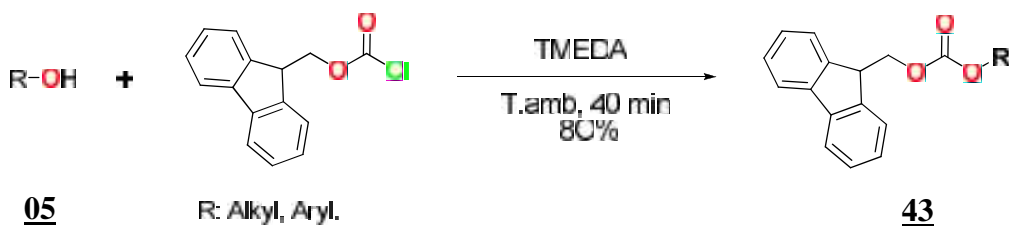


Schéma 33 : Protection de la fonction hydroxyle avec 9-fluorenylméthoxycarbonyl

Une autre méthode a été rapportée par *K. Takeda et al.*,<sup>51</sup> ils ont utilisé le 1,1-bis[6-(trifluorométhyl)benzotriazolyl] carbonate (BTBC) comme agent de protection.

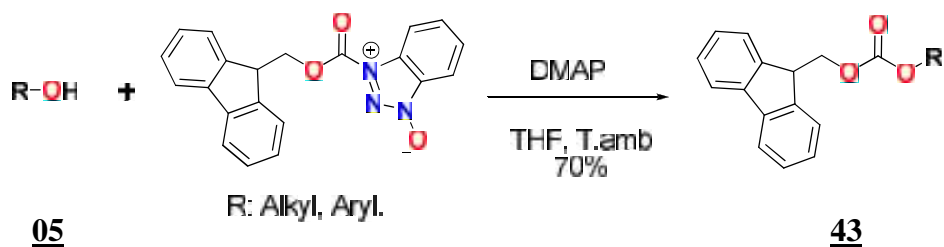
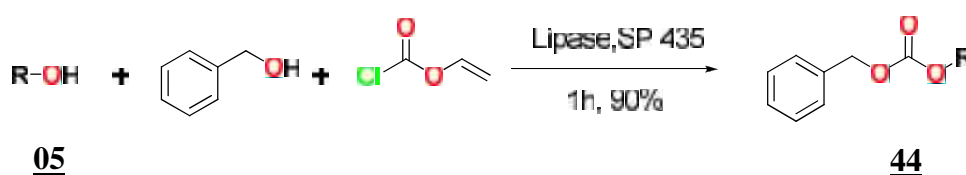


Schéma 34: Protection O-Fmoc par 1,1-bis[6-(trifluorométhyl)benzotriazolyl] carbonate (BTBC)

#### 4.3.5.1. Avec le groupement Benzyloxycarbonyle (Cbz) :

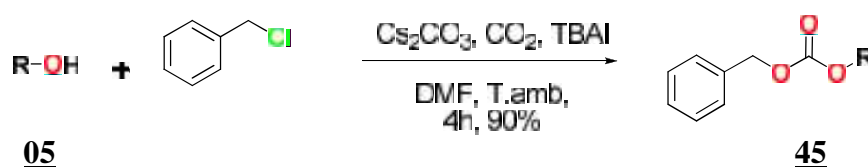
L'utilisation du groupement benzyloxycarbonyle Cbz comme agent protecteur pour les hydroxyles a suscité beaucoup d'intérêts ces dernières années. Ce groupement est très commode pour la protection de la fonction hydroxyle vue sa stabilité vis-à-vis de diverses conditions acides et basiques et son orthogonalité en présence d'autres groupements protecteurs.<sup>2</sup>

Une simple méthode d'introduction du Cbz par voies enzymatique a été réalisée sur diverses structures d'alcools. Les produits *O*-Cbz sont obtenus avec d'excellents rendements en un minimum de temps.<sup>52</sup>



*Schéma 35 : Protection de la fonction hydroxyle avec benzyloxycarbonyle par voie enzymatique.*

Une des voies catalytiques de benzylation a été décrite par R. N. Salvator et al,<sup>53</sup> cette méthode a été réalisée avec de bons rendements.



*Schéma 36 : Protection de la fonction hydroxyle avec benzyloxycarbonyle par voie catalytique*

#### 4.3.5.2. Avec le groupement tert-butyloxycarbonyle (Boc):

Le groupement Boc a été introduit pour la première fois en 1957 dans la synthèse des peptides, ce groupement est très utilisé ces dernières années, dû à sa stabilité vis-à-vis l'hydrogénation catalytique, aux milieux acides doux et sa résistance aux attaques nucléophiles, il est orthogonal par rapport à plusieurs groupements protecteurs. Plusieurs réactifs sont utilisés pour la *O*-tert-butoxycarbonylation de la fonction hydroxyles, généralement le di-*tert*-butyldicarbonate (Boc)<sub>2</sub>O (*Figure 06-i*) est le réactif de choix vu sa disponibilité, sa réactivité et son efficacité.<sup>2</sup>

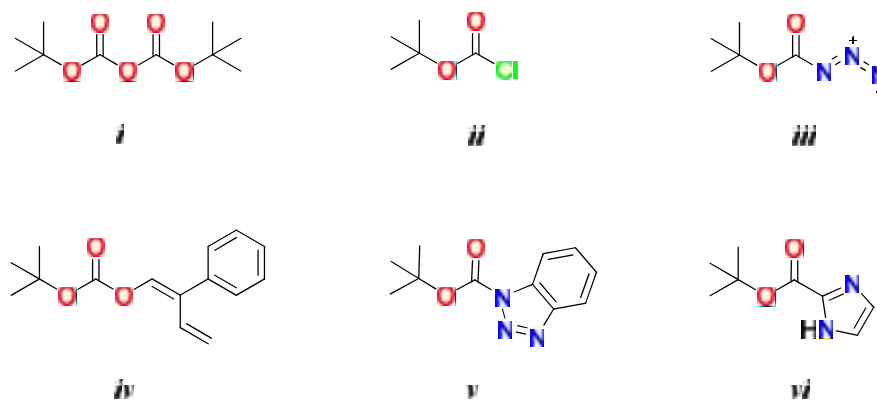


Figure 06 : Différents agents de la *O*-tert-butoxycarbonylation.

Un éventail de stratégies a été élaboré ces dernières années pour la *O*-tert-butoxycarbonylation des alcools et des phénols en témoignent les publications et les ouvrages qui paraissent chaque année.<sup>54</sup>

➤ *O*-tert-butoxycarbonylation en milieu basique

Le traitement des hydroxyles fonctionnalisés avec le (Boc)<sub>2</sub>O en présence du DMAP dans l'acétonitrile à température ambiante permet d'avoir le carbonate correspondant.<sup>54a</sup>

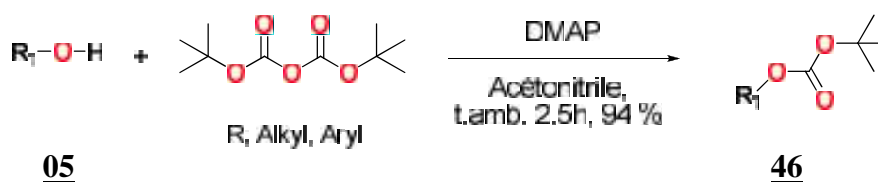


Schéma 37 : *O*-tert-butoxycarbonylation en présence de DMAP

Le 4-Pyrrolopyridine permet d'introduire le groupement **Boc** sur la fonction hydroxyle de manière stéréosélective.<sup>54b</sup>

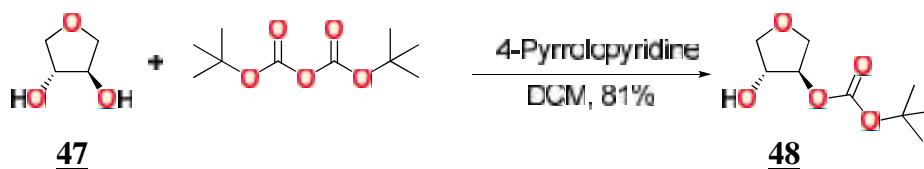
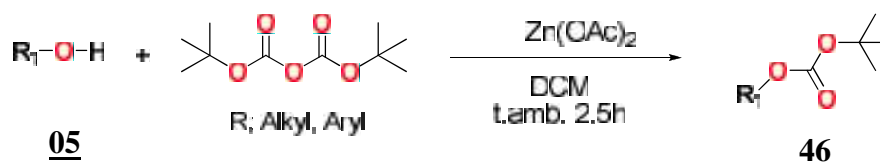


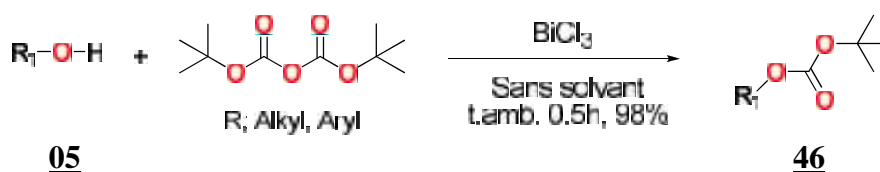
Schéma 38 : *O*-tert-butoxycarbonylation en présence de 4-pyrrolopyridine

➤ *O*-tert-butoxycarbonylation en milieu acide :

Une méthode sélective de *O*-tert-butoxycarbonylation des hydroxyles en présence d'un acide de Lewis Zn(OAc)<sub>2</sub> a été rapportée par G. Bartoli et al.<sup>54c</sup>

Schéma 39 : O-tert-butoxycarbonylation en présence de Zn(OAc)<sub>2</sub>

Le BiCl<sub>3</sub>, est un acide de Lewis utilisé dans plusieurs synthèses organiques, il peut être introduit au tant que catalyseur dans la protection des hydroxyles avec le (Boc)<sub>2</sub>O dans des conditions douces.<sup>54d</sup>

Schéma 40 : O-tert-butoxycarbonylation en présence de BiCl<sub>3</sub>

➤ **O-tert-butoxycarbonylation en milieu Organo-catalytique:**

Au cours de ces dernières années, l'organocatalyse est devenue une méthode de choix pour la mise au point des procédés verts. C'est un thème de recherche en plein expansion, dont le champ d'application reste encore largement à découvrir.<sup>55</sup>

Nous démontrons dans les deux exemples qui suivent l'efficacité des réactions organocatalysées en chimie des groupements protecteurs, notamment dans la tert-butoxycarbonylation des hydroxyles.

Saito. Y et al,<sup>54e</sup> ont utilisé le 6,7-diméthoxyisoquinoline pour accélérer la tert-butoxycarbonylation des phénols.

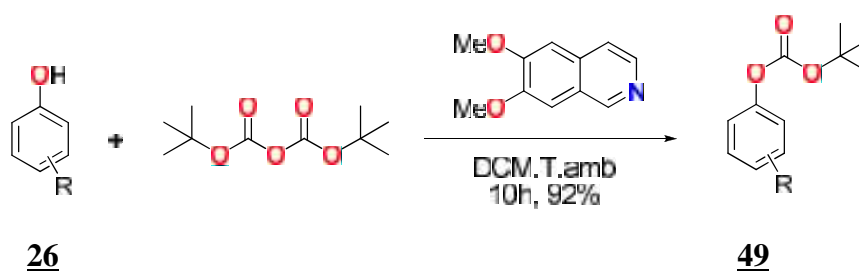
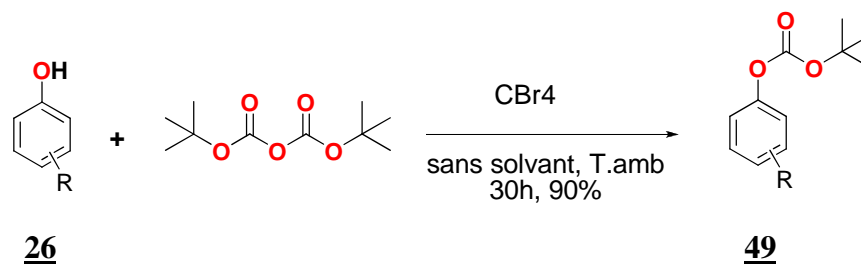


Schéma 41 : O-tert-butoxycarbonylation en présence de 6,7-diméthoxyisoquinoline

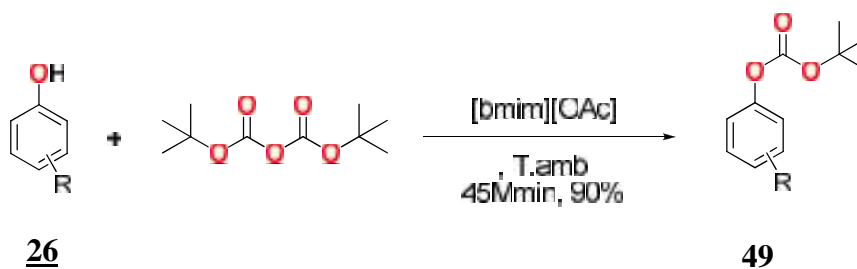
Une autre méthode rapportée par V. Sunay et al,<sup>54f</sup> les auteurs ont utilisé le CBr<sub>4</sub> pour activer la tert-butoxycarbonylation de diverses structures phénoliques. Les carbonates O-tert-butyls correspondants ont été obtenus avec excellents rendements.

Schéma 42: *O*-tert-butoxycarbonylation en présence de  $\text{CBr}_4$ 

➤ ***O*-tert-butoxycarbonylation en milieu Liquide Ionique:**

Les liquides ioniques sont des sels possédant une température de fusion inférieure à  $100^\circ\text{C}$ , la majorité des liquides ioniques sont à l'état liquide autour de la température ambiante. Ils sont considérés en fait comme une nouvelle classe de solvants verts, ces sels sont constitués de cations organiques complexés avec des anions inorganiques ou organiques.<sup>56</sup>

A. K. Chakraborti, *et al.*<sup>54g</sup> ont réussi à réaliser une protection de diverses structures de phénols dans des conditions douces en présence de liquide ionique [bmim][OAc] avec l'obtention des produits désirés sans formation de produits secondaires.

Schéma 43 : *O*-tert-butoxycarbonylation en présence de liquide ionique

➤ ***O*-tert-butoxycarbonylation en milieu aqueux:**

Actuellement, la tendance est à l'utilisation de l'eau comme solvant pour les réactions de protection pour de réduire l'usage des solvants et des réactifs toxiques, ce qui permet de développer de nouvelles méthodes qui rependent aux exigences de la chimie verte,<sup>18</sup> Notre laboratoire de recherche a réussi de développer des méthodes de protection dans des milieux aqueux. Le résultat était impressionnant, une nouvelle méthode de *O*-tert-butyloxycarbonylation de diverses structures de phénols en présence de l'eau comme catalyseur et solvant vert a été décrite par Cheraiet *et al.*<sup>5a</sup>

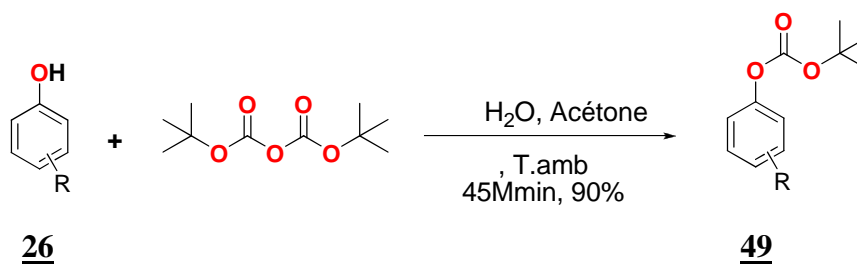


Schéma 44 : *O*-tert-butoxycarbonylation en milieux aqueux

## 5. Conclusion :

Dans la continuité des travaux menés au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée sur le développement la chimie des groupements protecteurs, nous nous sommes intéressés dans cette partie de thèse à optimiser deux nouvelles techniques vertes et performantes de la *O*-tert-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles.

29. a) R. Brückner, *Mécanismes Réactionnels En Chimie Organique: méthodes synthétiques, stéréochimie et réactions modernes*, De Boeck Supérieur, 1999. b) P. Depovere, *Chimie organique*, De Boeck Supérieur, 2005.
30. N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, J. Clayden, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2000.
31. T. M. Kamenecka and S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 21
32. Y. M. Ren and C. Cai, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 7110.
33. S. Samajdar, M. K. Basu, F. F. Becker and B. K. Banik, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 4425.
34. M. B. Gawande and P. S. Branco, *Green Chem.*, 2011, 13, 3355.
35. M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, T. Kametani, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 1963.
36. A. Temperini, D. Annesi, L. Testaferri and M. T. Eehe, *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 3179.
37. S. K. Patel, K. Murat, S. Py and Y. Vallee. *Org. Lett.*, 2003, 5, 4081.
38. G. Keglevich, E. Bálint, É. Karsai, A. Grün, M. Bálint and I. Greiner, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 5039.
39. E. J. Corey and B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2549.
40. B. Karmakar and J. Banerji, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 3855.
41. J. Li, Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami, *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 31, 2607.
42. P. R. Likhar, R. Arundhathi, S. Ghosh and M. Lakshmi Kantam, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2009, 302, 142.
43. R. Qiu, Y. Zhu, X. Xu, Y. Li, L. Shao, X. Ren, X. Cai, D. An and S. Yin, *Catalysis Communications*, 2009, 10, 1889.
44. R. Y. Matsumura, T. Maki, S. Murakami and O. Onomura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 2052.
45. J. García, S. Fernandez, M. Ferrero, Y. S. Sanghvi and V. Gotor, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 1709.
46. C. Rosenbohm, S. M. Christensen, M. D. Sørensen, D. S. Pedersen, a, L. E. Larsen, J. Wengel and T. Koch, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 655.
47. A. Fürst and F. Koller, *Helv. Chim. Acta.*, 1947, 30, 1454.
48. Y. Wu and Y. P. Sun, *Chem. Commun.*, 2005, 1906.
49. R. G. A. Meshram and V. D. Patil, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 1117.
50. M. Adinolfi, G. Barone, L. Guariniello and A. Iadonisi, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 9305.
51. K. Takeda, K. Tsuboyama, M. Hoshino, M. Kishino and H. Ogura, *Synthesis.*, 1987, 557.
52. P. R. Pulido and V. Gotor, *Tetrahedron.*, 1992, 48, 6477.
53. R. N. Salvatore, F. Chu, A. S. Nagle, E. A. Kapxhiu, R. M. Cross and K. W. Jung, *Tetrahedron*, 2002, 58, 3329.

- 54.** a) Y. Basel and A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6368. b) K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, M. Susuki, P. H. Keong and T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4502. c) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, R. Dalpozzo, M. Locatelli, P. Melchiorre, P. Palazzi and L. Sambri, *Synlett.*, **2006**, 2104. d) N. Suryakiran, P. Prabhakar and Y. Venkateswarlu, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 177. e) H. Ouchi, Y. Saito, Y. Yamamoto and H. Takahata, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 585. f) S. V. Chankeshwara, R. Chebolu and A. K. Chakraborti, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 8615. g) A. K. Chakraborti and S. R. Roy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 6902.
- 55.** a) P. I. Dalko, *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*. Wiley-VCH, 3<sup>th</sup> ed., **2013**. b) B. List, K. Maruoka, *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Thieme, **2012**.
- 56.** a) P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley-VCH, 2<sup>th</sup> ed., **2007**. b) B. Kirchner, *Ionic Liquids (Topics in Current Chemistry)*, Springer, **2009**. c) R. Fehrmann, A. Riisager, M. Haumann, *Supported Ionic Liquids: Fundamentals and Applications*, Wiley-VCH, **2014**.

---

## *Chapitre 2 : Résultats et discussion*

---

---

*Séquence 1 : Ultrasons et Micro-Ondes :*  
*Applications pour la*  
*O-tert-butyloxycarbonylation de diverses*  
*structures d'hydroxyles.*

---

## **1. Introduction :**

Ces dernières années, les composés phénoliques et alcools ont fait l'objet de plusieurs recherches approfondies dans divers domaines de la pharmacologie et de la synthèse organique. C'est pour cette raison, qu'une large variété de groupements protecteurs a été étudiée.

Dans la littérature, l'acétylation est la technique la plus répandue pour la protection des hydroxyles, mais leur régénération nécessite des conditions dures, qui peuvent induire des dommages fonctionnels. Récemment, le groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonyle est utilisé comme modèle de choix pour la protection de la fonction hydroxyle. Cependant, ces procédés nécessitent des catalyseurs acido-basiques, des traitements et des techniques de purifications chromatographiques. La majorité de ces méthodes présentent beaucoup d'inconvénients tels que l'utilisation des réactifs toxiques, des solvants volatils ou des catalyseurs coûteux.

La sonochimie et les irradiations micro-ondes sont de nouvelles méthodes énergétiquement vertes utilisés en synthèse organique et particulièrement en chimie des groupements protecteurs. Le besoin de réduire l'utilisation des solvants, des réactifs toxiques, et de développer de nouveaux procédés qui répondent aux concepts de la chimie verte nous a incité à développer la *O-tert-butoxycarbonylation* de diverses structures de phénols et d'alcools dans un milieu exempt de solvants et de catalyseurs sous irradiations micro-ondes et effets sonores.

## **2. *O-tert-butyloxycarbonylation* du phénol sous effets sonores:**

### **2.1. Optimisation des conditions opératoires :**

#### **2.1.1. Effet de solvant :**

Dans une première tentative d'optimisation de la *O-tert-butoxycarbonylation*, nous avons tenté une protection de 1 équivalent de phénol avec 1,1 équivalent de (Boc)<sub>2</sub>O dans différents solvants en absence de catalyseurs et sous une fréquence ultrasonique de 40 MHz à 45 °C. (**Tableau 02**) La réaction a été réalisée en 30 min avec un excellent rendement.

**Tableau 02 :** Effets de solvants sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol sous effets sonores

| N° | Solvants                          | Rendements % | Temps (min) |
|----|-----------------------------------|--------------|-------------|
| 01 | THF                               | 79           | 30          |
| 02 | CHCl <sub>3</sub>                 | 74           | 30          |
| 03 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>   | 75           | 30          |
| 04 | Et <sub>2</sub> O                 | 72           | 30          |
| 05 | CH <sub>3</sub> CN                | 77           | 30          |
| 06 | CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> | 81           | 30          |
| 07 | H <sub>2</sub> O                  | 81           | 30          |
| 08 | Sans Solvant                      | 80           | 30          |

---

Pour étudier l'effet de solvant nous avons réalisé la même réaction sans solvants. Les résultats obtenus font apparaître que le temps et le rendement sont presque similaires que ceux de la première étude. Ce Résultat montre que le solvant n'a aucune influence sur le déroulement de la réaction, ce qui nous a incités à réaliser une autre étude sur l'influence des fréquences

### 2.1.2. Effets Sonores :

Pour trouver l'effet de la fréquence ultrasonique idéal, on a sélectionné le phénol comme modèle de substrat. La réalisation de la réaction sous deux fréquences ultrasoniques successives nous a permis de déterminer que la fréquence idéale est de 20 MHz où nous avons obtenus d'excellents rendements en un minimum du temps en absence de produits secondaires. (**Tableau 03**)

**Tableau 03 :** Effets sonores sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol

| N° | Irradiations | Rendements % | Temps (min) |
|----|--------------|--------------|-------------|
| 01 | 20           | 80           | 30          |
| 02 | 40           | 80           | 30          |

---

### 2.1.3. Effet de la température :

Après avoir déterminé l'effet de solvant et l'effet des fréquences sur le déroulement de la réaction, il nous a semblé tout indiqué d'étudier l'effet de la température. En effet, les résultats montrent que la température n'a pas d'influence sur le déroulement de la réaction (**Tableau 04**).

**Tableau 04 :** Effet de la température sur la *O-tert-butoxycarbonylation* du phénol.

| N° | Temperature | Rendements % | Temps (min) |
|----|-------------|--------------|-------------|
| 01 | /           | 80           | 30          |
| 02 | 30          | 80           | 30          |
| 03 | 45          | 80           | 30          |
| 04 | 60          | 80           | 30          |
| 05 | 75          | 80           | 30          |
| 06 | 90          | 80           | 30          |

---

### 3. *O-tert-butyloxy*carbonylation du phénol sous irradiations micro-ondes :

#### 3.1. Optimisation des conditions opératoires :

##### 3.1.1. Effets de solvants :

Nous avons suivi les mêmes étapes de *O-tert-butoxycarbonylation* développées dans la 1<sup>ère</sup> étude. Nous avons étudiés l'effet de solvant sous irradiations micro-ondes de 100W (**Tableau 05**). La réaction a été réalisée en 35 min avec des rendements qui varient entre 75 à 80%.

**Tableau 05** Effets de solvants sur la *O-tert-butoxycarbonylation* du phénol sous irradiations micro-ondes.

| N° | Solvants                          | Rendements % | Temps (min) |
|----|-----------------------------------|--------------|-------------|
| 01 | THF                               | 79           | 35          |
| 02 | CHCl <sub>3</sub>                 | 74           | 35          |
| 03 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>   | 75           | 35          |
| 04 | Et <sub>2</sub> O                 | 72           | 35          |
| 05 | EtOAc                             | 77           | 35          |
| 06 | CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> | 81           | 35          |
| 07 | H <sub>2</sub> O                  | 81           | 35          |
| 08 | Sans Solvant                      | 80           | 35          |

---

Nous avons réalisé la même réaction en absence de solvants, d'après les résultats obtenus, nous avons remarqué que le temps et le rendement sont presque similaires à ceux de la première étude. Dans ce cas, le solvant n'a aucune influence sur le déroulement de la réaction ce qui nous a encouragé à mener une étude sur les effets d'irradiations.

##### 3.1.2. Effets d'irradiations :

Pour déterminer les effets d'irradiations idéales, le phénol a été traité sous différents irradiations (**Tableau 06**), à 300 W. La *O-tert-butoxycarbonylation* se fait avec un excellent rendement en un minimum du temps et en absence de produit secondaire.

**Tableau 06** Effets d'irradiations Micro-ondes sur la O-tert-butoxycarbonylation du phénol.

| N° | Irradiations | Rendements | Temps |
|----|--------------|------------|-------|
| 01 | 100          | 79         | 30    |
| 02 | 200          | 80         | 10    |
| 03 | 300          | 80         | 3     |
| 04 | 450          | /          | /     |
| 05 | 600          | /          | /     |

#### 4. Etude structurale du Phénol-Boc

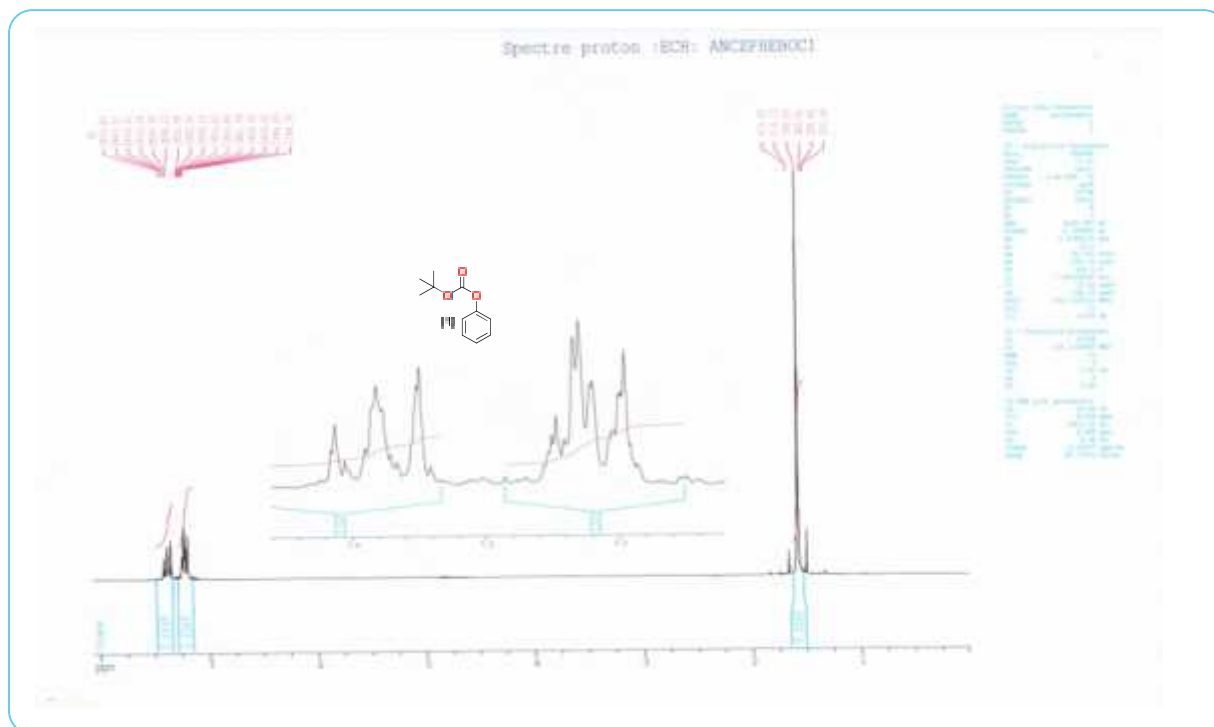
L'étude structurale du produit O-Boc protégé a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles, résonance magnétique nucléaire **RMN <sup>1</sup>H**, **<sup>13</sup>C** et en Infrarouge **IR**.

##### 4.1. En Infrarouge

En infrarouge, l'apparition d'une bande fine vers 1689.5 cm<sup>-1</sup> confirme la présence du groupement C=O.

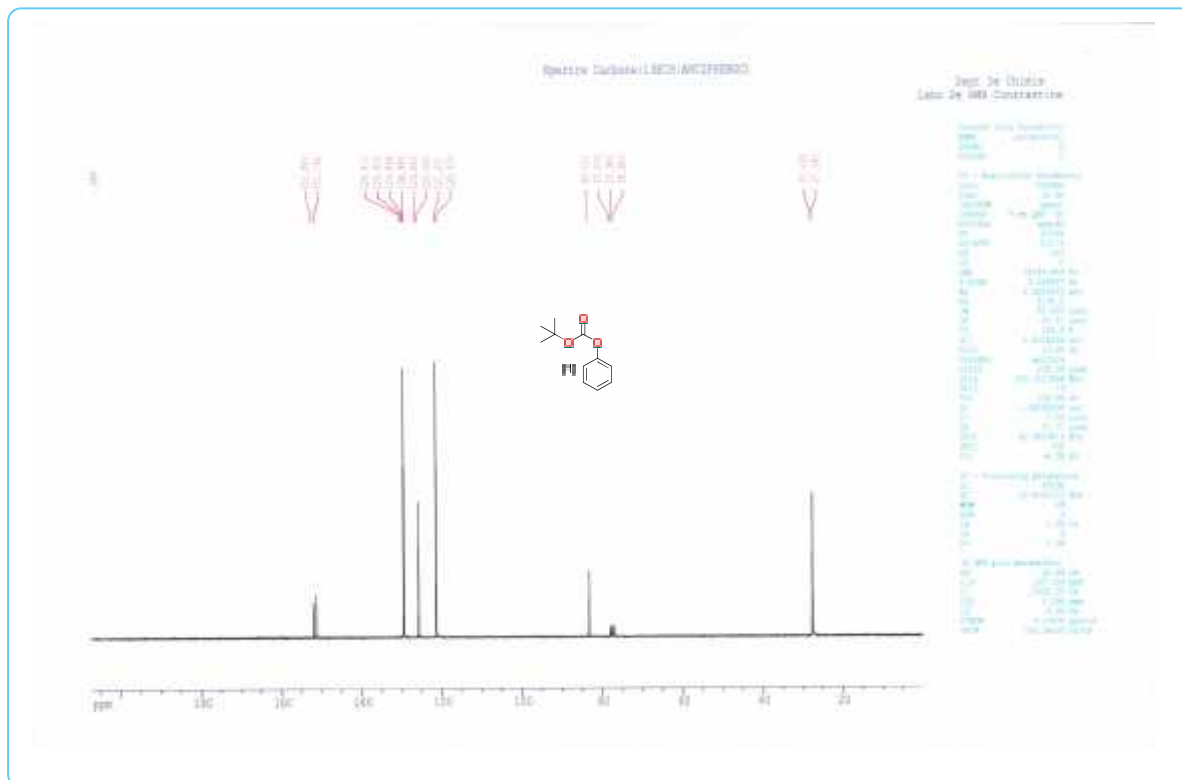
##### 4.2. En RMN

En **RMN de <sup>1</sup>H**, l'apparition d'un singulet vers 1.5 ppm qui correspond aux 9 protons *tert*-butyliques du groupement Boc, confirme la protection du phénol avec succès.



**Figure 07** : Spectre RMN <sup>1</sup>H, tert-butyl phényl carbonate (05-a)

En **RMN de C<sup>13</sup>**, la structure est confirmée par l'apparition d'un pic vers 28.5 ppm qui correspond aux 3(CH<sub>3</sub>) du groupement *tert*-butylique et un autre pic vers 80.18 ppm relative au carbone tertiaire, le groupement C=O carbamique du Boc résonne à 152cm<sup>-1</sup>.

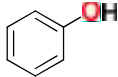
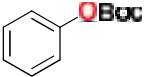
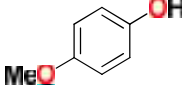
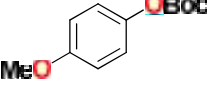
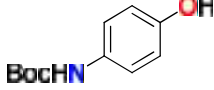
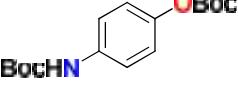
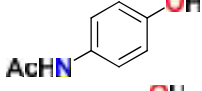
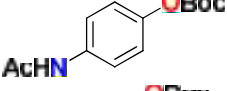
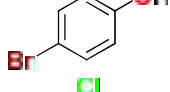
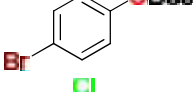
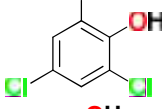
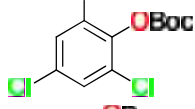
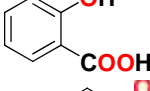
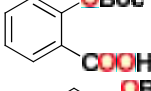
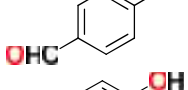
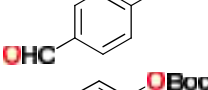
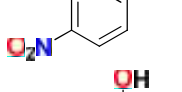
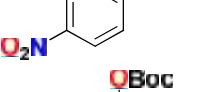
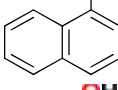
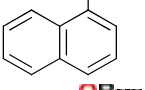
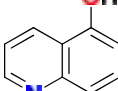
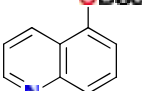


*Figure 08: Spectre RMN <sup>13</sup>C, tert-butyl phényl carbonate (05-a)*

## **5. Etude sur l'influence d'irradiations micro-ondes et ultrasons sur une série de phénols et alcools :**

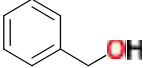
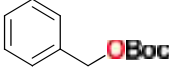
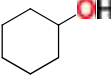
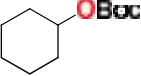
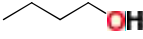
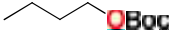
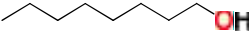
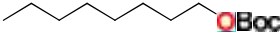
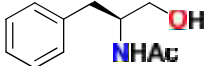
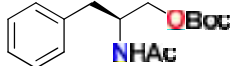
Encourager par les résultats expérimentaux obtenus auparavant et pour élargir la gamme de substrat, une série de dérivés phénoliques a été traité sous irradiations micro-ondes de 300W et sous fréquence ultrasonique de 20 MHz (*Tableau 07*).

**Tableau 07:** Etude de l'influence d'irradiations Micro-ondes et effet sonores sur une série de phénols

| N°   | Substrats   | Produits   | Rendements % |
|------|---|--|--------------|
| 05-a |    |    | 80           |
| 05-b |    |    | 82           |
| 05-c |    |    | 79           |
| 05-d |    |    | 79           |
| 05-e |    |    | 78           |
| 05-f |    |    | 77           |
| 05-g |    |    | 76           |
| 05-h |  |  | 76           |
| 05-i |  |  | 75           |
| 05-j |  |  | 78           |
| 05-k |  |  | 77           |

Nous avons obtenus d'excellents résultats avec les différents phénols étudiés. Ces résultats nous ont incités à élargir l'application de ces deux procédés à une série de diverses structures d'alcools. (*Tableau 08*).

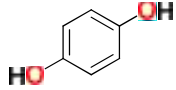
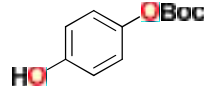
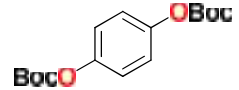
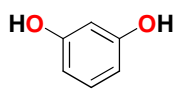
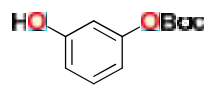
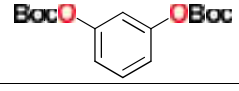
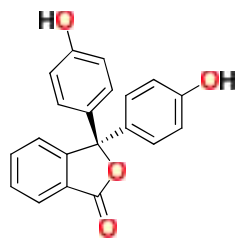
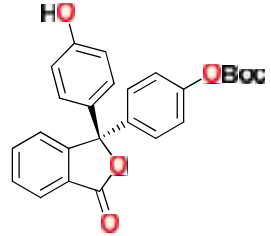
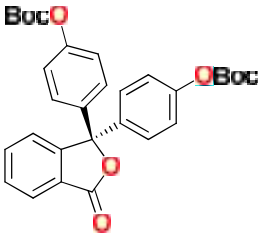
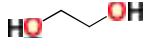
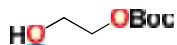
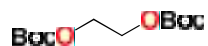
**Tableau 08 :** Etude de l'influence d'irradiations Micro-ondes et effets sonores sur une série d'alcools

| N°   | Substrats   | Produits   | Rendements % |
|------|---|--|--------------|
| 05-l |  |  | 72           |
| 05-m |  |  | 68           |
| 05-n |  |  | 75           |
| 05-p |  |  | 75           |
| 05-q |  |  | 74           |

La protection des alcools a été réalisée avec succès dans les conditions des deux techniques développées auparavant, les résultats obtenus montrent que la protection de l'alcool benzylique se fait avec d'excellent rendement.

Les résultats encourageants obtenus par ces deux techniques, nous ont incités à élargir la *O-tert-butoxycarbonylation* sur une gamme de composés bi-fonctionnels afin d'étudier la sélectivité. (**Tableau 09**)

**Tableau 09 :** Etude de l'influence d'irradiations micro-ondes et les effets sonores sur une série de phénols et alcools. bi-fonctionnels.

| N°   | Substrats   | Produits   | Rendements % |
|------|---|--|--------------|
| 05-r |    |    | 84           |
| 05-w |   |    | 03           |
| 05-s |    |    | 85           |
| 05-x |   |    | 03           |
| 05-t |   |   | 79           |
| 05-y |   |  | 04           |
| 05-v |  |  | 67           |
| 05-z |   |  | 03           |

Les résultats obtenus qui concernent la protection des alcools bi-fonctionnels montrent la formation des deux formes distinctes mono-Boc et bis-Boc. Le produit mono-Boc est majoritaire

## 6. Etude comparative:

Pour vérifier l'efficacité de ces deux protocoles, nous avons réalisé une étude comparative avec des quelques méthodes qui ont été déjà décrites, en fonction de trois facteurs environnementaux (Facteur I, MI et *Ecoscale*). Les résultats présentés dans le **Tableau 10**

indiquent clairement que la *O-tert*-butoxycarbonylation sous irradiations micro-ondes et effets sonores sont les plus efficaces en terme de chimie verte.

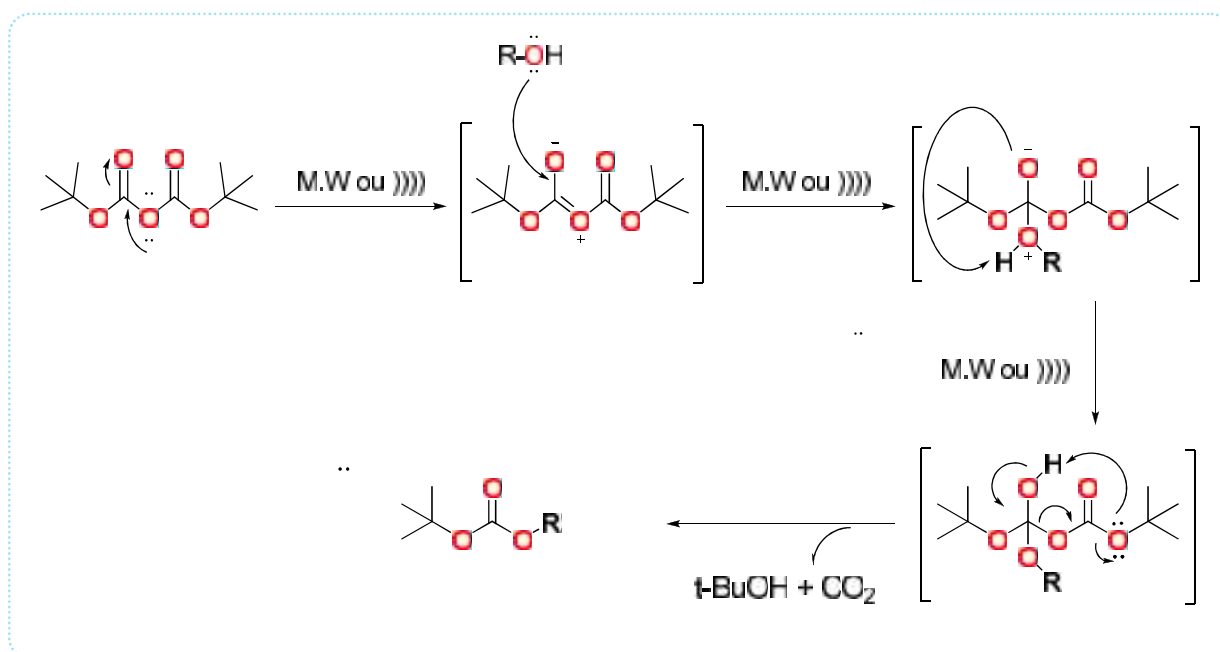
**Tableau 10 :** Comparaison de notre contribution avec quelques méthodes déjà décrites dans la littérature en fonction des facteurs environnementaux de chimie verte.

| N° | Condition | Hydroxyles      | Temps | Rdt % | Facteur I | MI    | Ecoscale |
|----|-----------|-----------------|-------|-------|-----------|-------|----------|
| 01 | <b>a</b>  | Phénols/alcools | 2-5h  | 94    | 2.99      | 4.38  | 22       |
| 02 | <b>b</b>  | Phénols/alcools | 0.5h  | 98    | 0.54      | 1.93  | 18       |
| 03 | <b>c</b>  | Phénols         | 10h   | 92    | 2.10      | 3.51  | 21.5     |
| 04 | <b>d</b>  | Phénols         | 30h   | 90    | 0.46      | 1.73  | 24.4     |
| 05 | <b>e</b>  | Phénols         | 45min | 90    | 2.13      | 3.06  | 24       |
| 06 | <b>f</b>  | Phénols         | 45min | 95    | 28.57     | 29.43 | 16.5     |
| 07 | <b>g</b>  | Phénols/alcools | 30min | 80    | 0.52      | 2.16  | 13       |
| 08 | <b>h</b>  | Phénols/alcools | 3min  | 80    | 0.52      | 2.16  | 13       |

**Conditions:** **a)** DMAP, CH<sub>3</sub>CN, T.amb. **b)** BiCl<sub>3</sub>, sans solvants, T.amb. **c)** 6,7-diméthoxyisoquinoline, DCM, T.amb. **d)** CBr<sub>4</sub>, sans solvant, T.amb. **e)** [bmim][OAc], T.amb. **f)** H<sub>2</sub>O/Acétone, T.amb. **g)** (US: 20 MHz), sans solvants, T.amb. **h)** (MW: 300W), sans solvants.

## 7. Mécanisme réactionnel de la *O-tert*-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyle sous effets sonores et irradiations Micro-Ondes.

Les irradiations micro-ondes et les effets sonores de l'ultrasons favorisent l'effet mésomère de la molécule du (Boc)<sub>2</sub>O, la délocalisation du doublet libre de l'atome d'oxygène crée un site électrophile, qui va être attaqué par le doublet libre de l'atome d'oxygène de la fonction hydroxyle. La protection se fait après un dégagement de CO<sub>2</sub> et libération du *t*-BuOH.



**Schéma 45:** Mécanisme réactionnel de la *O-tert*-butoxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles

## 8. *Conclusion*

---

L'étude que nous avons menée sur la protection des hydroxyles, nous a permis de développer une vision générale sur les différentes méthodes de protection décrites dans la littérature. Plusieurs groupements protecteurs sont introduits dans des milieux qui ne répondent pas aux exigences environnementales. C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail où nous avons développé deux techniques vertes de la *O-tert-butoxycarbonylation* de diverses structures de phénols et d'alcools, mono et bi-fonctionnels.

Les résultats obtenus de la *O-tert-butoxycarbonylation* sous effets sonores et irradiations micro-ondes ont permis de montrer que ces deux techniques sont non seulement très effectifs, puisque la plus part des rendements sont quantitatifs, mais qu'ils sont aussi très sélectifs et ne génèrent pas de produits secondaires.

---

## *Séquence 2 : Protocoles expérimentaux*

---

## *CONDITIONS GÉNÉRALES.*

### *Réactifs et solvants :*

Tous les réactifs chimiques et les solvants organiques proviennent de SIGMA-ALDRICH, FLUKA et/ou ACROS ORGANICS, ils ont été utilisés, distillés et rendus anhydres avant usages selon les procédures rapportées par « Perrin, D. D.; Armagero, W. L.; purification of Laboratory Chemicals, 3<sup>rd</sup> ED. Pergamon Press, 1988».

### *Chromatographie :*

Le suivie des réactions a été réalisé par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de gel de silice en aluminium Merck 60 F354 (Art 5554).

Les purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec la silice Merck 60H (Art 9385). Ainsi les produits obtenus ont été révélés sous lumière ultra-violet (254nm) pour les composés possédants un ou plusieurs groupements chromophores et par révélation en KMnO<sub>4</sub> pour affiner la détection de la fonction hydroxyle.

### *Appareils utilisés :*

#### *Point de fusion :*

Les points de fusions non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil Electro-thermal **Barnstead / Electrothermal**.

#### *Résonance magnétique nucléaire (RMN) :*

Les spectres RMN du proton sont enregistrés à température ambiante avec un appareil **Brüker** 250 Ac (250 MHz), AM 300 (300 MHz). Les déplacements chimiques (  $\delta$  ) sont exprimés en ppm/TMS par rapport au signal du CDCl<sub>3</sub> fixé à 77.00 ppm pris comme référence interne.

Les spectres RMN du carbone sont enregistrés aussi à température ambiante avec un appareil **Brüker** 250 Ac (62 MHz), AM 300 (74 MHz). Les déplacements chimiques (  $\delta$  ) sont exprimés en ppm/TMS par rapport au signal du CDCl<sub>3</sub> fixé à 77.00 ppm pris comme référence interne.

La multiplicité des signaux est indiquée par un ou (plusieurs) lettre(s) minuscule(s) : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (dd) doublet dédoublé, (m) multiplet ou massif. Les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hertz (Hz).

***Infrarouge (IR) :***

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur **Perkin.FT.1600**.

***Ultrason***

La sonication est effectuée dans un bain ultrasonique **FUNGILAB** de fréquence de 40 KHz et de puissance 250W.

***Micro-Onde***

Les irradiations micro-ondes ont été fournies par un appareil de type SAMSUNG M1610N, 230-50Hz, 600W.

## 2. Protection O-Boc :

### 2.1. Sous effet sonores :

#### 2.1.1. Mode opératoire générale :

Dans un tube rodé sous irradiations ultrasoniques à 20 KHz et à température ambiante on introduit 1 équivalent du substrat à protéger puis on ajoute 1.1 équivalent du (Boc)<sub>2</sub>O durant 30 min.

#### 2.1.2. Traitement :

Le suivie de la réaction montre l'apparition d'un produit moins polaire et bien révélé au KMnO<sub>4</sub>. Le produit est récupéré directement ou par cristallisation dans l'éther éthylique.

### 2.2. Sous irradiations micro-ondes :

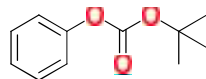
#### 2.2.1. Mode opératoire générale :

Dans un tube rodé sous irradiations micro-ondes à 300 W on introduit 1 équivalent du substrat à protégé puis on ajoute 1.1 équivalent du (Boc)<sub>2</sub>O durant 3 à 5 min.

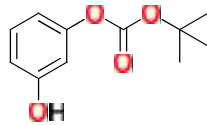
#### 2.2.2. Traitement :

Le suivie de la réaction montre l'apparition d'un produit moins polaire et bien révélé au KMnO<sub>4</sub>. Le produit est récupéré directement ou par cristallisation dans l'éther éthylique.

## 3. Caractéristiques physico-chimiques des produits protégés :

| ❖ Caractéristiques du composé 05-a |        |  |   |
|------------------------------------|--------|--|---|
| Aspect                             | Huile  | Formule brute                                  | Formule semi développée   |
| Rendement                          | 80%    | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> |  |
| Temps                              | 4 min  | Nom du produit:                                |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)               | 0.73   | <i>tert</i> -butyl phényl carbonate            |   |
| F° C                               | /      |  |   |
| Masse Moléculaire                  | 194.23 |  |   |
| ❖ Etude spectrale                  |        |  |   |
| RMN                                |        |  |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>        | : ppm  | <sup>1</sup> H                                 | <b>1D, Description</b>  |
| Fréq : 250 MHz                     |        |  | 1.58 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 7.19-7.41 (m, 5H, H <sub>Ar</sub> )                       |
| Fréq : 62.89 MHz                   |        | <sup>13</sup> C                                | <b>1D, Description</b>  |
|                                    |        |  | 27.60, 83.15, 121.27, 126.06, 129.81, 151.17, 151.90.                                 |

❖ **Caractéristiques du composé 05-s**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                        | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|--------------------------------------|---|
| Rendement         | 85%    | $C_{11}H_{14}O_4$                    |  |
| Temps             | 3 min  | Nom du produit:                      |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.70   | tert-butyl 3-hydroxyphényl carbonate |   |
| F°C               | /      |                                      |   |
| Masse Moléculaire | 210.23 |                                      |   |

❖ **Etude spectrale**

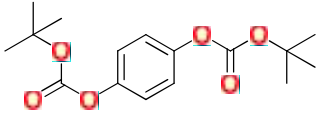
**RMN**

Solvant :  $CDCl_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz  $^1H$  **1D, Description**  
1.56 (s, 9H, *t*-Bu), 6.2 (s, 1H, OH), 6.7-7.1 (m, 4H,  $H_{Ar}$ ).

Fréq : 62.89 MHz  $^{13}C$  **1D, Description**  
28.40, 84.30, 107.10, 112.70, 114.20, 130.30, 153.10, 154.40, 158.90.

❖ **Caractéristiques du composé 05-w**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                                | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|--|---|
| Rendement         | 84%    | $C_{16}H_{22}O_6$                            |  |
| Temps             | 3 min  | Nom du produit:                              |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.73   | 1,4-phénylene <i>tert</i> -butyl dicarbonate |   |
| F°C               | /      |  |   |
| Masse Moléculaire | 310.34 |  |   |

❖ **Etude spectrale**

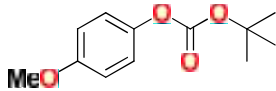
**RMN**

Solvant :  $CDCl_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz  $^1H$  **1D, Description**  
1.54 (s, 9H, *t*-Bu), 7.17 (s, 4H,  $H_{Ar}$ ).

Fréq : 62.89 MHz  $^{13}C$  **1D, Description**  
28.40, 84.30, 122.10, 148.20, 153.10.

❖ **Caractéristiques du composé 05-b**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                        | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|--------------------------------------|---|
| Rendement         | 82%    | $C_{12}H_{16}O_4$                    |  |
| Temps             | 3 min  | Nom du produit:                      |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.70   | tert-butyl 4-methoxyphényl carbonate |   |
| F°C               | 68     |                                      |   |
| Masse Moléculaire | 224.25 |                                      |   |

❖ **Etude spectrale**

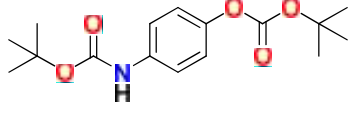
**RMN**

Solvant :  $CDCl_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz  $^1H$  **1D, Description**  
1.56 (s, 9H, *t*-Bu), 3.78 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.87-6.92 (d, 2H,

|                  |          |  |
|------------------|----------|--|
|                  |          | $H_{Ar}$ , $J = 7.6$ Hz), 7.06-7.11 (d, 2H, $H_{Ar}$ , $J = 8.7$ Hz).          |
| Fréq : 62.89 MHz | $^{13}C$ | <b>1D, Description</b><br>27.6, 55.5, 83.2, 114.3, 122.0, 144.6, 152.3, 157.1. |

❖ **Caractéristiques du composé 05-c**

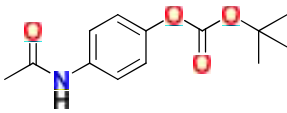
| Aspect            | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée  |
|-------------------|--------|--|--|
| Rendement         | 79%    | $C_{16}H_{23}NO_5$                                   |  |
| Temps             | 4 min  | Nom du produit:                                      |  |
| $R_f$ (DCM)       | 0.82   |  |  |
| F°C               | /      |  |  |
| Masse Moléculaire | 309.36 | tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonyloxy)phénylcarbamate |  |

❖ **Etude spectrale**

**RMN**

|                    |          |   |
|--------------------|----------|---|
| Solvant : $CDCl_3$ | : ppm    |   |
| Fréq : 250 MHz     | $^1H$    | <b>1D, Description</b><br>1.51 (s, 9H, $NHCOO-t-Bu$ ), 1.56 (s, 9H, $OCOO-t-Bu$ ), 6.68 (s, 1H, $NH$ ), 7.08 (d, 2H, $H_{Ar}$ , $J = 2.2$ Hz), 7.43 (d, 2H, $H_{Ar}$ , $J = 2.2$ Hz). |
| Fréq : 62.89 MHz   | $^{13}C$ | <b>1D, Description</b><br>27.67, 28.30, 80.53, 83.40, 119.35, 121.59, 136.00, 146.34, 152.03, 152.76.   |

❖ **Caractéristiques du composé 05-d**

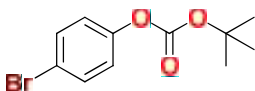
| Aspect            | Huile  | Formule brute                           | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|---|---|
| Rendement         | 79%    | $C_{13}H_{17}NO_4$                      |  |
| Temps             | 4 min  | Nom du produit:                         |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.80   |   |   |
| F°C               | /      |   |   |
| Masse Moléculaire | 251.28 | 4-Acetamidophényl tert-butyl carbonate. |   |

❖ **Etude spectrale**

**RMN**

|                    |          |  |
|--------------------|----------|--|
| Solvant : $CDCl_3$ | : ppm    |  |
| Fréq : 250 MHz     | $^1H$    | <b>1D, Description</b><br>1.55 (s, 9H, $t-Bu$ ), 2.07 (s, 3H, $CH_3$ ), 7.04 (d, 2H, $H_{Ar}$ , $J = 3.1$ Hz), 7.04 (d, 2H, $H_{Ar}$ , $J = 3.1$ Hz), 8.43 (s, 1H, $NH$ ). |
| Fréq : 62.89 MHz   | $^{13}C$ | <b>1D, Description</b><br>24.12, 27.65, 83.67, 121.03, 121.47, 135.85, 147.00, 153.2, 169.04.  |

❖ **Caractéristiques du composé 05-e**

| Aspect      | Huile | Formule brute       | Formule semi développée   |
|-------------|-------|---------------------|---|
| Rendement   | 78%   | $C_{11}H_{13}BrO_3$ |  |
| Temps       | 4 min | Nom du produit:     |   |
| $R_f$ (DCM) | 0.83  |                     |   |
| F°C         | 68    |                     |   |
|             |       |                     |   |

Masse Moléculaire 273.12 4-bromophényl *tert*-butyl carbonate.

❖ Etude spectrale

RMN

Solvant : CDCl<sub>3</sub> : ppm

Fréq : 250 MHz

<sup>1</sup>H 1D, Description

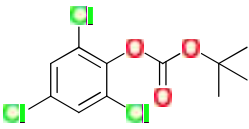
1.57 (s, 9H, *t*-Bu), 7.07-7.10 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, *J* = 3.2 Hz), 7.48-7.52 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, *J* = 3.2 Hz).

Fréq : 62.89 MHz

<sup>13</sup>C 1D, Description

28.80, 84.30, 119.90, 123.80, 132.10, 150.20, 153.40.

❖ Caractéristiques du composé 05-f

| Aspect               | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée   |
|----------------------|--------|--|---|
| Rendement            | 77%    | C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> |  |
| Temps                | 4 min  | Nom du produit:  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM) | 0.83   | <i>tert</i> -butyl (2,4,6-trichlorophényl) carbonate.          |   |
| F° C                 | 78     |  |   |
| Masse Moléculaire    | 297.53 |  |   |
|                      |        |  |   |

❖ Etude spectrale

RMN

Solvant : CDCl<sub>3</sub> : ppm

Fréq : 250 MHz

<sup>1</sup>H 1D, Description

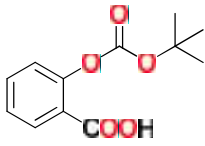
1.58 (s, 9H, *t*-Bu), 7.38 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>).

Fréq : 62.89 MHz

<sup>13</sup>C 1D, Description

28.40, 83.30, 128.90, 132.90, 133.90, 153.10, 157.10.

❖ Caractéristiques du composé 05-g

| Aspect               | Huile  | Formule brute   | Formule semi développée   |
|----------------------|--------|---|---|
| Rendement            | 76%    | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>        |  |
| Temps                | 4 min  | Nom du produit:                                       |   |
| R <sub>f</sub> (DCM) | 0.60   | Acide 2-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyloxy)benzoïque. |   |
| F° C                 | /      |   |   |
| Masse Moléculaire    | 238.24 |   |   |
|                      |        |   |   |

❖ Etude spectrale

RMN

Solvant : CDCl<sub>3</sub> : ppm

Fréq : 250 MHz

<sup>1</sup>H 1D, Description

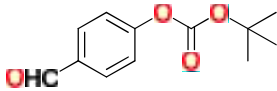
1.58 (s, 9H, *t*-Bu), 7.38 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>).

Fréq : 62.89 MHz

<sup>13</sup>C 1D, Description

28.40, 84.50, 119.90, 123.90, 125.40, 130.70, 134.30, 153.10, 154.10, 166.10.

❖ **Caractéristiques du composé 05-h**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                                  | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|--|---|
| Rendement         | 76%    | $C_{12}H_{14}O_4$                              |  |
| Temps             | 4 min  | Nom du produit:                                |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.81   |  |   |
| F°C               | /      |  |   |
| Masse Moléculaire | 222.24 | <i>tert</i> -butyl (4-formylphényl) carbonate. |   |

❖ **Etude spectrale**

**RMN**

Solvant :  $CDCl_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1H$  1D, Description**

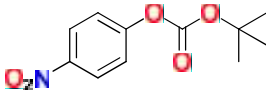
1.52 (s, 9H, *t*-Bu), 7.38 (m, 4H,  $H_{Ar}$ ), 10.10 (s, 1H, CHO).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}C$  1D, Description**

28.40, 83.30, 128.90, 132.90, 133.90, 153.10, 157.10, 191.2.

❖ **Caractéristiques du composé 05-i**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                                 | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|---|---|
| Rendement         | 75%    | $C_{11}H_{13}NO_5$                            |  |
| Temps             | 4 min  | Nom du produit:                               |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.81   |   |   |
| F°C               | 75     |   |   |
| Masse Moléculaire | 239.22 | <i>tert</i> -butyl (4-nitrophényl) carbonate. |   |

❖ **Etude spectrale**

**RMN**

Solvant :  $CDCl_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1H$  1D, Description**

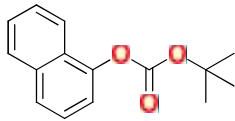
1.56 (s, 9H, *t*-Bu), 7.36 (d, 2H,  $H_{Ar}$ ,  $J = 9$  Hz), 8.25 (d, 2H,  $H_{Ar}$ ,  $J = 9.2$  Hz).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}C$  1D, Description**

28.35, 84.20, 122.50, 125.30, 144.70, 153.10, 157.10.

❖ **Caractéristiques du composé 05-j**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                                 | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|---|---|
| Rendement         | 78%    | $C_{15}H_{16}O_3$                             |  |
| Temps             | 4 min  | Nom du produit:                               |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.78   |   |   |
| F°C               | 103    |   |   |
| Masse Moléculaire | 244.11 | <i>tert</i> -butyl naphthalen-2-yl carbonate. |   |

❖ Etude spectrale

**RMN**

Solvant :  $\text{CDCl}_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1\text{H}$  1D, Description**

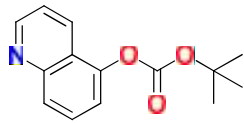
1.76 (s, 9H, *t*-Bu), 7.37-7.92 (m, 7H, Ar).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}\text{C}$  1D, Description**

28.35, 84.30, 109.40, 121.00, 123.00, 126.20, 126.20, 126.60, 126.80, 127.90, 134.70, 152.10, 153.10.

❖ Caractéristiques du composé 05-k

| Aspect            | Huile  | Formule brute                               | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|---|---|
| Rendement         | 77%    | $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$     |  |
| Temps             | 4 min  | Nom du produit:                             |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.78   |   |   |
| F°C               | 89     |   |   |
| Masse Moléculaire | 245.27 | <i>tert</i> -butyl quinolin-6-yl carbonate. |   |

❖ Etude spectrale

**RMN**

Solvant :  $\text{CDCl}_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1\text{H}$  1D, Description**

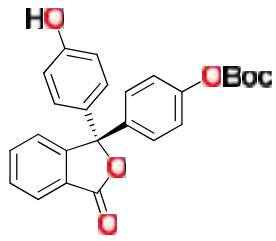
1.36 (s, 9H, *t*-Bu), 6.94-8.68 (m, 6H, Ar).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}\text{C}$  1D, Description**

28.35, 84.30, 109.40, 117.00, 121.60, 121.80, 129.80, 131.10, 150.10, 150.80, 151.20, 153.10

❖ Caractéristiques du composé 05-t

| Aspect            | Huile  | Formule brute   | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|---|---|
| Rendement         | 79%    | $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_6$  |  |
| Temps             | 4 min  | Nom du produit:   |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.78   |   |   |
| F°C               | /      | <i>tert</i> -butyl 4-(1-(4-hydroxyphényl)-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)phényl carbonate. |   |
| Masse Moléculaire | 418.44 |   |   |

❖ Etude spectrale

**RMN**

Solvant :  $\text{CDCl}_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1\text{H}$  1D, Description**

1.38, (s, 1H, OH), 1.58 (s, 9H, *t*-Bu), 7.00-8.00 (m, 12H, Ar).

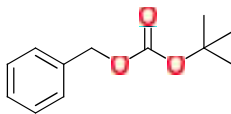
Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}\text{C}$  1D, Description**

27.78, 84.30, 91.00, 116.40, 122.10, 124.10, 125.80,

126.10, 126.90, 127.90, 133.50, 136.50, 150.10, 140.70, 153.10, 159.60.

❖ **Caractéristiques du composé 05-l**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                       | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|-------------------------------------|---|
| Rendement         | 72%    | $C_{12}H_{18}O_3$                   |  |
| Temps             | 5 min  | Nom du produit:                     |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.80   |                                     |   |
| F°C               | /      |                                     |   |
| Masse Moléculaire | 208.25 | <i>tert</i> -Butylbenzyl carbonate. |   |

❖ **Etude spectrale**

**RMN**

Solvant :  $CDCl_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1H$  1D, Description**

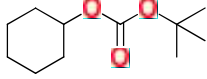
1.58 (s, 9H, *t*-Bu), 5.17, (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.38-8.47 (m, 5H, Ar).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}C$  1D, Description**

28.4, 71.2, 84.3, 127.1, 127.8, 128.0, 136.1, 155.5.

❖ **Caractéristiques du composé 05-m**

| Aspect      | Huile  | Formule brute                            | Formule semi développée   |
|-------------|--------|--|---|
| Rendement   | 68%    | $C_{11}H_{20}O_3$                        |  |
| Temps       | 5 min  | Nom du produit:                          |   |
| $R_f$ (DCM) | 0.70   |  |   |
| F°C         | /      |  |   |
| MW          | 207.27 | <i>tert</i> -butyl cyclohexyl carbonate. |   |

❖ **Etude spectrale**

**RMN**

Solvant :  $CDCl_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1H$  1D, Description**

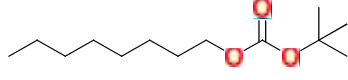
1.48 (s, 9H, *t*-Bu), 1.22-1.62 (m, 2H,  $C_4$ ), 1.74-1.78 (m, 4H,  $C_3, C_5$ ), 1.93-1.96 (m, 4H,  $C_2, C_6$ ), 4.48-4.57 (m, 1H,  $C_1$ ).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}C$  1D, Description**

24.10, 25.70, 28.40, 30.80, 80.60, 84.30, 155.50.

❖ **Caractéristiques du composé 05-p**

| Aspect            | Huile  | Formule brute                       | Formule semi développée  |
|-------------------|--------|-------------------------------------|--|
| Rendement         | 75%    | $C_{13}H_{26}O_3$                   |  |
| Temps             | 5 min  | Nom du produit:                     |  |
| $R_f$ (DCM)       | 0.66   |                                     |  |
| F°C               | /      |                                     |  |
| Masse Moléculaire | 230.34 | <i>tert</i> -butyl octyl carbonate. |  |

❖ Etude spectrale

**RMN**

Solvant :  $\text{CDCl}_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1\text{H}$  1D, Description**

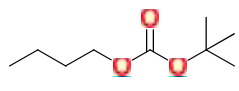
0.88 (t, 3H,  $\text{C}_1$ ,  $J = 6.5$  Hz), 1.17-1.44 (m, 8H,  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ), 1.48 (s, 9H, *t*-Bu), 1.58-1.71 (m, 4H,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ), 4.05 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBoc}$ ,  $J = 6.8$  Hz).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}\text{C}$  1D, Description**

14.1, 22.7, 25.8, 28.4, 28.6, 29.3, 31.9, 69.3, 83.5, 155.3.

❖ Caractéristiques du composé 05-n

| Aspect            | Huile  | Formule brute                       | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|-------------------------------------|---|
| Rendement         | 75%    | $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_3$ |  |
| Temps             | 5 min  |                                     |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.65   | Nom du produit:                     |   |
| F°C               | /      |                                     |   |
| Masse Moléculaire | 174.24 | <i>tert</i> -butyl butyl carbonate. |   |

❖ Etude spectrale

**RMN**

Solvant :  $\text{CDCl}_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1\text{H}$  1D, Description**

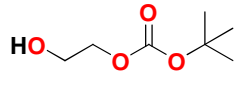
0.90 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ,  $J = 6.5$  Hz), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 4.21 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ,  $J = 6.2$  Hz).

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}\text{C}$  1D, Description**

13.8, 18.9, 28.2, 30.6, 69.0, 84.1, 155.5.

❖ Caractéristiques du composé 05-v

| Aspect            | Huile  | Formule brute                                | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|--|---|
| Rendement         | 67%    | $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$          |  |
| Temps             | 5 min  |  |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.65   | Nom du produit:                              |   |
| F°C               | /      |  |   |
| Masse Moléculaire | 162.18 | <i>tert</i> -butyl 2-hydroxyéthyl carbonate. |   |

❖ Etude spectrale

**RMN**

Solvant :  $\text{CDCl}_3$  : ppm

Fréq : 250 MHz

**$^1\text{H}$  1D, Description**

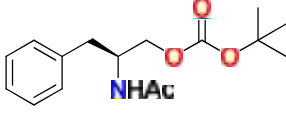
1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 3.55 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J = 6.7$  Hz), 3.65 (s, 1H, OH), 4.30 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OBoc}$ ,  $J = 6.2$  Hz),

Fréq : 62.89 MHz

**$^{13}\text{C}$  1D, Description**

28.4, 59.9, 71.0, 84.4, 155.9.

❖ Caractéristiques du composé 05-q

| Aspect            | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée   |
|-------------------|--------|--|---|
| Rendement         | 74%    | $C_{16}H_{23}NO_4$   |  |
| Temps             | 5 min  | Nom du produit:  |   |
| $R_f$ (DCM)       | 0.84   |  |   |
| F°C               | /      |  |   |
| Masse Moléculaire | 293.96 | (R)-2-acétamido-3-phénylpropyl <i>tert</i> -butyl carbonate. |   |

❖ Etude spectrale

| RMN                |       |                 |   |
|--------------------|-------|-----------------|---|
| Solvant : $CDCl_3$ | : ppm |                 |   |
| Fréq : 250 MHz     |       | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b><br>1.38 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 1.57 (s, 3H, $CH_3$ ), 2.90 (d, 1H, $H_a$ , $J=8.5$ Hz), 3.10 (d, 1H, $CH_b$ , $J=5$ Hz), 3.70 (m, 1H, *CH), 4.50 (d, 1H, $CH_a$ , $J=7.0$ Hz), 4.75 (d, 1H, $CH_b$ , $J=3.5$ Hz), 5.73 (s, 1H, NH), 7.00-8.00 (m, 5H, Ar). |
| Fréq : 62.89 MHz   |       | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b><br>27.50, 28.05, 38.12, 53.62, 82.53, 85.31, 127.07, 128.20, 128.47, 129.62, 136.24, 146.84.   |

---

## *Conclusion Générale et Perspectives*

---

Les méthodes conventionnelles de protection de la fonction hydroxyle nécessitent généralement des substances dangereuses, des quantités catalytiques coûteuses et des solvants organiques toxiques, en plus des difficultés liées aux séparations et aux purifications. C'est dans ce cadre que s'inscrit cette partie de thèse où nous avons réussi à développer deux nouvelles techniques vertes de protection de la fonction hydroxyle sous irradiations micro-ondes et effets sonores.

Dans le premier chapitre de cette partie nous avons évoqué des généralités sur les ultrasons et les micro-ondes et leurs applications dans le domaine de la chimie verte. Ensuite, nous avons présenté l'importance de la chimie des groupements protecteurs en synthèse organique, essentiellement la *O-tert*-butyloxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles et les différents protocoles d'introduction.

Dans le deuxième chapitre, nous avons mis au point l'optimisation des conditions réactionnelles de la *O-tert*-butyloxycarbonylation de diverses structures d'hydroxyles sous effets sonores et irradiations micro-ondes.

Une étude comparative de nos deux approches avec des méthodes déjà décrites dans la littérature, confirme que nos deux méthodes sont performantes et répondent aux exigences de certains principes de la chimie verte.

### *Perspectives*

Il serait intéressant d'étendre ces deux techniques sur d'autres groupements protecteurs tels que : Fmoc, Cbz, Bz, Ac, Bn, ect, et à d'autres groupements fonctionnels.

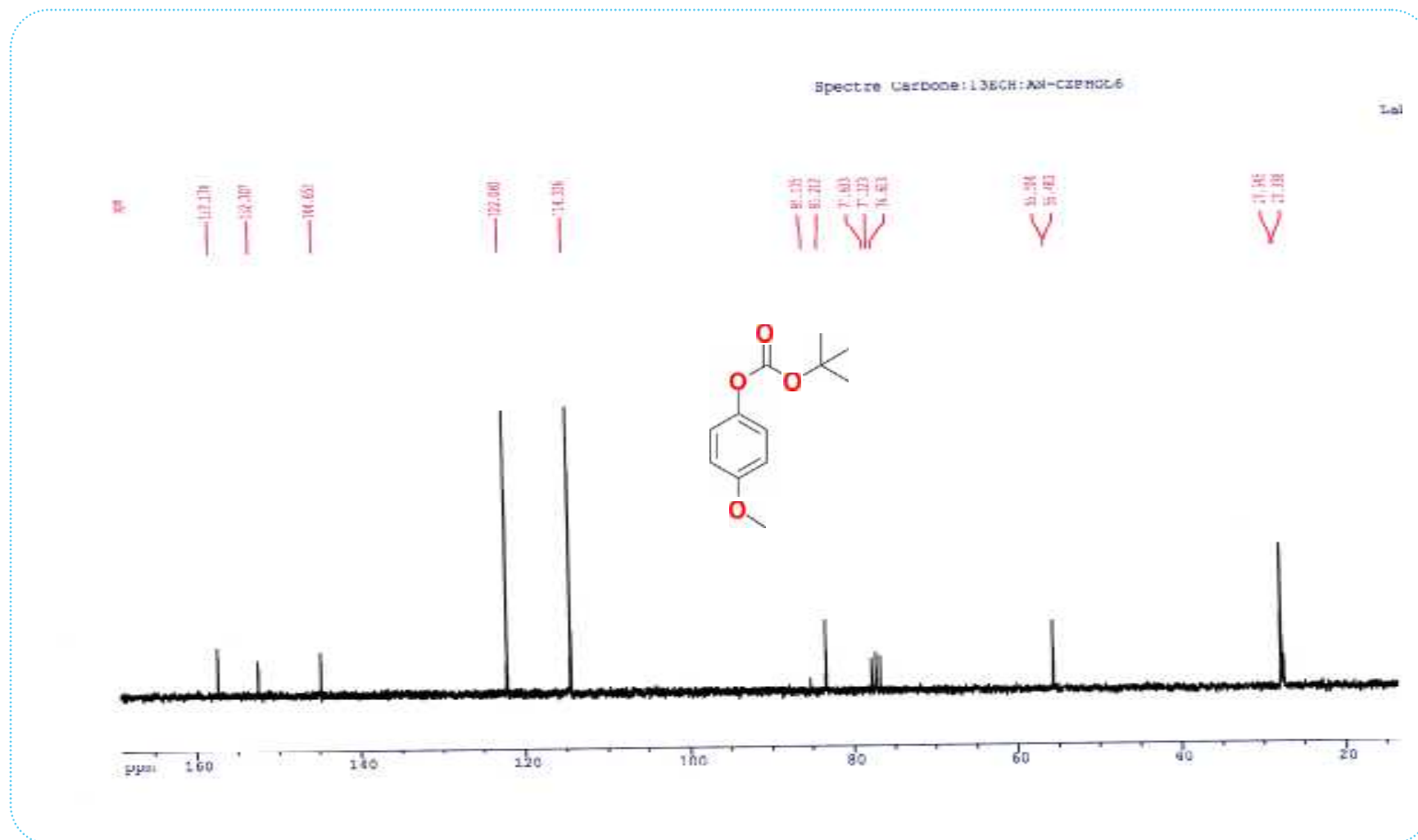
---

---

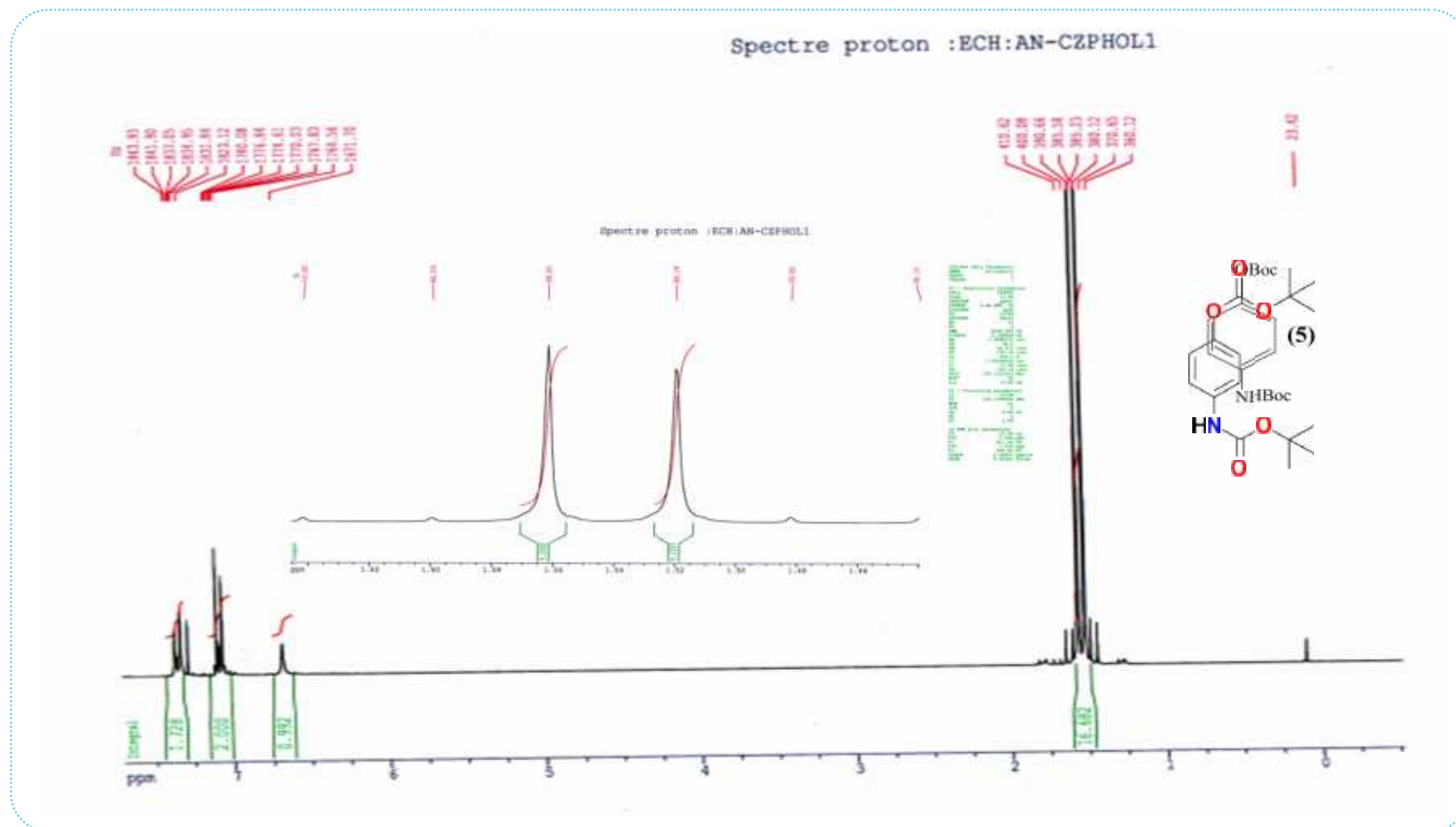
# *Annexe 01*

---

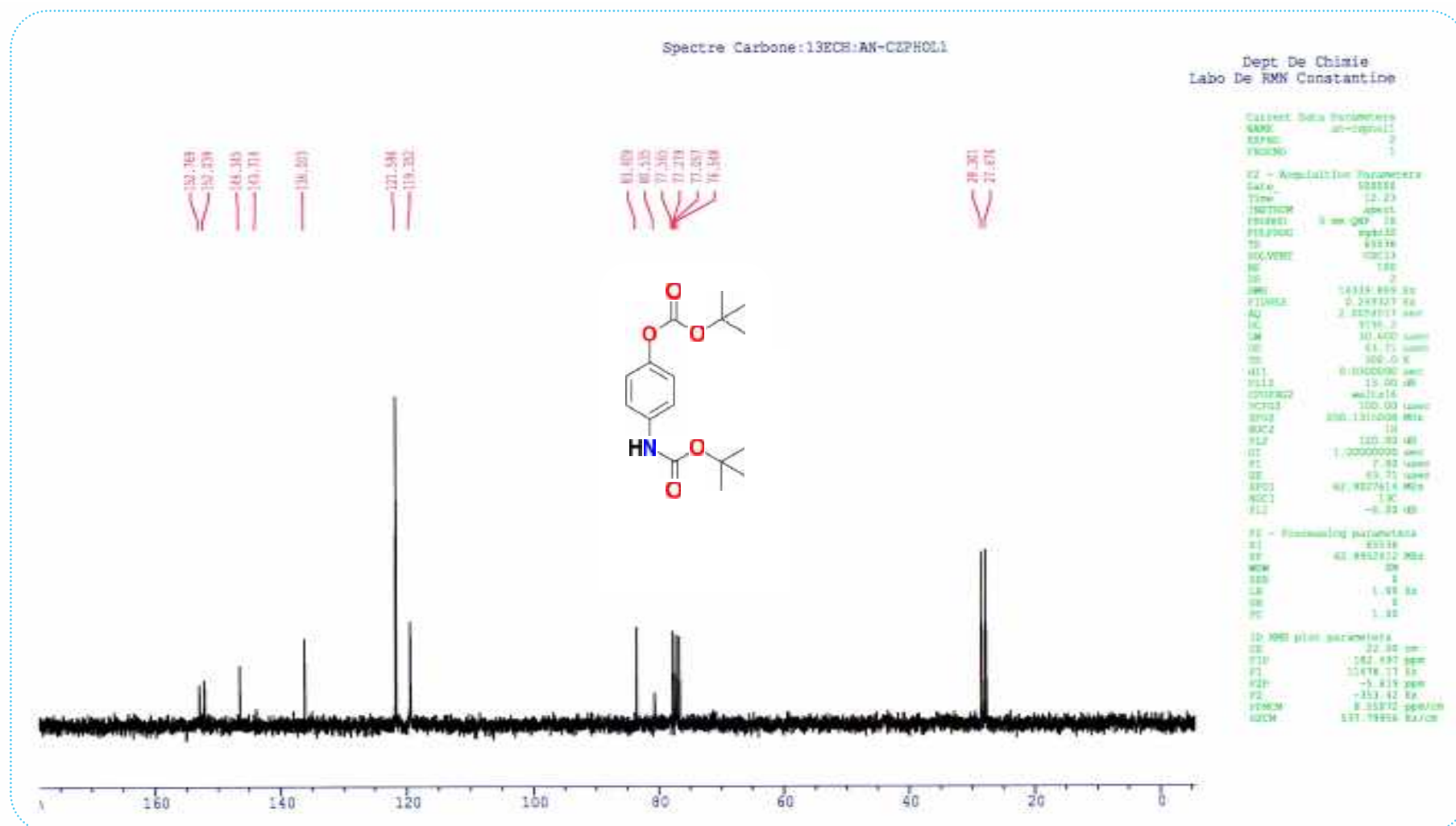




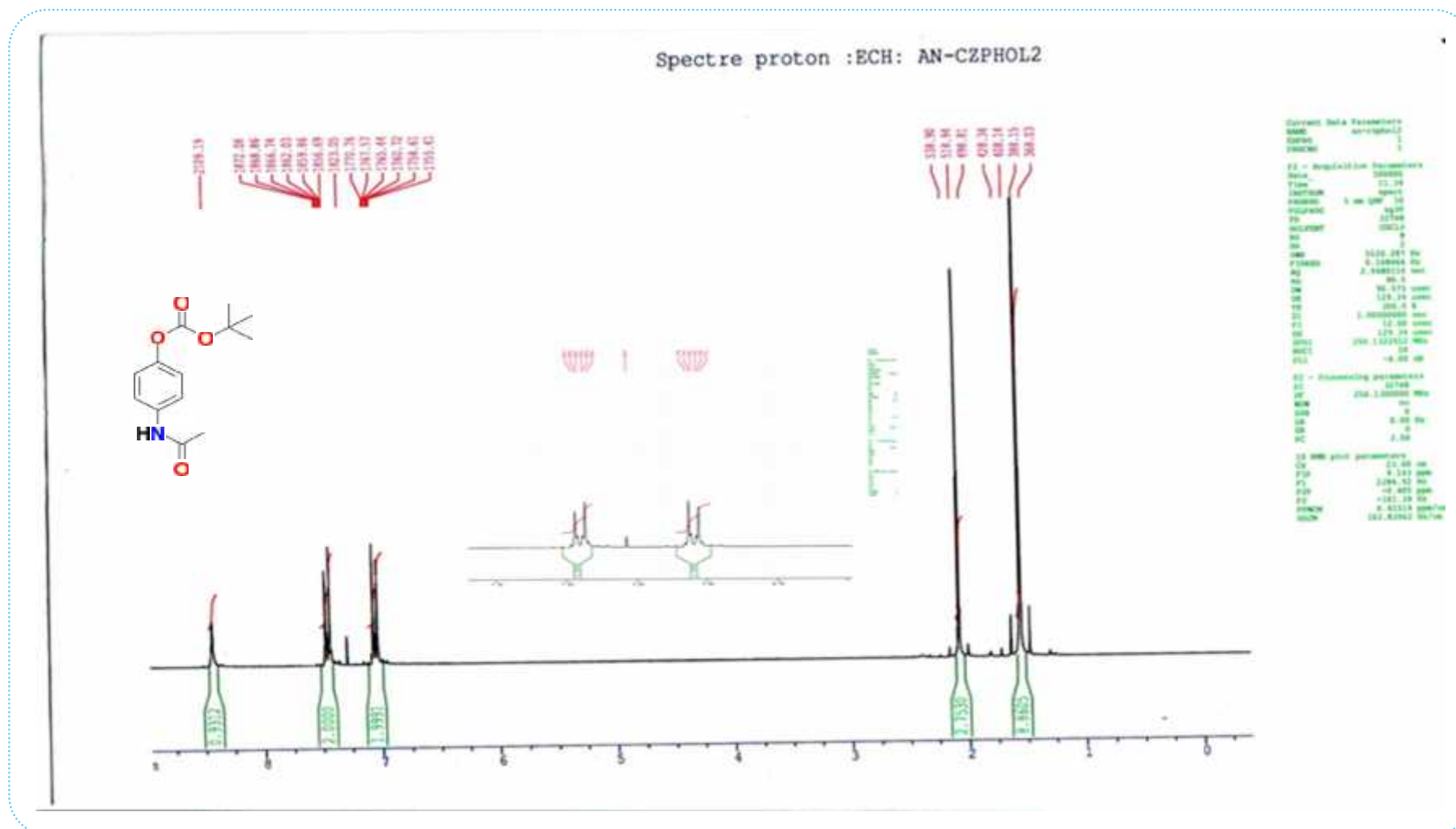
Specter RMN du  $^{13}\text{C}$ : *tert-butyl (4-methoxyphenyl) carbonate*.

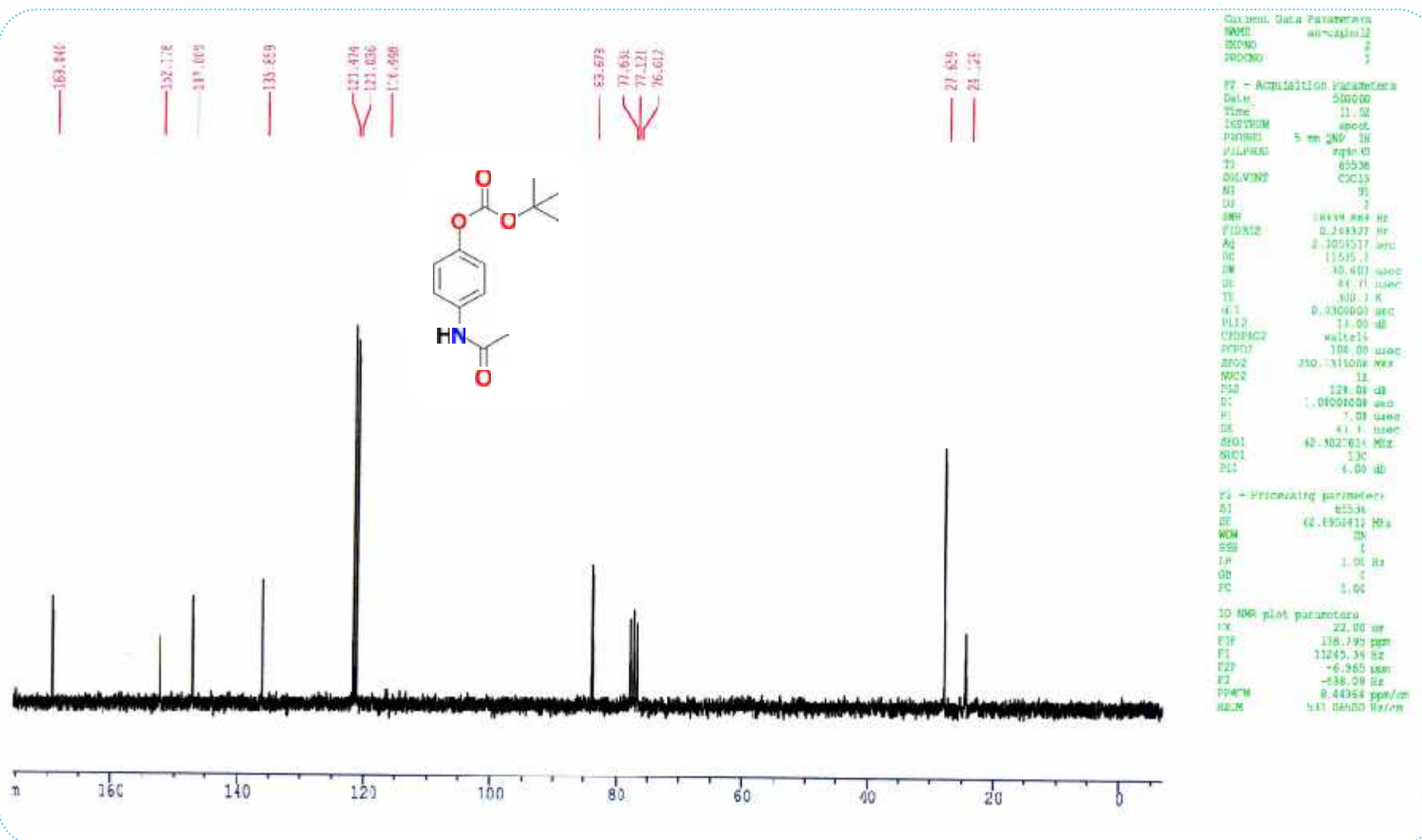


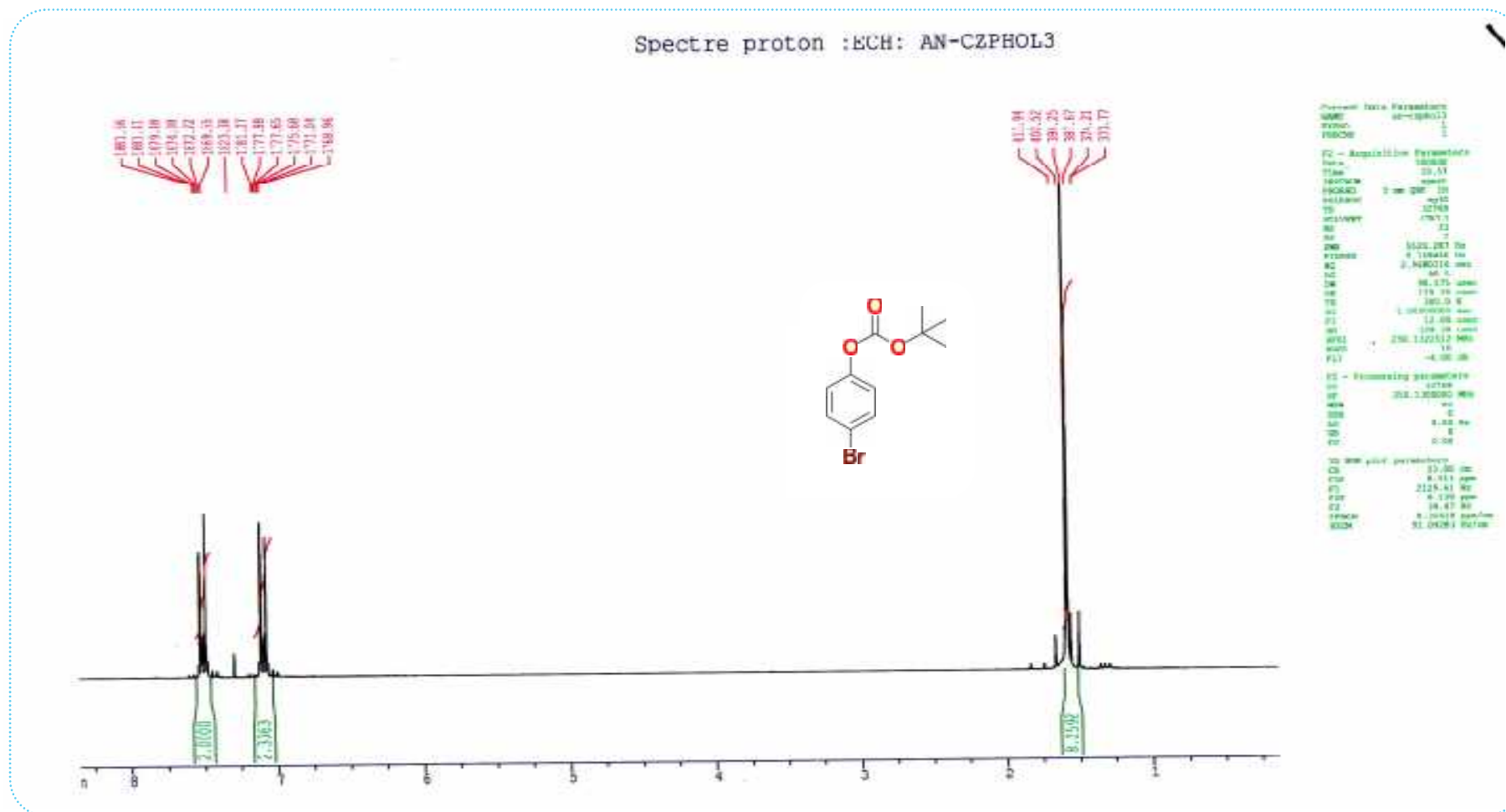
Specter RMN du <sup>1</sup>H: *tert-butyl (4-((tert-butoxycarbonyl)oxy) phenyl)carbamate.*



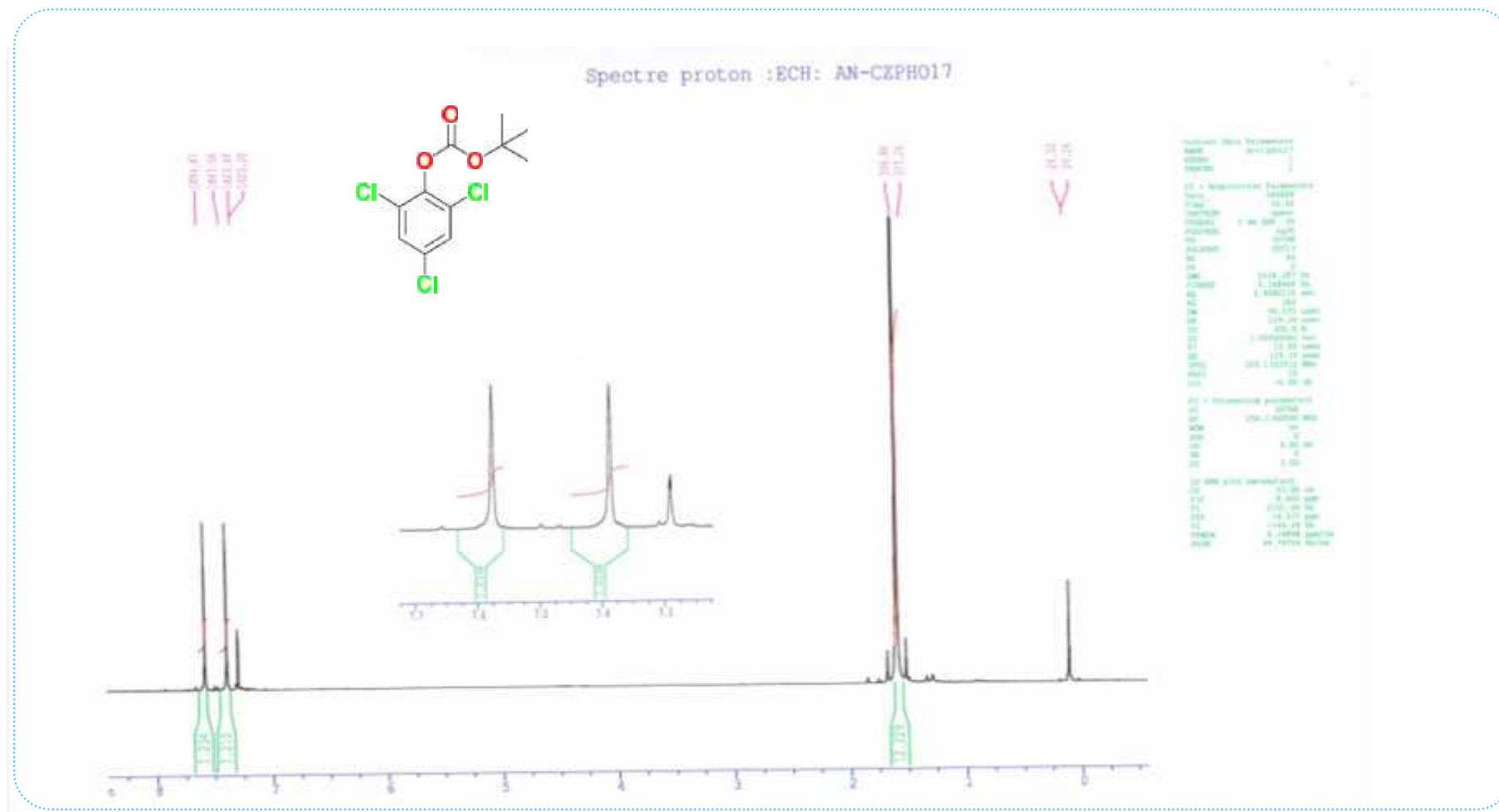
Specter RMN du  $^{13}\text{C}$ : *tert*-butyl (4-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy) phenyl)carbamate.

Specter RMN du  $^1\text{H}$ : *tert*-butyl 4-acetamidophenyl carbonate

Specter RMN du  $^{13}\text{C}$ : *tert-butyl 4-acetamidophenyl carbonate*



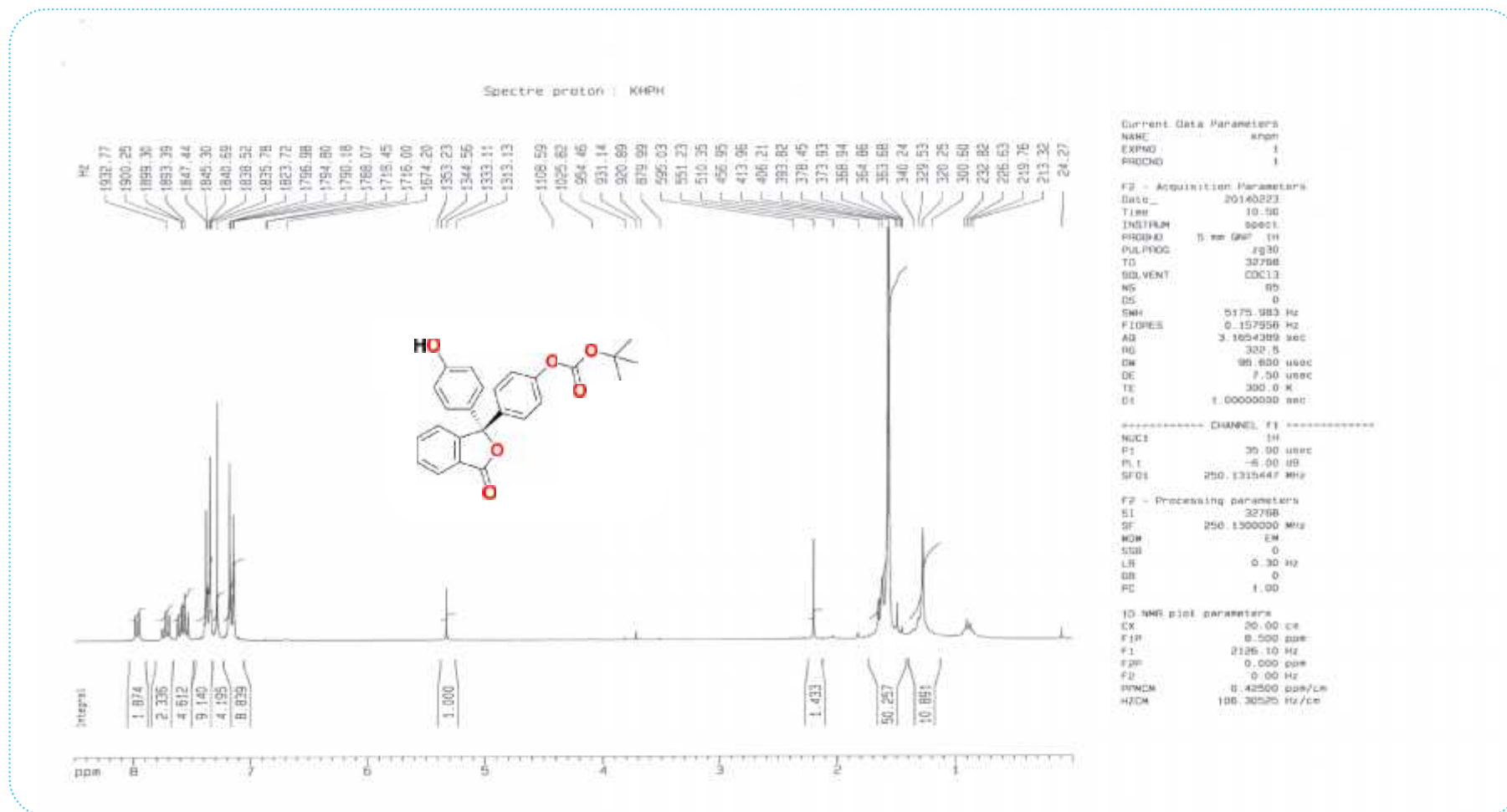
Specter RMN du  $^1\text{H}$ : *tert*-butyl 4-bromophenyl carbonate



Specter RMN du <sup>1</sup>H: *tert-butyl (2,4,6-trichlorophenyl) carbonate*



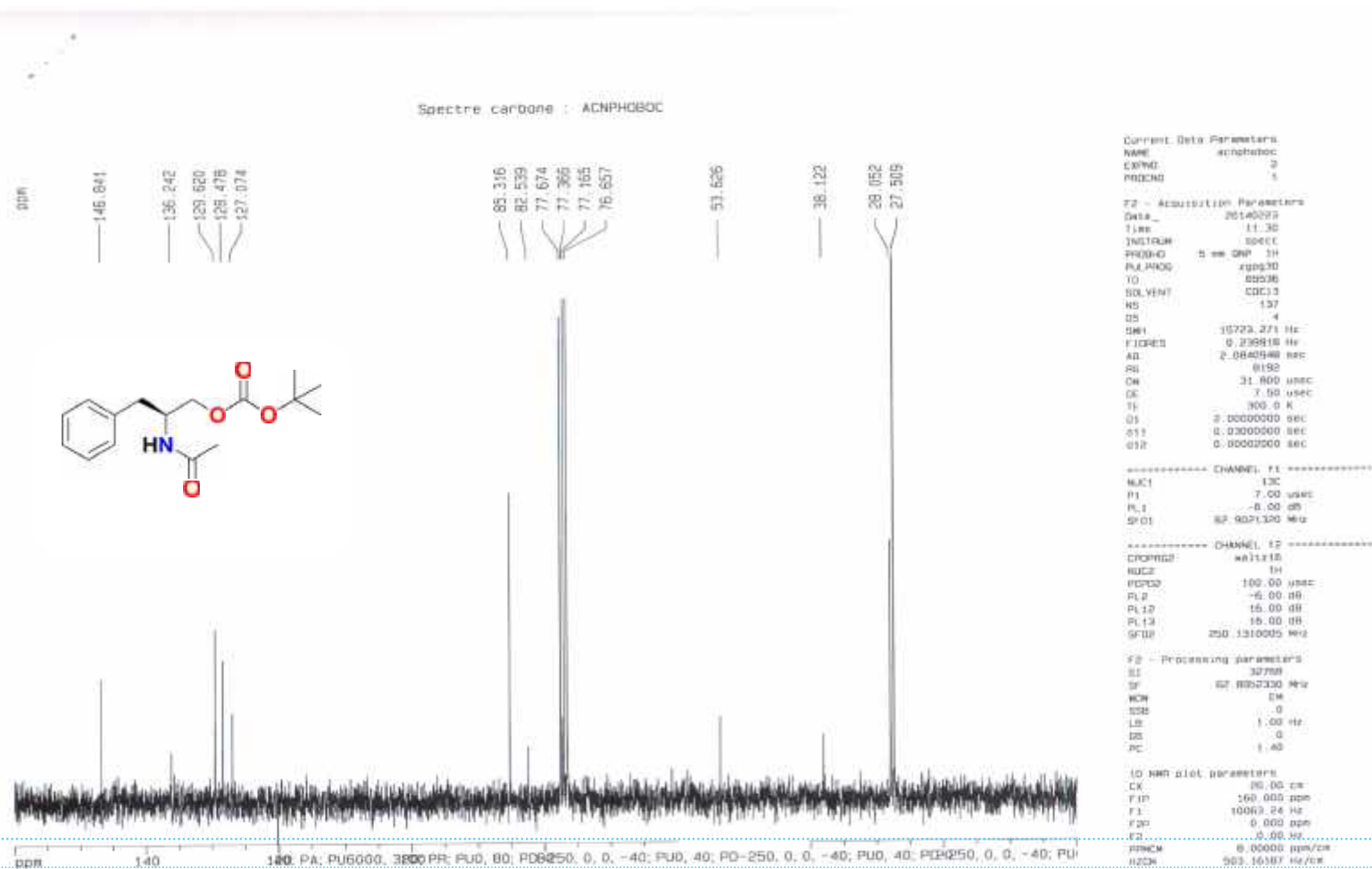




Specter RMN du  $^1\text{H}$ : *tert-butyl 4-(1-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)phenyl carbonate*







Specter RMN du  $^{13}\text{C}$ : (*R*)-2-acetamido-3-phenylpropyl tert-butyl carbonate.

---

*Partie 2 : Synthèse, réactivité, étude  
structurale et activité biologique des  
hétérocycles azotés et phosphorylés à visée  
anticancéreuse.*

---

---

# *Introduction Générale*

---

## Introduction :

Le cancer est un enjeu de santé publique fort où plus de 11 millions de personnes sont diagnostiquées avec un cancer chaque année, et il tue environ 7 millions de personnes tous les ans. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le nombre de cancers pourrait atteindre 15 millions de nouveaux cas par an dès 2020. <sup>57</sup>

D'un point de vue historique, le diagnostic du cancer apparaît très tôt, dès l'antiquité les *égyptiens* puis les *grecs* définissent le cancer comme une tumeur envahissante conduisant à une mort inéluctable. Le mot cancer vient de « *carcinus* » qui signifie crabe en *Grec* car dans l'esprit des gens de l'antiquité, le cancer est comparé à un crabe dévorant les tissus. <sup>58</sup>

A l'heure actuelle environ la moitié des cancers sont guéris par les moyens thérapeutiques conventionnels combinant principalement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. C'est ce dernier mode de traitement qui a retenu notre attention et plus particulièrement deux classes d'agents chimiothérapeutiques, les moutardes à l'azote et les analogues de phosphonates.

Dans la continuité des travaux de recherche du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée pour la synthèse de nouvelles molécules potentiellement actives, <sup>59</sup> nous proposons la synthèse, la réactivité, l'étude structurale et l'évaluation biologique de deux familles de molécules biologiquement actives qui appartiennent respectivement aux agents alkylants et aux analogues de phosphonates (**Figure 09**).



**Figure 09** : Structures de deux familles de composés organiques synthétisés

La deuxième partie de ce travail est subdivisée en deux chapitres, Le premier sera consacré à la situation bibliographique du sujet où on développera le rôle des agents alkylants, des phosphonates et la chimie des hétérocycles en chimiothérapie.

Le deuxième chapitre, sera dédié à l'étude de la synthèse et de la réactivité de 1,2,3-oxazathiazolin-2,2-dioxyde vis-à-vis de la synthèse de nouvelles classes d'agents alkylants et aux analogues de phosphonates.

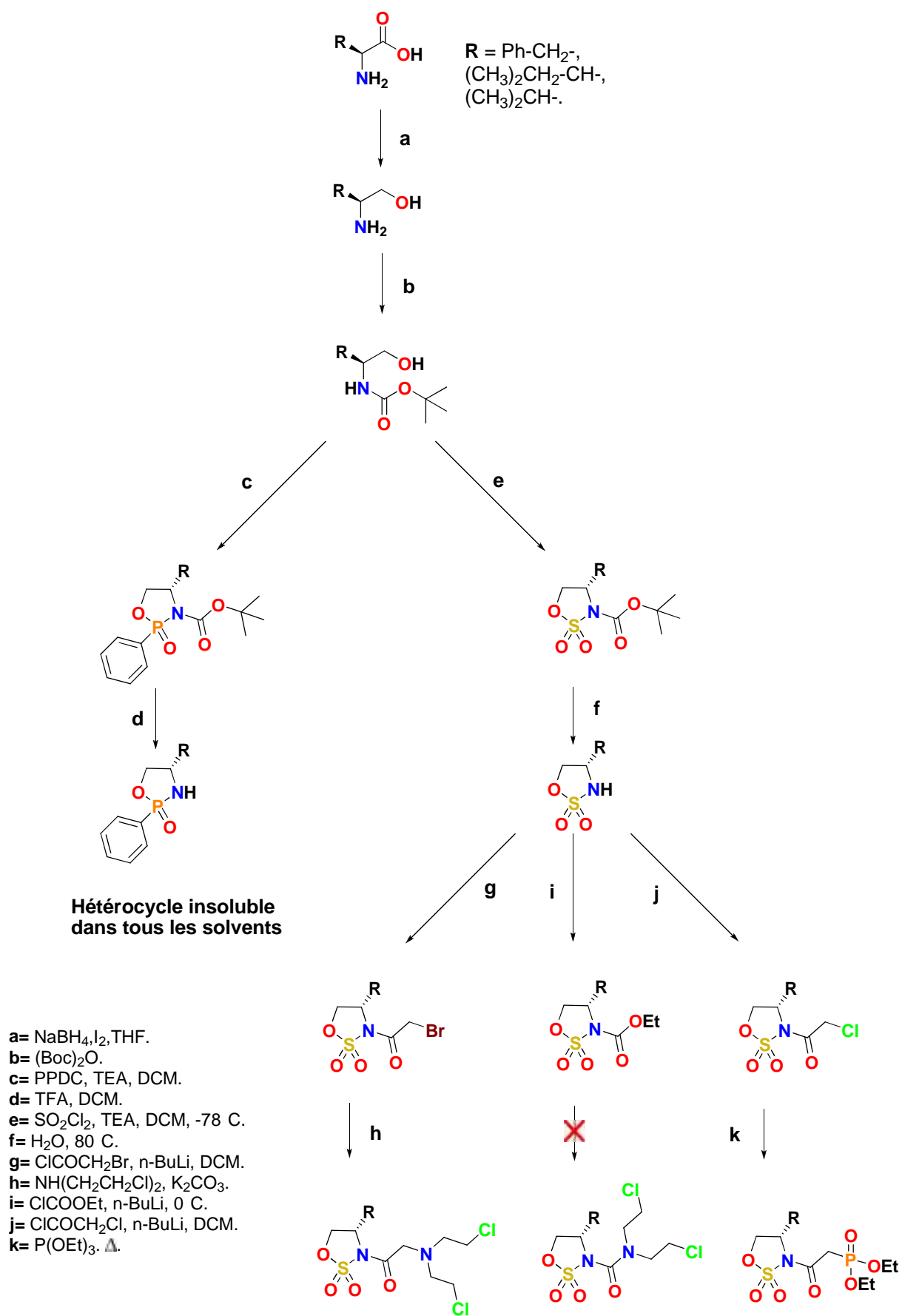


Schéma 46 : Schéma synoptique

- 57. a)** J. C. Soria, S. Vignot, C. Massard, O. Mir, *Cours de Chimiothérapie Antitumorale et Traitement Médical du Cancer*, John Libbey Eurotext, 4<sup>ème</sup> Ed., **2014**. **b)** V. Bernades-Genisson, J. Bernadou, I. Berque-Bestel, J. D. Brion, J. Couquelet, M. Cussac, *Medicaments Antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers*, 6<sup>ème</sup> Ed., **2003**.
- 58. a)** P. R. Bernstein, A. Buschauer, U. Gether, J.A. Lowe, H. U. Stolz, *Cancer*, Robert H. Bradbury, Springer, 4<sup>ème</sup> Ed., **2007**. **b)** N. James, *Cancer: A Very Short Introduction.*, Oxford University Press, USA, **2011**.
- 59. a)** M. Bouacha, H. Berredjem, M. Berredjem, N. Bouzerrna, *Res. Int. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **2015**, 6, 770. **b)** H. Berredjem, Y. Reggami, M. Belaifa, M. Berredjem, N. Bouzerrna. *Int. J. Pharmacol.*, **2015**, 11, 3, 226. **c)** A. Saib, M. Berredjem, H. Berrabeh, M-R. Djebbar, *RSC Toxicol. Res.*, **2014**, on line DOI 10.1039/C4TX00033A. **d)** I. Becheker, H. Berredjem, N. Boutefnouchet, M. Berredjem, A. Ladjama. *J. Chem. and Phar .Reseach.*, **2014**, 6, 893. **e)** W. Foufas, M. Berredjem, H. Berredem, K. Berrezag, N. Dupond , N. E. Aouf, *J. Mol. Struct.*, 2014, 1074, 180.

---

# *Chapitre 1 : Revue Bibliographique*

---

---

# *Séquence 1 : Cancers et traitements*

---

## 1. Généralités :

Au cours de la vie les cellules sont exposées en permanence à un grand nombre d'agents génotoxiques endommageant l'ADN. Ces agents peuvent être de nature physique ou chimique. Les lésions sur l'ADN générées par ces agents peuvent mener au déclenchement de signaux conduisant à la mort cellulaire programmée ou l'apoptose.<sup>60</sup>

Plusieurs agents génotoxiques sont utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, agents électrophiles (moutarde à l'azote, cyclophosphamide, cis-platine, etc.), poisons du fuseau mitotique (vincristine, vinblastine, etc.), agents interagissant avec l'ADN de façon réversible (adriamycine, daunorubicine, etc.). Les mécanismes d'induction d'un signal apoptotique par les agents génotoxiques ne sont pas encore totalement élucidés.<sup>60</sup>

Dans cette séquence introductive, nous décrirons dans un premier temps, le cancer et ses caractéristiques, puis nous passerons en revue quelques classes d'agents anticancéreux existants utilisés en clinique.

## 2. Histopathologie du Cancer :

Toutes les cellules de l'organisme sont capables de se multiplier, conduisant à la formation de deux cellules filles à partir d'une cellule mère. Au cours de ce cycle cellulaire, l'ADN va se répliquer, transmettant ainsi l'information génétique aux cellules de la génération suivante.<sup>61</sup>

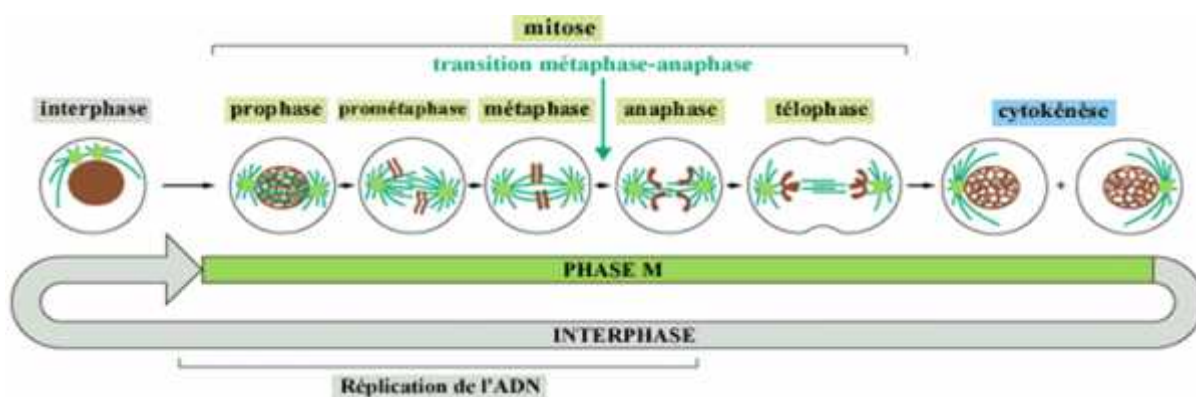


Figure 10 : Cycle cellulaire normale.

Compte tenu du grand nombre de cellules qui se divisent chaque jour, l'apparition de cellules anormales peut survenir soit spontanément ou suite à une transformation induite par un agent cancérigène (tabac, aliments, polluants chimiques, rayonnements UV, etc.). Ces

éléments de stress agissent sur les cellules et représentent alors des causes possibles d'un cancer.

La principale caractéristique du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales. En effet, certaines cellules échappent à toute régulation et acquièrent des caractéristiques biologiques qu'ils les rendent immortelles.<sup>62</sup>

La transformation de cellules normales de l'organisme en cellules cancéreuses résulte d'un processus lent, comprenant de nombreuses étapes. On distingue généralement trois étapes majeures.<sup>63</sup>

- ❖ La première étape **d'initiation** correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène.
- ❖ Durant la deuxième étape de **promotion**, une série d'autres modifications génétiques réversibles, cette fois, ont lieu et donnent à certaines cellules-filles de la cellule initiée la capacité de se multiplier plus vite. Cette étape aboutit à une lésion précancéreuse qui est ensuite exposée de façon prolongée à une substance qui la traite et la stabilise.
- ❖ L'étape de **progression** correspond au passage des cellules précancéreuses aux cellules malignes qui se reproduisent et qui ont la capacité d'envahir les autres tissus.

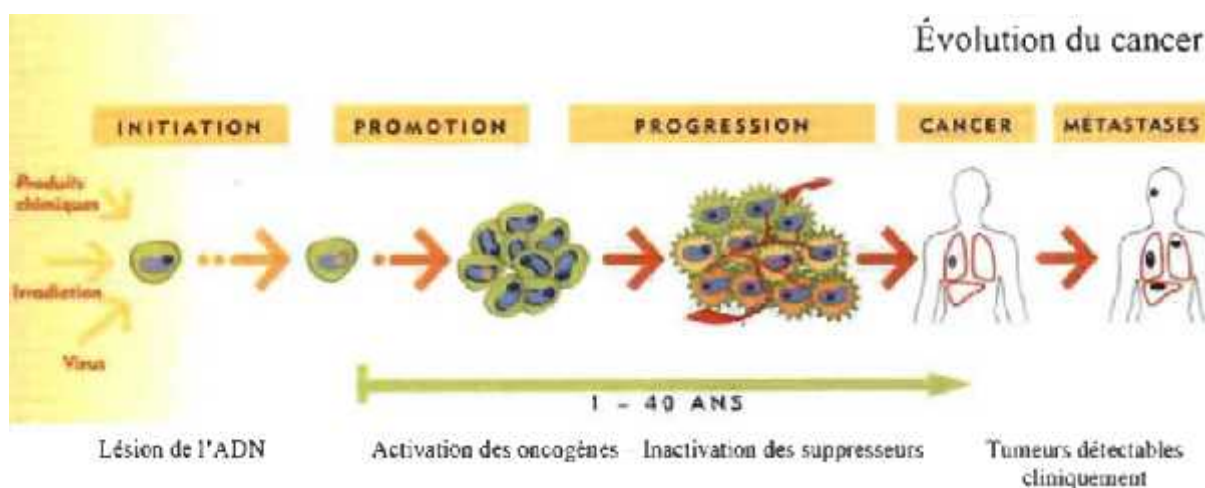


Figure 11 : Cycle cellulaire anormale.

Notre corps est composé de plusieurs catégories de différentes de cellules, il existe alors plusieurs types de cancers qui peuvent être classés en fonction du type cellulaire affecté :

- ❖ le carcinome ou cancer des cellules épithéliales qui représente la grande majorité des cancers.
- ❖ le sarcome appelé aussi cancer du tissu conjonctif,
- ❖ L'hématosarcome ou cancer des cellules sanguines.

En effet, selon le type de cancer, les cellules vont acquérir des capacités de motilité et d'invasion différentes. *Hanahan et Weinberg*,<sup>64</sup> ont recensé six caractéristiques spécifiques acquises par les cellules cancéreuses au cours de la phase de progression (**Figure 12**).



*Figure 12 : Caractéristiques spécifiques acquises par les cellules cancéreuses*

- ❖ Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération
- ❖ Insensibilité aux signaux inhibiteurs de la prolifération cellulaire.
- ❖ Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée.
- ❖ Capacité proliférative illimitée.
- ❖ Capacité de susciter l'angiogénèse.
- ❖ Acquisition d'un pouvoir invasif.

Une seule mutation ne suffit pas à créer le cancer. En effet, au cours de sa vie, le corps humain va connaître 10 divisions cellulaires, donc autant de chance de connaître une mutation au niveau de l'ADN. Si une seule mutation était suffisante, alors l'espèce humaine ne devrait pas être viable.<sup>65</sup>

### **3. Méthodes actuelles de détection et de traitement des cancers :**

#### **3.1. Méthodes actuelles de détection:**

La détection précoce des cancers est capitale pour permettre un traitement curatif efficace. Actuellement les méthodes utilisées pour le diagnostic sont généralement des techniques d'imagerie médicale et l'examen après prélèvement de tissus. Les méthodes d'imagerie médicale comprennent la radiothérapie (Rayons X), l'échographie (Ultrasons), l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et les techniques nucléaires (Radioactivité).<sup>66</sup>

#### **3.2. Différents traitement utilisés :**

Le choix du traitement dépend d'une part de l'organe affecté, et d'autre part de l'avancement du cancer. Plusieurs méthodes de traitements thérapeutiques sont utilisées pour traiter le cancer.<sup>67</sup>

##### **3.2.1. La chirurgie :**

C'est la première technique utilisée, elle peut servir soit à poser un diagnostic soit à éliminer les cellules cancéreuses présentes dans l'organe. Cette technique ne peut donc être utilisée que pour des cancers localisés et avec une progression lente (Ablation des seins).

##### **3.2.2. La radiothérapie :**

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses, en bloquant leur capacité à se multiplier, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

##### **3.2.3. L'hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est une approche particulière de la chimiothérapie, elle s'intéresse aux cancers liés au fonctionnement hormonal régulier du corps humain. Ce traitement a pour but d'empêcher les cellules cancéreuses de capter et d'utiliser les hormones dont elles ont besoin.

##### **3.2.4. L'immunothérapie :**

L'immunothérapie met en place des réactions de défenses immunitaires, en occasionnant toutefois de nombreux effets secondaires indésirables, son but principal est d'empêcher la progression d'un cancer en attendant de pouvoir le traiter.

##### **3.2.5. Les thérapies ciblées :**

Le terme « thérapie ciblée » désigne des nouveaux traitements qui, comme leur nom l'indique, consistent à « cibler » précisément certaines caractéristiques des cellules cancéreuses. Les progrès de la connaissance en biologie des tumeurs ont en effet permis

d'identifier avec précision le rôle joué par un certain nombre de molécules dans le développement d'un cancer et de ses métastases.

### 3.2.6. La chimiothérapie :

Toutes les techniques précédemment citées ont un intérêt particulier et les oncologues les utilisent en fonction de l'état du cancer. Néanmoins, la chimiothérapie est la méthode la plus couramment utilisée, cette technique consiste à injecter le plus souvent par voie intraveineuse des agents anticancéreux. Ceux-ci tuent les cellules cancéreuses en agissant sur l'ADN, sur l'ARN ou sur les protéines des cellules, pour bloquer certaines étapes de la division cellulaire. Ces agents anticancéreux peuvent être classés en trois catégories.<sup>68</sup>

#### 3.2.6.1. Les Anti-métabolites :

Les Anti-métabolites vont bloquer la synthèse des acides nucléiques en phase « S » du cycle cellulaire en inhibant les protéines nécessaires au métabolisme des bases puriques et pyrimidiques. Selon le type de cible qu'ils atteignent, les anti-métabolites sont classés en trois catégories (**Figure 13**).

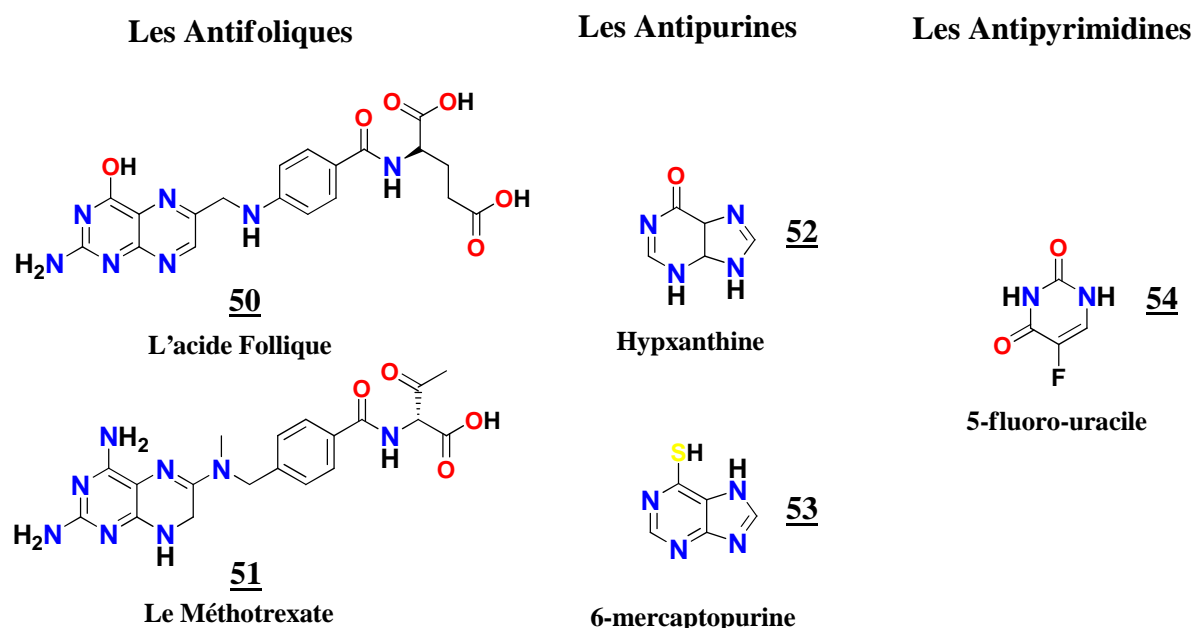


Figure 13: Structures des anti-métabolites.

#### 3.2.6.2. Les agents agissant sur les fonctions cellulaires (Anti-tubulines) :

Au cours de la prophase, chaque centrosome se place à un pôle de la cellule pour initier la polymérisation des tubulines «  $\alpha$  » et «  $\beta$  » en microtubules pour former le fuseau mitotique. C'est ce fuseau qui capte les chromosomes et les positionne sur la plaque équatoriale

métaphasique pour les séparer ensuite en deux jeux égaux. Les antitubulines du type (55-56) interagiront avec les tubulines et bloqueront ainsi la dynamique de polymérisation.

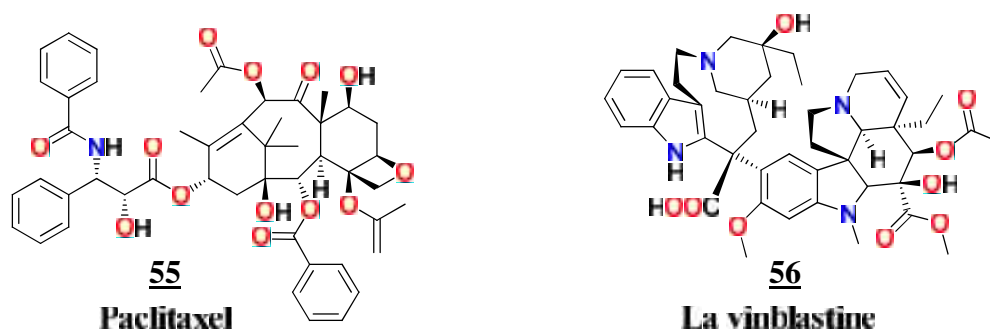


Figure 14 : Structures des antitubulines.

### 3.2.6.3. Les Agents agissant principalement au niveau de l'ADN :

Les agents agissant principalement au niveau de l'ADN peuvent être classés selon leur mode d'action, en intercalant, en tant qu'inhibiteurs des topoisomérases « I/II », ou en alkylant. Ils agissent sur la duplication, la transcription ou encore sur des ruptures de l'ADN.

#### 3.2.6.3.1. Les inhibiteurs de la topoisomérases « I » et « II » :

Les inhibiteurs de la topoisomérases « I » et « II » (57-58) agissent en s'intercalant dans l'ADN et en interférant avec les fonctions de la topoisomérase. La présence de l'antitumoral dans la structure de l'ADN conduit à l'échec de la réplication de l'ADN, à la production de protéines dénaturées par une transcription défectueuse d'ARN<sub>m</sub> et à une cassure des bras chromosomiques due à une défaillance dans le déroulement de l'ADN via la topoisomérase.

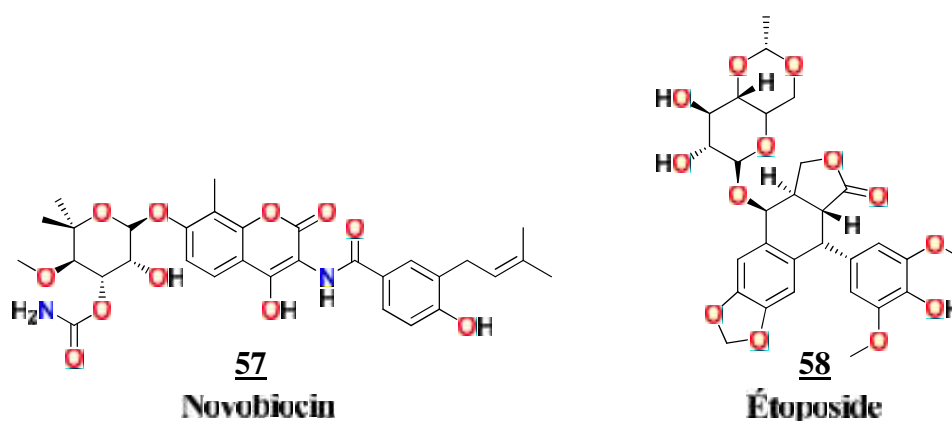


Figure 15 : Structures des inhibiteurs de la topoisomérases I et II.

### 3.2.6.3.2. Les Agents intercalants :

Ce sont des produits polycycliques plans, qui inhibent la réplication de l'ADN en s'intercalant entre deux paires de bases de la double hélice d'ADN. Ils provoquent ainsi des modifications de structures inhibant la transcription et la réplication de l'ADN. Il existe deux types d'agents intercalants, les composés Anthracènes comme l'Amsacrine (59) et les composés Antracyclines comme le Doxorubicine (60).

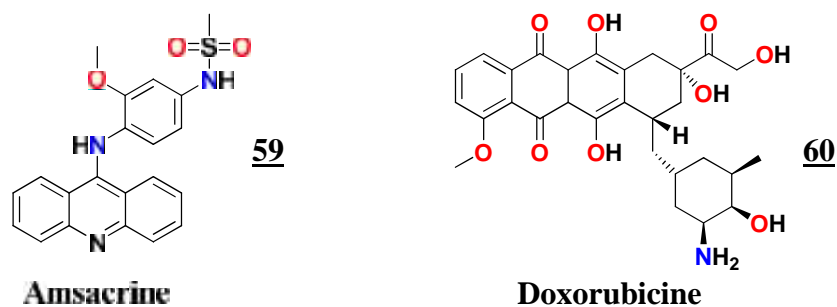


Figure 16 Structures des intercalants.

### 3.2.6.3.3. Les Agents alkylants :

Généralement les agents alkylants établissent des liaisons covalentes avec les acides nucléiques. Ce sont généralement des composés électrophiles qui peuvent réagir avec les groupements amines ou hydroxyles des bases de l'ADN selon une réaction de substitution nucléophile, ayant pour conséquence le greffage d'un groupe alkyle sur la base cible. Ces molécules présentent une efficacité cytotoxique et une activité antitumorale propre. Généralement ils sont classés en deux catégories en grand sillon qui sont connus pour la plupart depuis les années 40 et en petit sillon qui ont été connus plus récemment, où la majorité d'entre eux sont encore au stade de l'essai clinique.

#### 3.2.6.3.3.1. Alkylants du petit sillon :

##### A. Dérivés de la Distamycine A :

Les dérivés de la **distamycine** « A » (61) interagissent au niveau de l'azote en position 3 des guanines. Le **tallimustine** (62) est le dérivé de la **distamycine** « A », le plus connu. Il présente la structure de base de la **distamycine** « A » avec en plus un groupement benzoyle de moutarde azotée.

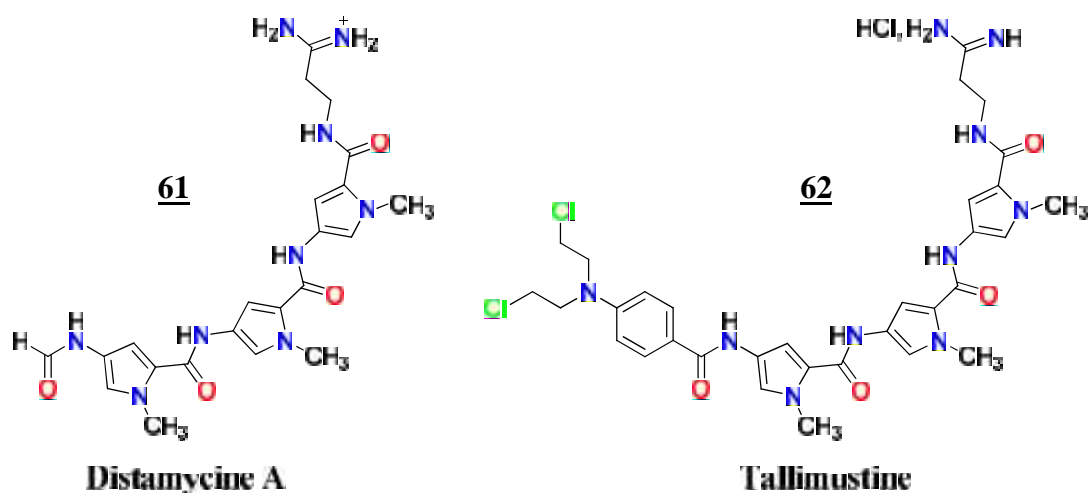


Figure 17 : Structures des dérivés de la distamycine A.

### B. Dérivés cyclopropylindole :

Le **CC-1065 (63)** a une forte efficacité *in vitro*, il interagit avec l'azote en position **3** des adénines ou des guanines. Ce composé stabilise localement la double hélice, mais induit aussi une courbure générale de l'ADN.

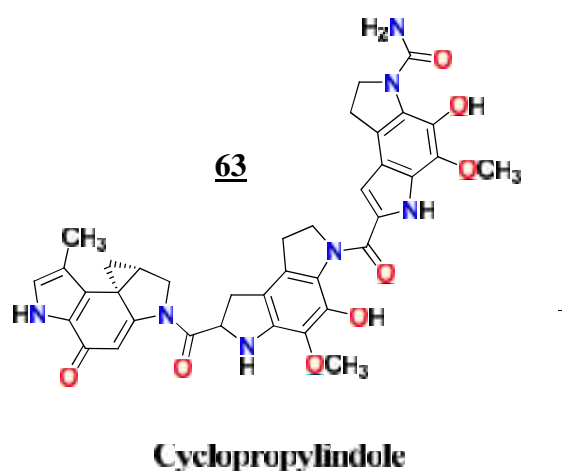


Figure 18 : Structure de la cyclopropylindole.

### 3.2.6.3.2. Alkylants du Grand Sillon :

#### A. Dérivés de nitroso-urée :

Les nitroso-urées sont des composés alkylants bifonctionnels (**64-66**), ils se caractérisent par une réactivité chimique très importante, entraînant en milieu aqueux neutre une décomposition rapide en un groupe chloroéthyle à fonction alkylante et un isocyanate, agissant par carbamoylation des protéines.

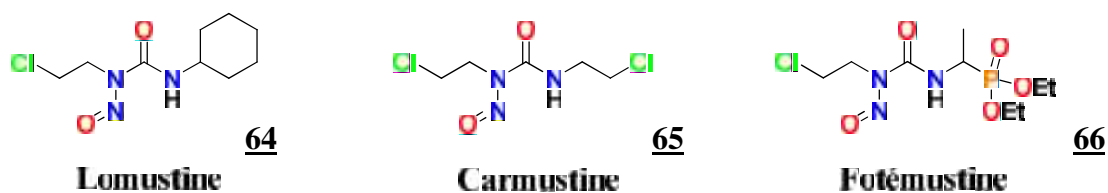


Figure 19 : Structures des dérivés nitroso-urées.

### B. Dérivés d'aziridines :

Les Aziridines ou les éthylène-imine, sous cette appellation regroupe un certain nombre de médicaments antitumoraux par la présence d'au moins un cycle aziridine. Une première catégorie rassemble les polyaziridines telle que le **Tiotépa** (**67**). La deuxième catégorie rassemble les dérivés de la **Mitomycine C** (**68**).

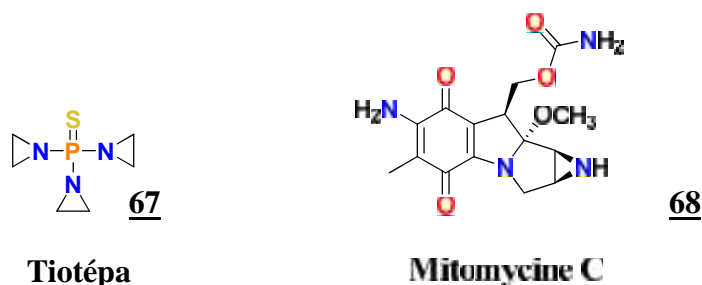


Figure 20 : Structures des dérivés d'aziridines.

### C. Dérivés d'hydrazine :

Ce sont des agents qui ont été découverts lors de la recherche de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase (**69**). Ils possèdent une activité inhibitrice vis-à-vis de l'amine oxydase qui intervient dans son métabolisme. Leur mode d'action sur la cellule est complexe mais elle peut être considérée comme un agent monoalkylant.

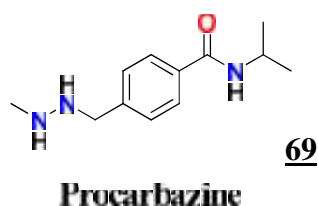


Figure 21 : Analogue d'hydrazine.

### D. Dérivés de sels de Platine :

Le cis-platiniun ou cis-platine (**70-72**), utilisable uniquement par voie intraveineuse, est l'agent majeur de la chimiothérapie des tumeurs solides. Il a une action homologue à celle des moutardes azotées, en induisant des liaisons inter et intracaténares dans l'ADN et les ponts

ADN-protéines. Il inhibe la réparation de l'ADN et possède également une action intercalante.

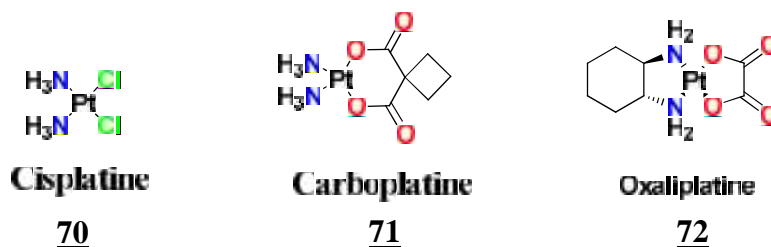


Figure 22 : Structures des dérivés de sels de platine.

#### E. Dérivés de la sulfonylalkane

Ce sont des agents alkylants bi-fonctionnels qui interagissent avec l'azote en position 7 des guanines, il n'est indiqué que dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (73).

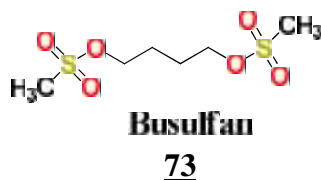


Figure 23 : Structure de Busulfan.

#### F. Dérivés de la moutarde à l'azote :

Les moutardes à l'azote sont sans doute les plus étudiées parmi les agents alkylants. Leurs propriétés cytotoxiques sont dues à la réticulation de l'ADN par des carbocations issus de la transformation de celles-ci en ions aziridinium capables d'alkyler les sites nucléophiles de l'ADN. Cette catégorie d'agents alkylants sera détaillée par la suite.

## 4. Conclusion :

La lutte contre le cancer est plus que jamais un enjeu majeur en termes de santé publique. Les données publiées pour la période **1980-2014** montrent que l'incidence des cancers est en forte augmentation. A l'heure actuelle environ la moitié des cancers sont guéris par les moyens thérapeutiques conventionnels combinant principalement la chirurgie, la radiothérapie et enfin la chimiothérapie. Concernant cette dernière, elle reste le traitement privilégié des situations malheureusement plus graves.

C'est pour cette raison, que nous nous sommes fixés comme objectif de synthétiser et développer de nouvelles structures à visée anticancéreuse.

60. a) S. D. Satyanarayananjois, *Drug Design and Discovery : Methods and Protocols*, Humana Press, Springer. b) D. E. Thurston, *Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs*, CRC Press, 2007.
61. a) A. L. Kierszenbaume, *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*, Deboeck, 2002. b)
62. D. Cathrine, *Cancer une clef pour combattre*, Dangles, 2008.
63. a). B. Alberts, J. Wilson, T. Hunt, *Biologie moléculaire de la cellule*, Flammaration Médecine- sciences, 2004, vol. 2.
64. D. Hanahan and R. A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. *Cell.*, 2000, 100, 57.
65. a) L. Meijer, *Oncologie*, 2003, 5, 311. b) A. W. Murray and T. Hunt, *the cell cycle: an introduction*, Oxford University Press, 1993. c) J. F. Viillard, F. Lacombe, F. Belloc, J. L. Pellegrin and J. Reiffers, *cancer/radiothérapie.*, 2001, 5, 109.
66. S. S. Gambhir, *Nat. Rev. Cancer.*, 2002, 2, 683.
67. a) J. Delcourt, *Science et vie*, 1998, 968, 109. b) S. Hellman, E. Vokes, *Pour la Science*, 1996, 229, 86. c) Deslandes, Thèse de doctorat, Chime-Biologie-Santé, université toulouse III, Science de la matière, UPS, 2010.
68. a) M. Neat, *Pharmacologie médicale*, De Boeck, 2003. b) M. Moulin, A. Coquerel, *Pharmacologie*, Elsevier Masson, 2002. c) C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Médicinal chemistry of anticancer drugs*, Elsevier, 2008. d) J. F. Heron, *Chimiothérapie des cancers*, 2003, 7.

---

*Séquence 2 : Les Agents Alkylants  
bi-fonctionnels.*

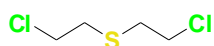
---

## 1. Généralités :

Les progrès remarquables de la chimiothérapie antitumorale stimulent les recherches d'amélioration des pharmacophores déjà connus et les investiguer vers de nouvelles entités bioactives. Ainsi, l'efficacité des agents alkylants sur les tumeurs a entraîné le développement de trois classes de composés agissant sur le matériel nucléaire :

- ❖ Les composés nitrosés, précurseurs de diazoalcanes.
- ❖ Les esters de l'acide méthane sulfonique, tels que les diesters de butanediol.
- ❖ Les composés contenant le motif chloroéthyl hétéroatome (O, N, S) et les moutardes à l'azote.

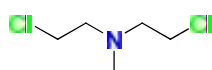
L'association au sein d'une même molécule de deux ou plusieurs sites générateurs d'entités électrophiles a donné naissance à de nouvelles séries, de potentialité antimittotique supérieure. En 1931, des tests ont été menés en injectant directement le sulfure de bis-2-chloroéthyle (**74**) dans des tumeurs humaines, mais la toxicité du produit et sa faible solubilité dans l'eau minimise leur index thérapeutique.<sup>69</sup>



**74**

Figure 24: Structure de sulfure de bis-chloroéthyle.

Gilman et al<sup>70</sup> ont synthétisé la méchloréthamine (**75**), ils ont remplacé l'atome du soufre par un azote méthylé. Les premiers tests ont montré un bon index thérapeutique (figure 25).



**75**

Figure 25: Structure de sulfure de bis-chloroéthyle ou de Méchloréthamine.

## 2. Mécanisme d'action dans l'organisme humain :

### 2.1. Mécanisme d'alkylation :

Le point le plus important qui ressort des études de relation structure-activité au sein de cette classe d'agents alkylants est la présence de deux fonctions alkylantes sur la même molécule. Dans la majorité des cas, le mécanisme de l'alkylation est clair, il se fait comme suit,<sup>71</sup>

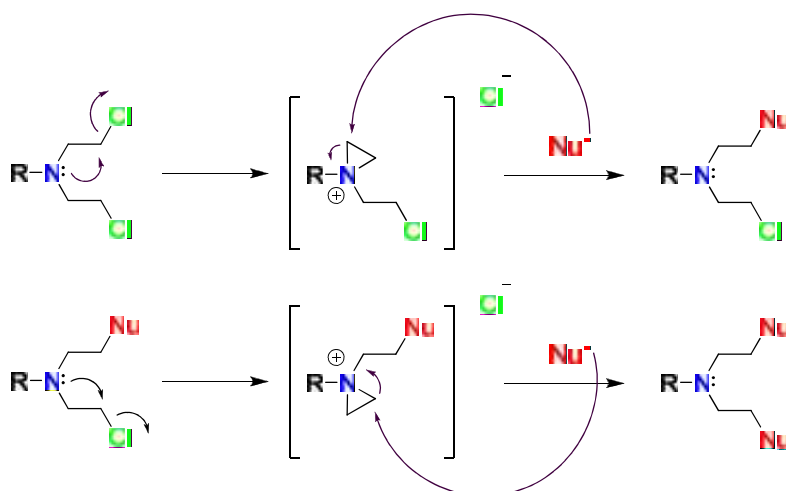


Schéma47: Mécanisme d'alkylation des agents alkylants dérivé de N-bis-(2-chloroéthyleamine).

La conversion de la moutarde à l'azote en ion aziridinium est rapide. La vitesse n'est donc limitée que par la vitesse d'alkylation du centre nucléophile (**Nu<sup>-</sup>**). Dans tous ces cas, la réaction d'alkylation est biomoléculaire et dépend de la concentration de chacun des réactifs.

Par contre, les moutardes à l'azote aromatique, où l'azote est moins basique, semblent réagir selon un mécanisme légèrement différent où la vitesse d'alkylation est indépendante de la concentration en centre nucléophile et le mécanisme peut être assimilé à la substitution nucléophile du type S<sub>N</sub>1. Cette différence dans la réactivité chimique est importante du point de vue biologique car elle conditionne évidemment la réactivité du produit avec sa vraie cible. C'est-à-dire un produit trop réactif risque d'alkyler un centre nucléophile quelconque près du lieu de l'injection avant d'atteindre sa véritable cible. <sup>71</sup>

## 2.2. Cible(s) des agents alkylant bi-fonctionnels :

Les agents alkylants bifonctionnels peuvent réagir avec une très grande variété de centres nucléophiles se trouvant soit sur les acides aminés, les protéines, les lipides, les enzymes, et les acides nucléiques, principalement sur l'ADN qui est la véritable cible des agents alkylants. En effet, les agents alkylants peuvent réagir aussi avec d'autres molécules dans la cellule que les acides nucléiques. Généralement, les centres nucléophiles réagissent avec les agents alkylants, ils se trouvent essentiellement sur les trois bases, guanine, adénine et cytosine. Les groupes phosphates pourraient aussi réagir dans certaines conditions pour donner des phosphotri-esters instables qui conduiraient à la coupure de la chaîne phosphodiester de l'ADN.

Sur les bases, l'azote en position 7 de la guanine est la position préférentielle d'alkylation. Cette position peut représenter 90% de l'alkylation totale. Généralement les agents alkylants

bifonctionnels peuvent réagir soit avec 2 guanines sur le même brin (pontage intrabrin), soit avec deux brins opposés (pontage interbrins).<sup>71</sup>

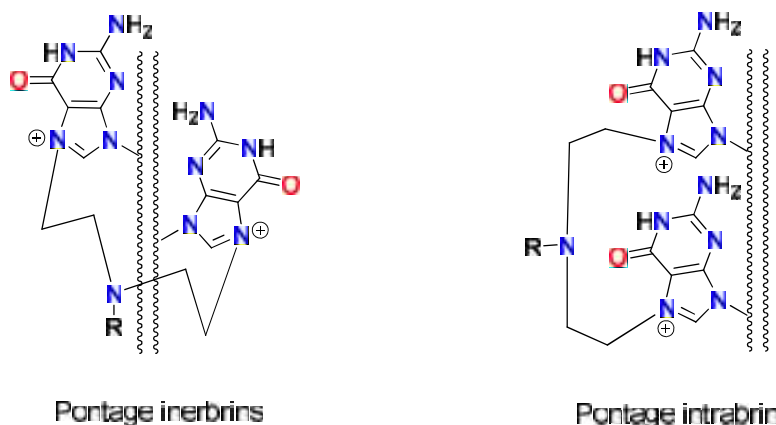


Figure 26: Type d'alkylation des agents alkylants dérivé de *N*-bis-(2-chloroéthyle)amine.

Généralement l'ADN après alkylation peut subir des transformations chimiques ou enzymatiques. La liaison glycosidique C-N entre le sucre et la base alkylée est beaucoup plus labile et peut cliver ou s'hydrolyser spontanément pour conduire à un site dit « apurinique » ou « apyrimidique ». <sup>72</sup>

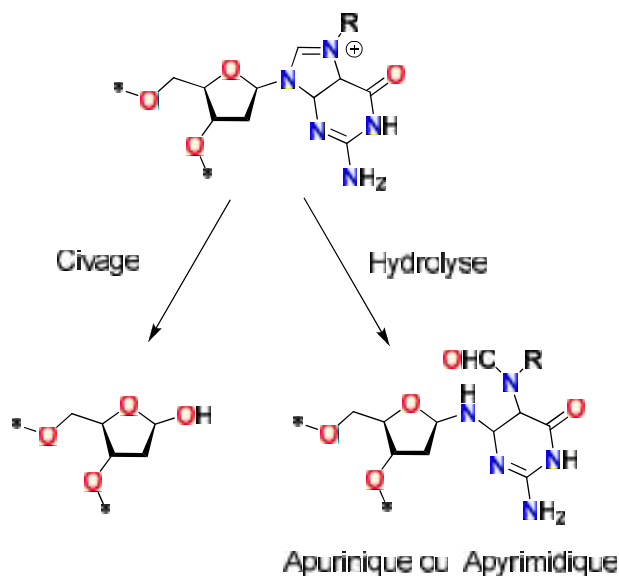


Schéma 48 : Mécanisme de clivage des agents alkylants dérivé de *N*-bis-(2-chloroéthyle)amine.

### 3. Les dérivés de la moutarde à l'azote :

Depuis 1946, la chimiothérapie antitumorale s'est largement intéressée aux agents alkylants bifonctionnels, et plus particulièrement aux composés du type moutarde à l'azote, ceci a conduit à de nombreuses recherches dans ce domaine et à la synthèse d'un très grand nombre de dérivés analogues. Le groupement fonctionnel, *N*-bis(2-chloroéthyl)amine, qui

sera à la base de toutes les structures des principaux composés (**76-81**) actuellement utilisés en clinique (I à IX), tous ces composés agissent par le même mécanisme d'action.<sup>73</sup>

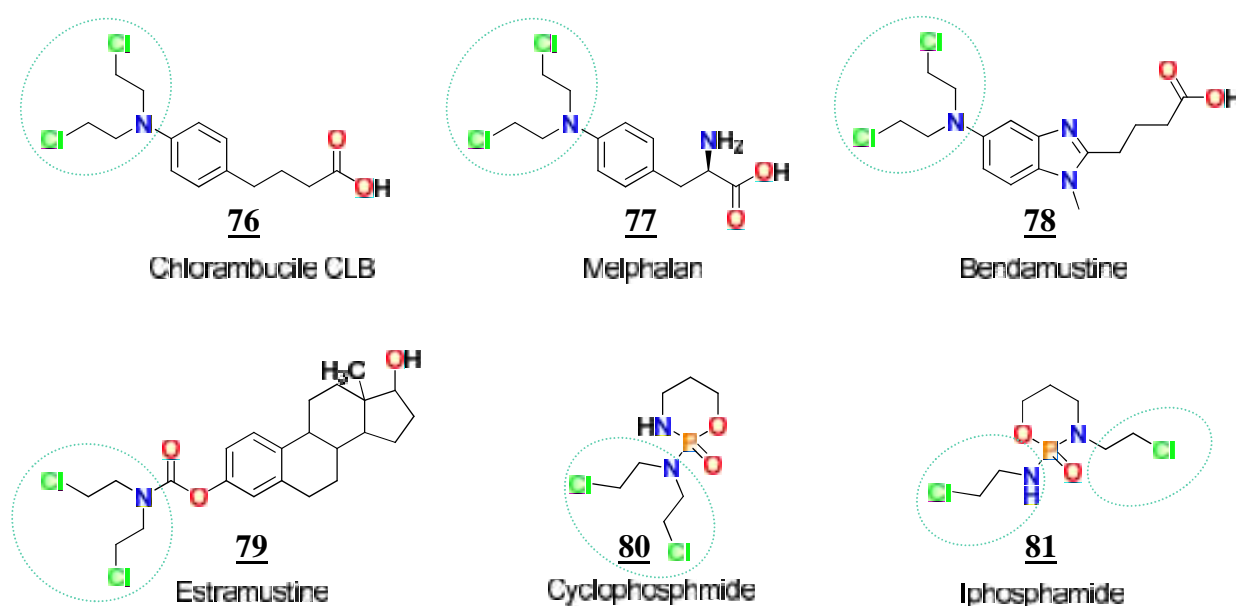


Figure 27: principaux composés actuellement utilisés en clinique (I à IX).

#### 4. Méthodes d'optimisation de l'index thérapeutique des agents alkylants dérivés de la moutarde à l'azote :

L'amélioration de l'index thérapeutique des agents alkylants bifonctionnels s'effectue selon deux voies, l'une consiste à la modification structurale des chimiothèques dérivées des moutardes à l'azote déjà commercialisées et l'autre contribue à la synthèse de nouvelles structures inédites.

##### 4.1. Vectorisation des moutardes à l'azote :

La plupart des travaux menés ces dernières décennies porte sur la vectorisation des moutardes à l'azote déjà bien connus (Chlorambucil, Melphalan, Bendamustine, etc.) à d'autres molécules organiques pour optimiser leur effet thérapeutique.

Dans cette optique, le Chlorambucil et ses analogues ont été vectorisés de différentes façons (**82-86**). Ces transformations ont pour but de cibler certaines tumeurs et d'augmenter le potentiel lipophile des agents anticancéreux.<sup>74</sup>

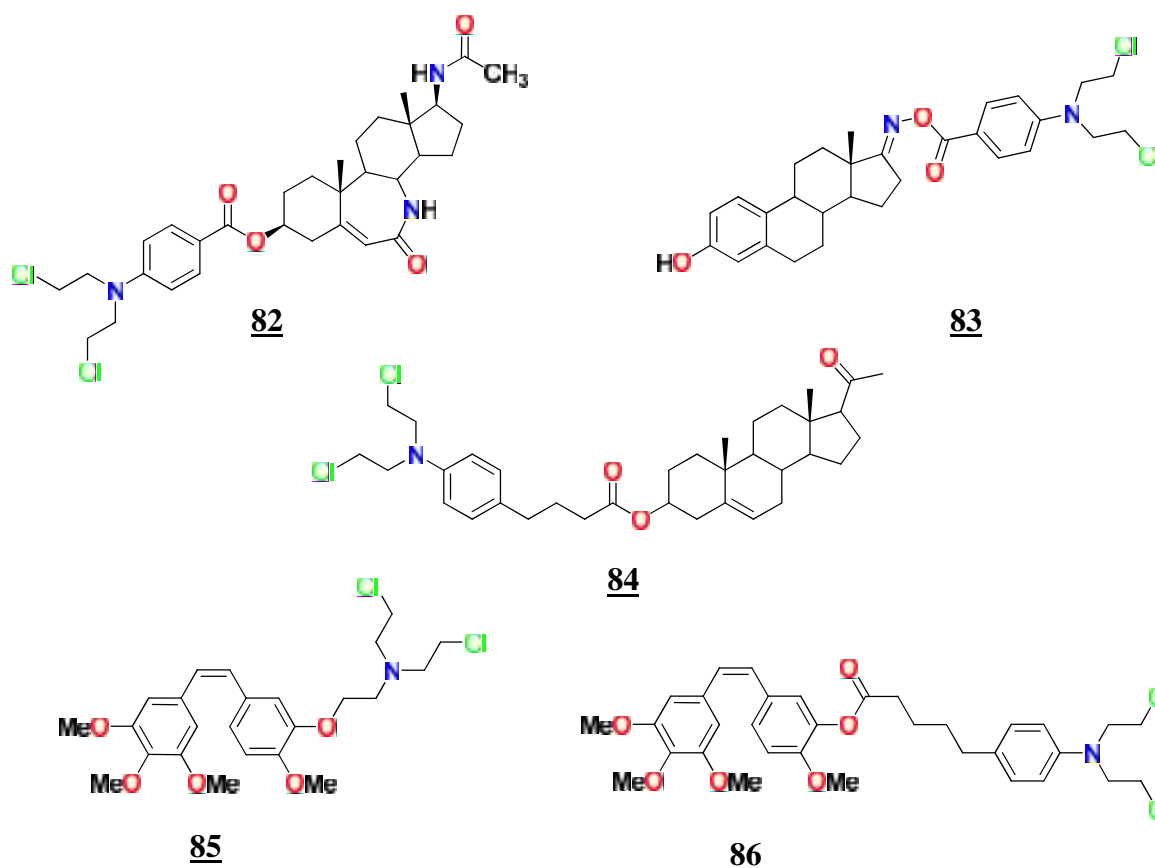


Figure 28: Principaux analoges vectorisé par le Chlorambucil et ces analogues.

D'autres travaux ont été rapportés, ils décrivent la vectorisation du Chlorambucil et ses analogues avec des précurseurs ayant une forte affinité avec L'ADN. Ces précurseurs appelés « transporteurs » permettraient aux dérivés de la moutarde à l'azote d'être « adressés » directement à L'ADN, sans se lier avec d'autres éléments du sang ou de la cellule, on peut citer quelques exemples de « transporteurs » tel que les Acridines et 9-Anilinoacridines, la Netropsine, les Amidines, les Quinolines et les Quinazolines. Ces composés sont très souvent des agents intercalants de l'ADN ou des inhibiteurs de topoisomérase en tant qu'agents thérapeutiques isolés, leur affinité pour l'ADN est donc exploitée pour la conjugaison avec les moutardes à l'azote.<sup>75</sup>

#### 4.2. Synthèses de nouvelles structures :

Récemment, quelques travaux ont porté sur l'élaboration de composés aux structures innovantes, intégrant la partie de *N*-bis-(2-chloroethyl)amine à des composés à activités biologiques reconnues. En 2004, Guo *et al.*,<sup>76</sup> ont décrit la synthèse de la moutarde à l'azote porphyrrique (**88**). Ces recherches ont conduit à la synthèse d'un large panel de composés où les tests de cytotoxicité sont excellents vis-à-vis de cellules bel-7404 (cancer du foie).

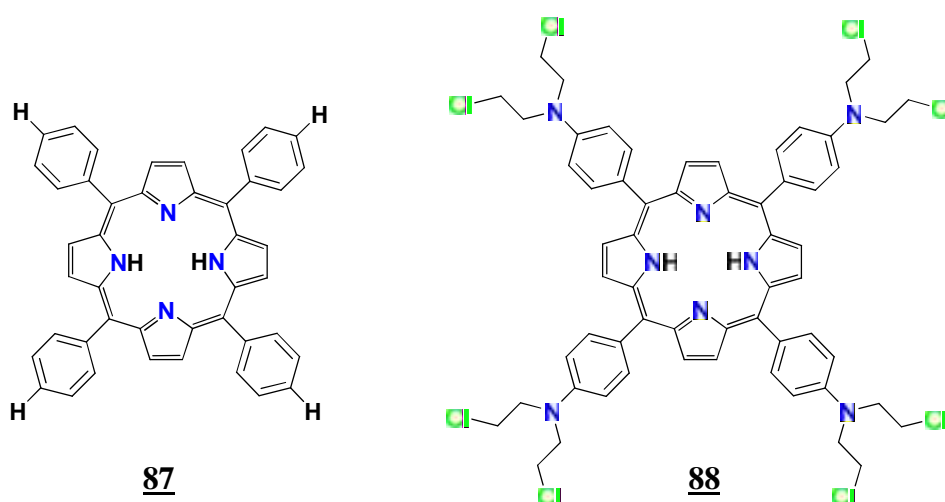


Figure 29 : Vectorisation avec porphyrique

Toujours dans la même optique, *Marc Lucas et al*<sup>77</sup> ont élaboré des analogues de L-carnitine en substituant un groupe d'amines par une partie de N-bis(2-chloroéthyle)amine (**90**). Ces dérivés ont montré une cytotoxicité contre des cellules des lignées A375 (mélanome) et le MCF7 (cancer du sein).

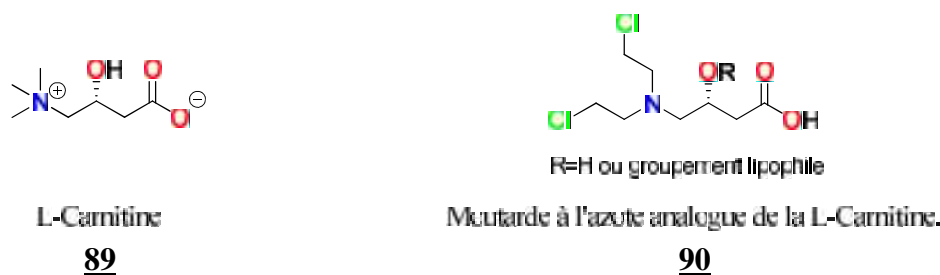


Figure 30 : Vectorisation avec le L-Carnitine linéaire

Ces travaux ont été étendus à la synthèse d'analogue cyclique de L-carnitine (**92**). Les résultats obtenus vis-à-vis des cellules A375 et H460 sont décevants, puisque étant moins actives que le Chlorumbucil.<sup>78</sup>

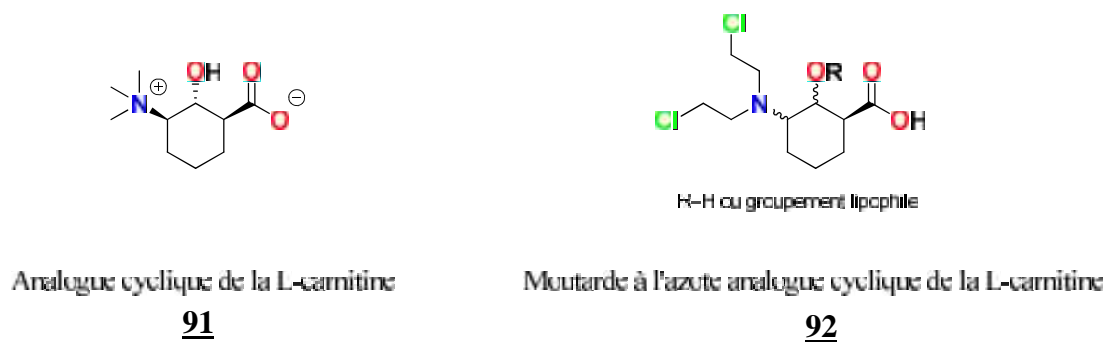


Figure 31 : Vectorisation avec le L-Carnitine cyclique.

Sur le même sujet, d'autres travaux ont été rapportés, ils expliquent l'intérêt de combiner la moutarde à l'azote sur des bases nucléiques et leurs analogues (**94-95**). Lors des tests sur la viabilité cellulaire, ces dérivés ont montré des activités anticancéreuses intéressantes.<sup>79</sup>

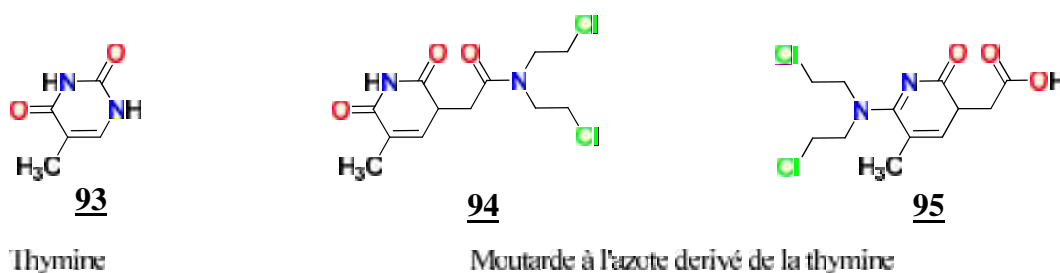


Figure 32 : Vectorisation avec des bases nucléiques.

## 5. Conclusion :

La vectorisation est une approche intéressante pour l'augmentation de l'efficacité et la sélectivité des agents alkylants bifonctionnels, tout en réduisant leurs effets secondaires indésirables. La notion de vectorisation implique l'utilisation d'un vecteur dont le rôle est de transporter la molécule vers la cible, tout en la protégeant et en masquant ou en améliorant ses propriétés physico-chimiques afin qu'elle puisse passer outre les barrières physiologiques.

Dans le cadre de la synthèse de nouvelles molécules potentiellement actives, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une nouvelle classe d'agents alkylants bifonctionnels (**96**) dérivé de la moutarde à l'azote en utilisant une variété d'acides aminés naturels en tant que vecteur biologique.

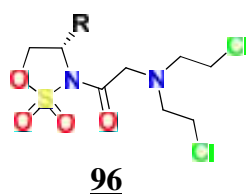


Figure 33 : Analogues de la moutarde à l'azote dérivés de 1,2,3-oxazathiazolidin-2,2-dioxydes.

69. F. E. Adair and H. J. Baag, *J. Ann. Surgery.*, **1931**, 93, 190.
70. a) L. S. Goodman, M. M. Wintrobe, W. Dameshek, M. J. Goodman, A. Gilman and M. McLennan, *J. Am. Med. Assoc.*, **1946**, 132, 126. b) A. Gilman and F. S. Philips, *Science*, **1946**, 103, 409.
71. R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier Academic Press **2004**, pp. 354. b) J. B. Le Pecq, *Chimiothérapie anticancéreuse: Mécanisme d'action des substances antitumorales*, Hermann, éditeurs des sciences et des arts, **1978**.
72. J.O. Ojwang, D. A. Grueneberg and E. L. Loechler, *Cancer Res.*, **1989**, 49, 6529.
73. a) J. L. Everett, J. J. Roberts and W.C. Ross, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2386. b) A. McLean, D. Newell, G. Baker and T. Connors, *Biochem. Pharmacol.*, **1980**, 29, 2039. c) F. Bergel and J. A. Stock, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2409. d) D. T. Vistica, *Pharmacol. Ther.*, **1983**, 22, 379. e) R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier Academic Press **2004**, pp. 530. f) W. Ozegowski and D. Krebs, *J. Prakt. Chem.*, **1963**, 20, 178. g) B. D. Cheson and M. J. Rummel, *J Clin. Oncol.*, **2009**, 27, 1492. h) A. Forera-Torres and M. N. Saleh, *Clinical Lymphoma & Myeloma*, **2007**, 8, 13.
74. a) J. C. Marquis, S. M. Hillier, A. N. Dinaut, D. Rodrigues, K. Mitra, J. M. Essigmann and R. G. Croy, *Chem. Biol.*, **2005**, 12, 779. b) A. I. Koutsourea, M. A. Fousteris, E. S. Arsenou, A. Papageorgiou, G. N. Pairas and S. S. Nikolaropoulos, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 5207. c) L. A. Shervington, N. Smith, E. Norman, T. Ward, R. Phillips and A. Shervington, *Eur. J Med. Chem.*, **2009**, 44, 2944. c) B. coggiola and F. pagliai. *J. Bioorg. Med. Chem lett.*, **2005**, 15, 3551. d) Y.li. *J. Chin. Chem. Lett.*, **2009**, 20, 680.
75. a) N. Kapuriya, K. Kapuriya, H. Dong, X. Zhang, T.-C. Chou, Y.-T. Chen, T.-C. Lee, W.-C. Lee, T.-H. Tsai, Y. Naliapara and T.-L. Su, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 1264. b) Y. Wang, S. C. Wright and J. W. Larrick, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 459. c) P. G. Baraldi, R. Romagnoli, N. Bianchi and R. Gambari, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 2381. d) K. Bielawski, A. Bielawska and B. Poplawska, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2009**, 342, 484. e) R. Kakadiya, H. Dong, A. Kumar, D. Narsinh, X. Zhang, T.-C. Chou, T.-C. Lee, A. Shah and T.-L. Su, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 2285. g) B. Marvania, P.-C. Lee, R. Chaniyara, H. Dong, S. Suman, R. Kakadiya, T. C. Chou, T. C. Lee, A. Shah and T. L. Su, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1987.
76. C.C. Guo, R.B. Tong, K. L. Li, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2469.
77. L. Faissat, K. Martin, C. Chavis, J.-L. Montero and M. Lucas, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 325.
78. S. Leiris, M. Lucas, A. Dupuy d'Angeac and A. Morere, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 4140.
79. L. Colombeau, A. Hadj-Bouazza, V. Chaleix, R. Zerrouki, M. Kraemer and O. Sainte Catherine, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2008**, 27, 110.

---

## *Séquence 3 : Les phosphonates*

---

## 1. Généralités :

Dans le domaine de la recherche de nouvelles biomolécules, plusieurs investigations portent sur les modifications structurales que l'on peut apporter à des molécules modèles telles que les médicaments synthétiques et les biomolécules naturelles. Beaucoup de recherches ont été consacrées à la synthèse et au développement de nouvelles molécules capables de s'hybrider sélectivement ou bien d'interférer avec les processus biologiques, ces synthèses s'articulent essentiellement autour de la chimie des hétéroatomes, notamment celle du phosphore.<sup>80</sup>

L'importance biologique des phosphates 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 composés phosphorylés sont toujours suscité l'intérêt des chimistes et des pharmacologues vus leurs activités et leurs utilisations contre les pathologies virales et tumorales.<sup>81</sup>

Les phosphonates sont des analogues de phosphates, ils possèdent des propriétés chimiques et biologiques intéressantes, ce qui leurs confèrent des applications biologiques et médicales. L'importance de ces composés est que la liaison P-O est remplacée par une liaison P-C plus stable, ce qui empêche leur hydrolyse par les phosphatases.<sup>82</sup>



Figure 34 : Structure de phosphate et phosphonate.

## 2. Mécanisme d'action des phosphonates :

Les analogues de phosphonates n'agissent pas en tant que tels mais sous leur forme di et/ou triphosphates nécessitant donc une métabolisation intracellulaire (phosphorylation) sous l'action de diverses kinases et après avoir passé la membrane cellulaire par diffusion passive ou via un transport actif. L'entité triphosphate peut alors être intégrée à l'ADN et perturber la polymérisation ou interférer avec sa biosynthèse pour limiter la progression des tumeurs ou d'inhiber la répllication virale en bloquant une des étapes clé du cycle cellulaire.<sup>83</sup>

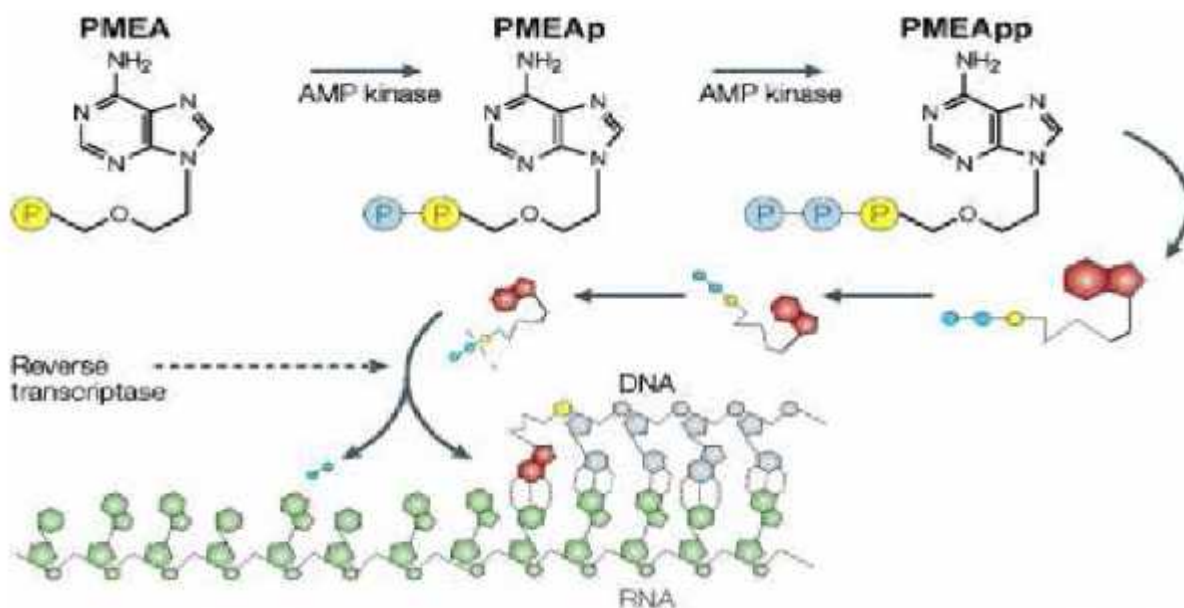


Schéma 49 : Mécanisme d'action des phosphonates

### 3. Activité pharmacologique d'analogues de phosphonates :

La relation structure activité peut orienter le choix des entités qui peuvent améliorer l'index thérapeutique. Le motif phosphonate, joue un rôle important au niveau des interférences biologiques. Il est à noter que des propriétés antibactérienne, antivirale, neuro-actif et inhibiteur de la croissance cellulaire ont été observées et décrites sur plusieurs composés du type phosphonate.<sup>84</sup>

Le Fosfomycine (**97**) et ses analogues (**98**) et (**99**), sont des médicaments actuellement commercialisés reconnus par leurs effets sur l'apoptose et/ou l'inhibition de la croissance bactérienne ainsi leurs activités antivirales.<sup>85</sup>

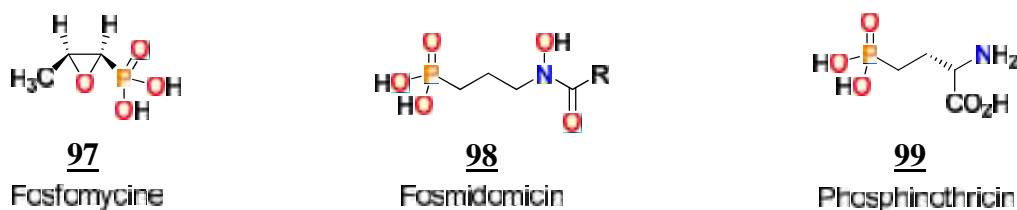


Figure 35 : Structures de fosfomycine et ses analogues

On distingue aussi les ANPs (**100-102**) (acyclonucléosides phosphonates) qui possèdent un large spectre d'activités sur les virus à ADN et ARN tels que le VHB, VIH, le HSV, le CMV. A l'heure actuelle, ils existent trois ANPs qui ont été approuvés par le FDA pour le traitement de différentes infections virales.<sup>86</sup>

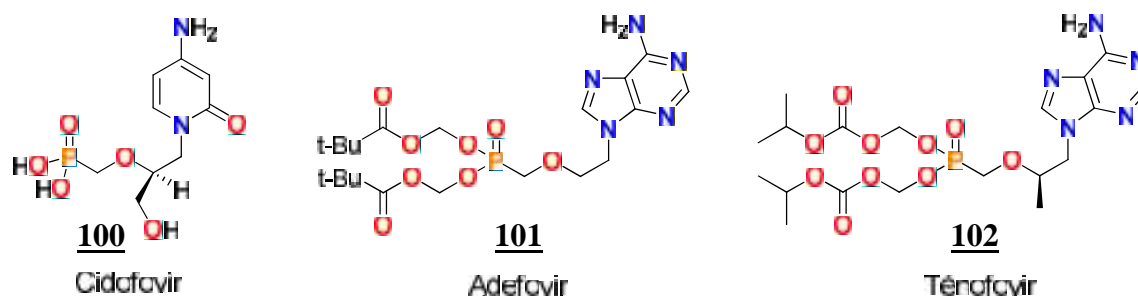


Figure 36 : Structures d'analogues d'ANPs

Dans le cadre de développement des traitements antitumoraux, plusieurs composés phosphorylés ont été décrits dans la littérature, le *N*-phosphonoacétyle-*L*-aspartate (PALA) (**103**), est l'un des premiers composés qui a donné de sérieux espoirs quant à son utilisation en chimiothérapie anticancéreuse.<sup>87</sup>

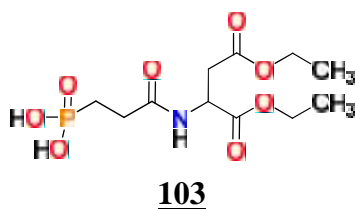


Figure 37: Structure du *N*-phosphonoacétyle-*L*-aspartate (PALA)

Les nitroso-urées présentent une faible activité anticancéreuse, par rapport aux autres classes d'agents alkylants. L'une des solutions majeures pour améliorer leur intégration et leur activité est d'introduire le motif phosphonate, c'est le cas de la Fotémustine (**105**).<sup>88</sup>

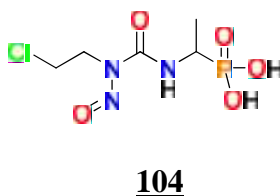


Figure 38: Structure de Fotémustine

Depuis deux décennies, on a eu recours à une famille de médicaments appelés bis-(phosphonates) (**105**) pour améliorer la densité minérale osseuse et réduire le risque de fractures. Ces composés sont également utilisés pour le traitement du cancer de la prostate.<sup>89</sup>

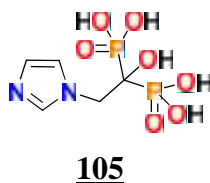


Figure 39 : Structure de bis-phosphonates (Zoledronate).

Cihlar *et al.*,<sup>90</sup> ont développé une nouvelle structure d'aminophosphonate actif pour l'inhibition de protéase du VIH, (**106**) trois ans après, un autre inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase (**107**) a été rapporté par Sheng *et al.*<sup>91</sup>

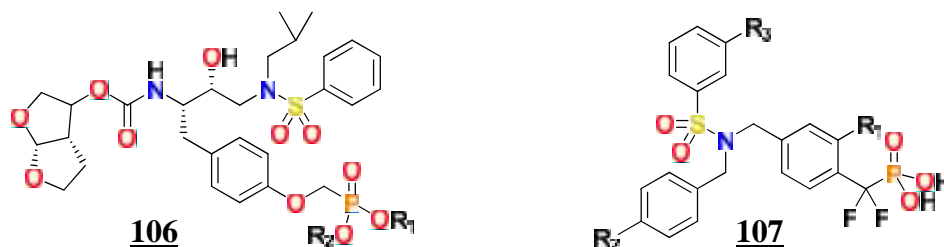


Figure 40 : Structures des phosphonates utilisés comme des antiviraux

#### 4. Méthodes d'accès aux molécules actives contenant le motif phosphonate :

Plusieurs voies de synthèse ont été décrites dans littérature permettant ainsi l'accès aisé à des composés phosphorylés.

##### 4.1. Réaction de Kabachnik–Fields :

L'une des nouvelles voies de synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates est la réaction de Kabachnik-Fields. Elle consiste à combiner trois substrats « dérivé carbonyle, une amine et un dialkylphosphite » pour former un produit contenant une majorité d'atomes de départ en particulier le motif phosphonate.<sup>92</sup>

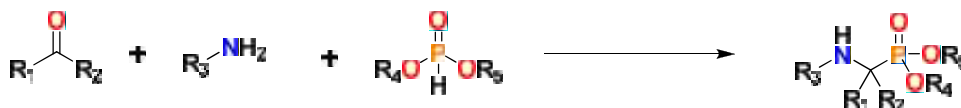


Schéma 50 : Réaction de Kabachnik–Fields

Beaucoup de travaux ont été réalisés afin de synthétiser des agents antitumoraux en impliquant la réaction Kabachnik–Fields. Un récent travail a été développé par Kraicheva, *et al.*,<sup>93</sup> ils ont synthétisé un nouveau aminophosphonate anticancéreuse (**109**) dérivé d'anthracène

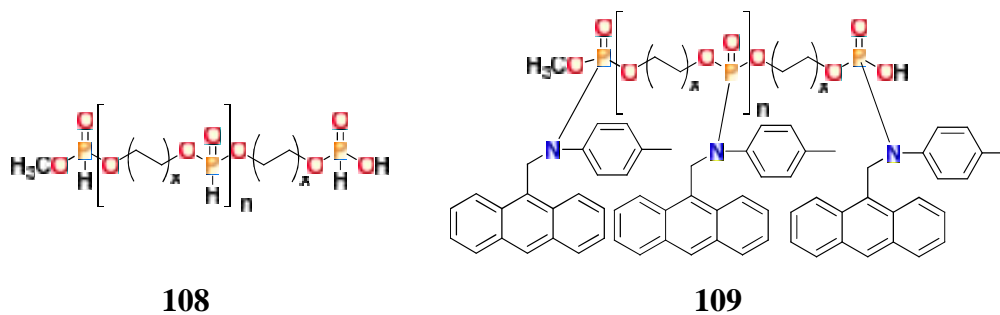


Figure 41 : Structure des aminophosphonates dérivés d'anthracène

Une autre molécule antitumorale (**110**) a été élaborée récemment par Ghi-Yang Yao et al.<sup>94</sup>

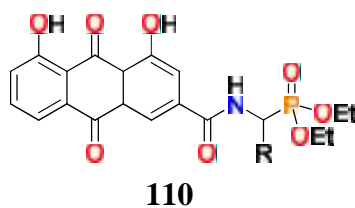


Figure 42 : Structure des aminophosphonate dérivé d'anthracène

#### 4.2. Réaction de Michaelis-Arbuzov :

La réaction d'Arbuzov est l'une des principales voie utilisée pour la formation de la liaison carbone-phosphore, mettant en jeu une trialkyle phosphite, et un halogénure d'alkyle. Cette réaction a été mise au point par Michaelis en 1898, et explorée en détail par Arbuzov.<sup>95</sup>

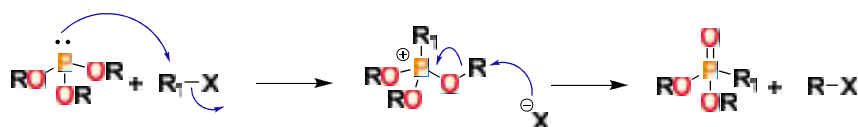


Schéma 51 : Réaction de Michaelis-Arbuzov

Plusieurs travaux ont été développés au sein de notre laboratoire, ils qui décrivent la synthèse de nouvelles structures d'aminophosphonates, de phosphonoalkylcyclosulfamides et des bis-(phosphonoalkyl) sulfamides, via la réaction d'Arbuzov.

Guezane et al,<sup>96</sup> ont rapporté la synthèse de nouvelles molécules dérivés d'amidophosphonates (**112**) à partir d'une série d'acides aminés chloroacétylés. Les composés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements.

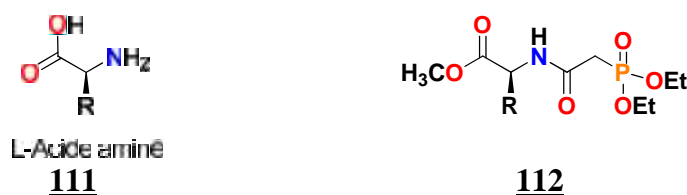


Figure 43 : Structure d'amidophosphonates dérivés d'acides aminés

Hessainia et al,<sup>97</sup> ont décrit la synthèse de deux nouveaux analogues de phosphonoalkyl (**114**) à partir des cyclosulfamides à cinq et six chaînons.

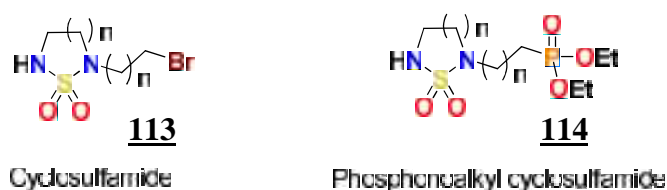


Figure 44 : Structure des phosphonoalkyl closulfamides

Dans le même axe, une stratégie simple et performante a été développée par le même groupe,<sup>97</sup> ainsi de nouveaux bis-phosphonoalkyl sulfamides (**116**) ont été synthétisés et développés.



Figure 45 : Structure des bis-phosphonoalkyl sulfamide

Dans le même cadre, Ouarna *et al.*,<sup>98</sup> ont décrit des phosphonates (**118**) dérivés d'oxazolidinones à partir d'une série d'acides aminés, ces composés ont prouvé une cytotoxicité intéressante sur un modèle biologique (*paramécies sp*).

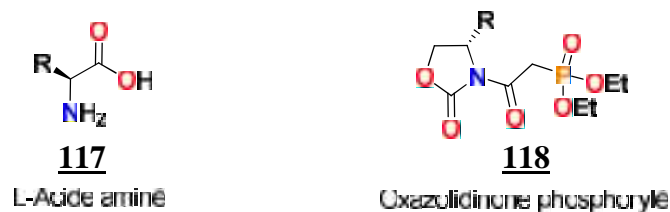
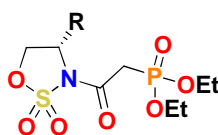


Figure 46 : Structure des phosphonates dérivés d'oxazolidinone

## 5. Conclusion:

Dans ce chapitre, nous avons passé en revue sur le plan bibliographique quelques composés contenant le motif phosphoryle. Il paraît évident que la présence du groupement (P=O) dans différentes structures génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de recherche de nouveaux composés biologiquement actifs, il nous a semblé intéressant de synthétiser une nouvelle série de composés phosphorylés dérivés des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes (**119**).



**119**

Figure 47 : N-Acyl-phosphoryl-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde

80. R. M. Richardson, *New synthesis and reactions of phosphonates*, University of Iowa, 2012.
81. a) D. E. C. Corbridge, *Phosphorus: an outline of its chemistry, biochemistry and Technology*, Elsevier: New York, 4th Ed., 1990. b) A. D. F. Toy, *Phosphorus chemistry in everyday living*, Am.Chem.Soc, D. C. Washington, 1976.
82. a) R. Engel, *Chem. Rev.*, 1977, 77, 349-367. b) G. M. Blackburn, *Chem. Ind.*, 1981, 134. c) D. F. Wiemer, *Tetrahedron*, 1997, 53, 16609.
83. E. De Clercq, *Nat. Rev. Micro.*, 2004, 2, 704.
84. a) C. Rapp, G. Jung, M. Kulger and W. Loeffler, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 655. b) L. Maier, *Phosphorus Sulfur*, 1990, 53, 43. c) D. Petra and D.E. Martin, *J. Med. Chem.*, 2009, 2408.
85. a) T. Kuzuyama, T. Shimizu, S. Takahashi, H. Steo, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7913. b) J. Zeidler, J. Schwender, C. Müller, J. Wiesner, C. Weidemeyer, E. Beck, H. Jomaa and H. K. Lichtenthaler, *Naturforsch.*, 1998, 53, 980. c) M. Fellermeier, K. Kis, S. Sagner, U. Maier, A. Bacher and M. Zenk, *Tetrahedron let.*, 1999, 40, 2743. d) A. Reichenberg, J. Weisner, C. Weidemeyer, E. Dreiseidler, S. Sanderband, B. Altincicek, E. Beck, M. Schlizer and H. Jomaa, *Bioorh. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 833. e) S. Steinbacher, J. Kaiser, W. Eisenreich, R. Huber, A. Bacher and F. Rohdich, *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 18401.
86. a) E. De Clercq, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, 16, 569. b) E. De Clercq, A. Holy and I. Rosenberg, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, 33, 185.
87. L. Naesens, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, J. Neyts and E. De Clercq, *Antivir. Chem. Chemother.*, 1997, 8, 1.
88. L. Colombeau, K. Teste, A. Hadji-bouazza, V. Chaleix, R. Zerrouki, M. Kraemer and O. Saint-Catherine, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acid*, 2008, 27, 110.
89. M. Egorov, S. Aoun, M. Padrines, F. Redini, D. Heymann, J. Lebreton and M. Mathé-Allainmat, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 7148.
90. a) T. Cihlar, G. X. He, X. Lieu, J. M. Chen, M. Hatada, S. Swaminathan, M. J. McDermott, Z. Y. Yang, A. S. Mulato, X. Chen, S. A. leavitt, K. M. Stray and W. A. Lee, *J. Mol. Biol.*, 2006, 363, 635. b) X. C. Sheng, H. Pyum, K. Chaudhary, J. Wang, E. Doerffler, M. Fleury, D. McMurtie, X. Chem, W. E. Delaney and C. U. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 3453.
91. C. P. Holmes, X. Li, P. Yijun, C. Xu, A. Bhandari, C. M. Moody, J. A. Miguel, S. W. Ferla, M. N. DeFrancisco, B. T. Frederick, S. Zhou, N. Macher, L. Jang, J. D. Ivrine and J. R. Grove, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 4336.
92. E. K. Fields, *Chem. Soc.*, 1952, 74, 1528.
93. I. Kraicheva, E. Vodenicharova, S. Shenkov, E. Tashev, T. Tosheva, I. Tsacheva and A. Kril, *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, 22, 874.
94. N. Kapuriya, K. Kapuriya, H. Dong, X. Zhang, T.-C. Chou, Y.-T. Chen, T.-C. Lee, W.-C. Lee, T.-H. Tsai, Y. Naliapara and T.-L. Su, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 1264.
95. a) A. Michaelis and R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1898, 31, 1048. b) A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 1906, 38, 687.
96. S. Lakoud Guezane, M. Berredjem and N. A. Aouf, *Phosphorus, Sulfur, Silicon relat. Elem.*, 2012, 187, 762.

97. S. Hessainia, M. Berredjem, S. Ouarna, Z. Cherait and N. A. Aouf, *Phosphorus, Sulfur, Silicon relat. Elem.*, **2013**, 188, 719.
98. S. Ouarna, H. Berrebbah, H. Ktir, A. Amira, M. Berredjem and N.E. Aouf, *RASĀYAN J. Chem.*, **2012**, 5, 450.

---

## *Séquence 4 : La chimie des hétérocycles*

---

## 1. Généralités :

La synthèse et l'élaboration de molécules inédites à activité thérapeutique potentielle est un axe majeur de recherche en synthèse organique. Les hétérocycles constituent une classe importante de composés que l'on trouve dans la structure de nombreuses familles de produits naturels, synthétiques et dans la structure d'une grande partie de médicaments.

Plusieurs familles d'hétérocycles (oxazolidinones **120**, oxazaphoslidinones **121**, cyclosulfamides **122** et cyclosulfamidates **123**) ont retenu une attention particulière du fait de leurs rôles remarquables en synthèse de molécules spécifiques aux propriétés biologiques potentielles, ils peuvent également être intéressants sur le plan chimique comme synthons.<sup>99</sup>

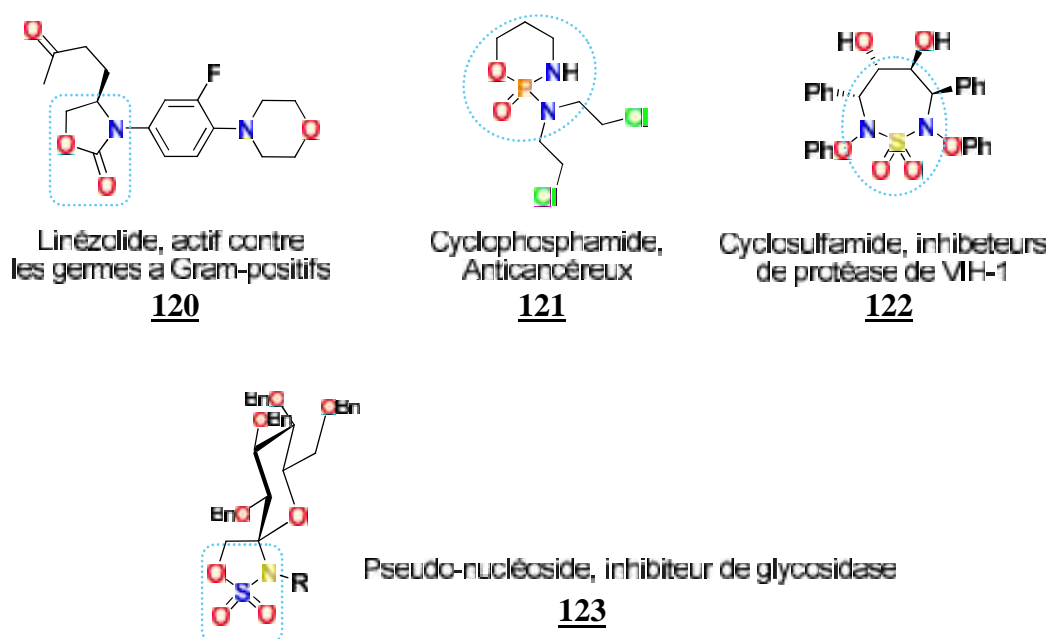


Figure 48 : Différents précurseurs hétérocycliques biologiquement actifs

Les hétérocycles contenant le motif sulfone forment un groupe de composés de très haute importance en pharmacologie. Les études de relation structure-activité de composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie du soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle.

Une étude récente montre que l'administration systématique du dérivé de *N*-1,2,3-oxathiazolidine-4-one-2,2-dioxydes (**126**) présente une réponse anticonvulsive plus performante *in vivo* sur des souris qu'à celle des anticonvulsants classiques (TMD, PHE). Cette performance est due à la présence du groupement fonctionnel sulfone (SO<sub>2</sub>).<sup>100</sup>

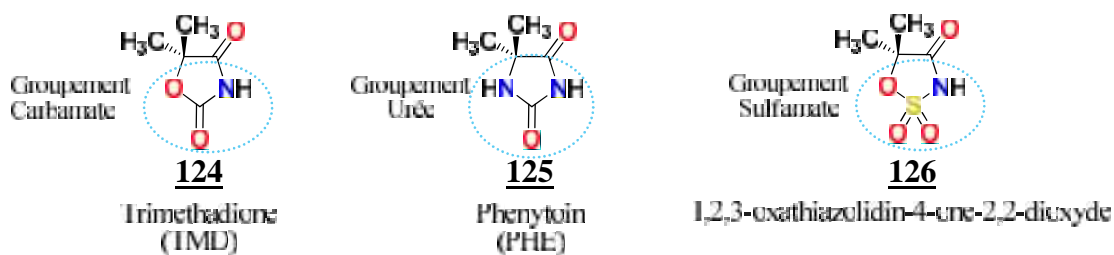


Figure 49 : Structure des médicaments anticonvulsants à 5 chaînons

Les 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes sont des hétérocycles constitués de deux atomes, oxygène et azote séparés par des méthylènes fonctionnalisés liées de l'autre côté au groupement fonctionnel ( $\text{SO}_2$ ), ils sont appelés des sulfamidates cycliques ou cyclo sulfamidates.

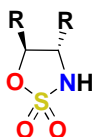


Figure 50 : Structure de 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde

Dans le présent travail, notre choix s'est porté sur le développement de la synthèse et de la réactivité des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes (Les sulfamidates).

## 2. Intérêt chimique et biologique des sulfamidates :

Sur le plan chimique, ces hétérocycles ont suscité beaucoup d'intérêts en raison de leurs réactivités, ils sont d'excellents intermédiaires pour l'accès à des analogues nucléotidiques utilisable en chimiothérapie,<sup>101</sup> ainsi qu'à des peptides et des stéroïdes. L'analogie structurale évoquée par ces hétérocycles peut également être mise à profit dans la recherche de nouveaux modèles apparentés aux oxazolidinones d'Evans qui peuvent être utilisés en synthèse asymétrique en tant qu'auxiliaires chiraux.<sup>102</sup>

Sur le plan pharmacologique, les sulfamidates modifiés sont des analogues sulfonés d'oxazolidinones et des cyclosulfamides, plusieurs composés présentant une analogie avec ces structures hétérocycliques ont été décrits dans la littérature comme diurétiques,<sup>103</sup> inhibiteurs potentiels de protéase du VIH-1,<sup>104</sup> antioxydants,<sup>105</sup> anti-thyroïdes,<sup>106</sup> inhibiteurs d'anhydrase carbonique<sup>107</sup> et anti-tumoraux.<sup>108</sup>

### 3. Méthodes d'accès aux cyclo sulfamidates :

Au cours de ces dernières années, plusieurs méthodes de synthèse de sulfamidates ont été décrites dans la littérature, nous allons évoquer quelques-unes.

#### 3.1. À partir de 1,2-diols et des époxydes :

Nicolaou *et al.*,<sup>109</sup> ont rapporté une méthode de préparation de sulfamidates (**129**) à partir des 1,2-diols correspondants en présence du réactif de Burgess. Un des inconvénients de cette méthode, est que les sulfamidates préparés ne possèdent plus de site nucléophile, l'azote est bloqué avec un groupement difficile à cliver.<sup>110</sup>

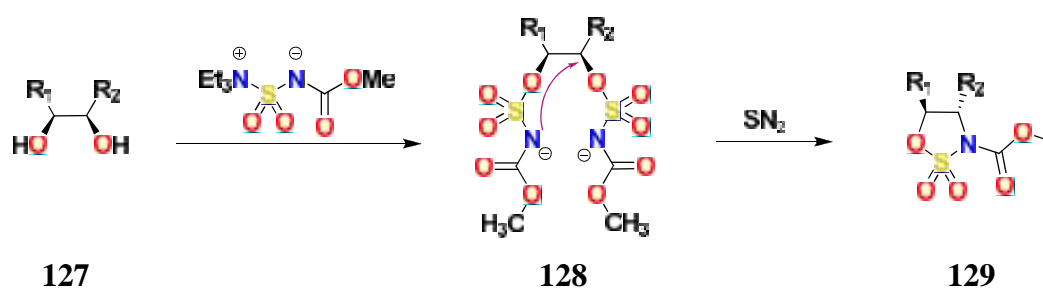


Schéma 52 : Synthèse de sulfamidates à partir des 1,2-diols

Hudlicky *et al.*,<sup>111</sup> ont aussi rapporté l'utilisation du réactif de Burgess pour la conversion directe d'époxydes simples en sulfamidates cycliques à 5 ou 6 chaînons (**131-132**) correspondants, prenant en considération que les rendements obtenus sont satisfaisants, bien que le centre nucléophile du cycle reste toujours bloqué.

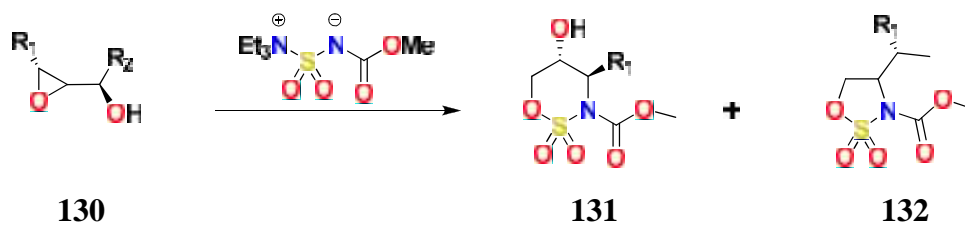


Schéma 53 : Synthèse de sulfamidates à partir des époxydes

#### 3.2. À partir des $\gamma$ -hydroxy-cétones :

Une autre méthode a été développée par Zhou *et al.*,<sup>112</sup> qui consiste à traiter une hydroxy-cétone substituée (**133**) avec du chlorure de sulfamoyle (**134**), suivie par une hydrogénation catalytique, l'inconvénient majeur de cette réaction est ses faibles rendements.

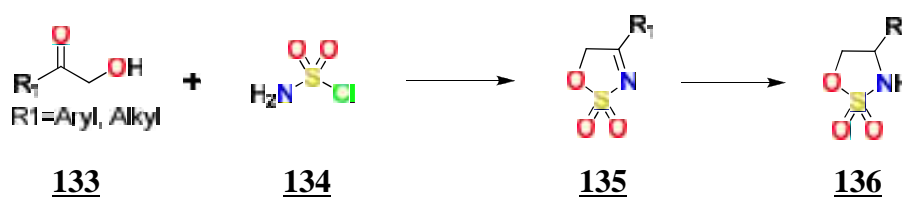


Schéma 54 : Synthèse de sulfamidates à partir des  $\gamma$ -hydroxy-cétones

### 3.3. À partir des 1,2 ou 1,3 amino alcools :

Les  $\beta$  amino alcools chiraux sont la matière première la plus évidente et pratique pour obtenir des hétérocycles.<sup>113</sup>

#### 3.3.1. Formation de cyclo sulfamidate à partir de l'intermédiaire cyclosulfamidite:

Une méthode très répandue dans la littérature permet l'accès aux sulfamidates (**139**) à partir des amino alcools. Elle consiste à utiliser le chlorure de thionyle comme agent de cyclisation suivie par une oxydation. Ces dernières années plusieurs travaux ont été décrits pour optimiser les conditions d'oxydation des sulfamidites, c'est pour cette raison que de nombreux agents oxydants tels que le m-CPBA<sup>114</sup> et le  $\text{KMnO}_4$ <sup>115</sup> ont été utilisés. L'utilisation du  $\text{NaIO}_4$  en présence de différents catalyseurs ( $\text{RuO}_2$ ,<sup>116</sup>  $\text{RuCl}_3$ ,<sup>117</sup> etc.) dans l'eau reste le système le plus efficace d'oxydation.

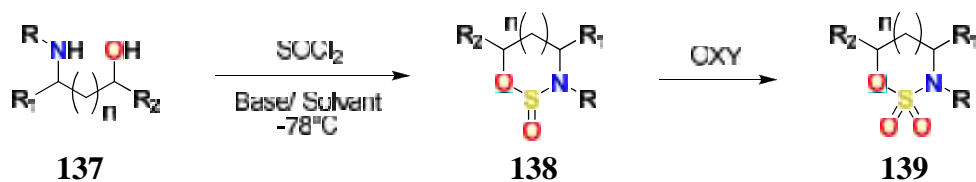


Schéma 55 : Synthèse de sulfamidates à partir de l'intermédiaire cyclosulfamidite

#### 3.3.2. Cyclisation direct avec le chlorure de sulfuryle $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ :

Une des méthodes les plus efficaces conduisant à la synthèse des sulfamidates consiste à utiliser directement le chlorure de sulfuryle sur des  $\beta$ -amino alcools à basse température en présence de TEA dans le DCM.

Andersen et al<sup>118</sup> ont synthétisé le 3-(p-toluènesulfonyl)-1,2,3-benzoxathiazole-2,2-dioxyde (**141**) à partir des *o*-amino-phénol tosylés (**140**) avec de bons rendements.

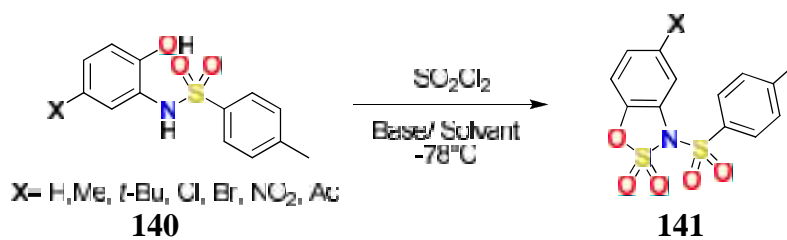


Schéma 56 : Synthèse de sulfamidates par cyclisation direct avec le chlorure de sulfuryle

Dans les mêmes conditions de l'exemple précédent, Alker et al<sup>119</sup> ont utilisé le prolinol (**142**) pour accéder au sulfamidate (**143**) correspondant avec un rendement de 63%.

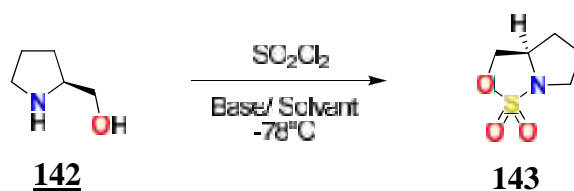


Schéma 57 : Synthèse d'un sulfamidate par cyclisation direct avec le chlorure de sulfuryle

#### 4. Réactivités des cyclo-sulfamidates :

Les sulfamidates cycliques sont des synthons polyvalents (électrophiles ou/et nucléophiles) utilisés en chimie organique. L'utilisation des sulfamidates cycliques comme précurseurs électrophiles pour la synthèse des biomolécules est encore plus récente,<sup>120</sup> la nucléophilie de l'azote n'est pas encore bien investiguée.

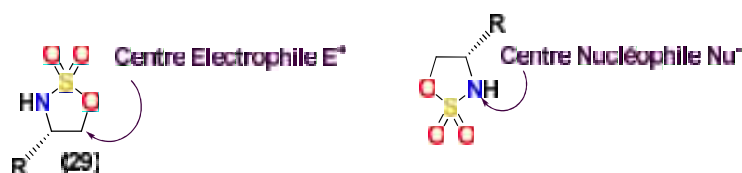


Figure 51 : Réactivités de sulfamidates

##### 4.1. Ouverture des cyclosulfamidates (réactivités du centre Electrophile E<sup>+</sup>):

##### 4.1.1. Synthèse des S-amino-phosphonate à partir des sulfamidates :

Les β-aminophosphonates et leurs dérivés possèdent diverses propriétés médicinales importantes, antibactériennes, inhibiteurs d'enzymes et anti VIH. Les cyclosulfamidates ont été utilisés pour la première fois dans la synthèse de nouveaux β-amino phosphonates chiraux et achiraux (**145**), cette stratégie consiste à traiter les sulfamidates par le dialkyle de phosphite en utilisant l'hydrure de sodium.<sup>121</sup>

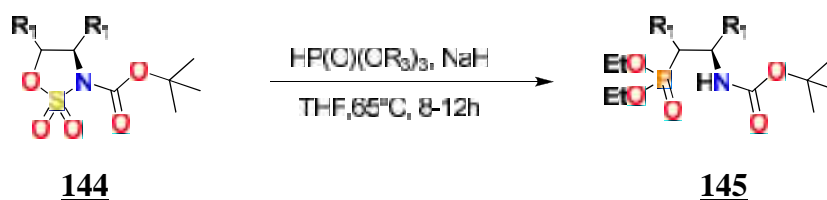


Schéma 58 : Synthèse de S-amino phosphonates par ouverture de cyclosulfamidates

##### 4.1.2. Synthèse du Lévofloxacine à partir des sulfamidates :

Le lévofloxacine (**149**) est un antibiotique très puissants, il est actif contre les bactéries gram positives et négatives, il a un large spectre d'action et utilisé contre diverses infections.<sup>122</sup>

L'approche décrite pour l'obtention de lévofloxacine est la combinaison du sulfamidate (**147**) dérivé d'alanine avec le phénol substitué (**146**). Le traitement de sulfamidate par l'anion du phénol donne le produit ouvert (**148**) avec des rendements assez importants.

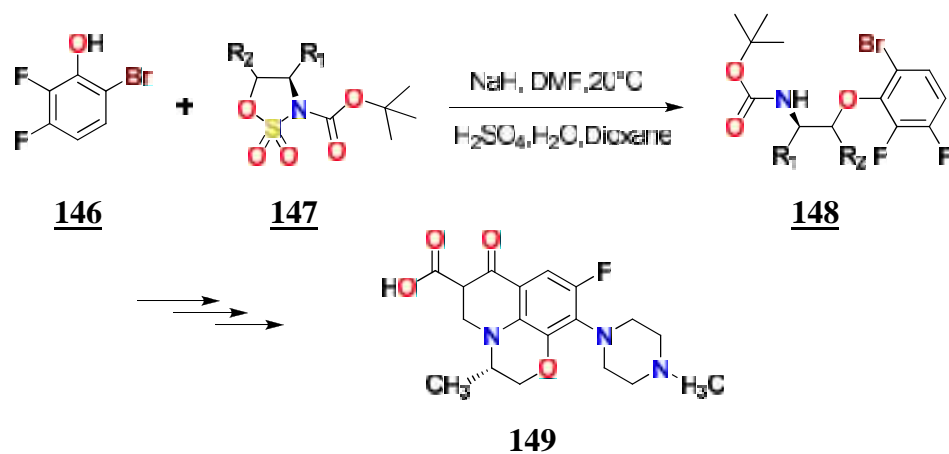


Schéma 59 : Utilisation de sulfamidates pour la synthèse du Lévofloxacine

#### 4.1.3. Synthèse des S-amino thiols à partir des sulfamidates :

Roques et al,<sup>123</sup> ont montré que les  $\beta$ -amino thiols sont des inhibiteurs sélectifs de l'aminopeptidase (APA), ils sont également présents dans certains inhibiteurs de la protéase du VIH.<sup>124</sup> Le schéma ci-dessous montre décrit la synthèse de  $\beta$ -aminothiols à partir des sulfamidates acylés.<sup>125</sup>

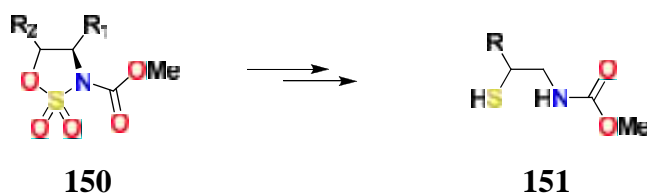


Schéma 60 : Utilisation de sulfamidates pour la synthèse du S-amino-thiols

## 4.2. Condensation sur les N-sulfamidates et réactivité du centre Nucléophile Nu<sup>-</sup>:

Concernant la réactivité du centre Nucléophile (Nu<sup>-</sup>) des sulfamidates, très peu de travaux ont été décrits.

### 4.2.1. Alkylation des cyclosulfamidates :

Dans les conditions de la réaction de Mitsunobu la N-alkylation de sulfamidates (**152**) avec le 3-phénylpropanol (**153**) donne le N-(phénylpropanyl) sulfamidates (**154**), avec des rendements de 43 à 89%.<sup>126</sup>

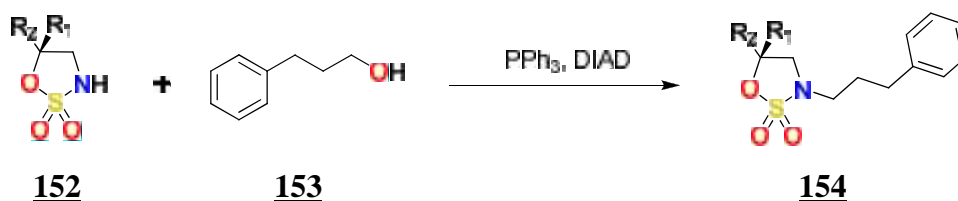


Schéma 61 : Protection des sulfamidates par le 3-phenylpropanol

#### 4.2.2. N-protection des cyclosulfamidates :

La protection de 4,4-diméthyles sulfamidates (**155**) avec le groupement benzyle (**156**) s'effectue en présence de  $\text{BnBu}_3\text{NCl}$  comme catalyseur, en milieu basique, à basse température. Elle conduit aux sulfamidates correspondants avec de bons rendements 76-93%.<sup>127</sup>

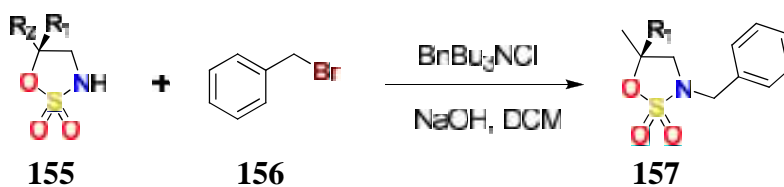


Schéma 62 : Protection des sulfamidates par le benzyle

## 5. Conclusion

Les analogues des bases modifiées sont utilisés dans divers domaines et en particulier celui de la pharmacologie comme antibiotiques, antalgiques, anti-tumoraux, anti-inflammatoires, etc.

Beaucoup d'études et tentatives d'emploi et de synthèse des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes ont été développées dans la littérature. Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à la synthèse et l'utilisation des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes (**158**) dérivés d'acides aminés naturels comme précurseurs chiraux.

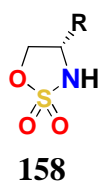


Figure 52 : Cyclosulfamidates synthétisés

99. a) R. K. Parashar, B. Negi, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, CRC Press, 2014. b) J. Dinges, C. Lamberth, *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
100. V. Pastore, L. Sabatier, A. Enrique, M. Marder and L. E. Bruno-Blanch, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21, 841.
101. J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell and N. L. Simon, *J. Med. Chem.*, 1972, 15, 1150.
102. J. R. Gage and D. A. Evans, *Org. Synth.*, 1989, 68, 77.
103. T. H. Maren, *Physiol. Rev.*, 1967, 47, 595.
104. a) K. Bäckbro, S. Lowgren, K. Osterlund, J. Atepo, T. Unge, J. Hulten, N. M. Bonham, W. Schaal, A. Hallberg, U. Nilroth, T. Hansson, G. Zuccarello, A. Bouzide, J. Aqvist, B. Classon, U. H. Danielson, A. Karlen, I. Kvarnstrom and B. Samuelsson, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 885. b) H. Tu, J. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sudom, X. Yan, H. Xu, D. Meininger, M. DeGraffenreid, X. He, J. C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N. P. C. Walker and Z. Wang. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 8922.
105. V. V. Dunaev, I. F. Belenichev, S. I. Kevalenko, I. V. Bashkin, E. G. Knysh and V. S. Tishkin, *Ukr. Biokhim. Zh.*, 1996, 68, 100.
106. T. H. Maren, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1976, 16, 309.
107. a) A. Casini, J. L. Winum, J. L. Montero and A. Scozzafava, C. T. *Supuran*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 13, 837. b) B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, M. J. Costanzo, C. Hochman, V. Smith-Swintosky and R. P. Shank, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 1941.
108. C. T. Supuran, A. Scozzafava and A. Casini, *Med. Res. Rev.*, 2003, 23, 146.
109. T. H. Maren, *Physiol. Rev.*, 1967, 47, 595.
110. a) K. C. Nicolaou, X. Huang, S. A. Snyder, P. B. Rao, M. Bell and M. V. Reddy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 834. b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, A. Z. Nalbandian and D. A. Longbottom, *Am. J. Chem. Soc.*, 2004, 126, 6234. c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, D. A. Longbottom, A. Z. Nalbandian and X. Huang, *Eur. J. Chem.*, 2004, 10, 5581.
111. K. K. Andersen, D. D. Bray, S. Chumpradit, M. E. Clark, G. J. Habgood, C. D. Hubbard and K. M. Young, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 6508.
112. a) U. Rinner, D. R. Adams, M. L. dos Santos, K. A. Abboud and T. Hudlicky, *Synlett.*, 2003, 1247. b) H. Leisch, R. Saxon, B. Sullivan and T. Hudlicky, *Synlett.*, 2006, 445. c) B. Sullivan, J. Gilmet, H. Leisch and T. Hudlicky, *J. Nat. Prod.*, 2008, 71, 346.
113. Y. Q. Wang, D. W. Wang, X. B. Wang and Y. Q. Zhou, *Org. Lett.*, 2008, 10, 2071.
114. A. Abiko and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 5517.
115. Z. Zubovics, L. Toldy, A. Varro, G. Rabloczky, M. Kurthy, P. Dvortsak and G. Jerkovich, *Eur. J. Med. Chem.*, 1986, 21, 370.
116. G. Lowe and M. A. Reed, *Tetrahedron-Asymmetry.*, 1990, 1, 885.
117. J. E. Baldwin, A. C. Spivey and C. J. Schofield, *Tetrahedron-Asymmetry.*, 1990, 1, 881.
118. K. Andersen, D. D. Bray, S. Chumpradit, M. E. Clark, G. J. Habgood, C. D. Hubbard and K. M. Young, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 6508.
119. D. Alker, K. J. Doyle, L. M. Harwood and A. Mc Gregor, *Tetrahedron-Asymmetry.*, 1990, 1, 877.
120. B. B. Lohray and V. Bhushan, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1997, 68, 89.

- 121.** B. Das, C. R. Reddy, S. Nagendra and M. Lingaiah, *Tetrahedron*, **2011**, 52, 3496.
- 122.** I. Hayakawa, S. Atarashi, M. Imamura, S. Yokohama, N. Higashihashi, K. Sakano and M. Ohshima, *US Patent.*, **1991**, 407, 50.
- 123.** S. Atarashi, H. Tsurumi, T. Fujiwara and I. Hayakawa, *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 329.
- 124.** E. N. Chauvel, C. Llorens-Cartes, P. Coric, S. Wilk, B. P. Roques and M. C. Fournie-Zaluski, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2950.
- 125.** a) F. D. Deroose and P. J. Declercq, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 321. b) M. J. Mooknaar, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, E. Poetsch and M. Casutt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 2391. c) E. J. Corey and M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 57. d) P. Wipf, S. Venkatraman and C. P. Miller, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7224.
- 126.** R. B. Nasir Baig, N. Y. Phani Kumar, J. Mannuthodikayil, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3111.
- 127.** J. J. Posakony, J. R. Grierson and T. J. Tewson, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5164.

---

## *Chapitre 2 : Résultats et discussion*

---

---

*Séquence 1: Synthèse, réactivité, étude  
structurale et activité biologique de nouveaux  
analogues d'anticancéreux*

---

## 1. Introduction :

Depuis quelques années notre laboratoire développe la synthèse, l'étude structurale et l'évaluation biologique de nouveaux hétérocycles de types oxazolidinones (**159**), cyclosulfamides (**160**) et sulfahydantoïnes (**161**).

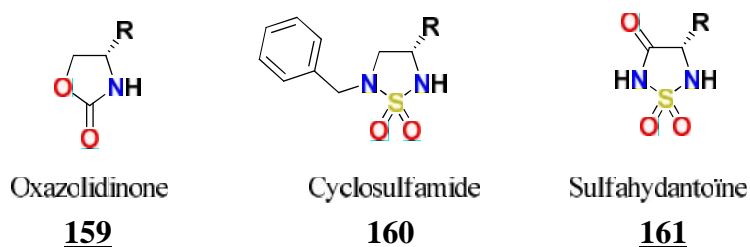


Figure 53 : Différentes classes d'hétérocycles étudiées dans notre laboratoire

Dans le même cadre du programme de recherche, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'oxazaphospholidinones (**162**) et des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes (**158**) chiraux analogues des bases modifiées. Afin d'introduire une pharmacomodulation, nous avons envisagé la préparation de deux familles d'hétérocycles à partir d'acides aminés naturels (Phényle, Alanine, Leucine, Valine), ces derniers sont décrits comme des précurseurs intéressants pour l'élaboration des pseudo-biomolécules.

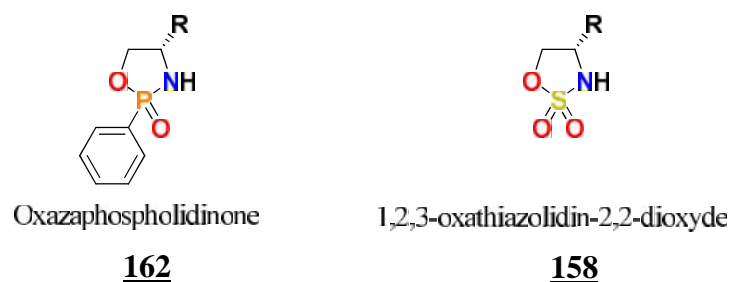


Figure 54: Deux types d'hétérocycles étudiés.

Notre travail consiste à concevoir et à développer de nouvelles chimiothèques plus précisément la synthèse de deux familles analogues d'anticancéreux, qui appartiennent respectivement à la famille des agents alkylants bifonctionnels [**96(a-c)**] et aux analogues de phosphonates [**119(a-c)**].

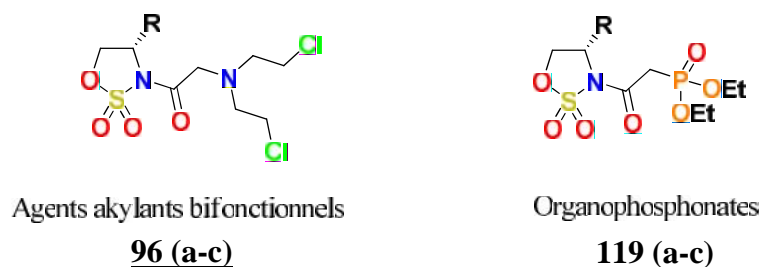


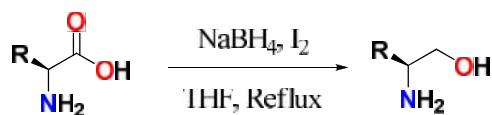
Figure 55 : Deux familles analogues d'anticancéreux synthétisés

L'accès aux oxazaphospholidin-2-ones (**162**) et oxathiazolidin-2-2-dioxydes (**158**) s'effectuent selon le schéma synoptique décrit précédemment en plusieurs étapes de synthèse, à partir d'amino alcools protégés par le groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonyle (Boc). Ces amino alcools sont préparés en deux étapes à partir d'acides aminés naturels [**163(a-c)**] : (réduction, protection).

## 2. Synthèse d'amino alcools protégés par le Boc :

### 2.1. Réduction des acides aminés :

Les amino alcools [**164(a-c)**] sont préparés selon la méthode rapportée par *Bergmeier et al.*,<sup>128</sup> nous avons utilisé un réducteur fort, le Borohydrure de Sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) en suspension dans le THF en présence de ( $\text{I}_2$ ), la réduction de l'acide aminé [**163(a-c)**] est total au bout de 18 heures d'agitation à reflux.



R = a) Ph-CH<sub>2</sub>-, b) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-, c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-

**163(a-c)**

**164(a-c)**

Schéma 63 : Réduction des  $\alpha$ -amino acides

La réaction est suivie par CCM, le produit est bien révélé à la ninhydrine. Après cristallisation dans l'éther, le produit est obtenu sous forme de poudre blanche ou huile cristallisable avec de bons rendements.

#### 2.1.1. Etude structurale des amino alcools :

L'étude structurale des amino alcools a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles, résonance magnétique nucléaire RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et Infrarouge IR.

##### ➤ En Infrarouge :

L'apparition de deux bandes vers  $3280 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$  et  $3530 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$  caractérise successivement l'absorption des deux groupements fonctionnels NH et OH.

##### ➤ En RMN de Proton :

L'apparition d'un système de deux doublets dédoublet (2dd) vers 3.5 ppm qui correspond aux 2 protons du CH<sub>2</sub>-OH, confirme la réduction de l'acide aminé avec succès.

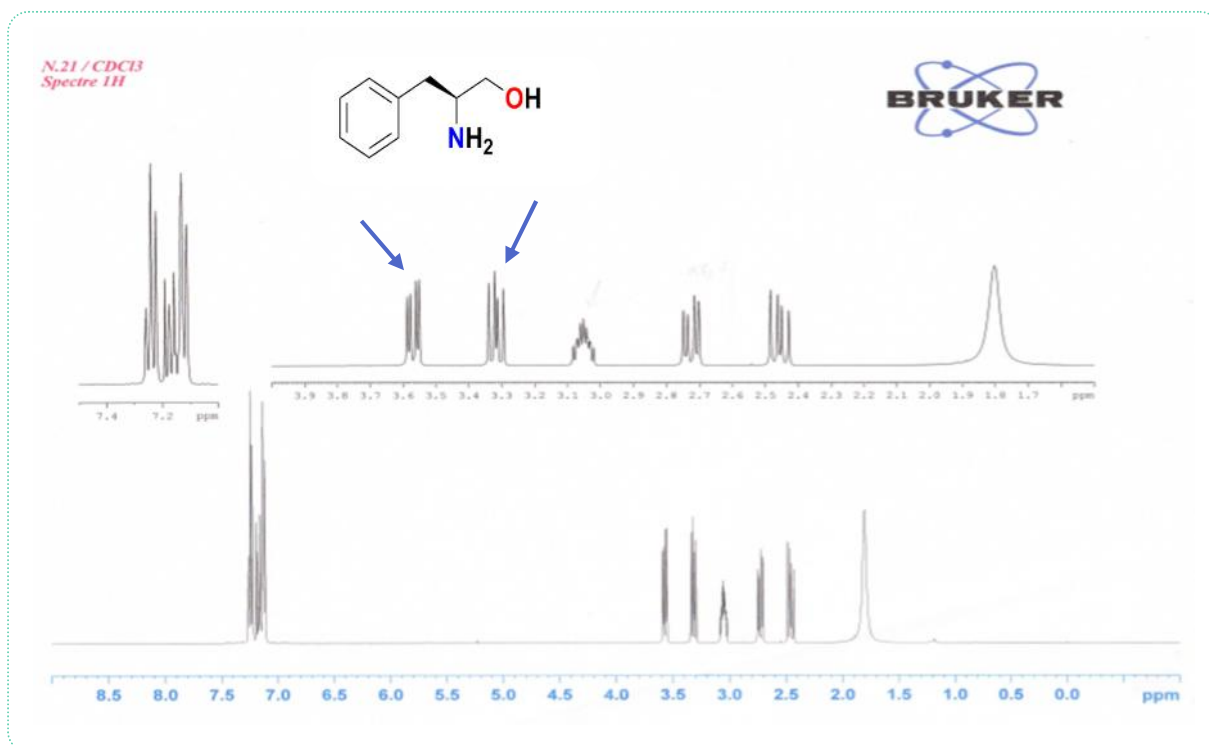


Figure 56: Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'acido alcool phénylalanine (**164-a**)

➤ **En RMN de Carbone :**

La structure est confirmée par l'apparition d'un pic vers 60 ppm qui correspond au CH<sub>2</sub>-OH, et la disparition du groupement C=O.

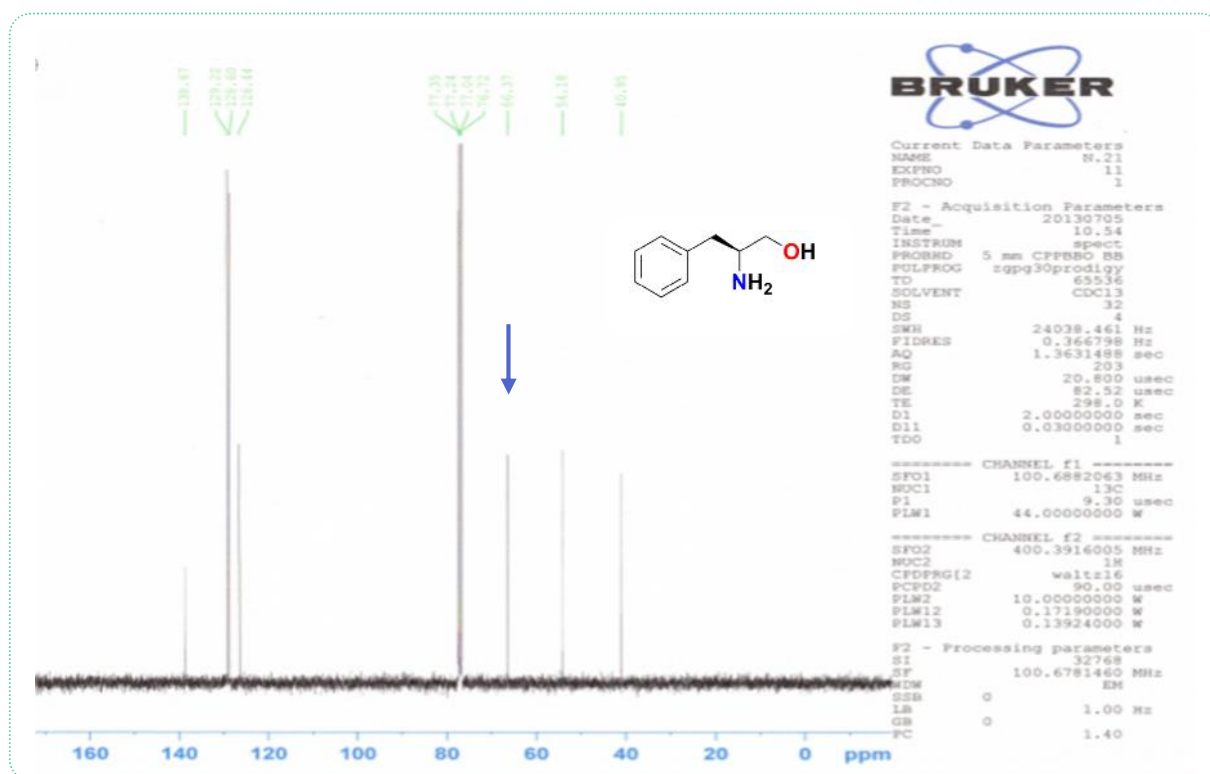


Figure 57: Spectre RMN <sup>13</sup>C de l'acido alcool phénylalanine (**164-a**)



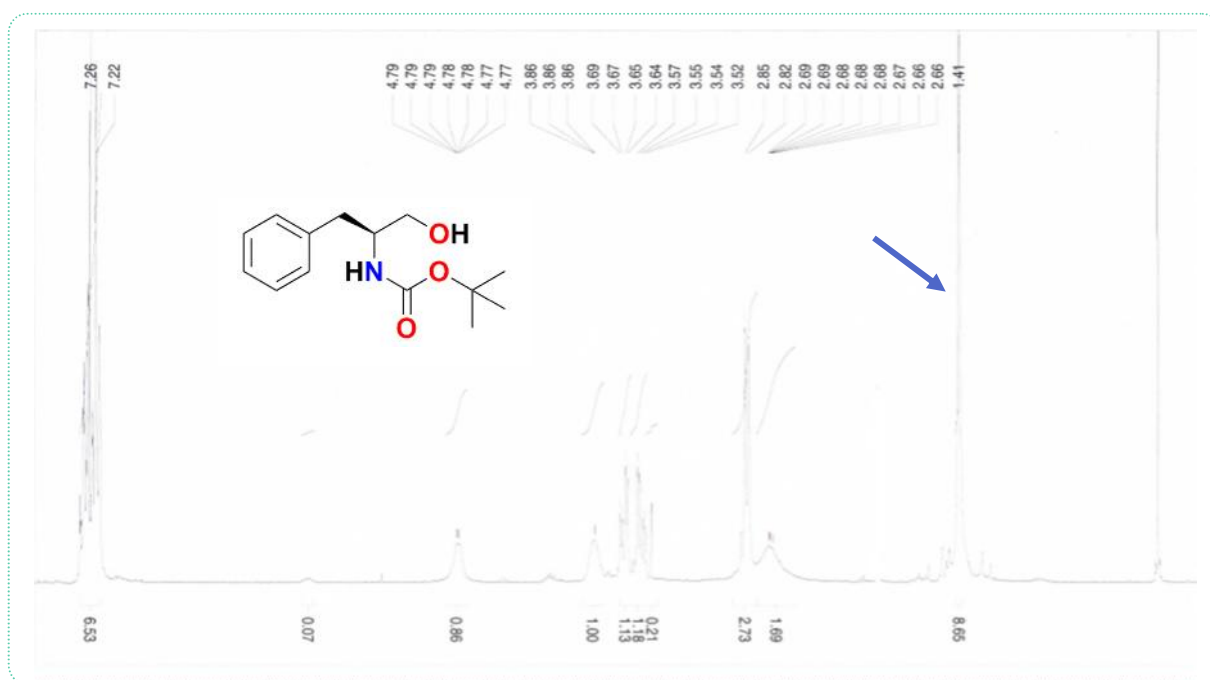


Figure 58: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l' amino alcool phényle alanine protégé (**165-a**)

### 3. Formation des hétérocycles précurseurs:

#### 3.1. Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones :

La synthèse des oxazaphospholidin-2-ones [**166(a-c)**] se fait selon la méthode décrite par *J-L. Vasse et al.*,<sup>129</sup> elle consiste à introduire le PPDC successivement à l' amino alcool protégé par le groupement *tert*-butyloxycarbonyle dans le DCM anhydre en milieu basique à température ambiante.

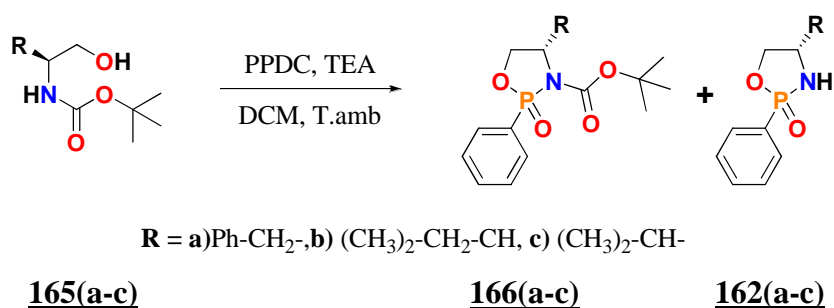


Schéma 65 : Synthèse des oxazaphospholidin-2-ones

La cyclisation est suivie par CCM, qui montre l'apparition de deux nouveaux produits moins polaire au produit de départ, bien révélés à la ninhydrine. Lors de la réaction l'excès de la TEA permet le clivage du Boc, ce qui conduit à la formation d'oxazaphospholidinones déprotégés [**162(a-c)**]. Ces derniers ne sont pas solubles dans les solvants organiques.

➤ *En infrarouge :*

La cyclisation est confirmée par la disparition des bandes d'absorption des fonctions (OH), (NH) et l'apparition d'une bande intense vers  $1200\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la fonction (P=O).

➤ *En RMN de proton :*

Les produits cyclisés sont facilement identifiés par l'apparition d'un multiplet des protons aromatiques et la disparition des deux signaux des protons (NH) et (OH)

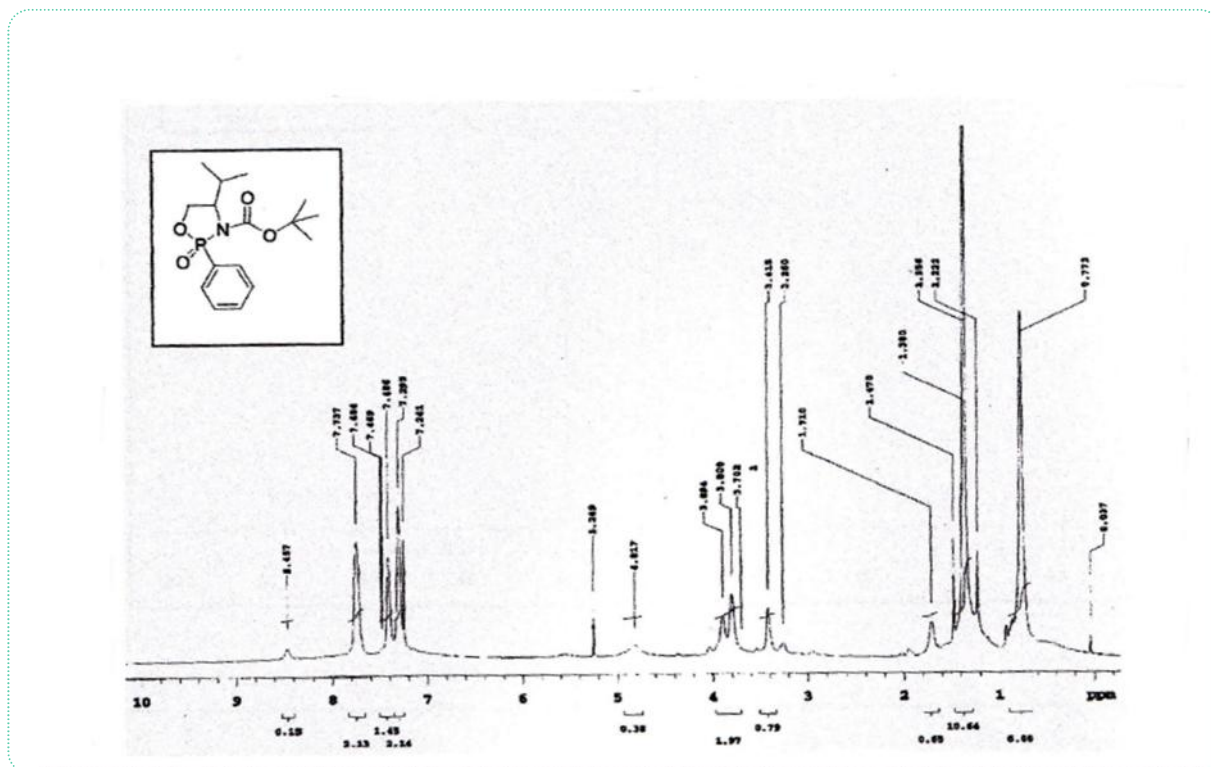


Figure 59: Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'oxazaphospholidinone (**166-c**)

➤ *En RMN du carbone :*

Les structures des produits sont confirmées par la résonance des pics du cycle aromatique entre 128-139 ppm.

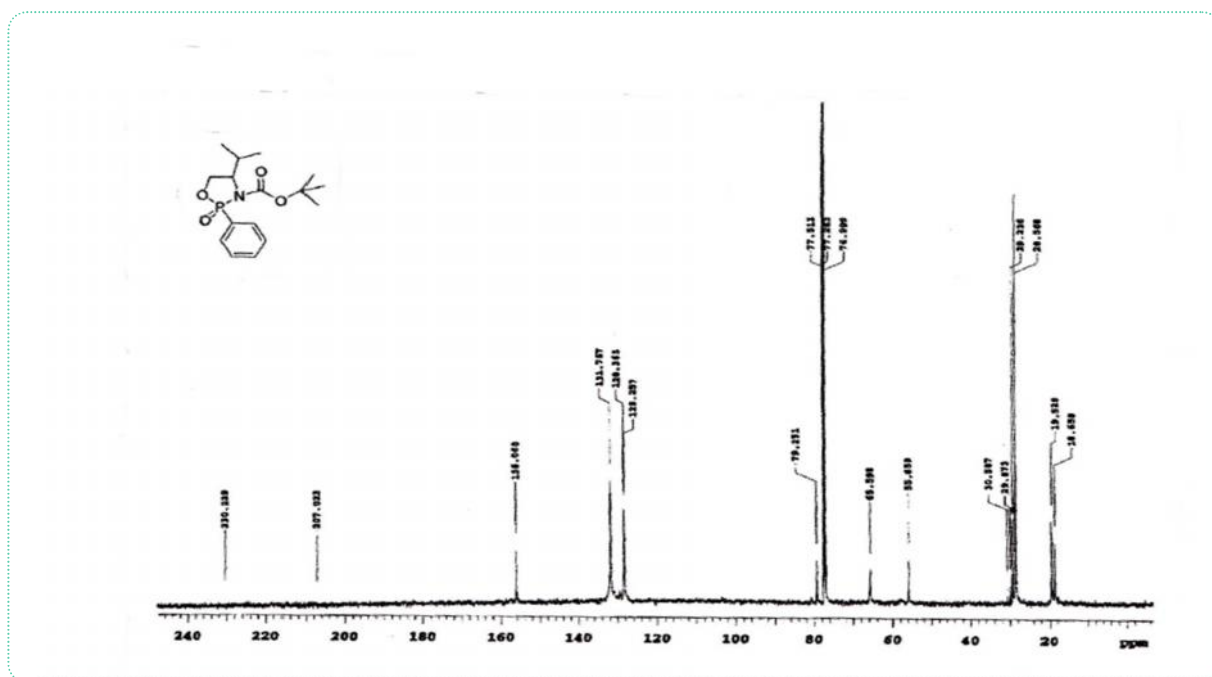


Figure 60 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  d'oxazaphospholidinone (**166-c**)

➤ *En RMN du  $^{31}\text{P}$  :*

Les structures sont confirmées par la présence d'un singulet vers 19 ppm confirme la présence du phosphore.

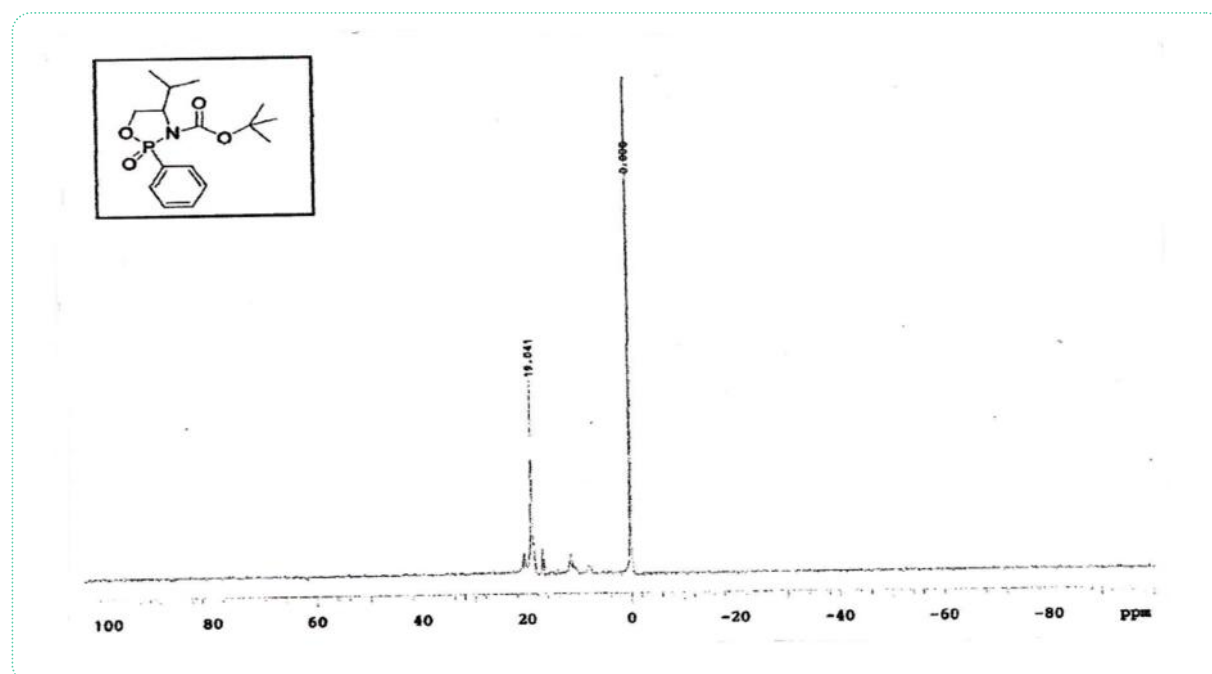
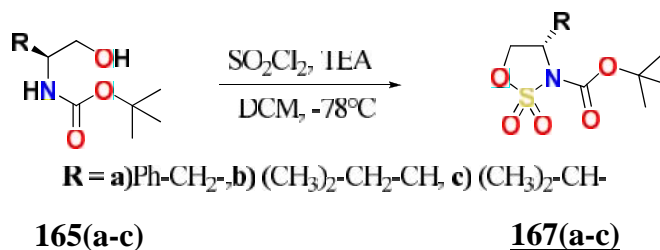


Figure 61: Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  d'oxazaphospholidinone (**166-c**)

### 3.2. Synthèse des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes :

#### 3.2.1. Cyclisation des $\alpha$ -amino alcools protégés :

La cyclisation se fait selon la méthode décrite par Andersen *et al*,<sup>118</sup> elle consiste à introduire successivement au produit dissout dans le DCM anhydre, la TEA à 0°C et le SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à -78°C.

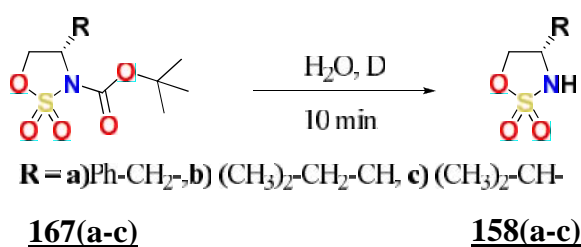


*Schéma 66 : Synthèse des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes protégés*

En CCM les 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes protégés [**169(a-c)**] apparaissent moins polaires par rapport aux précurseurs, ils sont bien révélés à la ninhydrine. L'apparition de R<sub>f</sub> très proches, nous a incité à déprotéger directement les sulfamidates ce qui facilite leurs purifications.

#### 3.2.2. Déprotection des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes protégés par le Boc :

La déprotection du groupement protecteur *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) est effectuée aisément dans l'eau, la réaction est portée à reflux de 10 à 20 min. Cette technique a été développée au sein de notre équipe de recherche.<sup>5c</sup>



*Schéma 67 : Déprotection des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes protégés.*

Les 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes [**158(a-c)**], sont plus polaires que leurs précurseurs, ils sont bien révélés à la ninhydrine, des produits purs sont obtenus sous forme d'huile cristallisable après un traitement avec l'AcOEt.

#### 3.2.2.1. Etude structurale des sulfamidates :

##### ➤ En infrarouge :

Les sulfamidates se caractérisent par la disparition d'une bande d'absorption vers 1705 ± 10 cm<sup>-1</sup>, qui correspond au groupement fonctionnel C=O et l'apparition d'une bande vers 3300 cm<sup>-1</sup> relative au groupement fonctionnel NH.

➤ *En RMN de proton :*

Les structures sont confirmées par la disparition du singulet vers 1.41 ppm des neufs protons *tert*-butyliques, et l'apparition d'un signal caractéristique vers 5 ppm qui correspond au proton azoté.

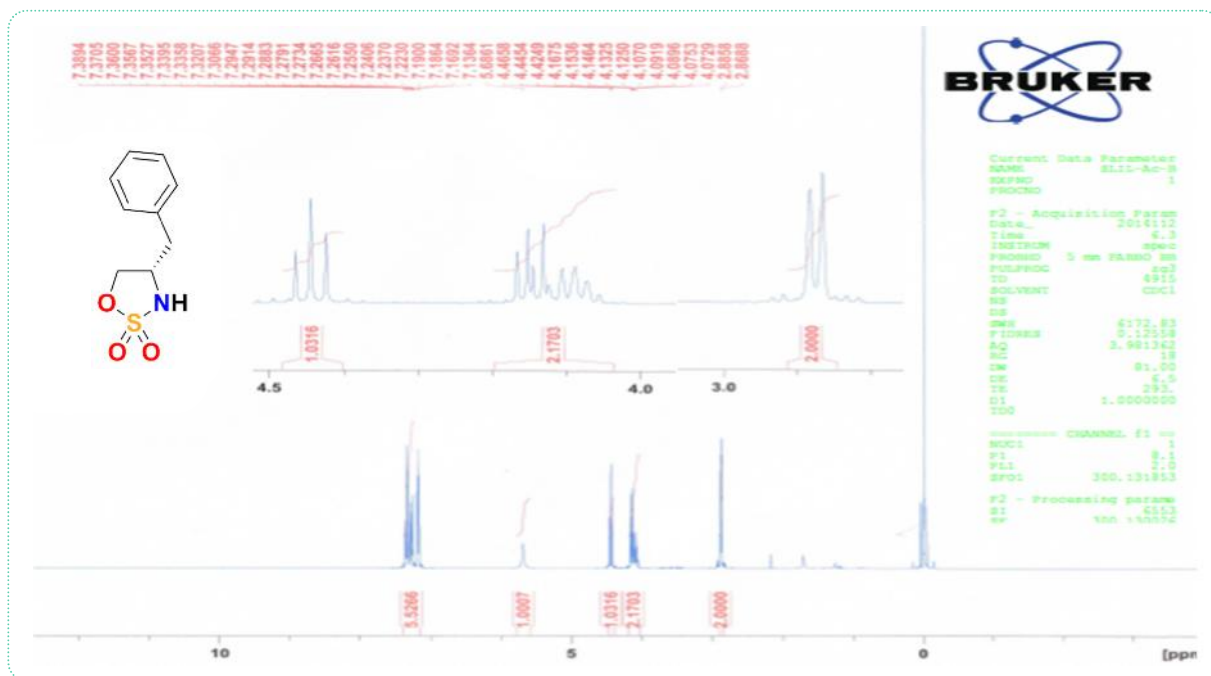


Figure 62 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de (4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde (**158-a**)

➤ *En RMN de carbone :*

La structure des produits clivés est confirmée par la disparition des pics des carbones *tert*-butyliques.

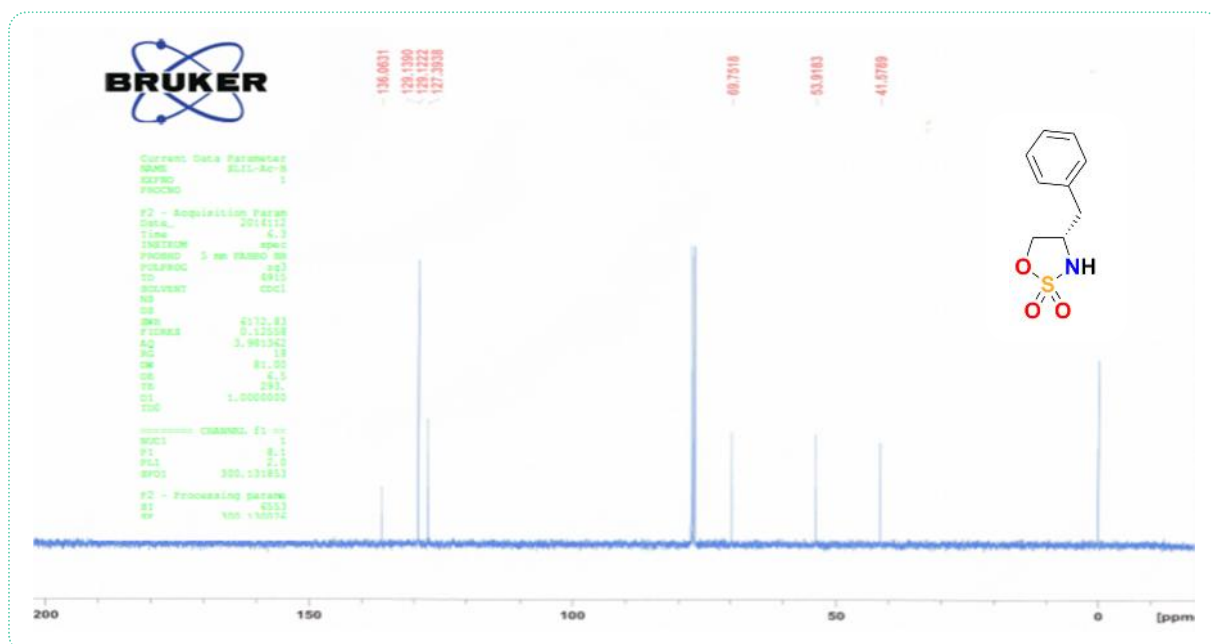
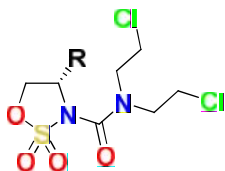


Figure 63: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de (4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde (**158-a**)

#### 4. 1<sup>er</sup> Essai de synthèse de nouveaux analogues d'anticancéreux :

Parmi les différentes méthodes proposées pour l'augmentation de l'efficacité et la sélectivité des agents alkylants bifonctionnels dérivés de *N*-bis (2-chloroéthyle)amine, tout en réduisant leurs effets secondaires indésirables, la vectorisation est probablement la plus répondue dans la littérature. La notion de vectorisation implique l'utilisation d'un vecteur dont le rôle est de transporter la molécule vers la cible, tout en la protégeant et en masquant ou en améliorant ses propriétés physico-chimiques afin qu'elle puisse outre passer les barrières physiologiques.

Dans la continuité des travaux de recherche de notre groupe,<sup>59</sup> nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux agents alkylants bifonctionnels dérivés de la moutarde à l'azote en utilisant une série des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes dérivés d'acides aminés, en tant que vecteurs biologiques.



**R = a) Ph-CH<sub>2</sub>-, b) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-, c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-**

#### 169(a-c)

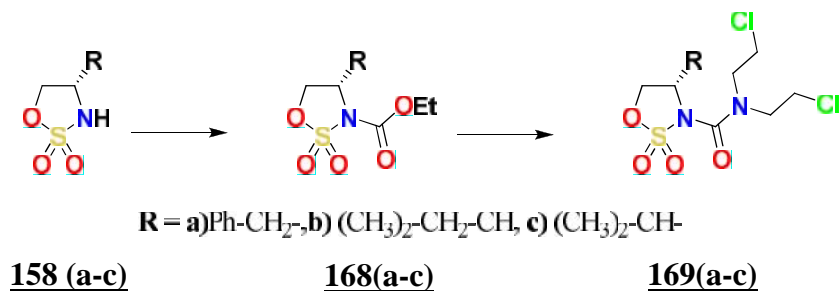
*Figure 64 : 1<sup>er</sup> Structure de nouveaux analogues N-bis(2-chloroéthyle) amine dérivés de sulfamidates*

#### 4.1. Stratégie d'accès aux molécules cibles :

Nous avons suivi deux enchainements convergents pour accéder à la molécule cible.

##### 4.1.1. 1<sup>er</sup> Voie de synthèse :

L'enchainement suivant constitue la première voie pour accéder aux molécules cibles [169(a-c)]. la synthèse a été effectuée à partir des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes préparés [158(a-c)] précédemment. Ces derniers sont traités avec le chloroformiate d'éthyle (acylation) suivie d'une condensation avec le *N*-bis(2-chloroéthyle)amine (aminolyse).



*Schéma 68 : Schéma descriptif du 1<sup>er</sup> enchainement*



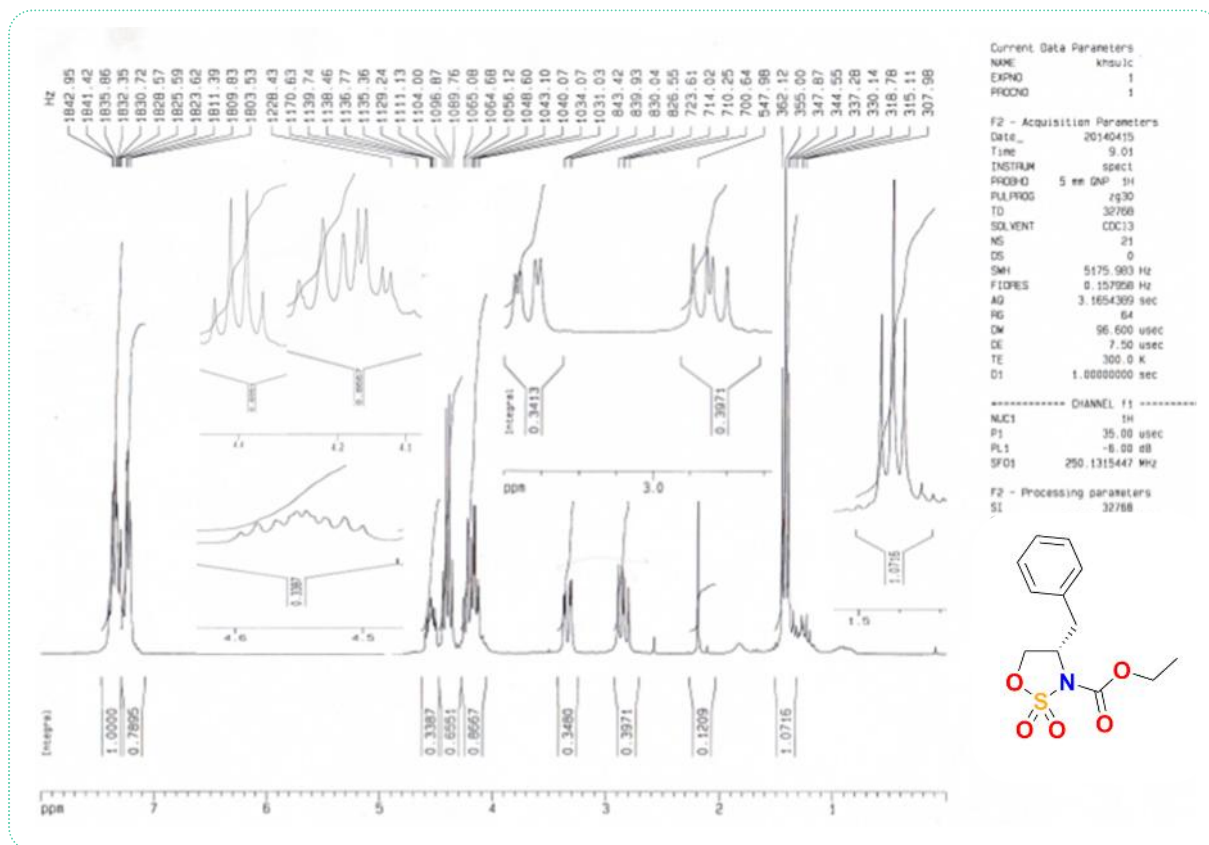
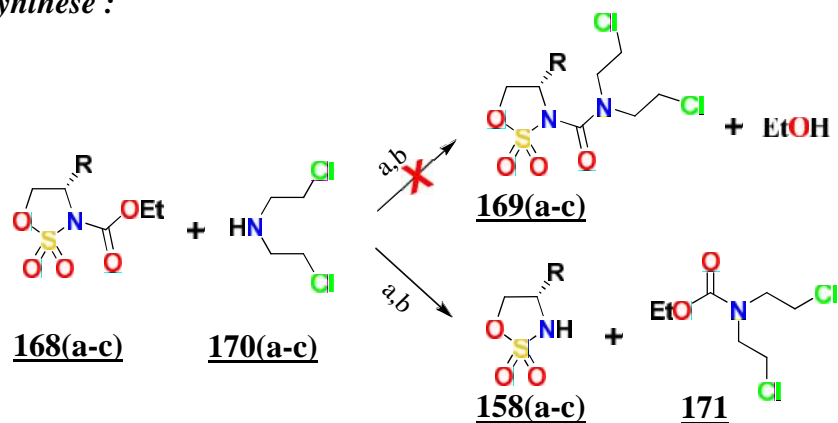


Figure 65 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de (4S)-4-benzyl-3-(formate d'éthyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde (**168-a**)

A) Synthèse :



R = a) Ph-CH<sub>2</sub>-, b) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-, c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-

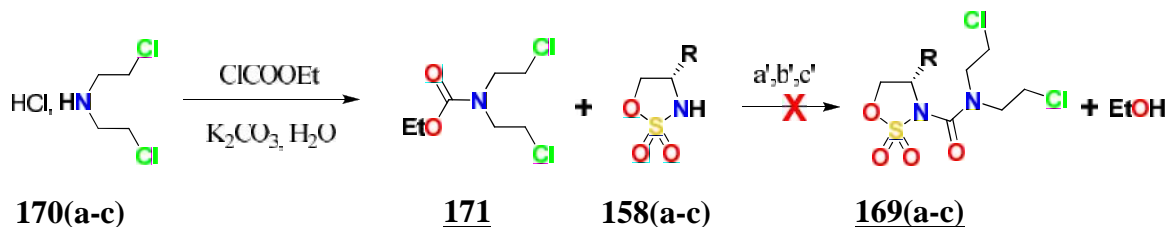
a : K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (EtOH or CH<sub>3</sub>CN or 1HF), b: t-BuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>, (CH<sub>3</sub>CN or 1HF)

Schéma 70 : Condensation de la moutarde à l'azote avec les sulfamidates acylés

Les 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes [**158(a-c)**] ont été étudiés dans les différentes conditions d'aminolyse comme étant de bons groupements partants, cette réactivité est expliquée par l'effet électro-attracteur du groupement (SO<sub>2</sub>) où le nuage électronique est plus dense. La pauvreté électronique sur l'azote favorise la rupture de la liaison (N-C) au lieu de la liaison (O-C).

#### 4.1.2. 2<sup>ème</sup> voie de synthèse :

La réactivité des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes [**158(a-c)**] leur permet d'être de bons groupements partants, de ce fait, nous proposons une autre voie de synthèse, cette stratégie s'effectue également en deux étapes, la 1<sup>ère</sup> consiste à l'acylation de la moutarde à l'azote suivie d'une condensation avec les cyclosulfamidates.



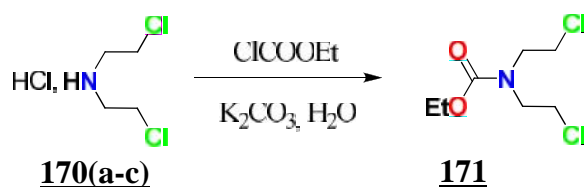
R = **a)** Ph-CH<sub>2</sub>-, **b)** (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-, **c)** (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-  
 a' : K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (EtOH or CH<sub>3</sub>CN or THF), b' : t-BuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>, (CH<sub>3</sub>CN or THF)

*Schéma 71 : Schéma descriptif du 2<sup>ème</sup> enchainement*

##### 4.1.2.1. Acylation de la moutarde à l'azote :

###### A) Synthèse :

L'hydrogène labile de la moutarde à l'azote [**170(a-c)**] permet la réalisation d'une acylation par une dé-halogénéation sur le chloroformiate d'éthyle, dans un milieu aqueux en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à température ambiante durant toute la nuit.



*Schéma 72 : Acylation de la moutarde à l'azote*

Le produit N-acylé n'est pas révélé à la ninhydrine, il est recueilli sous forme d'une poudre blanche après une extraction avec le DCM, séchage et concentration sous vide.

###### B) Etude structurale de la moutarde à l'azote acylée:

###### ➤ En RMN du proton :

La présence du groupement éthoxy est confirmée, par la présence d'un triplet à 1.25 ppm, et un quadruplet à 4,14 ppm qui correspondent respectivement aux protons éthyliques. On observe également un multiplet à 3,61 ppm, correspondant aux 8 protons de la moutarde.

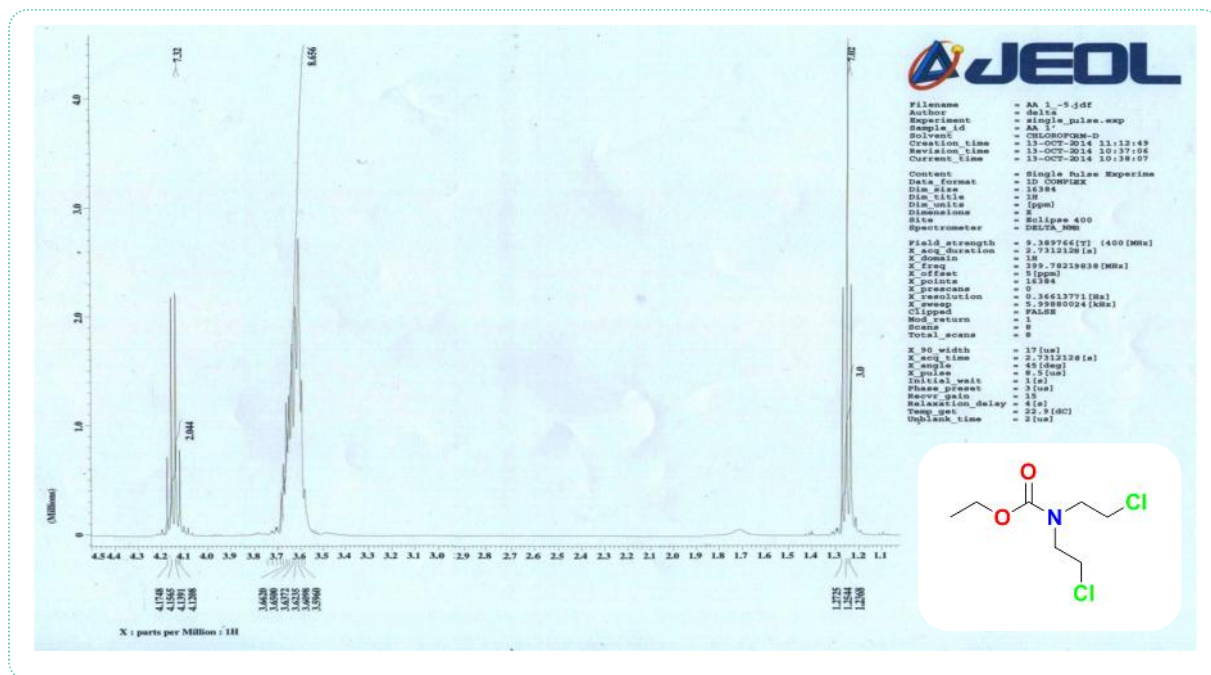


Figure 66 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate (**171**)

➤ **En RMN du carbone :**

La structure de la moutarde acylée est confirmée par l'apparition des trois pics 10.3, 40.0 et 155.5 ppm qui correspondent respectivement aux deux carbones éthyliques et au carbonyle C=O.

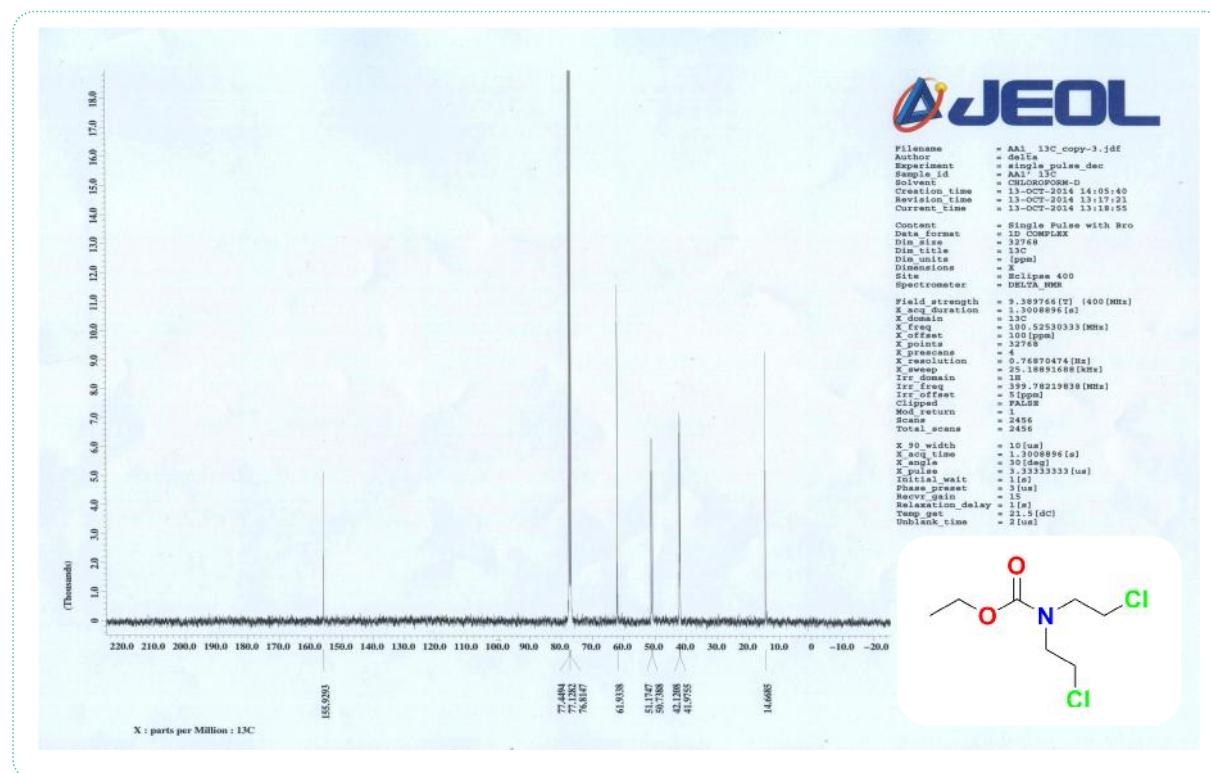
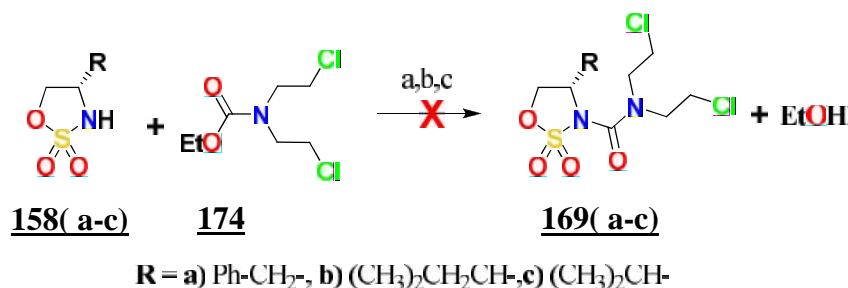


Figure 67 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate. (**171**)

**4.1.2.2. Condensation de *N*-bis(2-chlorethyle)amine acylée avec les sulfamidates :**

**A) Synthèse :**

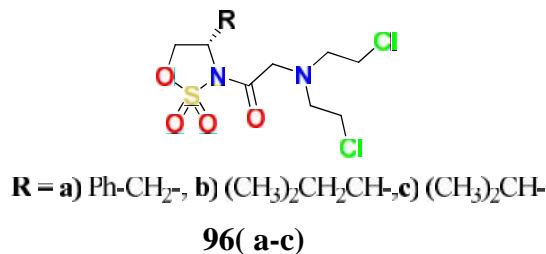
On a essayé de réaliser la condensation des sulfamidates [**158(a-c)**] par une aminolyse sur le groupement (OEt) de la moutarde à l'azote acylée [**171**] dans différentes conditions, malheureusement l'hydrogène est difficile à arracher puisque il est adjacent d'un groupement électro-attracteur fort, ce qui minimise leur pouvoir nucléophile.



*Schéma 73 : Condensation de la moutarde à l'azote acylée avec les sulfamidates*

**5. 2<sup>ème</sup> Essai de synthèse de nouveaux analogues d'anticancéreux :**

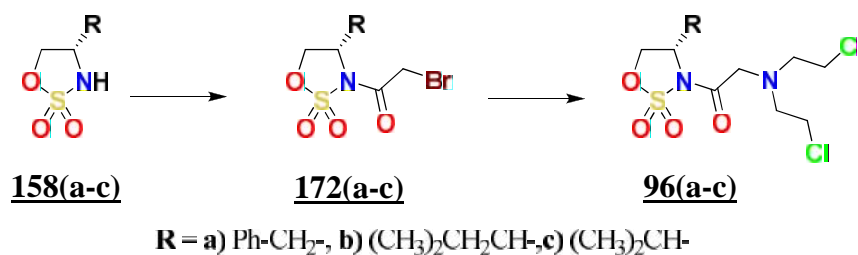
L'incapacité de réussir la condensation citée ci-dessus, et à cause de la réactivité décrite concernant les cyclo-sulfamidates d'être de bons groupements partants, nous proposons une autre structure de molécules analogues d'anticancéreux [**96(a-c)**].



*Figure 68 : Structure d'analogues *N*-bis(2-chloroéthyle)amine dérivé de sulfamidates*

**5.1. Stratégie d'accès aux molécules cibles :**

La synthèse s'effectue en deux étapes, acylation des sulfamidates avec le chlorure de bromoacétyle suivie d'une réaction d'alkylation avec le *N*-bis(2-chloroéthyle)amine.



*Schéma 74 : Enchaînements modifiés de synthèses*



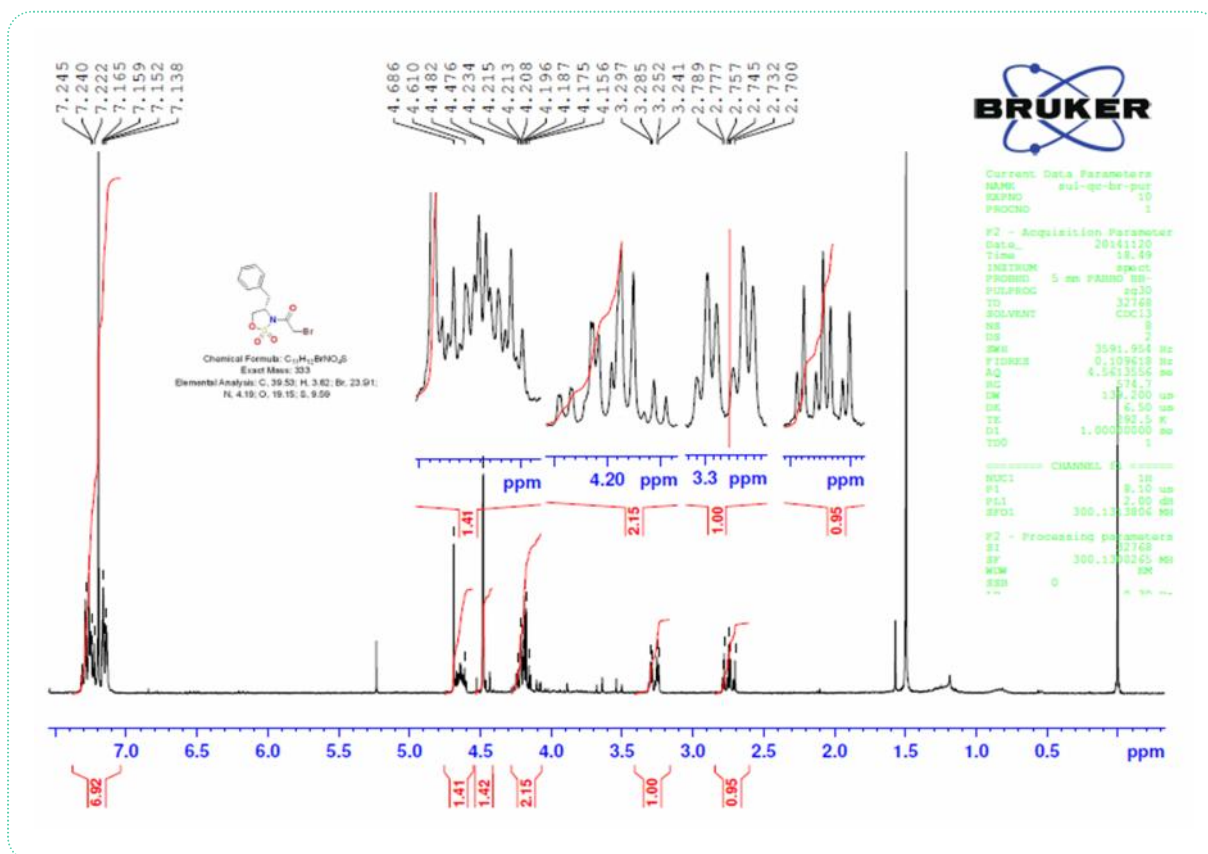


Figure 69: Spectre RMN  $^1H$  de (4S)-4-isopropyl-3-(bromoacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde (172-a).

➤ **En RMN du carbone :**

La structure des produits acylés est confirmée par deux pics 26.2, 170.1 ppm qui correspondent respectivement aux  $CH_2$  et  $C=O$ .

5.1.1.2. **Alkylation des sulfamidates acylés avec de N-bis(2-chlorethyle)amine:**

A) **Synthèse :**

L'alkylation des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes acylés [172(a-c)] avec la moutarde à l'azote s'effectue dans un mélange de solvants polaires en présence de  $K_2CO_3$ . L'alkylation est totale au bout de 72h.

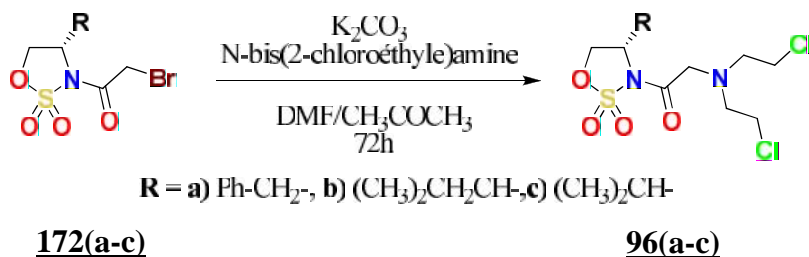
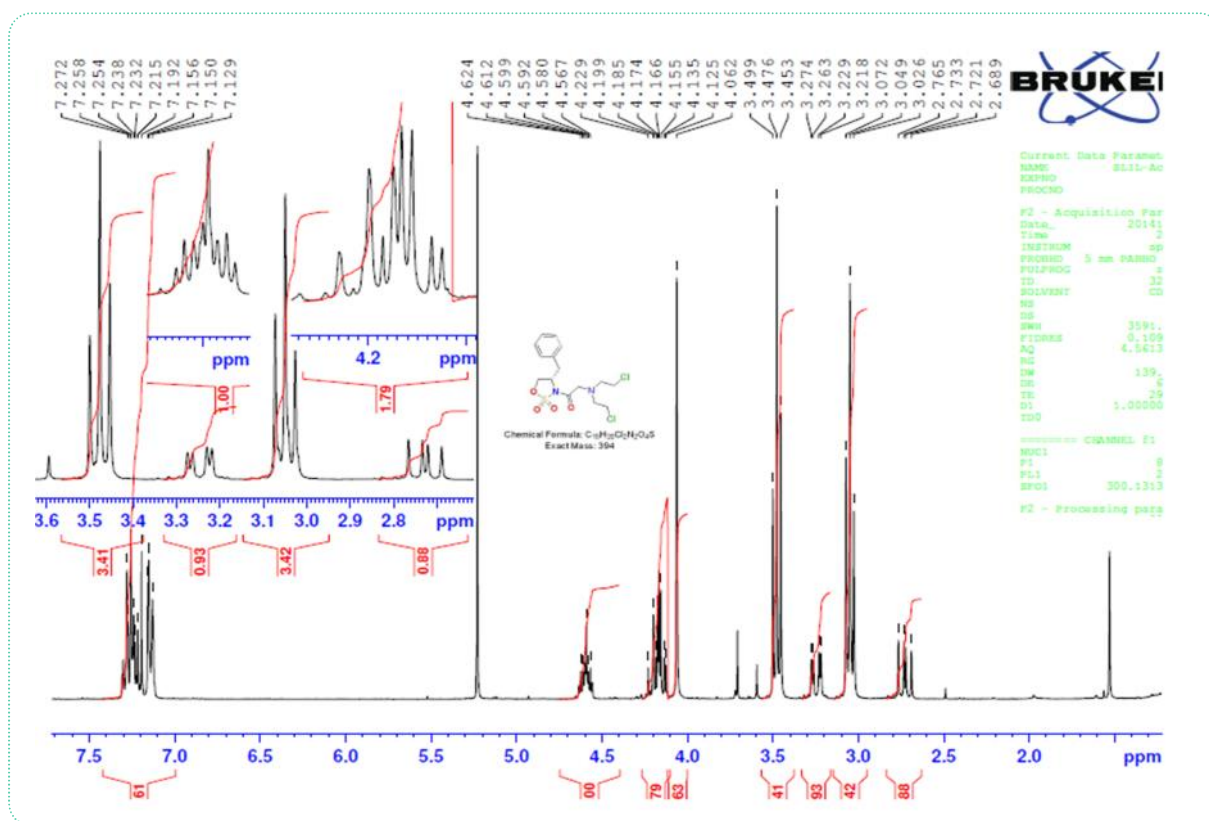


Schéma 76 : Condensation de la moutarde à l'azote avec les sulfamidates acylés

**B) Etude structurale des sulfamidates acylés condensés avec la moutarde à l'azote :**

➤ **En RMN du proton :**

Les structures sont confirmées par l'apparition de deux triplets vers 3.1 et 3.5 ppm qui correspondent aux éthylènes de la moutarde à l'azote.



**Figure 70:** Spectre RMN  $^1H$  de *N,N*-bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4*S*)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2,2-dioxyde]. (**96-a**)

➤ **En RMN du carbone :**

La structure des produits est confirmée par deux pics 40.2, 56.8, qui correspondent aux protons des éthylènes de la moutarde à l'azote.

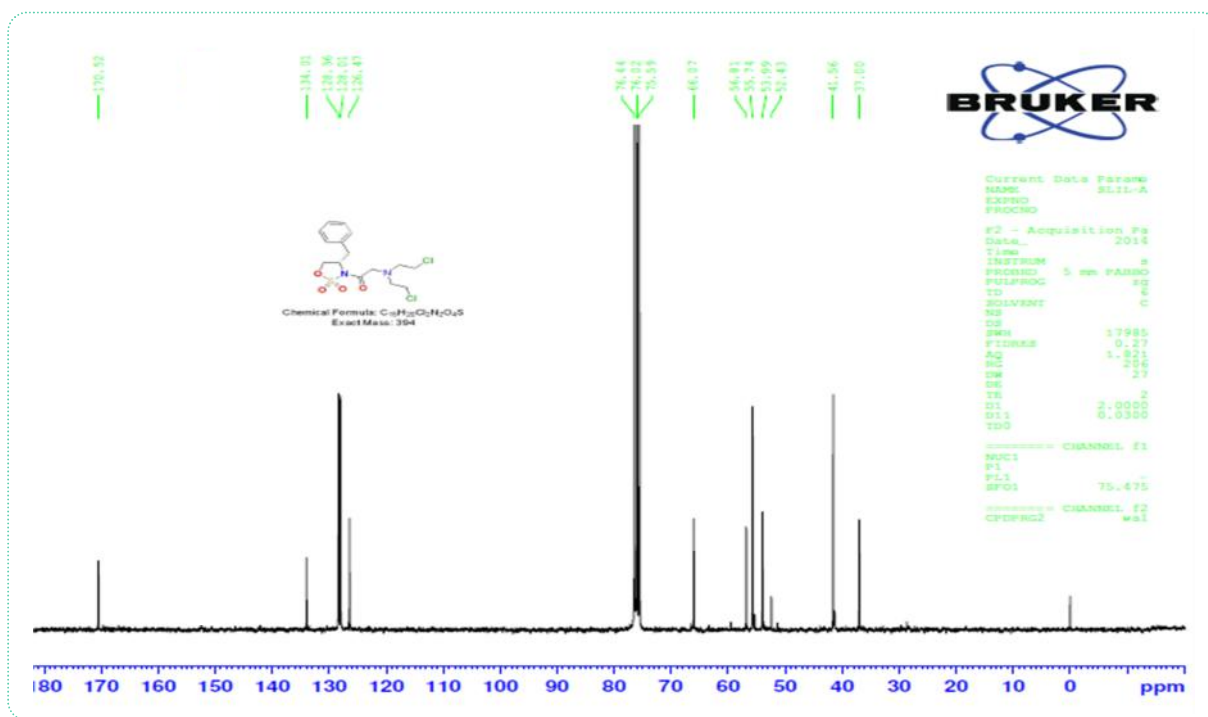


Figure 71: Spectre RMN  $^{13}C$  de *N,N*-bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4*S*)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde]. (**96-a**)

➤ **En RMN du carbone DEPT:**

La structure des produits est confirmée par deux pics 42.2, 56.8, qui correspondent aux carbones des éthylènes de la moutarde à l'azote.

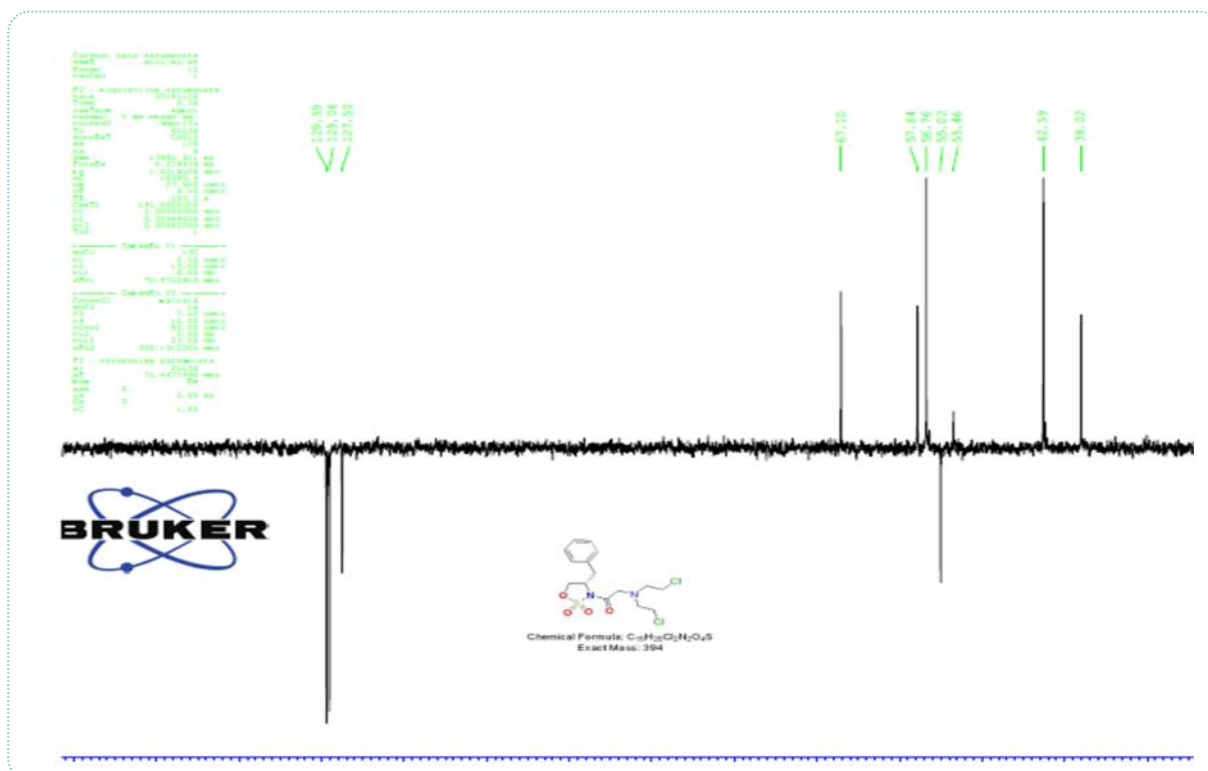
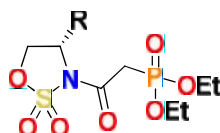


Figure 72: Spectre DEPT de *N,N*-bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4*S*)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxyde] (**96-a**)

## 6. Synthèse de nouvelles molécules analogues des phosphonates à visée anticancéreuse :

Dans la continuité des travaux de recherche de notre équipe,<sup>95</sup> nous envisageons la synthèse d'une nouvelle classe des phosphonates, dérivés des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes [**119(a-c)**] pour tester leur pouvoir d'intégration à l'ADN dans la perturbation de la polymérisation ou les interférences avec sa biosynthèse pour limiter la progression des tumeurs.



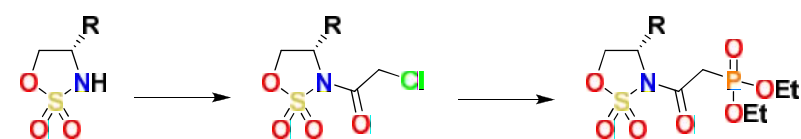
R = a) Ph-CH<sub>2</sub>-, b) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-, c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-

### **119(a-c)**

Figure 73 : Structure de nouveaux analogues des phosphonates

### 6.1. Stratégie de synthèse de molécules cibles:

La synthèse s'effectue en deux aménagements fonctionnels, la première consiste à l'acylation des sulfamidates avec le chlorure de chloroacétyle et la deuxième est une réaction de phosphorylation.



R = a) Ph-CH<sub>2</sub>-, b) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-, c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-

### **158(a-c)**

### **173(a-c)**

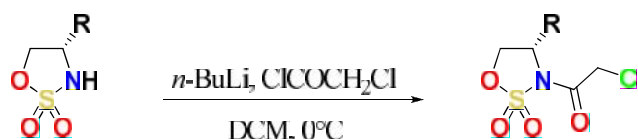
### **119(a-c)**

Schéma 77: Enchaînement de synthèse de nouveaux analogues phosphorylés

### 6.1.1. Acylation des sulfamidates avec le chlorure de chloroacétyle:

#### A) Synthèse :

Les 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes [**158(a-c)**], déprotégés présentent sur l'azote un hydrogène labile, ce qui permet l'acylation avec le chlorure de chloroacétyle, en milieu basique (*n*-BuLi) à 0°C durant une heure.



R = a) Ph-CH<sub>2</sub>-, b) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-, c) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-

### **158(a-c)**

### **173(a-c)**

Schéma 78 : Acylation des sulfamidates avec le chlorure de chloroacétyle

Les produits *N*-acylés sont bien révélés à la ninhydrine, recueillis sous forme d'une poudre blanche après purification sur colonne de gel de silice élués avec le DCM.

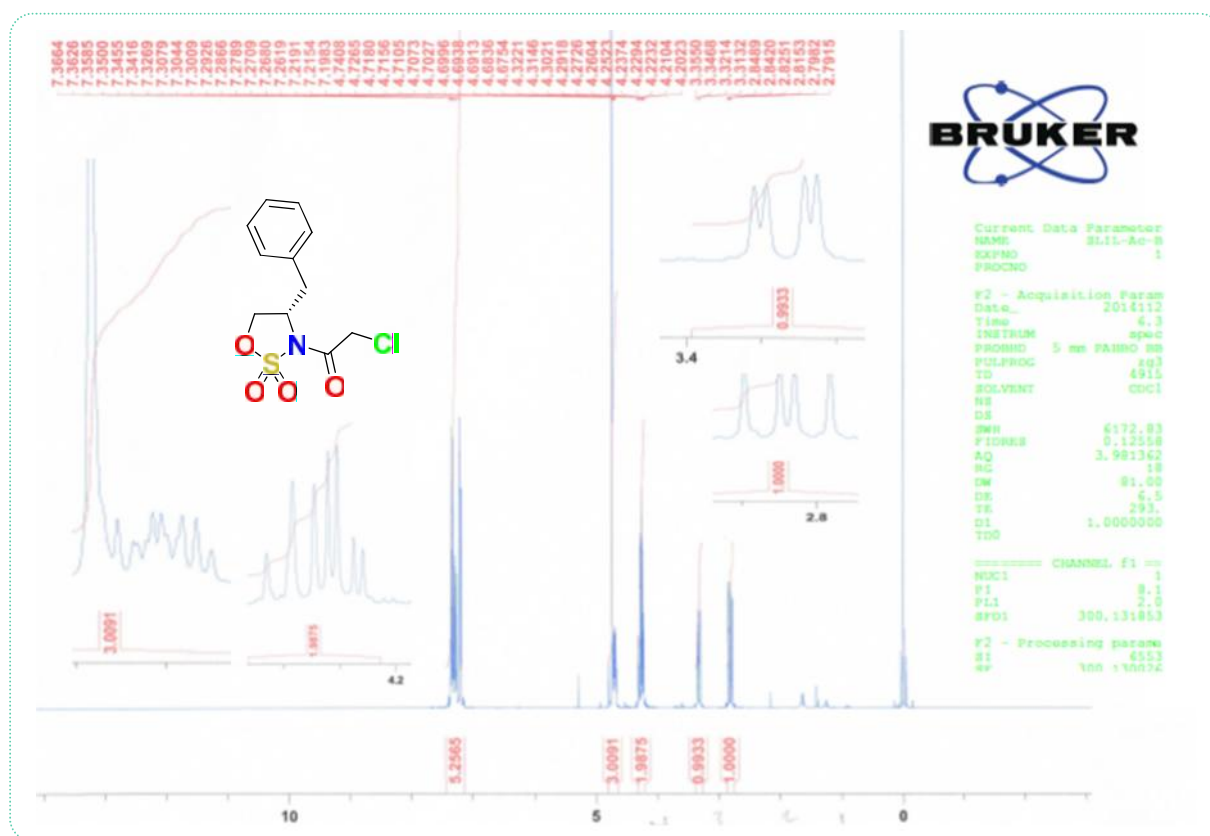
**B) Etude structurale des sulfamidates acylés avec le chlorure de chloroacétyle:**

➤ **En infrarouge :**

Les hétérocycles acylés se caractérisent par l'apparition d'une bande d'absorption vers  $1725\text{ cm}^{-1}$  qui correspond au groupement fonctionnel C=O et la disparition de la bande caractéristique du NH.

➤ **En RMN du proton :**

Les structures sont confirmées par la disparition du signal vers 5 ppm qui correspond au proton azoté. La présence d'un sigulet (s) vers 4.25 ppm relative au  $\text{CH}_2$  adjacent du Cl, confirme la structure attendue.



**Figure 74:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de (4*S*)-4-benzyl-3-(chloroacétyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde (**173-a**)

➤ **En RMN du carbone :**

Les structures des produits acylés sont confirmées par deux pics 26.5, 169.1 ppm, qui correspondent respectivement aux  $\text{CH}_2$  et C=O.

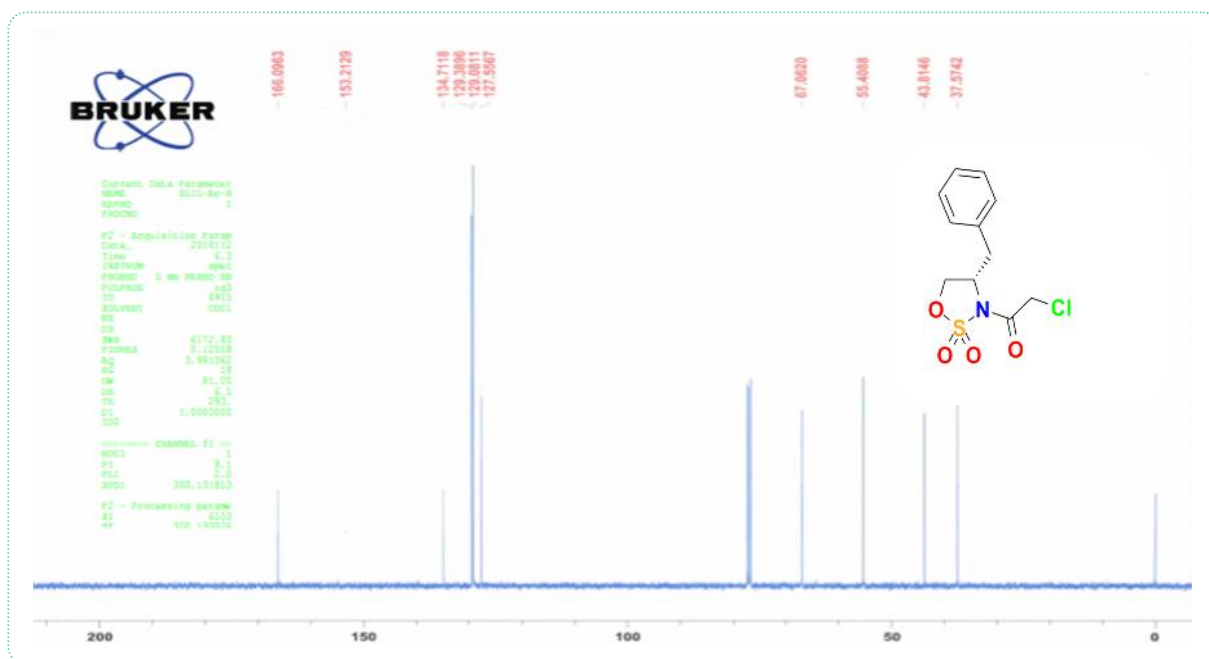


Figure 75: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de Spectre RMN  $^1\text{H}$  de (4S)-4-benzyl-3-(chloroacétyle)-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde (**173-a**)

### 6.1.2. Phosphorylation des sulfamidates acylés:

#### A) Synthèse :

La phosphorylation du *N*-chloroacétyl-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde [**173(a-c)**] est menée sous irradiations ultrasoniques avec l'utilisation de triéthylphosphite en tant que réactif et solvant, via la réaction d'Arbuzov pendant 5 heures de temps.

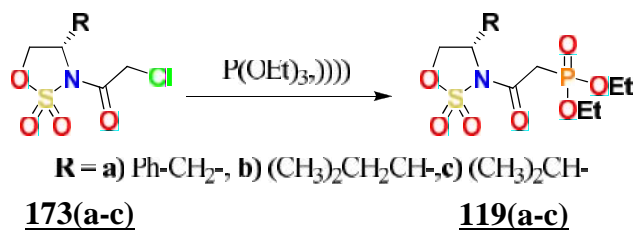


Schéma 79 : Phosphorylation de *N*-acyl sulfamidates

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM), montre que le composé phosphorylé est plus polaire que le *N*-chloroacétyl-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde, il est recueilli avec de bons rendements sous forme d'une huile transparente.

#### B) Etude structurale des *N*-acyl-phosphoryl-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes:

##### ➤ En infrarouge :

Les produits se caractérisent par l'apparition d'une bande intense vers  $1200\text{ cm}^{-1}$  qui correspond au groupement fonctionnel P=O.

➤ *En RMN du proton :*

Les structures sont confirmées par deux signaux distincts un triplet (t) vers 1.33 ppm et un quadruplet (q) vers 4.15 ppm des carbones éthyliques.

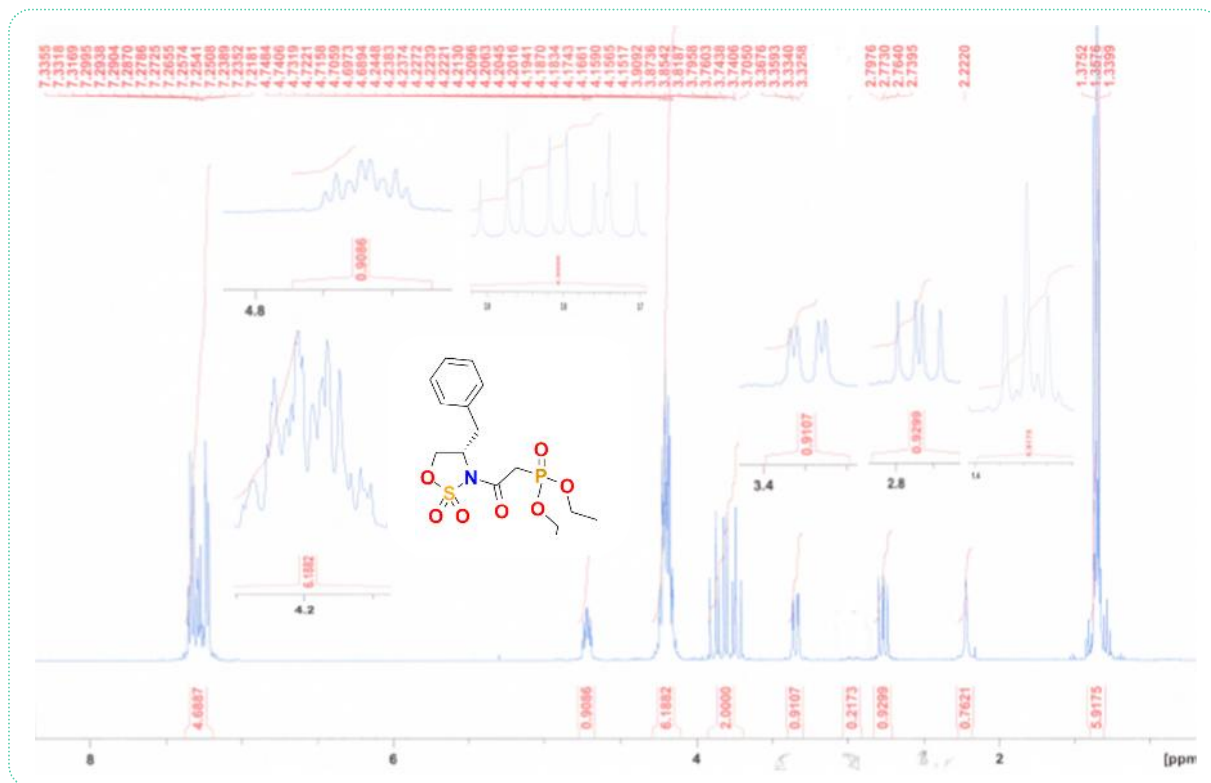


Figure 76: Spectre RMN <sup>1</sup>H de diethyl phosphonate [2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2-dioxide]-2-oxoethyl (**119-a**)

➤ *En RMN du carbone :*

Les structures des produits sont confirmées par l'apparition de deux pics 16.4, 61.6 ppm qui correspondent respectivement aux carbones : méthylène et éthylène.

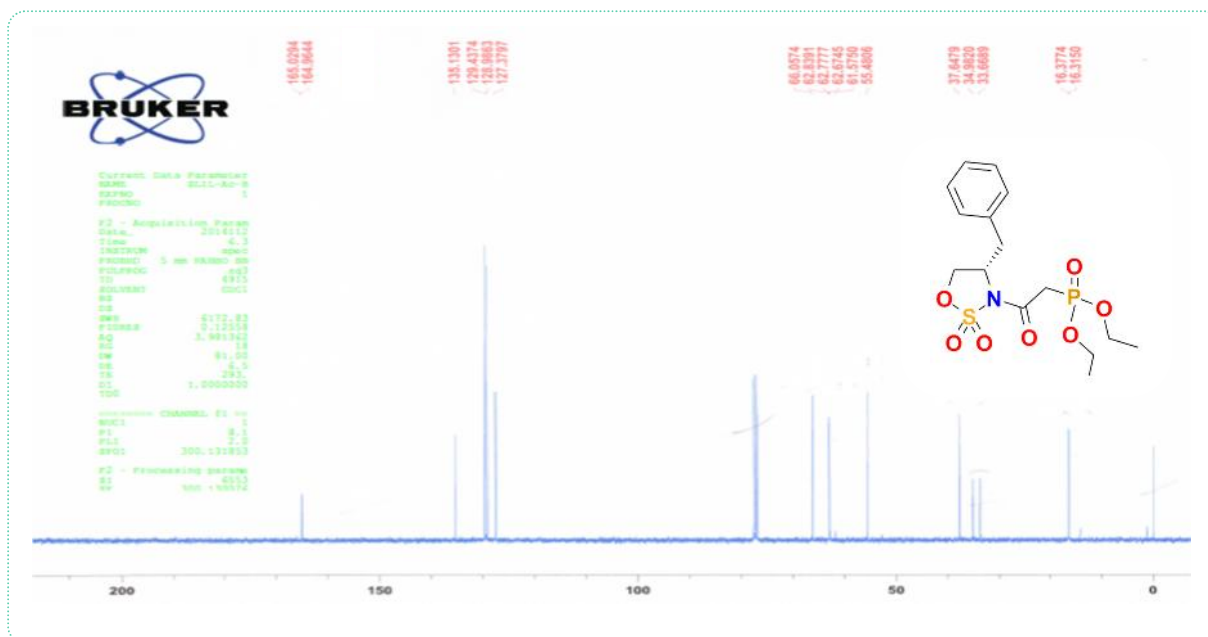


Figure 77: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2,2-dioxide}-2-oxoethyl (119-a)

➤ **En RMN du  $^{31}\text{P}$  :**

Les structures sont confirmées par la présence d'un singulet vers 19.5 ppm confirmant ainsi la présence du phosphore.

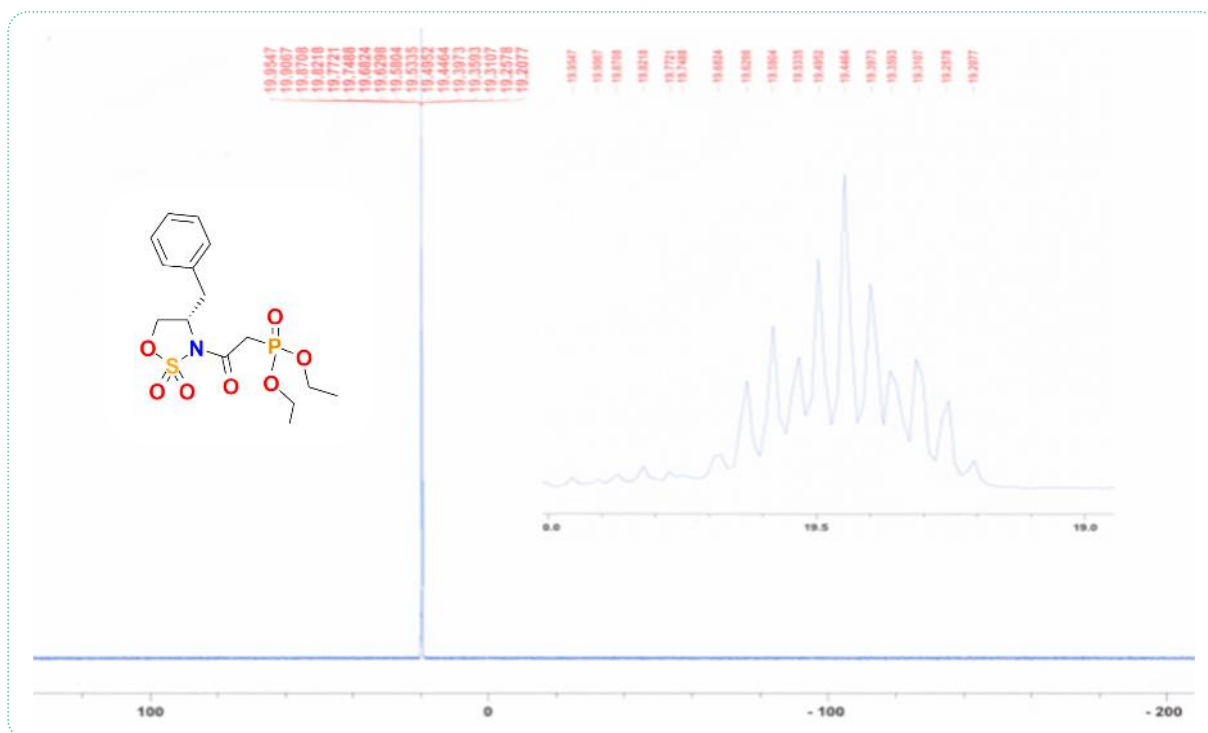


Figure 78: Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  de diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2,2-dioxide}-2-oxoethyl (119-a)

## **7. Conclusion :**

---

L'étude que nous avons menée sur la synthèse de nouvelles molécules à visée anticancéreuse, nous a permis de développer une vision générale sur les différentes classes d'agents antitumorales décrites dans la littérature. Dans ce contexte, nous avons développé la synthèse de deux nouvelles séries d'agents anticancéreux qui appartiennent respectivement à la famille des agents alkylants bifonctionnels et aux analogues de phosphonates, ces deux familles sont synthétisées à partir d'analogues de bases modifiées (1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes), comme vecteurs biologiques.

Nous avons obtenus les hétérocycles à motifs bi-fonctionnel et phosphonate à partir de six étapes d'aménagement fonctionnels : réduction, protection, cyclisation, déprotection, acylation et enfin une condensation avec la moutarde à l'azote pour l'obtention d'une série d'agents alkylants bifonctionnels et une autre série d'analogues de phosphonates par une phosphorylation via la réaction d'arbusov.

- 128.** J. Humlijan, S. Gobec, *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 4069.
- 129.** J-L. Vasse, S. Goumain, V. Levacher, G. Dupas, G-Q. Guiner, J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1871.

---

## *Séquence 2 : Protocoles Expérimentaux*

---

*CONDITIONS GÉNÉRALES.*

« Nous avons utilisé les mêmes conditions générales que la 1<sup>er</sup> partie ».

## 1. Préparation des $\alpha$ -amino alcools protégés par le Boc:

### 1.1. Réduction des $\alpha$ -amino acides :

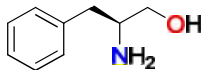
#### 1.1.1. Mode opératoire général :

Dans un Bicol sec de 250 ml sous agitation magnétique, sont placés dans le THF anhydre 2.4 équivalent de  $\text{NaBH}_4$  et 1 équivalent d'acide amino. A l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à  $\text{CaCl}_2$ , 1.1 équivalent d'une solution d'iode est additionnée goutte à goutte dans le même solvant à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidit à température ambiante. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un produit très polaire, et bien révélé à la ninhydrine.

#### 1.1.2. Traitement:

Le traitement consiste à ajouter graduellement du MeOH à la réaction jusqu'à ce que le mélange devienne clair (élimination de l'excès d'hydruure). Après 30 min d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite, une patte blanche est obtenue puis elle est dissoute dans une solution aqueuse de KOH (20%). Le mélange est laissé sous agitation pendant 4 heures, ensuite la phase organique est extraite plusieurs fois par l'acétate d'éthyle, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentrée sous vide. Le produit recueilli est recristallisé dans l'éther pour conduire à un solide blanc avec un bon rendement.

#### 1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques des amino alcools :

| ❖ Caractéristiques du composé 164-a |                 |  |   |
|-------------------------------------|-----------------|--|---|
| Aspect                              | Solide          | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 87%             | $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$   |  |
| Temps                               | 18 h            |  |   |
| $R_f$ (DCM-MeOH)                    | 0.25            | (S)-2-amino-3-phényl-propan-1-ol.  |   |
| F $^\circ\text{C}$                  | 90-92           |  |   |
| Masse moléculaire                   | 151.21          |  |   |
| ❖ Etude spectrale                   |                 |  |   |
| RMN                                 |                 |  |   |
| Solvant : $\text{CDCl}_3$           | : ppm           |  |   |
| Fréq: 250 MHz,                      | $^1\text{H}$    | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 | 1.8 (s, $\text{NH}_2$ et OH), 2.45 (2d, 2H, $\text{CH}_a\text{Ph}$ , $J_{1-2} = 13.9$ Hz), 2.75 (2d, 2H, $\text{CH}_b\text{Ph}$ , $J_{1-2} = 13.5$ Hz), 3.05 (m, 1H, *CH), 3.30 (2d, 1H, $\text{CH}_a\text{-OH}$ , $J_{1-2} = 13.7$ Hz), 3.60 (2d, 1H, $\text{CH}_b\text{-OH}$ , $J_{1-2} = 11.7$ Hz), 7.10-7.30 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). |   |
| Fréq : 62.89 MHz                    | $^{13}\text{C}$ | <b>1D, Description</b>   |   |

|  |        |  |                         |
|--|--------|--|-------------------------|
|  |        | 40.9, 54.1, 66.3, 126.4, 128.6, 129.2, 138.6.  |                         |
| <b>IR</b>                                  |        |  |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |        | 3340 (NH <sub>2</sub> ) et 3450 (OH).  |                         |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 164-b</i> |        |  |                         |
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 85%    | C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> NO  |                         |
| Temps                                      | 18 h   | Nom du produit:  |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM-MeOH)                  | 0.25   |  |                         |
| F <sup>o</sup> C                           | /      |  |                         |
| Masse moléculaire                          | 117.21 | (S)-2-amino-4-méthyl-pentan-1-ol.  |                         |
| ❖ <i>Etude spectrale</i>                   |        |  |                         |
| <b>RMN</b>                                 |        |  |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                |        | : ppm  |                         |
| Fréq : 250 MHz                             |        | <sup>1</sup> H <b>1D, Description</b>  |                         |
|  |        | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 6.2 Hz, J <sub>2</sub> = 5.9 Hz), 1.47 (m, 2H, CH-CH <sub>2</sub> ), 1.70 (s, 3H, NH <sub>2</sub> et OH), 1.75 (m, 1H, CH <sub>i-But</sub> ), 2.70 (m, 1H, *CH), 3.35 (2d, 1H, CH <sub>a</sub> -OH, J <sub>1-2</sub> = 12.8 Hz), 3.70 (2d, 1H, CH <sub>b</sub> -OH, J <sub>1-2</sub> = 12.4 Hz). |                         |
| Fréq : 62.89 MHz                           |        | <sup>13</sup> C <b>1D, Description</b>   |                         |
|  |        | 67.0, 50.7, 43.6, 34.8, 22.4, 22.3.  |                         |
| <b>IR</b>                                  |        |  |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |        | 3350 (NH <sub>2</sub> ) et 3440 (OH).  |                         |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 164-c</i> |        |  |                         |
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 85%    | C <sub>5</sub> H <sub>13</sub> NO  |                         |
| Temps                                      | 18 h   | Nom du produit:  |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM-MeOH)                  | 0.25   |  |                         |
| F <sup>o</sup> C                           | /      |  |                         |
| Masse moléculaire                          | 103.05 | (S)-2-amino-3-méthyl-butan-1-ol.   |                         |
| ❖ <i>Etude spectrale :</i>                 |        |  |                         |
| <b>RMN</b>                                 |        |  |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                |        | : ppm  |                         |
| Fréq : 250 MHz                             |        | <sup>1</sup> H <b>1D, Description</b>  |                         |
|  |        | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 6.9 Hz, J <sub>2</sub> = 6.6 Hz), 1.61 (m, 1H, CH <sub>i-Pr</sub> ), 1.78 (s, 3H, NH <sub>2</sub> et OH), 3.31 (m, 1H, *CH), 3.76 (2d, 1H, CH <sub>a</sub> -OH, J <sub>1-2</sub> = 12.6 Hz), 3.59 (2d, 1H, CH <sub>b</sub> -OH, J <sub>1-2</sub> = 10.2 Hz).                                     |                         |
| Fréq : 62.89 MHz                           |        | <sup>13</sup> C <b>1D, Description</b>   |                         |
|  |        | 19.3, 19.4, 31.5, 58.0, 64.0.  |                         |
| <b>IR</b>                                  |        |  |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |        | 3360 (NH) et 3450 (OH).  |                         |

## 1.2. Protection des S-amino alcools :

### 1.2.1. Mode opératoire général :

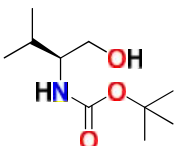
Dans un Bicol sous irradiations ultrasoniques à température ambiante, on introduit 1 équivalent d' amino alcool, et 1,1 équivalent de (Boc)<sub>2</sub>O, le mélange réactionnel est laissé sous irradiations ultrasoniques pendant 2 à 5 min, la réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un produit moins polaire bien révélé à la ninhydrine.

### 1.2.2. Traitement:

Le produit recueilli est recristallisé dans l'éther, il est obtenu avec un excellent rendement.

### 1.2.3. Caractéristiques physico-chimiques des amino alcools protégés par le Boc :

| ❖ <i>Caractéristiques du composé 165-a</i> |                        |   |                         |
|--|------------------------|---|-------------------------|
| Aspect                                     | Huile                  | Formule brute   | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 98%                    | C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>   |                         |
| Temps                                      | 2 min                  |   |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.85                   |   |                         |
| F° C                                       | /                      |   |                         |
| Masse moléculaire                          | 251.21                 | (S)-tert-butyl-1-hydroxy-3-phénylpropan-2-ylcarbamate   |                         |
| ❖ <i>Etude spectrale</i>                   |                        |   |                         |
| <b>RMN</b>                                 |                        |   |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm                  |   |                         |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H         | <b>1D, Description</b>  |                         |
|  |                        | 1.38 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 2.66 (s, 1H, OH), 2.82 (d, 2H, CH <sub>2</sub> Ph, <i>J</i> = 9 Hz), 3.60 (2dd, 2H, CH <sub>2</sub> -OH, <i>J</i> <sub>1-3</sub> = 6 Hz), 3.86 (m, 1H, *CH), 4.77 (s, 1H, NH), 7.10-7.40 (m, 5H, H-Ar). |                         |
| Fréq : 62.89 MHz                           | <sup>13</sup> C        | <b>1D, Description</b>  |                         |
|  |                        | 28.4, 37.9, 59.6, 65.3, 79.5, 126.4, 128.6, 129.2, 138.6, 155.0.  |                         |
| <b>IR</b>                                  |                        |   |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    | 1686 (C=O), 3355 (OH). |   |                         |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 165-b</i> |                        |   |                         |
| Aspect                                     | Huile                  | Formule brute   | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 98%                    | C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>   |                         |
| Temps                                      | 3min                   |   |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.80                   |   |                         |
| F° C                                       | /                      |   |                         |
| Masse moléculaire                          | 217.21                 | (S)-tert-butyl 1-hydroxy-4-méthylpentan-2-ylcarbamate   |                         |

| ❖ Etude spectrale :                 |                 |   |  |
|-------------------------------------|-----------------|---|--|
| <b>RMN</b>                          |                 |   |  |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm           |   |  |
| Fréq : 250 MHz                      | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>  |  |
|                                     |                 | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 6.1, J <sub>2</sub> = 5.9 Hz), 1.38 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 1.61 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH), 1.70 (m, 1H, CH <sub><i>i</i>-But</sub> ), 2.62 (s, 1H, OH), 3.30 (m, 1H, *CH), 3.40 (2d, 1H, CH <sub><i>a</i></sub> -OH, J <sub>1-2</sub> = 6.3 Hz), 3.40 (2d, 1H, CH <sub><i>b</i></sub> -OH, J <sub>1-2</sub> = 5.9 Hz), 4.66 (s, 1H, NH). |  |
| Fréq: 62.89 MHz                     | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>  |  |
|                                     |                 | 23.3, 24.4, 28.4, 39.8, 53.6, 64.7, 79.5, 155.82.   |  |
| <b>IR</b>                           |                 |   |  |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>             |                 | 1690 (C=O), 3440 (OH).  |  |
| ❖ Caractéristiques du composé 165-c |                 |   |  |
| Aspect                              | Huile           | Formule brute   | Formule semi développée  |
| Rendement                           | 98%             | C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>   |  |
| Temps                               | 5min            |   |  |
| R <sub>f</sub> (DCM)                | 0.80            |   |  |
| F°C                                 | /               |   |  |
| Masse moléculaire                   | 203.05          | (S)- <i>tert</i> -butyl-1-hydroxy-3-méthylbutan-2-ylcarbamate.  |  |
| ❖ Etude spectrale :                 |                 |   |  |
| <b>RMN</b>                          |                 |   |  |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm           |   |  |
| Fréq : 250 MHz                      | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>  |  |
|                                     |                 | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 6.0 Hz, J <sub>2</sub> = 5.8), 1.41 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 1.78-1.82 (m, 1H, CH <sub><i>i</i>-Pr</sub> ), 2.52 (s, H, OH), 3.31 (m, 1H, *CH), 3.59 (2d, 2H, CH <sub><i>a</i></sub> OH, J <sub>1-2</sub> = 6.1 Hz), 3.76 (2d, 2H, CH <sub><i>b</i></sub> OH, J <sub>1-2</sub> = 5.8 Hz), 4.66 (s, 1H, NH).                                   |  |
| Fréq : 62.89 MHz                    | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>  |  |
|                                     |                 | 19.3, 28.4, 29.5, 63.0, 64.0, 79.5, 158.8.  |  |
| <b>IR</b>                           |                 |   |  |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>             |                 | 1691 (C=O), 3450 (OH).  |  |

## 2. Synthèse des précurseurs hétérocycliques :

### 2.1. Synthèse des oxazaphospholidinones:

#### 2.1.1. Cyclisation des S-amino alcools protégés avec le PPDC :

##### 2.1.1.1. Mode opératoire général :

Dans un tricol sous argon, on met 1 équivalent d'amino alcool protégé dans du DCM, à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit goutte à goutte à 0°C 5 équivalents de triéthylamine (TEA) puis on augmente la température jusqu'à 20°C, par la suite on ajoute 2 équivalents PPDC. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant 1h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, qui montre la formation de deux produits plus polaire bien révélés à la ninhydrine et au bleu de molybdène, il s'agit de l'hétérocycle protégé et le déprotégé.

##### 2.1.1.2. Traitement :

Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice élué à l'AcOEt. Les produits sont obtenus sous forme huileuse où le produit déprotégé n'est pas soluble dans les différents solvants.

##### 2.1.1.3. Caractéristiques physico-chimiques des hétérocycles :

| ❖ <i>Caractéristiques du composé 166-a</i> |                 |   |  |
|--|-----------------|---|--|
| Aspect                                     | Huile           | Formule brute   | Formule semi développée  |
| Rendement                                  | 65%             | C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> P   |  |
| Temps                                      | 1 h             |   |  |
| R <sub>f</sub> (DCM/AcOEt)                 | 0.60            | Nom du produit:   |  |
| F°C  | /               |   |  |
| Masse moléculaire                          | 373.21          | (4S)-4-benzyl-2-phényl-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1,3,2-oxazaphospholidine-2-one. |  |
| ❖ <i>Etude spectrale</i>                   |                 |   |  |
| RMN  |                 |   |  |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm           |   |  |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>  |  |
|  |                 |   | 1.32 ( s, 9H, <i>t</i> -Bu), 2.74-2.85 ( m, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 3.74-3.96 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -O), 3.99-4,09 (m, 1H, *CH), 7.07-7.78 (m, 10H, H-Ar), |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>  |  |
|  |                 |   | 28.5, 41.52, 53.98, 66.10, 79.55, 126.60, 127.40, 128.75, 129.24, 131.61, 132.13, 136.10, 137.75, 155.53.  |
|  | <sup>31</sup> P | <b>1D, Description</b>  |  |

|  |                 |  |                         |
|--|-----------------|--|-------------------------|
| 19.04.                                     |                 |  |                         |
| <b>IR</b>                                  |                 |  |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |                 | 1704 (C=O), 1170 (P=O).  |                         |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 166-b</i> |                 |  |                         |
| Aspect                                     | Huile           | Formule brute  | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 62%             | C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> P  |                         |
| Temps                                      | 1 h             |  |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM/AcOEt)                 | 0.55            | (4 <i>S</i> )-butyl-2-phényl-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1,3,2-oxazaphospholidine-2-one.  |                         |
| F°C  | /               |  |                         |
| Masse moléculaire                          | 339.16          |  |                         |
| ❖ <i>Etude spectrale</i>                   |                 |  |                         |
| <b>RMN</b>                                 |                 |  |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                |                 | : ppm  |                         |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |                         |
|  |                 | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 6.1 Hz, J <sub>2</sub> = 5.8 Hz), 1.32 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 1.47 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH*), 1.62 (m, 1H, CH- <i>t</i> -Bu), 3.69 (m, 1H, *CH), 4.38-4.43 (dd, 2H, CH <sub>2</sub> O, J <sub>1-2</sub> = 10.4 Hz), 7.28-7.76 (m, 5H, H-Ar). |                         |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>   |                         |
|  |                 | 23.2, 24.5, 28.4, 40.9, 51.2, 79.5, 81.3, 128.8, 131.0, 134.2, 135.0, 155.5.   |                         |
|  | <sup>31</sup> P | <b>1D, Description</b>   |                         |
|  |                 | 18.68.   |                         |
| <b>IR</b>                                  |                 |  |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |                 | 1755 (C=O), 1173 (P=O).  |                         |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 166-c</i> |                 |  |                         |
| Aspect                                     | Huile           | Formule brute  | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 85%             | C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> P  |                         |
| Temps                                      | 1h              |  |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM/AcOEt)                 | 0.50            | (4 <i>S</i> )-isopropyl-2-phényl-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1,3,2-oxazaphospholidine-2-one.  |                         |
| F°C  | /               |  |                         |
| Masse moléculaire                          | 325.14          |  |                         |
| ❖ <i>Etude spectrale :</i>                 |                 |  |                         |
| <b>RMN</b>                                 |                 |  |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                |                 | : ppm  |                         |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |                         |
|  |                 | 0.77 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 1.35 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 1.54-1.80 (m, 1H,   |                         |

|                         |                 |   |
|-------------------------|-----------------|---|
|                         |                 | CH <sub>i-Pr</sub> ), 3.41 (m, 1H, *CH), 3.79-3.91 (m, 2H, CH <sub>2</sub> O).<br>7.28-7.76 (m, 5H, H-Ar).                          |
| Fréq: 62.89 MHz         | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b><br>18.72, 19.52, 28.36, 29.26, 29.88, 45.70, 55.96, 65.67,<br>79.25, 128.31, 128.42, 131.64, 131.70, 156.10. |
|                         | <sup>31</sup> P | <b>1D, Description</b><br>17.68.  |
| <b>IR</b>               |                 |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup> |                 | 1755 (C=O), 1173 (P=O).   |

### 2.1.2. Deprotection des oxazaphospholidinones:

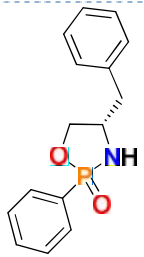
#### 2.1.2.1. Mode opératoire général :

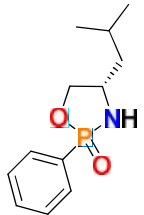
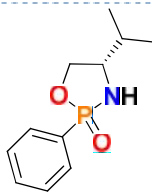
Dans un ballon de 100 ml, on introduit successivement 1 équivalent d'oxazaphospholidin-2-one protégée par le *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) et 3 équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) à 50% (V/V) dans le DCM. Cette réaction est totale au bout d'une heure de temps à température ambiante.

#### 2.1.2.2. Traitement :

Le produit est évaporé sous vide, il est obtenu sous forme huileuse et il n'est pas soluble dans les solvants organiques.

#### 2.1.2.3. Caractéristiques physico-chimiques des hétérocycles :

| ❖ Caractéristiques du composé 162-a |        |  |   |
|-------------------------------------|--------|--|---|
| Aspect                              | Solide | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 65%    | C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>2</sub> P      |  |
| Temps                               | 1 h    |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM/AcOEt)          | /      | Nom du produit:  |   |
| F° C                                | /      |  |   |
| Masse moléculaire                   | 273.21 | (4S)-4-benzyl-2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidine-2-one. |   |

| ❖ <i>Caractéristiques du composé 162-b</i> |        |  |   |
|--|--------|--|---|
| Aspect                                     | Solide | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 60%    | C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> P                |  |
| Temps                                      | 1 h    |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM/AcOEt)                 | /      | Nom du produit:  |   |
| F° C                                       | /      |  |   |
| Masse moléculaire                          | 239.16 | (4 <i>S</i> )-butyl-2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidine-2-one.     |   |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 162-c</i> |        |  |   |
| Aspect                                     | Solide | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 63%    | C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>2</sub> P                |  |
| Temps                                      | 1 h    |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM/AcOEt)                 | /      | Nom du produit:  |   |
| F° C                                       | /      |  |   |
| Masse moléculaire                          | 225.14 | (4 <i>S</i> )-isopropyl-2-phényl-1,3,2-oxazaphospholidine-2-one. |   |

## 2.2. Synthèse des sulfamidates:

### 2.2.1. Cyclisation des *S*-amino alcools protégés avec le SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> :

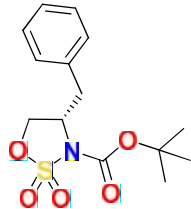
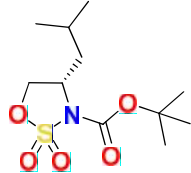
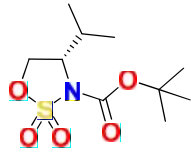
#### 2.2.1.1. Mode opératoire général :

Dans un tricol sous argon, on met 1 équivalent d'amino alcool protégé dans le DCM, à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit goutte à goutte à 0°C 5 équivalents de triéthylamine puis on ajoute 2 équivalents SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à basse température (-78 °C). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique pendant 1h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, qui montre la formation d'un produit moins polaire bien révélé à la ninhydrine.

#### 2.2.1.2. Traitement :

Après une heure, le traitement du mélange réactionnel est réalisé après dilution au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavage par deux fractions d'acide chlorhydrique 0,1 N puis à l'eau distillée jusqu'à un pH neutre, ensuite séchage sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La phase organique est concentrée sous pression réduite, on obtient une huile jaune.

2.2.1.3. *Caractéristiques physico-chimiques des hétérocycles :*

| ❖ <i>Caractéristiques du composé 167-a</i> |        |  |   |
|--|--------|--|---|
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 88%    | C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S  |    |
| Temps                                      | 45min  |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.80   | Nom du produit:  |   |
| F°C  | /      |  |   |
| Masse moléculaire                          | 313.12 | (4 <i>S</i> )-4-benzyl-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde    |   |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 167-b</i> |        |  |   |
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 85%    | C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S  |    |
| Temps                                      | 45min  |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.80   | Nom du produit:  |   |
| F°C  | /      |  |   |
| Masse moléculaire                          | 279.16 | (4 <i>S</i> )-4-isobutyl-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde  |   |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 167-c</i> |        |  |   |
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 85%    | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S  |  |
| Temps                                      | 45min  |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.80   | Nom du produit:  |   |
| F°C  | /      |  |   |
| Masse moléculaire                          | 265.15 | (4 <i>S</i> )-4-isopropyl-3-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde |   |

2.2.2. *Deprotection des cyclosulfamidates:*

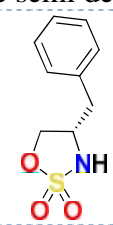
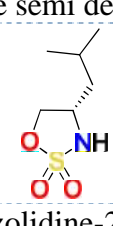
2.2.2.1. *Mode opératoire général :*

Dans un ballon sous agitation magnétique, on introduit une quantité de sulfamidates *N*-protégés dissoutes dans l'eau. Prenant en considération que pour 1 mmol de sulfamidates on prend 2.5 ml d'eau, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 minutes. On obtient un produit plus polaire révélé à la ninhydrine.

2.2.2.2. *Traitement :*

La phase organique est extraite plusieurs fois avec l'acétate d'éthyle, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le produit est recueilli sous forme d'huile avec un bon rendement.

2.2.2.3. Caractéristiques physico-chimiques des hétérocycles :

| ❖ Caractéristiques du composé 158-a |                 |  |   |
|-------------------------------------|-----------------|--|---|
| Aspect                              | Huile           | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 87%             | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S   |    |
| Temps                               | 15 min          |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                | 0.50            | Nom du produit:  |   |
| F°C                                 | /               |  |   |
| Masse moléculaire                   | 213.15          | (4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde  |   |
| ❖ Etude spectrale                   |                 |  |   |
| RMN                                 |                 |  |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm           |  |   |
| Fréq : 250 MHz                      | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 | 2.87-2.88 (d, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph, J = 6.8 Hz.), 4.07-4.17 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> -*CH), 4.42-4.46 (m, 1H, *CH), 5.69 (s, 1H, NH), 7.14-7.39 (m, 5H, H-Ar).   |   |
| Fréq: 62.89 MHz                     | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 | 41.6, 53.9, 69.7, 127.4, 129.2, 129.1, 136.1.  |   |
| IR                                  |                 |  |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>             |                 | 3300 (NH) et 1137 & 1322 (SO <sub>2</sub> ).   |   |
| ❖ Caractéristiques du composé 158-b |                 |  |   |
| Aspect                              | Huile           | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 85%             | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S   |  |
| Temps                               | 15 min          |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                | 0.50            | Nom du produit:  |   |
| F°C                                 | /               |  |   |
| Masse moléculaire                   | 179.21          | (4S)-4-isobutyl-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde  |   |
| ❖ Etude spectrale                   |                 |  |   |
| RMN                                 |                 |  |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm           |  |   |
| Fréq : 250 MHz                      | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 4.2 Hz, J <sub>2</sub> = 3.9 Hz), 1.38 (m, 2H, CH <sub>2i-But</sub> ), 1.53 (m, 1H, CH <sub>i-But</sub> ), 3.89-3.98 (2dd, 2H, CH <sub>2</sub> O, J <sub>1-2</sub> = 6.6 Hz), 4.46 (m, 1H, *CH), 6.18 (s, 1H, NH). |   |
| Fréq: 62.89 MHz                     | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 | 23.2, 24.8, 39.9, 55.7, 73.1.  |   |
| IR                                  |                 |  |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>             |                 | 3310(NH) et 1137 & 1340 (SO <sub>2</sub> ).  |   |

| ❖ <i>Caractéristiques du composé 158-c</i> |                 |   |                         |
|--|-----------------|---|-------------------------|
| Aspect                                     | Huile           | Formule brute   | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 85%             | C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S  |                         |
| Temps                                      | 15 min          |   |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.50            | (4 <i>S</i> )-4-isopropyl-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde   |                         |
| F° C                                       | /               |   |                         |
| Masse moléculaire                          | 165.05          |   |                         |
| ❖ <i>Etude spectrale :</i>                 |                 |   |                         |
| <b>RMN</b>                                 |                 |   |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm           |   |                         |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>  |                         |
|  |                 | 0.88 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1-2</sub> = 6.6 Hz), 1.54-1.80 (m, 1H, CH <sub>i</sub> -Pr), 3.41 (m, 1H, *CH), 3.79-3.91 (m, 2H, CH <sub>2</sub> O), 6.18 (s, 1H, NH). |                         |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>  |                         |
|  |                 | 19.8, 28.7, 55.1, 70.0.   |                         |
| <b>IR</b>                                  |                 |   |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |                 | 3320 (NH) et 1154 & 1332 (SO <sub>2</sub> ).  |                         |

### 3. *Acylation des sulfamidates :*

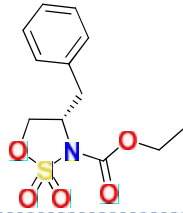
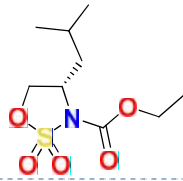
#### 3.1. *Mode opératoire général :*

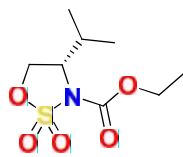
A une solution de sulfamidate dissoute dans le DCM et sous agitation magnétique, sont ajoutés goutte à goutte à 0°C, 1.1 équivalent de *n*-butyl lithium. Après 30 minutes d'agitation à la même température, on ajoute à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl<sub>2</sub>, 1.1 équivalent d'agents acylants (chlorure de chloroacétyle, chlorure de bromoacétyle, chlorure de formate d'éthyle). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant 2h.

#### 3.2. *Traitement :*

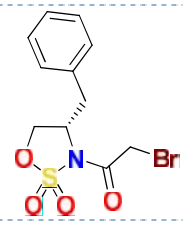
Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice élué au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le produit est obtenu sous forme huileuse avec de bon rendement.

### 3.3. Caractéristiques physico-chimiques des N-éthoxy carbamate sulfamidate.

| ❖ Caractéristiques du composé 168-a |                 |  |   |
|-------------------------------------|-----------------|--|---|
| Aspect                              | Solide          | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 90%             | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S                      |    |
| Temps                               | 2 h             |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                | 0.80            | Nom du produit:  |   |
| F°C                                 | /               |  |   |
| Masse moléculaire                   | 285.21          | (4S)-4-benzyl-3-(formate d'éthyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxide   |   |
| ❖ Etude spectrale                   |                 |  |   |
| RMN                                 |                 |  |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm           |  |   |
| Fréq : 250 MHz                      | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 |  | 1.42 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J= 7.1 Hz), 2.80 (2d, 1H, CH <sub>a</sub> -Ph, J <sub>1-2</sub> = 9.6 Hz), 3.37 (2d, 1H, CH <sub>b</sub> -Ph, J <sub>1-2</sub> = 3.5 Hz), 4.24 (2d, 1H, O-CH <sub>a</sub> , J <sub>1-2</sub> = 3.0 Hz), 4.30 (2d, 2H, O-CH <sub>b</sub> , J=7.5 Hz), 4.40 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J=7.1 Hz), 4.38-4.42 (m, 1H, *CH), 7.14-7.39 (m, 5H, H-Ar). |
| Fréq: 62.89 MHz                     | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 |  | 13.8, 34.0, 61.4, 62.9, 69,6, 126.0, 128.1, 128.8, 138.0, 155.5.  |
| IR                                  |                 |  |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>             |                 | 1737±10 (C=O), 3300 (NH) et 1137 & 1322 (SO <sub>2</sub> ).            |   |
| ❖ Caractéristiques du composé 168-b |                 |  |   |
| Aspect                              | Huile           | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 88%             | C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S                      |    |
| Temps                               | 2 h             |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                | 0.80            | Nom du produit:  |   |
| F°C                                 | /               |  |   |
| Masse moléculaire                   | 251.21          | (4S)-4-isobutyl-3-(formate d'éthyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxide |   |
| ❖ Etude spectrale                   |                 |  |   |
| RMN                                 |                 |  |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm           |  |   |
| Fréq : 250 MHz                      | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |   |
|                                     |                 |  | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 6.2 Hz, J <sub>2</sub> = 5.9 Hz), 1.29 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J= 7.2 Hz ), 1.38 (m, 2H, CH <sub>2i-But</sub> ), 1.53 (m, 1H, CH <sub>i-But</sub> ), 3.89-3.98 (2dd, 2H, CH <sub>2</sub> O, J <sub>1</sub> =7.4 Hz, J <sub>2</sub> =7.2 Hz), 4.40 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J= 7.2 Hz ), 4.46 (m, 1H, *CH).                |

|  |                 |   |   |
|--|-----------------|---|---|
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>  |   |
|  |                 |   | 13.8, 23.2, 24.8, 36.9, 58.0, 61.4, 70.3, 155.5.  |
| <b>IR</b>                                  |                 |   |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |                 |   | 1737±10 (C=O), 3310 (NH) et 1145 & 1330 (SO <sub>2</sub> ).   |
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 168-c</i> |                 |   |   |
| Aspect                                     | Huile           | Formule brute   | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 85%             | C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S                        |    |
| Temps                                      | 2 h             |   |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.80            | Nom du produit:   |   |
| F°C  | /               |   |   |
| Masse moléculaire                          | 237.05          | (4S)-4-isopropyl-3-(formate d'éthyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxide |   |
| ❖ <i>Etude spectrale :</i>                 |                 |   |   |
| <b>RMN</b>                                 |                 |   |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm           |   |   |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>  |   |
|  |                 |   | 0.88 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , J <sub>1</sub> = 6.2 Hz, J <sub>2</sub> = 5.9Hz), 1.29 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J= 7.5 Hz), 1.54-1.80 (m, 1H, CH <sub>i-Pr</sub> ), 3.41 (m, 1H, *CH), 3.79-3.91 (2dd, 2H, CH <sub>2</sub> O, J <sub>1</sub> =7.4 Hz, J <sub>2</sub> = 7.2 Hz), 4.40 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J= 7.5 Hz). |
|  | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>  |   |
| Fréq: 62.89 MHz                            |                 |   | 13.8, 19.6, 25.9, 61.4, 67.2, 67.4, 155.5.  |
| <b>IR</b>                                  |                 |   |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |                 |   | 1737 (C=O), 3320 (NH) et 1154 & 1354 (SO <sub>2</sub> ).  |

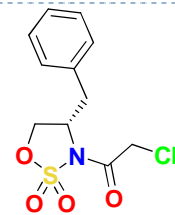
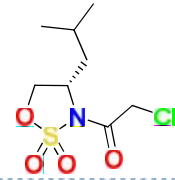
### 3.4. Caractéristiques physico-chimiques des N-Bromo-acétyle sulfamidates

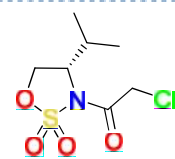
|  |                |  |   |
|--|----------------|--|---|
| ❖ <i>Caractéristiques du composé 172-a</i> |                |  |   |
| Aspect                                     | Huile          | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 85%            | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>4</sub> S              |  |
| Temps                                      | 2 h            |  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.85           | Nom du produit:  |   |
| F°C  | /              |  |   |
| Masse moléculaire                          | 332.21         | (4S)-4-benzyl-3-(bromoacétyle)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxide |   |
| ❖ <i>Etude spectrale</i>                   |                |  |   |
| <b>RMN</b>                                 |                |  |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm          |  |   |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H | <b>1D, Description</b>   |   |

|  |                 |   |                         |
|--|-----------------|---|-------------------------|
|  |                 | 2.87-2.88 (d, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph, $J_1= 6.5$ Hz, $J_2= 6.1$ Hz), 4.07-4.17 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 4.42-4.46 (m, 1H, *CH), 4.45 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Br), 7.14-7.39 (m, 5H, H-Ar).  |                         |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b><br>37.6, 43.8, 55.4, 67.1, 127.5, 129.1, 129.4, 134.7, 166.1,  |                         |
| <b>IR</b>                                  |                 |   |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |                 | 1720 (C=O), 3300 (NH) et 1137 & 1322 (SO <sub>2</sub> ).  |                         |
| ❖ <b>Caractéristiques du composé 172-b</b> |                 |   |                         |
| Aspect                                     | Huile           | Formule brute   | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 85%             | C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>4</sub> S  |                         |
| Temps                                      | 3 h             | Nom du produit:   |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.70            |   |                         |
| F°C  | /               |   |                         |
| Masse moléculaire                          | 298.21          | (4S)-4-isobutyl-3-(bromoacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxide   |                         |
| ❖ <b>Etude spectrale</b>                   |                 |   |                         |
| <b>RMN</b>                                 |                 |   |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm           |   |                         |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b><br>0.83 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , $J_1= 5.3$ Hz, $J_2= 4.8$ Hz), 1.38 (m, 2H, CH <sub>2i-But</sub> ), 1.53 (m, 1H, CH <sub>i-But</sub> ), 4.10 (2d, 2H, CH <sub>2</sub> O, $J_{1-2}= 5.2$ Hz), 4.46 (m, 1H, *CH), 4.50 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Br). |                         |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b><br>23.2, 24.8, 25.0, 37.2, 55.5, 70.4, 168,0   |                         |
| <b>IR</b>                                  |                 |   |                         |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    |                 | 1730 (C=O), 3310 (NH) et 1145 & 1330 (SO <sub>2</sub> ).  |                         |
| ❖ <b>Caractéristiques du composé 172-c</b> |                 |   |                         |
| Aspect                                     | Huile           | Formule brute   | Formule semi développée |
| Rendement                                  | 85%             | C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>4</sub> S  |                         |
| Temps                                      | 18 h            | Nom du produit:   |                         |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.70            |   |                         |
| F°C  | /               |   |                         |
| Masse moléculaire                          | 286.05          | (4S)-4-isopropyl-3-(bromoacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxide  |                         |
| ❖ <b>Etude spectrale :</b>                 |                 |   |                         |
| <b>RMN</b>                                 |                 |   |                         |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm           |   |                         |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b><br>0.88 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , $J_1= 6.9$ Hz, $J_2=7.2$ Hz), 1.54-1.80 (m, 1H, CH <sub>i-Pr</sub> ), 3.41 (m, 1H, *CH), 3.79-3.91 (m, 2H, CH <sub>2</sub> O), 4.74 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Br).  |                         |

|                         |  |  |
|-------------------------|--|--|
| Fréq: 62.89 MHz         | <sup>13</sup> C  | <b>1D, Description</b><br>19.6, 25.0, 26.0, 64.9, 67.3, 168.9. |
| <b>IR</b>               |  |  |
| KBr, : cm <sup>-1</sup> | 1740 (C=O), 3330 (NH) et 1154 & 1340 (SO <sub>2</sub> ). |  |

### 3.5. Caractéristiques physico-chimiques des N-chloro-acétyl carbamate sulfamidates :

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| <b>❖ Caractéristiques du composé 173-a</b> |  |   |   |
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute   | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 87%  | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> S   |    |
| Temps                                      | 18 h   |   |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.70   | (4S)-4-benzyl-3-(chloroacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde  |   |
| F°C  | 90-92  |   |   |
| Masse moléculaire                          | 151.21   |   |   |
| <b>❖ Etude spectrale</b>                   |  |   |   |
| <b>RMN</b>                                 |  |   |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm  |   |   |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H   | <b>1D, Description</b><br>2.79-2.85 (2d,1H, Ph-CH <sub>a</sub> , J <sub>1-2</sub> = 7.2 Hz), 3.31-3.35 (2d, 1H, Ph-CH <sub>b</sub> , J <sub>1-2</sub> = 3.3 Hz), 4.20-4.32 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -O), 4.74 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Cl); 4.67-4.72 (m, 1H, *CH), 7.19-7.36 (m, 5H, Ar-H). |   |
|  | <sup>13</sup> C  | <b>1D, Description</b><br>37.6, 43.8, 55.4, 67.1, 127.5, 129.1, 129.4, 134.7, 166.1,  |   |
| Fréq: 62.89 MHz                            |  |   |   |
| <b>IR</b>                                  |  |   |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    | 1730 (C=O), 3300 (NH) et 1137 & 1322 (SO <sub>2</sub> ). |   |   |
| <b>❖ Caractéristiques du composé 173-b</b> |  |   |   |
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute   | Formule semi développée   |
| Rendement                                  | 85%  | C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub> S  |  |
| Temps                                      | 3 h  |   |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.70   | (4S)-4-isobutyl-3-(chloroacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde  |   |
| F°C  | /  |   |   |
| Masse moléculaire                          | 255.21   |   |   |
| <b>❖ Etude spectrale</b>                   |  |   |   |
| <b>RMN</b>                                 |  |   |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm  |   |   |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H   | <b>1D, Description</b>  |   |

|  |  |   |   |                 |
|--|--|---|---|-----------------|
|  |  | 0.90 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , $J_{1-2} = 6.9$ Hz), 1.38 (m, 2H, CH <sub>2i-But</sub> ), 1.53 (m, 1H, CH <sub>i-But</sub> ), 3.89-3.98 (dd, 2H, CH <sub>2</sub> O, $J_{1-2} = 4.2$ Hz), 4.46 (m, 1H, *CH), 4.74 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Cl). |   |                 |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C  | <b>1D, Description</b><br>23.3, 24.8, 37.1, 39.5, 55.7, 70.1, 163.9.  |   |                 |
| <b>IR</b>                                  |  |   |   |                 |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    | 1740 (C=O), 3310 (NH) et 1145 & 1330 (SO <sub>2</sub> ). |   |   |                 |
| <i>❖ Caractéristiques du composé 173-c</i> |  |   |   |                 |
| Aspect                                     | Huile  | Formule brute   | Formule semi développée   |                 |
| Rendement                                  | 85%  | C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>4</sub> S  |  |                 |
| Temps                                      | 3 h  |   |   | Nom du produit: |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.70   | (4S)-4-isopropyl-3-(bromoacétyl)-1,2,3-oxathiazolidine-2,2-dioxyde  |   |                 |
| F°C  | /  |   |   |                 |
| Masse moléculaire                          | 241.05   |   |   |                 |
| <i>❖ Etude spectrale :</i>                 |  |   |   |                 |
| <b>RMN</b>                                 |  |   |   |                 |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm  |   |   |                 |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H   | <b>1D, Description</b><br>0.88 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz), 1.54-1.80 (m, 1H, CH <sub>i-Pr</sub> ), 3.41 (m, 1H, *CH), 3.79-3.91 (m, 2H, CH <sub>2</sub> O), 4.74 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Cl).                 |   |                 |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C  | <b>1D, Description</b><br>19.6, 26.0, 39.4, 65.1, 67.3, 163.9.  |   |                 |
| <b>IR</b>                                  |  |   |   |                 |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    | 1750 (C=O), 3335 (NH) et 1154 & 1345 (SO <sub>2</sub> ). |   |   |                 |

#### 4. Acylation de la Moutard à l'azote :

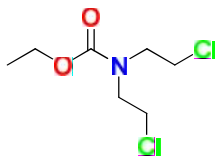
##### 4.1. Mode opératoire général :

A une solution de moutarde à l'azote dissoute dans l'eau et sous agitation magnétique, sont ajoutés 2 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, et à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à CaCl<sub>2</sub> on ajoute 1.1 équivalent de chlorure de chloroacétyl. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant toute la nuit.

##### 4.2. Traitement :

La phase organique est extraite plusieurs fois avec l'acétate d'éthyle, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le produit est recueilli sous forme d'huile avec de bon rendement.

4.3. *Caractéristiques physico-chimiques de la moutarde à l'azote acylée :*

| ❖ <i>Caractéristiques du composé 171</i> |                 |  |   |
|--|-----------------|--|---|
| Aspect                                   | Huile           | Formule brute  | Formule semi développée   |
| Rendement                                | 87%             | C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO  |  |
| Temps                                    | 24 h            | Nom du produit:  |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                     | 0.70            | ethyl bis(2-chloroethyl)carbamate  |   |
| F°C                                      | 90-92           |  |   |
| Masse moléculaire                        | 151.21          |  |   |
| ❖ <i>Etude spectrale</i>                 |                 |  |   |
| RMN                                      |                 |  |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>              | : ppm           |  |   |
| Fréq : 250 MHz                           | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b><br>1.29 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , J= 5.4 Hz), 3.24 (t, 4H, 2 CH <sub>2</sub> -N, J = 4.2 Hz), 3.65 (t, 4H, 2CH <sub>2</sub> -Cl, J= 3.9 Hz), 4.13 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J= 5.4Hz). |   |
| Fréq: 62.89 MHz                          | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b><br>13.3, 41.9, 53.8, 62.0, 151.2.   |   |
| IR                                       |                 |  |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                  |                 | 1735 (C=O).  |   |

5. *Alkylation de N-chloroethyle amine avec les sulfamidates acylés:*

5.1. *Mode opératoire général :*

A une solution de sulfamidate acylé dissoute dans un mélange de solvants THF/DMF et sous agitation magnétique, à température ambiante sont ajoutés 2 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après on ajoute à la même température, 1.1 équivalent de N-bis(2chloroethyle)amine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant 72h.

5.2. *Traitement :*

Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice élué au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le produit est obtenu sous forme huileuse avec de bon rendement.

5.3. Caractéristiques physico-chimiques des sulfamidates acylés condensés avec la moutarde à l'azote :

| ❖ Caractéristiques du composé 96-a |                 |  |  |
|------------------------------------|-----------------|--|--|
| Aspect                             | Solide          | Formule brute  | Formule semi développée  |
| Rendement                          | 87%             | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S                                    |  |
| Temps                              | 72 h            |  |  |
| R <sub>f</sub> (DCM)               | 0.70            | Nom du produit:  |  |
| F° C                               | 90-92           |  |  |
| Masse moléculaire                  | 394.21          | <i>N,N</i> -bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4 <i>S</i> )-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxide].   |  |
| ❖ Etude spectrale                  |                 |  |  |
| RMN                                |                 |  |  |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>        | : ppm           |  |  |
| Fréq : 250 MHz                     | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |  |
|                                    |                 |  | 2.87-2.88 (d, 2H, CH <sub>a</sub> -Ph, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.24 (t, 4H, 2CH <sub>2</sub> -N, <i>J</i> =6.9 Hz ), 3.65 (t, 4H, 2CH <sub>2</sub> -Cl, <i>J</i> =3.3 Hz), 4.07 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -CO), 4.14 (2dd, 2H, O-CH <sub>2</sub> , <i>J</i> <sub>1</sub> =3.0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> =3.3 Hz), 4.56-4.62 (m, 1H, *CH), 7.14-7.39 (m, 5H, H-Ar). |
| Fréq: 62.89 MHz                    | <sup>13</sup> C | <b>1D, Description</b>   |  |
|                                    |                 |  | 37.0, 41.5, 52.4, 53.9, 55.7, 56.8, 66.6, 126.4, 128.0, 128.3, 133.0, 152.5, 170.5.  |
| Fréq: 62.89 MHz                    | <sup>13</sup> C | <b>2D Dept, Description</b>  |  |
|                                    |                 | CH <sub>2</sub>  | 38.0, 42.5, 56.7, 57.8, 67.0   |
|                                    |                 | CH & CH <sub>3</sub>   | 55.0, 127.5, 129.0, 129.3.   |
| ❖ Caractéristiques du composé 96-b |                 |  |  |
| Aspect                             | Huile           | Formule brute  | Formule semi développée  |
| Rendement                          | 85%             | C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S                                    |  |
| Temps                              | 72 h            |  |  |
| R <sub>f</sub> (DCM)               | 0.70            | Nom du produit:  |  |
| F° C                               | /               |  |  |
| Masse moléculaire                  | 360.21          | <i>N,N</i> -bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4 <i>S</i> )-4-isobutyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl-2,2-dioxide]. |  |
| ❖ Etude spectrale                  |                 |  |  |
| RMN                                |                 |  |  |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>        | : ppm           |  |  |
| Fréq : 250 MHz                     | <sup>1</sup> H  | <b>1D, Description</b>   |  |
|                                    |                 |  | 0.82 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , <i>J</i> <sub>1-2</sub> = 6.9 Hz), 1.38 (m, 2H, CH <sub>2<i>i</i>-But</sub> ),  |

|   |                 |   |                         |
|---|-----------------|---|-------------------------|
|   |                 | 1.53 (m, 1H, $\text{CH}_{i\text{-But}}$ ), 2.99 (t, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$ , $J=6.9$ Hz), 3.44 (t, 4H, $2\text{CH}_2\text{-Cl}$ , $J=3.3$ Hz), 4.10-4.20 (2dd, 2H, $\text{CH}_2\text{O}$ , $J_{1,2}=9.1$ Hz), 4.46 (m, 1H, $\text{*CH}$ ), 4.2 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$ ).  |                         |
| Fréq: 62.89 MHz                           | $^{13}\text{C}$ | <b>1D, Description</b><br>23.2, 24.8, 37.0, 41.8, 54.8, 56.2, 57.7, 70.4, 168.0   |                         |
| <b>❖ Caractéristiques du composé 96-c</b> |                 |   |                         |
| Aspect                                    | Huile           | Formule brute   | Formule semi développée |
| Rendement                                 | 85%             | $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   |                         |
| Temps                                     | 72 h            |   |                         |
| $R_f$ (DCM)                               | 0.70            |   |                         |
| $F^\circ\text{C}$                         | /               |   |                         |
| Masse moléculaire                         | 347.05          | N,N-bis(2-chloroethyl)-2-oxoethanamine-2-[(4S)-4-isopropyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2,2-dioxide]  |                         |
| <b>❖ Etude spectrale :</b>                |                 |   |                         |
| <b>RMN</b>                                |                 |   |                         |
| Solvant : $\text{CDCl}_3$                 | : ppm           |   |                         |
| Fréq : 250 MHz                            | $^1\text{H}$    | <b>1D, Description</b><br>0.88 (2d, 6H, $2\text{CH}_3$ , $J_{1,2}=6.9\text{Hz}$ ), 2.32 (m, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$ ), 3.02 (t, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$ , $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.46 (t, 4H, $2\text{CH}_2\text{-Cl}$ , $J=6.6$ Hz), 4.10 (m, 1H, $\text{*CH}$ ), 4.10-4.32 (2dd, 2H, $\text{CH}_2\text{O}$ , $J_1=3$ Hz, $J_2=3.3\text{Hz}$ ), 4.74 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$ ). |                         |
| Fréq: 62.89 MHz                           | $^{13}\text{C}$ | <b>1D, Description</b><br>19.6, 26.0, 41.8, 54.8, 57.7, 65.3, 67.6, 168.9.  |                         |

## 6. Phosphorylation des sulfamidates acylés:

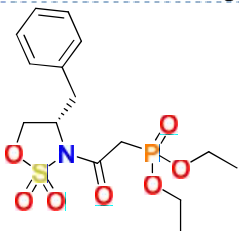
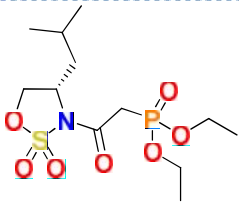
### 6.1. Mode opératoire général :

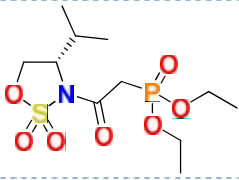
Dans un tube sec, à 5 équivalents de triéthylphosphite, sous irradiations ultrasoniques de 40MHz sont ajoutés, 1 équivalent d'oxathiazolidin-2,2-dioxyde. Le mélange réactionnel est laissé pendant 5 heures, l'évolution de la réaction est suivie par CCM. La disparition totale du produit de départ et l'apparition d'un nouveau produit bien révélé à la ninhydrine.

### 6.2. Traitement :

Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice élué au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le produit est obtenu sous forme huileuse avec de bon rendement.

6.3. Caractéristiques physico-chimiques des sulfamidates acylés avec la moutarde à l'azote :

| ❖ Caractéristiques du composé 119-a |   |   |   |
|-------------------------------------|---|---|---|
| Aspect                              | Huile   | Formule brute   | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 87%   | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> NO  |    |
| Temps                               | 5 h   |   |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                | 0.70  | Nom du produit:   |   |
| F°C                                 | /   |   |   |
| Masse moléculaire                   | 391.21  | diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-benzyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2,2-dioxide}-2-oxoethyl}   |   |
| ❖ Etude spectrale                   |   |   |   |
| RMN                                 |   |   |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm   |   |   |
| Fréq : 250 MHz                      | <sup>1</sup> H                                | <b>1D, Description</b>  |   |
|                                     |   |   | 1.35 (t, 6H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J= 5.3 Hz), 2.76 (2dd, 1H, CH <sub>2</sub> -Ph, J <sub>1,2</sub> =7.3 Hz), 3.33 (2dd, 1H, CH <sub>2</sub> -Ph, J <sub>1,2</sub> =3.5 Hz), 3.70-3.91 (2dd, 2H, CH <sub>2</sub> -O, J <sub>1</sub> = 5Hz, J <sub>2</sub> =6.7 Hz), 4.20 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -P), 4.15-4.24 (m, 4H, 2 CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 4.69-4.75 (m, 1H, *CH), 7.22-7.33 (m, 5H, Ar-H). |
| Fréq: 62.89 MHz                     | <sup>13</sup> C                               | <b>1D, Description</b>  |   |
|                                     |   |   | 16.37, 34.9, 37.6, 55.5, 62.8, 66.0, 127.3, 128.9, 129.4, 135.1, 165.0.   |
| Fréq: 62.89 MHz                     | <sup>31</sup> P                               | <b>1D, Description</b>  |   |
|                                     |   |   | 19.5  |
| IR                                  |   |   |   |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>             | 1657 (C=O) et 1131 & 1312 (SO <sub>2</sub> ). |   |   |
| ❖ Caractéristiques du composé 119-b |   |   |   |
| Aspect                              | Huile   | Formule brute   | Formule semi développée   |
| Rendement                           | 85%   | C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>7</sub> PS  |    |
| Temps                               | 5 h   |   |   |
| R <sub>f</sub> (DCM)                | 0.70  | Nom du produit:   |   |
| F°C                                 | /   |   |   |
| Masse moléculaire                   | 357.21  | diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-isobutyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2,2-dioxide}-2-oxoethyl} |   |
| ❖ Etude spectrale                   |   |   |   |
| RMN                                 |   |   |   |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>         | : ppm   |   |   |

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H                                | <b>1D, Description</b><br>0.90 (2d, $J = 6.1$ Hz, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 1.30 (t, 6H, 2xCH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O, $J=5.9$ Hz), 1.41 (m, 2H, CH <sub>2i-But</sub> ), 1.53 (m, 1H, CH <sub>i-But</sub> ), 3.89-3.98 (dd, 2H, CH <sub>2</sub> O, $J_{1-2} = 10.4$ Hz), 4.14 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -CO), 4.15-4.24 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 4.46 (m, 1H, *CH). |  |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C                               | <b>1D, Description</b><br>16.3, 23.2, 24.8, 37.0, 40.6, 56.7, 61.5, 70.8, 168.4.  |  |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>31</sup> P                               | <b>1D, Description</b><br>19.5  |  |
| <b>IR</b>                                  |   |   |  |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    | 1657 (C=O) et 1131 & 1312 (SO <sub>2</sub> ). |   |  |
| <b>❖ Caractéristiques du composé 119-c</b> |   |   |  |
| Aspect                                     | Huile   | Formule brute   |  |
| Rendement                                  | 85%   | C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>7</sub> PS  |  |
| Temps                                      | 5 h   | Nom du produit:   |  |
| R <sub>f</sub> (DCM)                       | 0.70  |   |  |
| F°C  | /   |   |  |
| Masse moléculaire                          | 343.05  | diethyl phosphonate {2-[(4S)-4-isopropyl-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl]-2,2-dioxide}-2-oxoethyl}  |  |
| <b>❖ Etude spectrale :</b>                 |   |   |  |
| <b>RMN</b>                                 |   |   |  |
| Solvant : CDCl <sub>3</sub>                | : ppm   |   |  |
| Fréq : 250 MHz                             | <sup>1</sup> H                                | <b>1D, Description</b><br>0.88 (2d, 6H, 2CH <sub>3</sub> , $J=6.8$ Hz), 1.27 (t, 6H, 2xCH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O, $J= 5.9$ Hz), 2.3 (m, 1H, CH <sub>i-Pr</sub> ), 3.59-3.91 (m, 2H, CH <sub>2</sub> O), 4.15-4.24 (m, 4H, 2xO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 4.74 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -CO), 4.38 (m, 1H, *CH).   |  |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>13</sup> C                               | <b>1D, Description</b><br>15.3, 19.6, 20.0, 40.6, 61.5, 65.3, 67.6, 168.9.  |  |
| Fréq: 62.89 MHz                            | <sup>31</sup> P                               | <b>1D, Description</b><br>19.5  |  |
| <b>IR</b>                                  |   |   |  |
| KBr, : cm <sup>-1</sup>                    | 1657 (C=O) et 1131 & 1312 (SO <sub>2</sub> ). |   |  |

---

## *Chapitre 3 : Evaluations biologiques*

---

---

*Séquence 01 : Evaluation antibactérienne*

---

## **1. Introduction :**

Un des objectifs de la chimie médicinale réside dans la découverte de structures dites « privilégiées », c'est-à-dire des motifs chimiques conférant aux molécules qui les comportent des activités biologiques notables. La recherche de nouvelles molécules utilisables en thérapeutique constitue une nécessité pour les pays en voie de développement et prend de plus en plus de place dans la pharmacopée à l'échelle industrielle. L'amélioration de la sélectivité des agents thérapeutiques représente un objectif majeur en chimiothérapie.

Les hétérocycles contenant le motif sulfone forment un groupe de composés de très haute importance en pharmacologie. Les études des relations structure-activité de composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie du soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle. Parmi les composés chimiques qui contiennent le motif sulfonyl, on trouve les sulfamides, les sulfonamides et les acylsulfonamide décrits comme des agents antibactériens de choix.

Notre stratégie de synthèse était la conception de biomolécules dérivés des hétérocycles cyclosulfamidates, concernant cette partie de travail et dans le but de l'évaluation antibactérienne notre choix est porté sur les *N*-1,2,3-oxathiazolidine-4-one-2,2-dioxydes substitués par acylation sur leur fonction aminée ce qui peut donner naissance à des dérivés qui se distinguent par la stabilité, la pharmacocinétique et la résistance aux enzymes bactériens, de plus, face à l'émergence grandissante à l'échelle mondiale du phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques, la découverte de nouveaux composés antimicrobiens est devenue un objectif primordial dans la lutte contre les infections causées par des souches bactériennes résistantes.

Dans ce cadre, nous tenterons de développer l'activité antibactérienne de trois molécules d'hétérocycles sur une série de souches bactériennes de référence et clinique.

2. Evaluation antibactérienne in vitro, de trois molécules néo-synthétisées:

2.1. Structure des molécules testées :

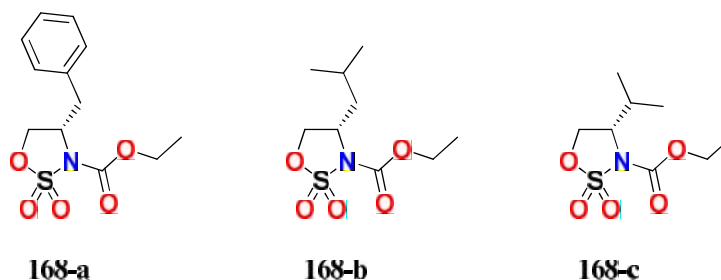


Figure 79. Structure des molécules testées.

2.2. Matériel biologique :

2.2.1. Souches bactériennes :

L'activité antibactérienne a été étudiée sur 4 souches de références et 8 souches cliniques représentées dans le Tableau suivant.

Tableau 11 : liste des souches bactériennes utilisées.

| Type de souche       | Nom de la souche                                      | Abréviation de la souche |
|----------------------|---|--------------------------|
| souches de référence | <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922                    | S1                       |
|                      | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923               | S4                       |
|                      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853              | S7                       |
|                      | <i>Klebseilla pneumoniae</i> ATCC 700603              | S10                      |
| Souches cliniques    | <i>Escherichia coli</i> 1 <sup>ere</sup> souche       | S2                       |
|                      | <i>Escherichia coli</i> 2 <sup>ème</sup> souche       | S3                       |
|                      | <i>Staphylococcus aureus</i> 1 <sup>ere</sup> souche  | S5                       |
|                      | <i>Staphylococcus aureus</i> 2 <sup>ème</sup> souche  | S6                       |
|                      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 <sup>ere</sup> souche | S8                       |
|                      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2 <sup>ème</sup> souche | S9                       |
|                      | <i>Klebseilla pneumoniae</i> 1 <sup>ere</sup> souche  | S11                      |
|                      | <i>Klebseilla pneumoniae</i> 2 <sup>ème</sup> souche  | S12                      |

Les souches de référence sont des souches de type sauvage. Elles permettent de définir par comparaison l'apparition de la résistance bactérienne aux antibiotiques des souches cliniques, les souches cliniques sont des souches prélevées des urines au niveau du CHU Iben roched Annaba.

### **2.3. Détermination des diamètres d'inhibitions :**

L'antibiogramme, englobe la totalité des moyens utilisables pour étudier l'activité d'un antibiotique, et nous permet de contribuer aux résultats thérapeutiques. Le protocole utilisé dans notre travail a été tiré de 5<sup>ème</sup> édition 2008 de la standardisation de l'antibiogramme en médecine à l'échelle nationale.<sup>130</sup>

#### **2.3.1. Matériels et Méthodes :**

##### **2.3.1.1. Préparation de solution :**

➤ **Solution mère :**

Nous avons préparé une solution mère en dissolvant 100 mg de chaque Sulfamidates dans une solution de 0,1% acétone (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO.

➤ **Préparation des dilutions :**

Une gamme de dilution a été faite de telle sorte à avoir des différentes concentrations, « 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 et 0.5 (µg /ml) ». La sensibilité aux sulfamidates néo-synthétisés a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide « méthode des disques » qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance rapide vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques.<sup>130, 131</sup>

##### **2.3.1.2. Milieu :**

Gélose Mueller Hinton (MH), coulée en boîtes de Pétri sur épaisseur de 4 mm. Les géloses sont séchées avant l'emploi.

##### **2.3.1.3. Préparation de l'inoculum :**

❖ A partir d'une culture pure de 18h sur milieu d'isolement, racler à l'aide d'une anse de platine quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques.

❖ Bien décharger l'anse dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile a 0.9%.

❖ Bien homogénéiser la suspension bactérienne, son opacité doit être équivalente à 0.5 Mc Ferland ou à une DO de 0.08 à 0.10 lue à 625 nm.

❖ L'inoculum peut être ajusté en ajoutant, soit de la culture s'il est trop faible, ou bien de l'eau physiologique stérile s'il est trop fort.

❖ L'ensemencement doit se faire dans les 15 minutes qui suivent la préparation de l'inoculum.

#### **2.3.1.4. Ensemencement :**

L'ensemencement se fait par la méthode de *Kirbey-Baur*, par écouvillonnage (appelée méthode CLSI 3).

- ❖ Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbiber.
- ❖ Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.
- ❖ Ensemencer la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.
- ❖ Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

#### **2.3.1.5. Application des disques :**

Les disques ont été appliqués à l'aide d'un distributeur (4 antibiotiques par boîte) ou d'une pince bactériologique stérile, (une fois appliquée le disque ne doit pas être déplacé).

#### **2.3.1.6. Incubation :**

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

#### **2.3.1.7. Lecture :**

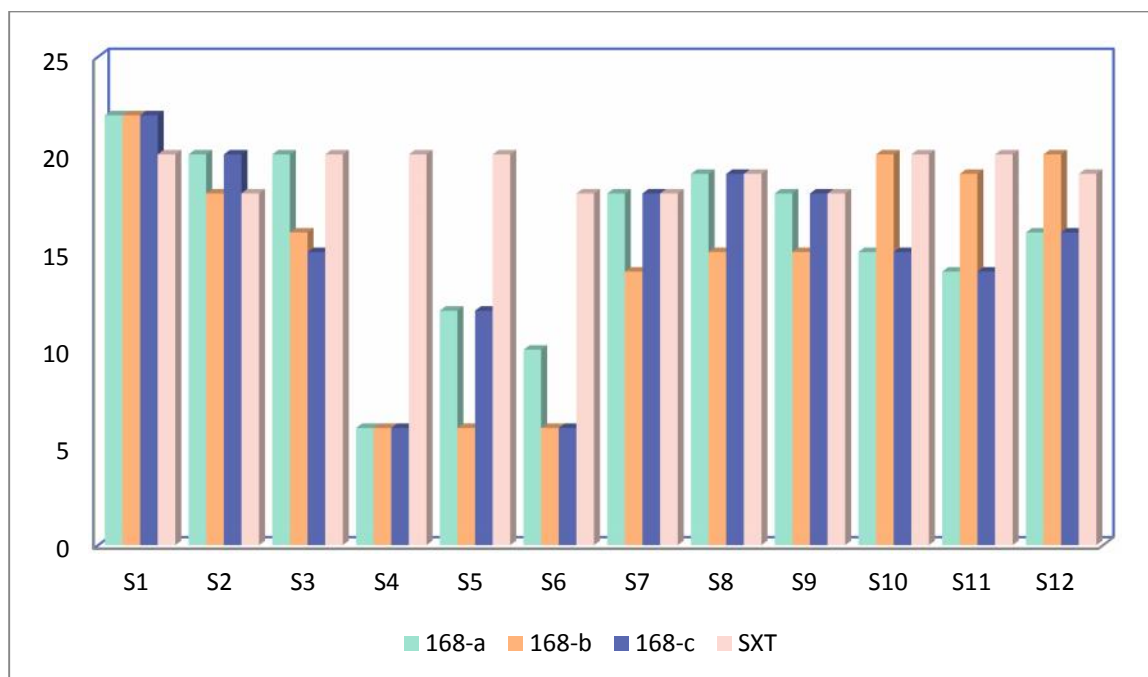
Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique :

- ❖ Mesurer avec précision en millimètre le diamètre de la zone d'inhibition
- ❖ Les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est sensible (S), Intermédiaire (I) ou résistante (R) à l'antibiotique.
- ❖ Les disques sont préparés à partir de papier wattman, déposés avec une pince sur la gélose Muller Hinton. Les concentrations sont déposées successivement en valeurs croissantes.
- ❖ Les valeurs limites des zones d'inhibition sont >14 mm.

#### **2.3.2. Résultats et discussion :**

L'activité antibactérienne a été déterminée en mesurant à l'aide d'un pied à coulisse, le diamètre de la zone d'inhibition, déterminé par les différentes concentrations de différentes molécules et un antibiotique de référence (*Trimethoprime sulfamethoxazole*) autour des disques. (*Annexe 03*).





**Figure 80.** Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

L'activité antibactérienne de la molécule **168-a** s'exprime sur les souches cliniques et de références étudiées par l'apparition d'une zone d'inhibition autour des disques qui varie entre 15 et 22 mm sur l' *Escherichia coli* ou la plus grande zone d'inhibition 22 mm est obtenu à partir de 4µg/ ml. Ces résultats sont presque similaires aux zones d'inhibition du **Trimethoprim sulfamethoxazole**.

Sur *Pseudomonas aeruginosa* les diamètres d'inhibition varie entre 14 et 20 mm à partir de 4µg/ml, des valeurs équivalentes au spectre d'activité des Imipénèmes et même à l'antibiotique de référence. Pour ce qui est de *Klebsiella pneumoniae* nous avons remarqué des diamètres d'inhibition de 18 à 20 mm à partir de 4 µg/ml sachant que *klebsiella* est répondeur par sa résistance à la majorité des antibiotiques.

Le spectre d'activité des **168-a** et **168-b** est presque identique à celui de **168-c** par rapport à toutes les souches cliniques et de références.

Nous avons enregistré une résistance sur toutes les souches *Staphylococcus aureus* traitées avec les trois molécules néosynthétisées **168-a**, **168-b** et **168-c**.

## **2.4. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) :**

### **2.4.1. Matériels et Méthodes :**

Cette technique permet principalement de définir le spectre d'activité d'un nouvel antibiotique et d'étudier la sensibilité d'une espèce bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques.

Elle est utilisée pour déterminer la plus petite concentration d'antibiotique capable d'inhiber totalement la croissance d'un germe après 18 à 24 heures de contact à 37°C suivant un protocole expérimental défini

#### **2.4.1.1. Méthode de dilution en milieu liquide (CMI) :**

- ❖ Mettre une série de 12 tubes stériles pour chaque souche contenant chacun 9 ml de bouillon nutritif.
- ❖ Préparer une suspension bactérienne d'une DO de 0.08 à 0.01 lue à 625nm. Répartir 9ml de ce milieuensemencé dans les différents tubes ;
- ❖ Ajouter 1ml de chaque dilution de l'antibiotique dans les différents tubes, le tube numéro « 1 » ne reçoit pas d'antibiotiques et sert de témoin.
- ❖ Après 24 h d'incubation à 37°C, la présence d'une solution trouble dans le tube témoin valide le test, La CMI est indiquée par le tube qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

### **2.4.2. Résultats et discussion :**

L'évaluation de la CMI a été réalisée par la méthode de dilution en milieu solide. Les résultats de la CMI sont représentés sur le **Tableau 13**.



Les résultats de la concertation minimale inhibitrice montrent que les molécules nouvellement synthétisées possèdent des CMI variant entre 4 et 128 µg/ml vis à vis de toutes les souches cliniques ou de références qui sont sensible aux trois molécules **168-a**, **168-b** et **168-c**

## **2.5. Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB) :**

### **2.5.1. Matériels et Méthodes :**

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

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

### **2.5.2. Résultats et discussion :**

La comparaison des dénombrements bactériens effectué avant et après incubation en présence des molécules **168-a**, **168-b** et **168-c**. a permis de déterminer un nombre supérieur à 10<sup>2</sup> UFC/ml dans toutes les boîtes ce qui correspond à un nombre supérieur à 0.01% du nombre initial des bactéries, ce qui signifie que ces molécules possèdent une action bactériostatique et non bactéricide comme les sulfamides classiques.

## **3. Conclusion :**

---

L'activité antimicrobienne a été évaluée en utilisant une gamme de microorganismes afin de donner une idée sur l'étendue du champ d'activité antimicrobienne de nos molécules nouvellement synthétisées **168-a**, **168-b** et **168-c**. Nous avons utilisés 4 souches de référence et 8 souches cliniques, les résultats obtenus démontrent un intéressant spectre d'activité de ces molécules vis à vis des bactéries à *Gram* négatives. Les bactéries à *Gram* négatives sont censées être plus résistantes que les *Gram* positifs, ceci est dû aux différences structurales de leurs membranes externes, les zones d'inhibition obtenus avec les souches cliniques ou de références sont très encourageantes avec *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* de même avec la CMI concertation minimale inhibitrice dont les concertation les plus actifs sont les plus faibles où la CMI varie de 4 et 128 µg/ml des valeurs équivalentes aux antibiotiques classique et qui correspondes aux valeurs visés par l'OMS où la toxicité limite des antibiotique est supérieures à 512 µg/ml. Nous avons déterminé que les molécules testées ont une action bactériostatique.

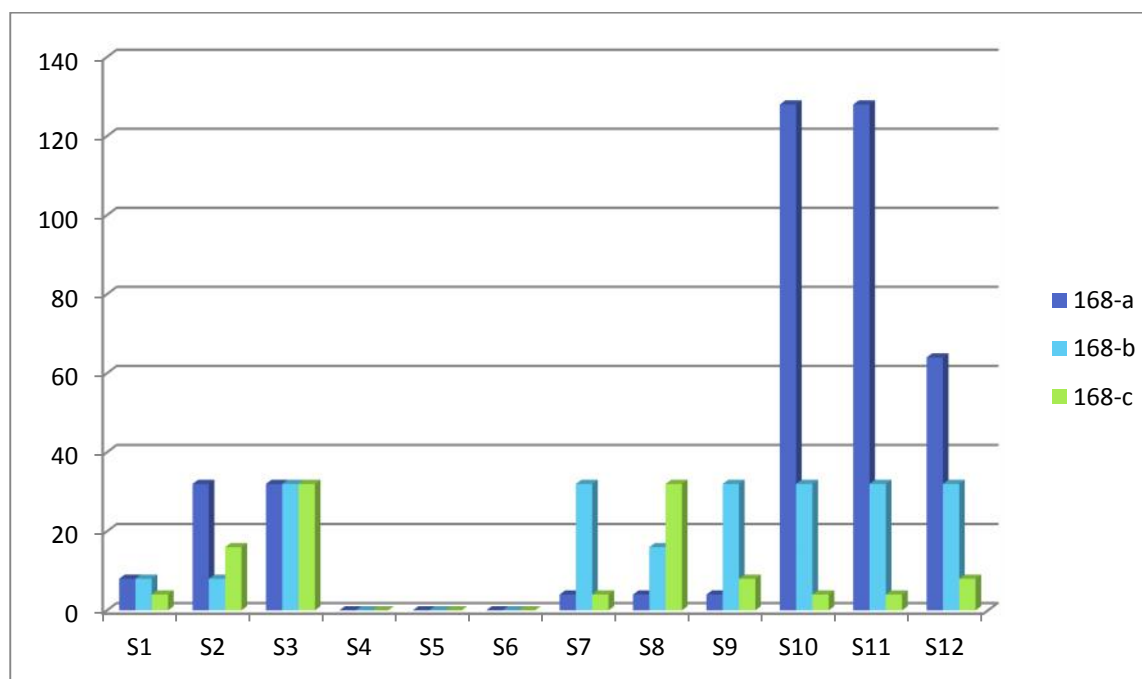
Tableau 11: Comparaison des diamètres d'inhibitions obtenus avec quelques Antibiotiques testés.

| Type de produits          | Nom de produits | Zones d'inhibitions     |            |            |                              |            |            |                               |            |                              |                              |             |            |
|---------------------------|-----------------|-------------------------|------------|------------|------------------------------|------------|------------|-------------------------------|------------|------------------------------|------------------------------|-------------|------------|
|                           |                 | <i>Escherichia coli</i> |            |            | <i>Staphylococcus aureus</i> |            |            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |            | <i>Klebseilla pneumoniae</i> |                              |             |            |
|                           |                 | <u>S1</u>               | <u>S2'</u> | <u>S3'</u> | <u>S4</u>                    | <u>S5'</u> | <u>S6'</u> | <u>S7</u>                     | <u>S8'</u> | <u>S10</u>                   | <u>S11'</u>                  | <u>S12'</u> |            |
| Antibiotypes              | Pénicilline G   | /                       | /          | /          | 29 (S)                       | 6 (R)      | 6 (R)      | /                             | /          | /                            | /                            | /           |            |
|                           | Imipenème       | 29 (S)                  | 28 (S)     | 27(S)      | ?                            | ?          | ?          | 20 (S)                        | 16         | 20 (S)                       | 29(S)                        | 28(S)       |            |
|                           | Ciprofloxacine  | 35 (S)                  | 18(S)      | 6          | 20 (S)                       | /          | 30(S)      | 26(S)                         | 30(S)      | 25(S)                        | 6 (R)                        | 6 (R)       |            |
|                           | Céfoxitine      | 23(S)                   | /          | /          | 27(S)                        | /          | /          | ?                             | ?          | 22(S)                        | 28(S)                        | 6(R)        |            |
|                           |                 | <i>Escherichia coli</i> |            |            | <i>Staphylococcus aureus</i> |            |            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |            |                              | <i>Klebseilla pneumoniae</i> |             |            |
|                           |                 | <u>S1</u>               | <u>S2</u>  | <u>S3</u>  | <u>S4</u>                    | <u>S5</u>  | <u>S6</u>  | <u>S7</u>                     | <u>S8</u>  | <u>S9</u>                    | <u>S10</u>                   | <u>S11</u>  | <u>S12</u> |
| Antibiotique de référence | SXT             | 20(S)                   | 18(S)      | 20(S)      | 20(S)                        | 20(S)      | 18(S)      | 18(S)                         | 19(S)      | 18(S)                        | 20(S)                        | 20(S)       | 19(S)      |
| Produits synthétiser      | 168-a           | 22(S)                   | 20(S)      | 20(S)      | 6(R)                         | 12(I)      | 10(I)      | 18(S)                         | 19(S)      | 18(S)                        | 15(S)                        | 14(I)       | 16(S)      |
|                           | 168-b           | 22(S)                   | 18(S)      | 16(S)      | 6(R)                         | 6 (R)      | 6 (R)      | 14(I)                         | 15(S)      | 15(S)                        | 20(S)                        | 19(S)       | 20(S)      |
|                           | 168-a           | 22(S)                   | 20(S)      | 15(S)      | 6(R)                         | 12(I)      | 6 (R)      | 20(S)                         | 14(I)      | 18(S)                        | 20(S)                        | 20(S)       | 18(S)      |

SXT : Trimethoprime sulfamethoxazole.

**Tableau 12.** Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g/mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

|                             |              | <i>Escherichia coli</i> |    |    | <i>Staphylococcus aureus</i> |    |    | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |    |    | <i>Klebseilla pneumoniae</i> |     |     |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|----|----|------------------------------|----|----|-------------------------------|----|----|------------------------------|-----|-----|
|                             |              | S1                      | S2 | S3 | S4                           | S5 | S6 | S7                            | S8 | S9 | S10                          | S11 | S12 |
| <b>Produits synthétiser</b> | <i>168-a</i> | 8                       | 32 | 32 | /                            | /  | /  | 4                             | 4  | 4  | 128                          | 128 | 64  |
|                             | <i>168-b</i> | 8                       | 8  | 32 | /                            | /  | /  | 32                            | 16 | 32 | 32                           | 32  | 16  |
|                             | <i>168-c</i> | 4                       | 16 | 32 | /                            | /  | /  | 4                             | 32 | 8  | 4                            | 4   | 8   |



**Figure 81.** Concentration minimale d'inhibition ( $\mu\text{g/mL}$ ) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

---

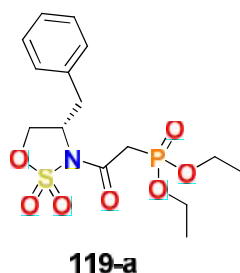
## *Séquence 2 : Evaluation anticancéreuse*

---

## 1. *Introduction :*

Une évaluation biologique d'une des molécules synthétisées a été réalisée au Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, Université de Limoges, France, sous la direction du Pr. R. Zerrouki. Ce composé a été testé sur différentes lignées de cellules cancéreuses. Nous avons évalué la cytotoxicité de cette molécule sur des cellules cancéreuses en culture *in vitro*.

## 2. *Structure de la molécule testée :*



*Figure 82.* Structure de la molécule testée.

## 3. *Matériels biologiques :*

### 3.1. *Choix des lignées cellulaires testées :*

Dans le but d'évaluer l'activité biologique des analogues de phosphonates, nous avons choisi le dérivé **119-a** comme un vecteur d'inhibition de croissance dont l'objectif est de tester la cytotoxicité sur quatre souches de cellules cancéreuses, (JURKAT, K562, U266, et A431).

#### ❖ *Cellules JURKAT :*

Les cellules JURKAT<sup>132</sup> sont des cellules cancéreuses dérivant de lymphocytes T immatures. Cette lignée cellulaire est issue d'une leucémie aigüe lymphoblastique. Cette maladie se traduit par l'accumulation de lymphoblastes malins dans la moelle osseuse puis dans le sang. Il s'agit d'un cancer particulièrement virulent et peut s'avérer fatal en quelques semaines sans traitement.<sup>133</sup>

#### ❖ *Cellules K562 :*

Les cellules K562 sont des cellules myéloïdes multipotentes.<sup>134</sup> Elles sont représentatives de la leucémie lymphoïde chronique, maladie caractérisée par la prolifération de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse. A ce jour, aucun traitement de chimiothérapie ne s'est avérée réellement efficace contre ce type de cancer et seule la greffe de moelle osseuse, quand elle est possible, assure une rémission au patient.<sup>135</sup>

❖ **Cellules U266 :**

Les cellules U266 sont représentatives du myélome multiple.<sup>136</sup> Il s'agit de plasmocytes malins, s'accumulant dans la moelle osseuse et circulant peu dans le sang. Cette maladie passe souvent pour « incurable », avec des rechutes répétitives, même après greffe de moelle osseuse. D'ailleurs, on estime le temps moyen de survie du patient sous traitement à 45 mois actuellement.<sup>137</sup>

❖ **Cellules A431 :**

Une lignée tumorale de cellules de carcinome épidermoïde vulvaire humain.<sup>138</sup> Il s'agit de cellules adhérentes et particulièrement proliférantes. Dans ce cas de cancer, l'un des traitements classiquement appliqués est le traitement par le cisplatine. Elles représentent donc un bon modèle pour étudier l'effet des agents alkylants synthétisés sur des tumeurs solides.

**3.2. Mode opératoire (Teste MTT):**

L'activité cytotoxique a été évaluée en utilisant le test au MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-phényl-bromure de tétrazolium) développé par Mosmann.<sup>139</sup>

Les lignées de cellules tumorales ont été déposées dans des plaques à 96 puits dans un milieu de culture. Les composés ont été préparés à une concentration de 4000 µM dans 10% de DMSO dans un milieu de culture complet « v/v ». Les solutions ont été utilisées à des concentrations allant de 4000 µM à 7,8 µM. Les cellules ont été incubées avec ou sans médicaments pendant 72 h. Ensuite, on ajoute la solution de MTT à une concentration finale de 0,5 mg / ml par puits et les cellules ont été incubées pendant 3 h à 37° C. Les cristaux de formazan violets ont été dissous dans 200 µl de DMSO. L'absorbance a été lue à l'aide d'un spectrophotomètre pour microplaques (Triad, Dynex Technologies) à 595 nm.

Les résultats ont été comparés avec ceux d'une plaque de référence fixée sur le jour du traitement et le pourcentage d'inhibition de croissance a été calculé pour chaque période de contact du composé testé. La concentration requise pour 50% d'inhibition de la viabilité cellulaire (CI50) a été calculée en utilisant le logiciel OriginPro (OriginLab, Northampton, USA). Les analyses ont été effectuées dans hexaplicate sur trois expériences indépendantes.

#### 4. Résultats et discussion :

Tableaux 13 : Cytotoxicité de **1119-a** (IC50 in  $\mu\text{M}$ )

|                     | <b>A431</b> | <b>Jurkat</b> | <b>U266</b> | <b>K562</b> |
|---------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| <b>Chlorambucil</b> | 67,99       | 112,66        | 142,92      | 158,65      |
| <b>119-a</b>        | >4000       | >4000         | >4000       | >4000       |

Pour toutes les cellules testées, les résultats obtenus montrent une faible cytotoxicité vis-à-vis de la molécule testée même avec des concentrations élevées.

- 130.** a) J. H. Jorgensen, J. D. Turnidge, J. A. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. *Washington*. b) P. R Murray, M. A Pfaller, F. C Tenover, E. J Baron, R. H Yolken,. *Manual of clinical microbiology*, Washington, DC: ASM Press, 7th ed., 1999. pp. 1526, c) National committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement*. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, 1999, V. 19. pp. 21.
- 131.** M. Kartal, S. Yıldıız, S. Kaya, S. Kurucu and U.G. Topc. *J. Ethnopharmacol.*, 2003, 86, 69.
- 132.** U. Schneider, H.-U. Schwenk and G. Bornkamm, *Int. J. Cancer.*, 1977, 19, 621.
- 133.** M. Onciu, *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2009, 23, 655.
- 134.** C. B. Lozzio and B.B. Lozzio, *Blood*, 1975, 45, 321.
- 135.** J. M. Goldman and J.V. Melo, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1451.
- 136.** K. Nilsson, H. Bennich, S. G. O. Johansson and J. Pontén, *Clin. Exp. Immunol.*, 1970, 7, 477.
- 137.** S. K. Kumar, S. V. Rajkumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, S. R. Hayman, F. K. Buadi, S. R. Zeldenrust, D. Dingli, S. J. Russell, J. A. Lust, P. R. Greipp, R.A. Kyle and M. A. Gertz, *Blood*, 2008, 111, 2516.
- 138.** D. J. Giard, S. A. Aaronson, G. J. Todaro, P. Arnstein, J. H. Kersey, H. Dosik, W. P. Parks, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1973, 51, 1417.
- 139.** T. Mosmann, *J. Immun. Methods.*, 1983, 65, 55.

---

## *Conclusion Générale et Perspectives*

---

### Conclusion Générale :

Cette partie de thèse avait pour but la synthèse d'une nouvelle famille de 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde modifiées. Ces composés appartiennent à de nouvelles classes d'agents antibactériens et anticancéreux potentiels, dont plusieurs dérivés sont en cours de développement biologique.

Ce travail a nécessité la mise au point d'une stratégie de synthèse appropriée : choix du groupement protecteur et des réactifs de couplages bien adaptés, optimisation des rendements et la réduction du nombre d'étapes. Cette stratégie nous a permis d'accéder à des molécules inédites ayant une diversité structurale importante basée autour du motif *N*-bis(2-chloroéthyle)amine pour des agents alkylants, et le motif phosphorylé pour des phosphonates.

Les molécules synthétisées ont été identifiées sur le plan structural par la RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) et IR. Les objectifs fixés initialement ont été atteints, nous avons réussi à mettre au point une stratégie simple, efficace et performante pour accéder à de nombreuses molécules inédites de différentes structures, qui permettent de mener des études comparatives au niveau de l'activité biologique.

En ce qui concerne les agents alkylants bifonctionnels, nous avons mis au point une stratégie de synthèse simple et performante pour accéder à de nouveaux analogues d'anticancéreux à partir 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde. Ces composés ont été préparés en deux étapes, la synthèse de *N*-acyle-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxyde, suivie d'une condensation avec *N*-bis(2-chloroéthyle)amine. En plus, une autre stratégie de synthèse permettant l'accès à de nouveaux analogues de phosphonates a été mise au point, cette méthode utilise deux étapes d'aménagement fonctionnel : acylation des 1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes suivie d'une phosphorylation via la réaction d'Arbuzov.

L'activité antibactérienne de trois *N*-acyle-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxydes a été étudiée *in vitro*, les résultats obtenus montrent que ces trois molécules possèdent une activité bactériostatique intéressante.

L'activité anticancéreuse d'un analogue de phosphonates a été étudiée *in vitro*, les résultats obtenus montrent que la molécule n'a pas présenté une activité anticancéreuse significative sur les différentes cellules de cancers. Ce qui nous a orienté de faire une activité cytotoxique et génotoxique pour savoir si cette molécule est active contre d'autres maladies.

*Perspectives :*

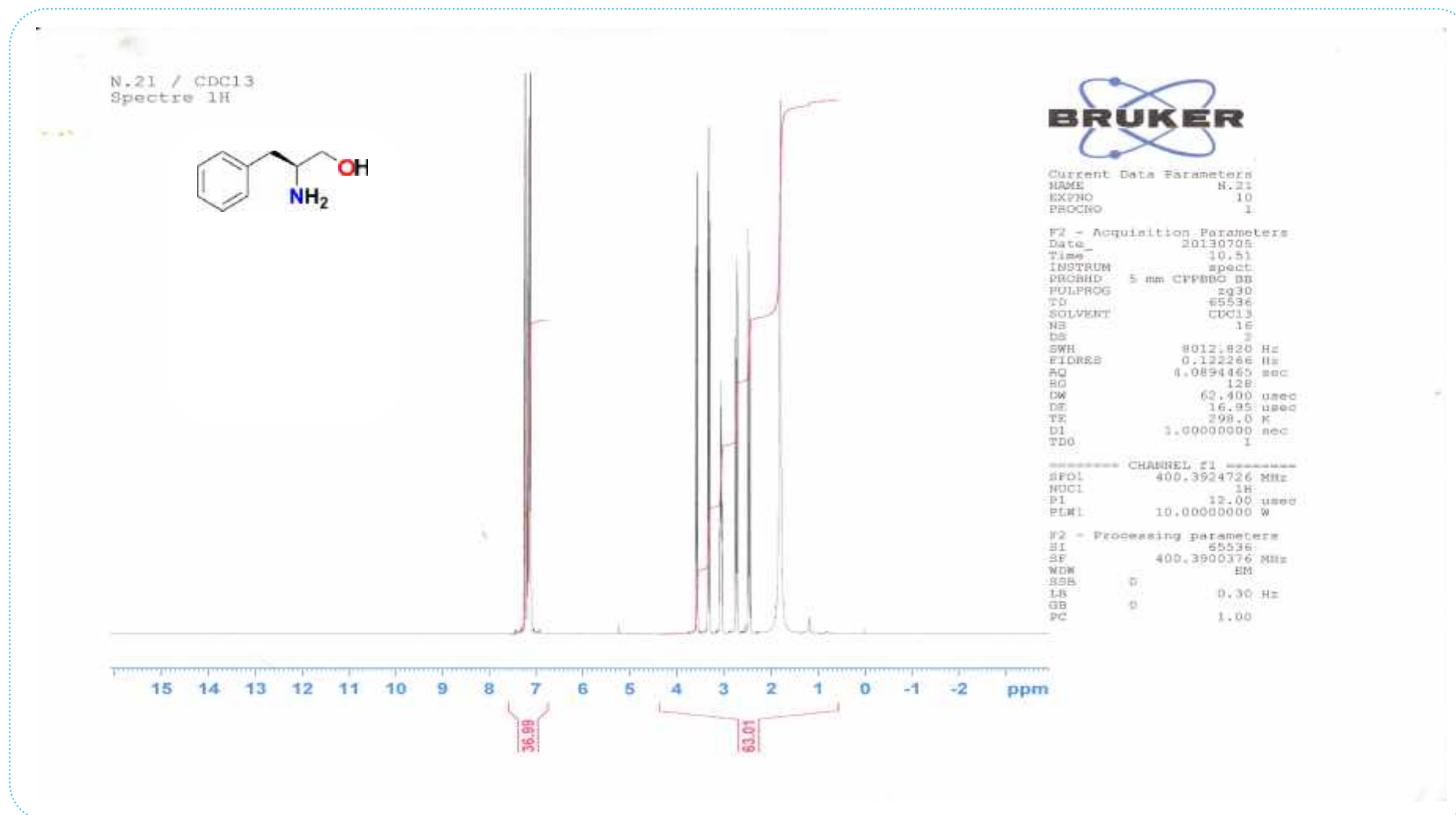
- ❖ A la suite des résultats obtenus dans cette partie de thèse, il sera intéressant d'utiliser les sulfamidates cyclique comme précurseurs/auxiliaires dans la synthèse de nouvelles molécules biologiquement actives.
- ❖ Vue l'analogie structurale des sulfamidates dérivés de *N*-bis(2-chloroéthyle)amine avec les agents alkylants utilisés en clinique, il sera intéressant de faire des tests anticancéreux pour valoriser leur activité.
- ❖ Vue les résultats décevants des tests anticancéreux des analogues de phosphoantes synthétisés, nous envisageons de réaliser une étude théorique (structure-activité) pour expliquer ces résultats.

---

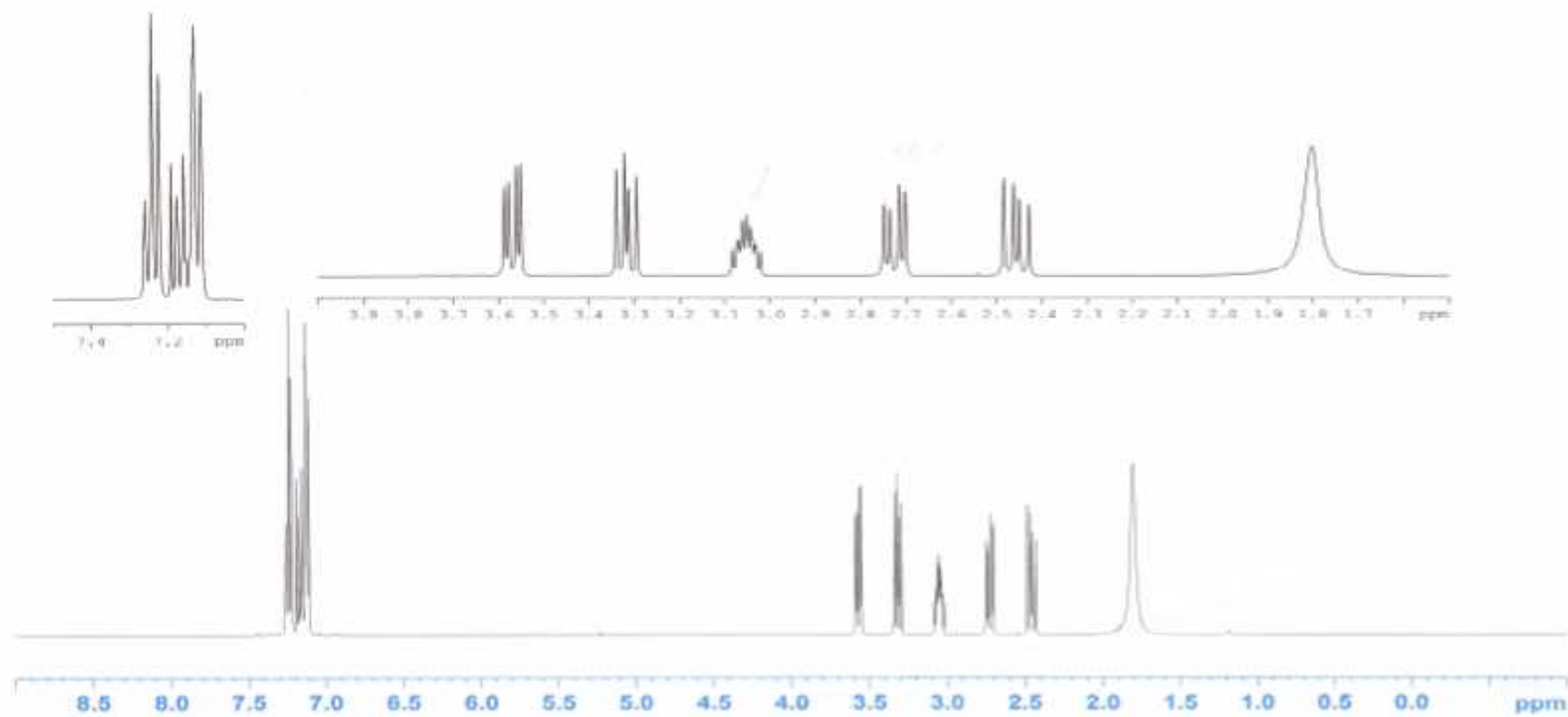
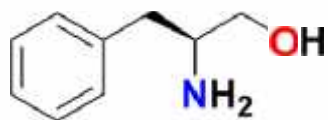
---

# *Annexe 02*

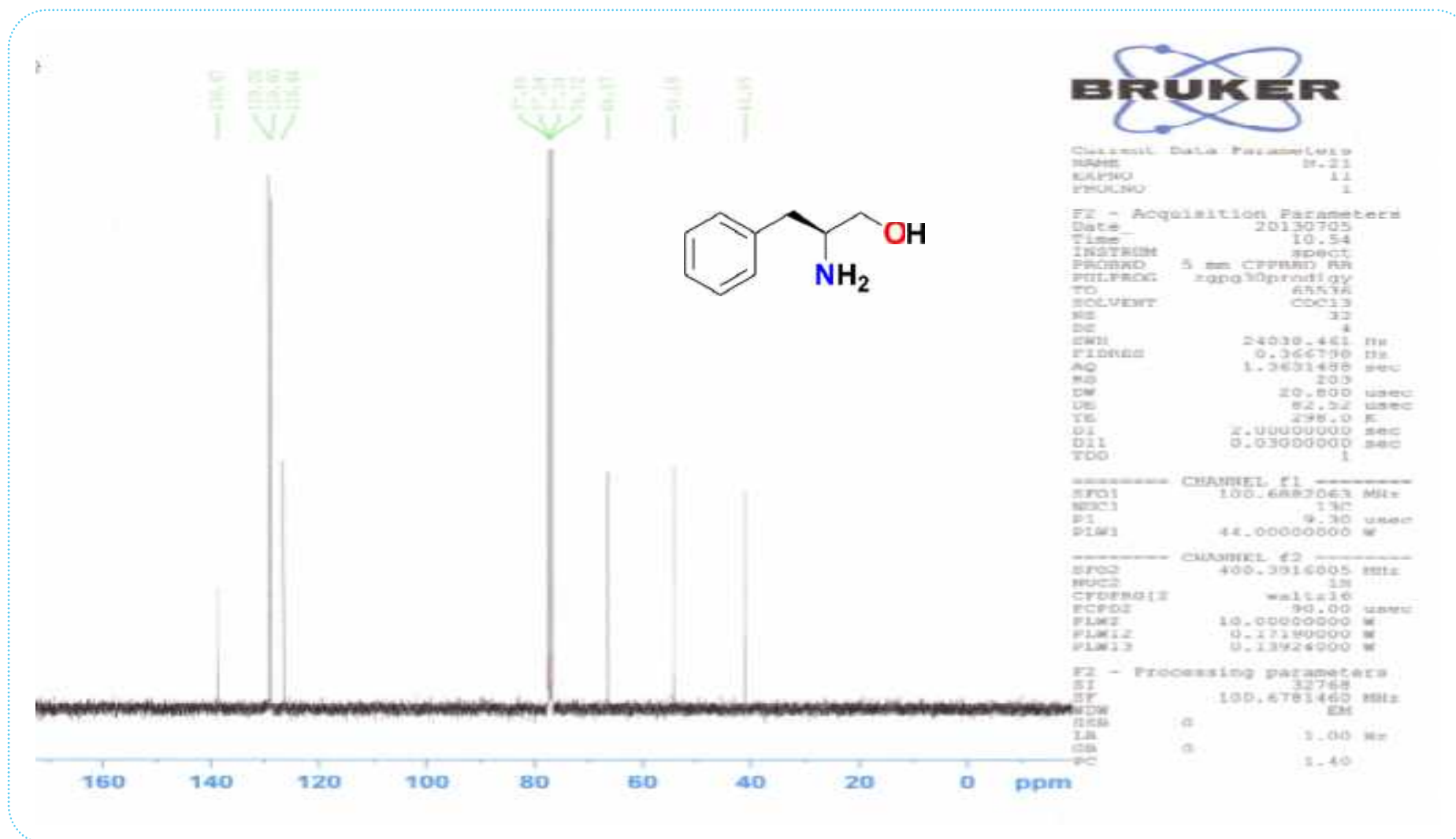
---

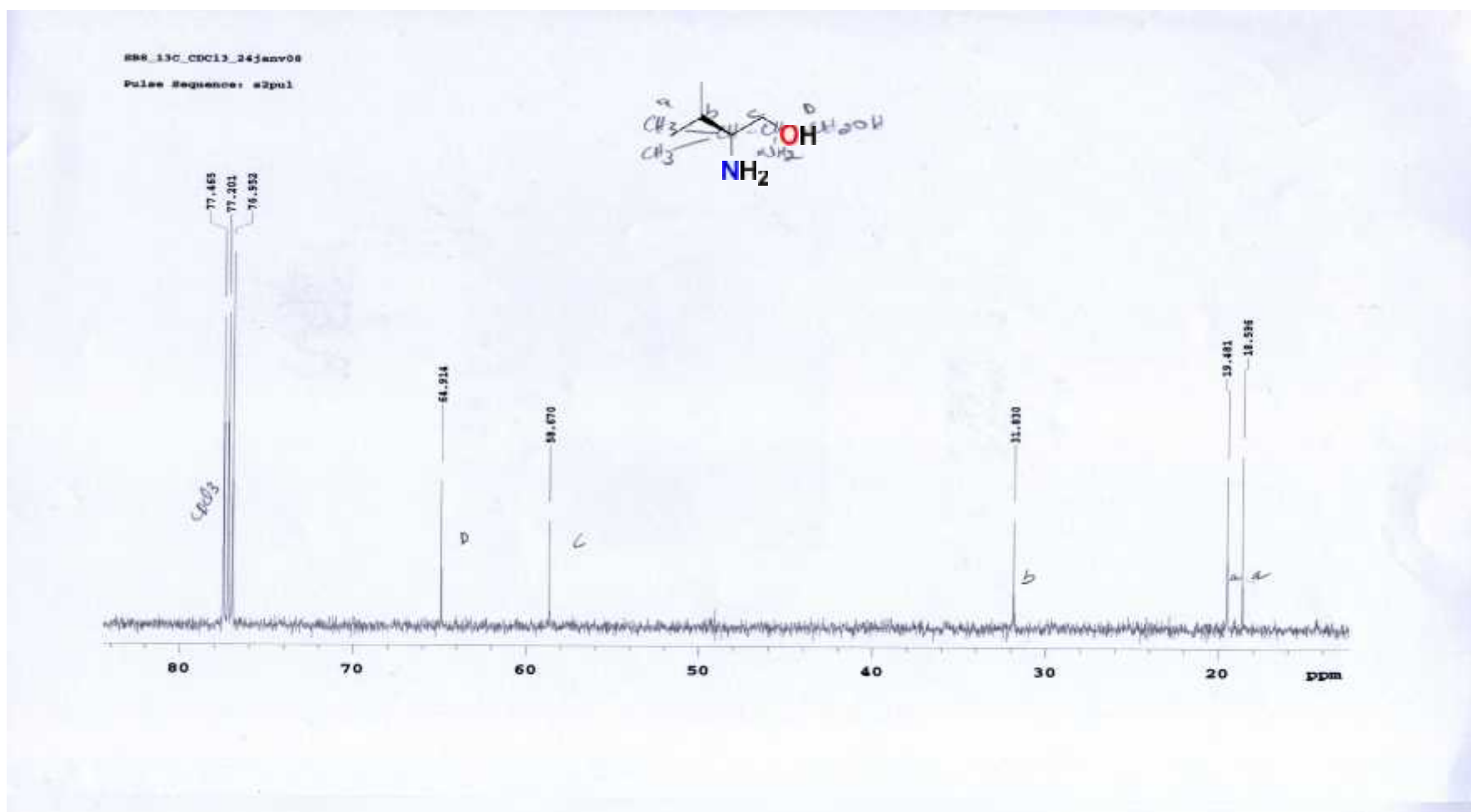
Spectre RMN du <sup>1</sup>H: *Composé 164-a.*

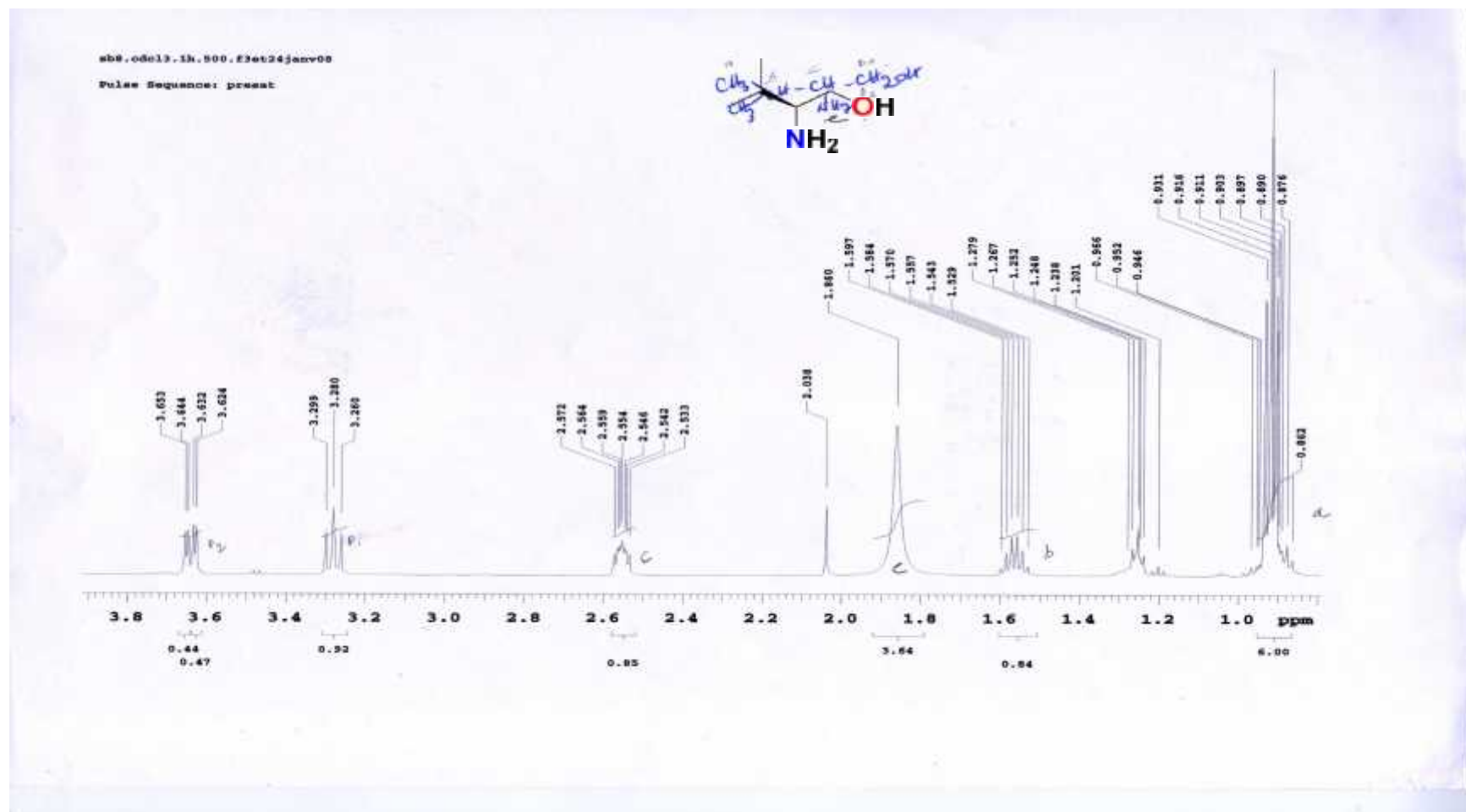
N.21 / CDCl<sub>3</sub>  
Spectre 1H

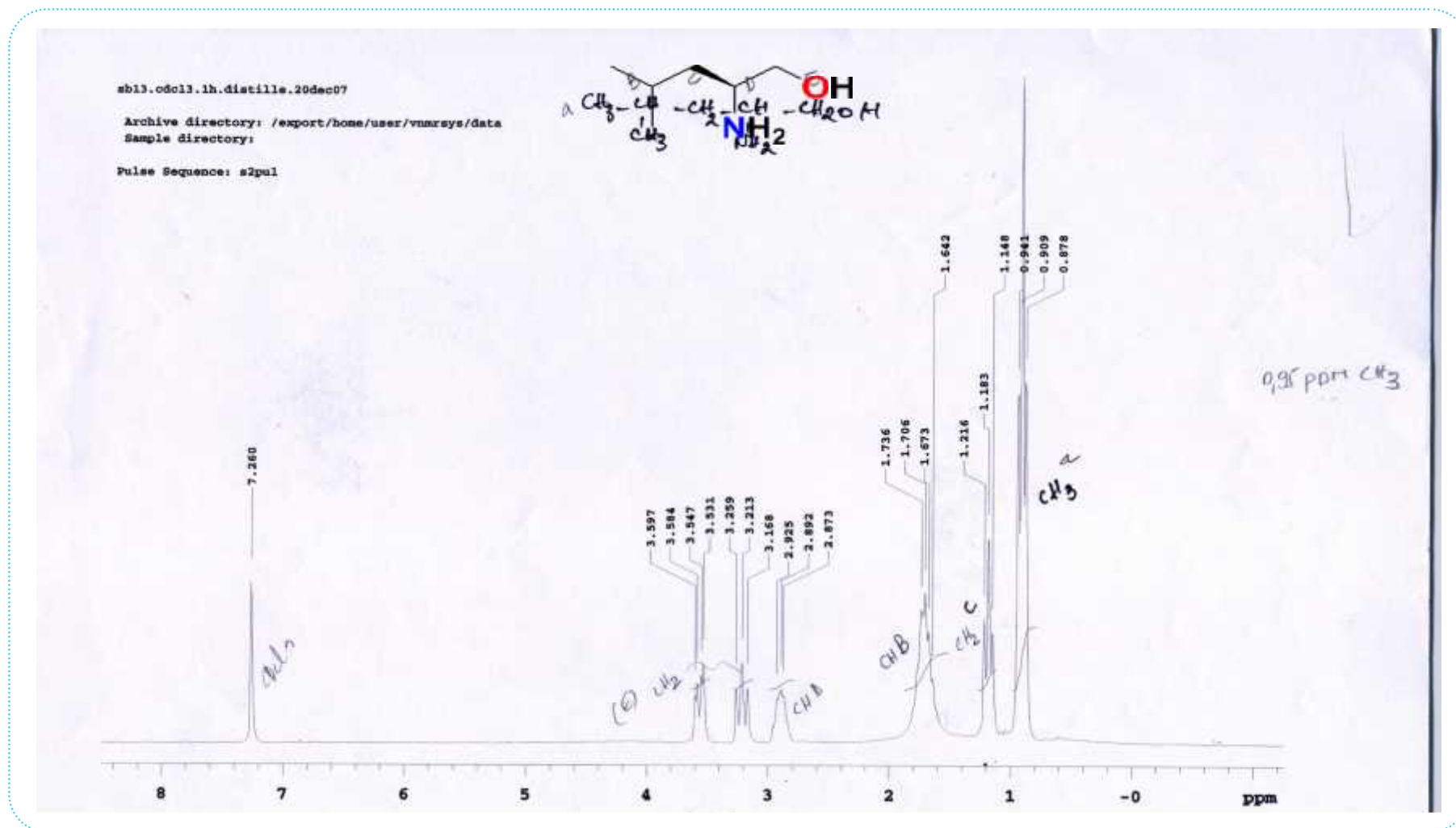


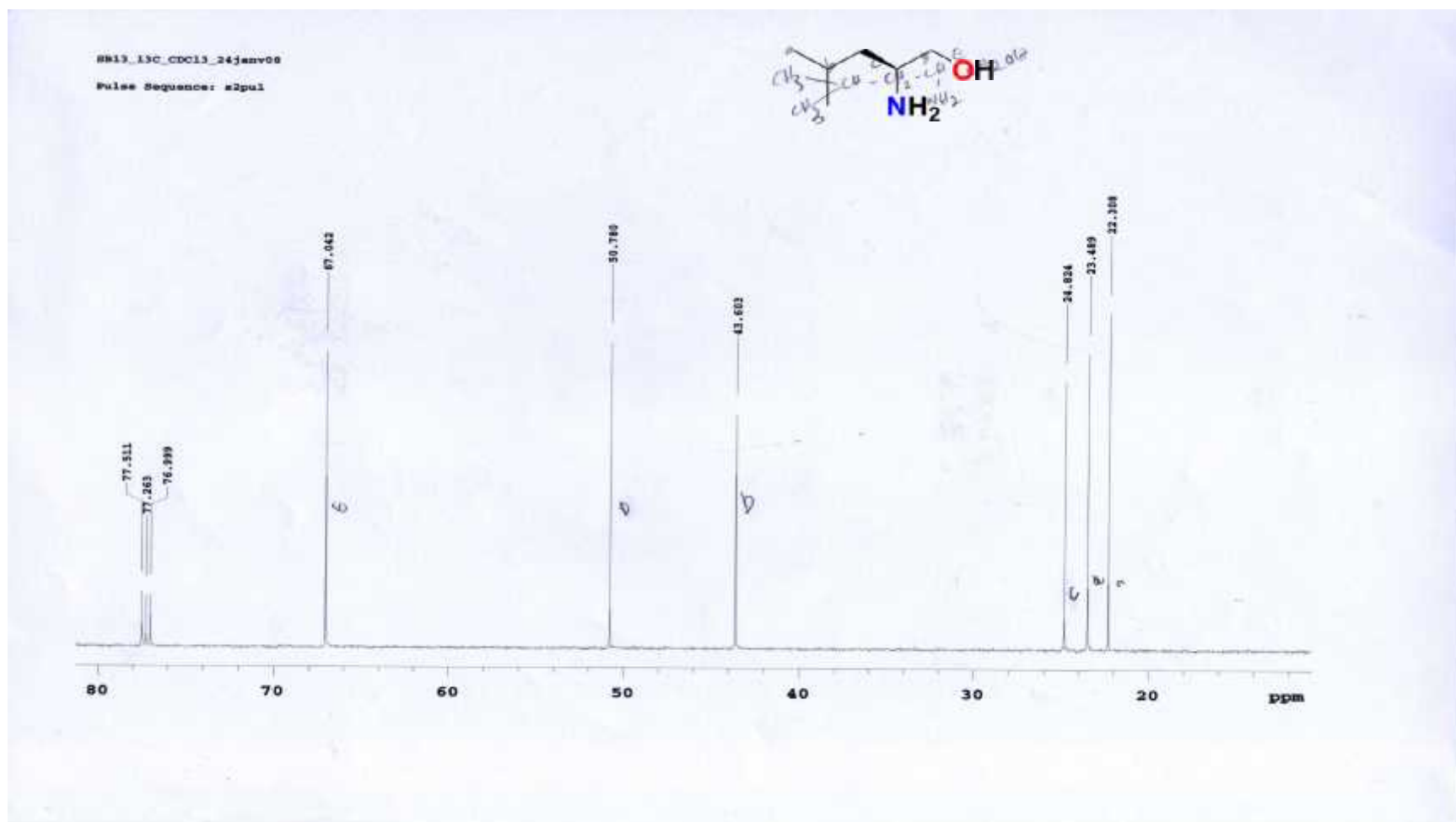
Spectre RMN du <sup>1</sup>H: *Composé 164-a.*

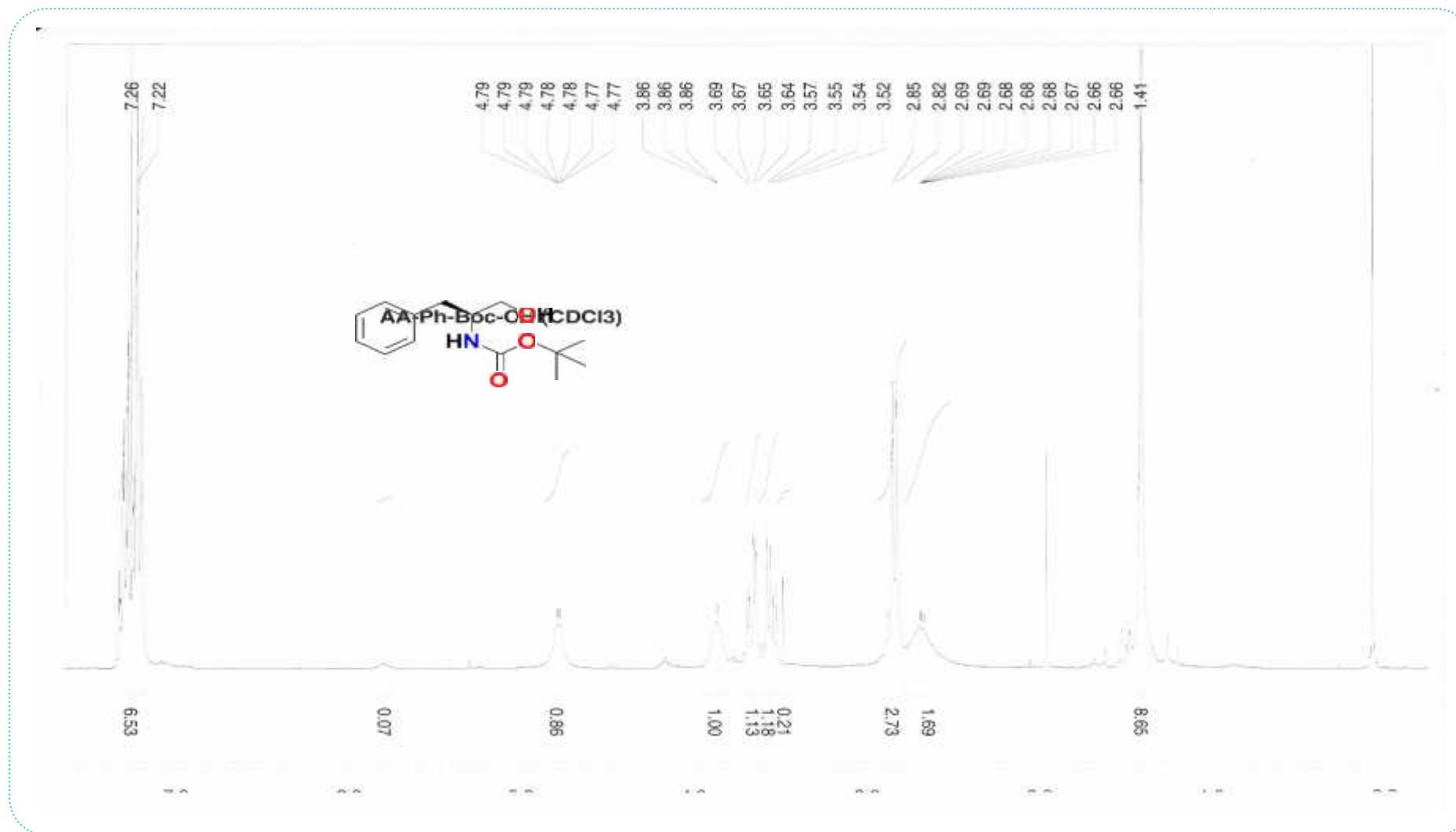
Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$ : *Composé 164-a.*

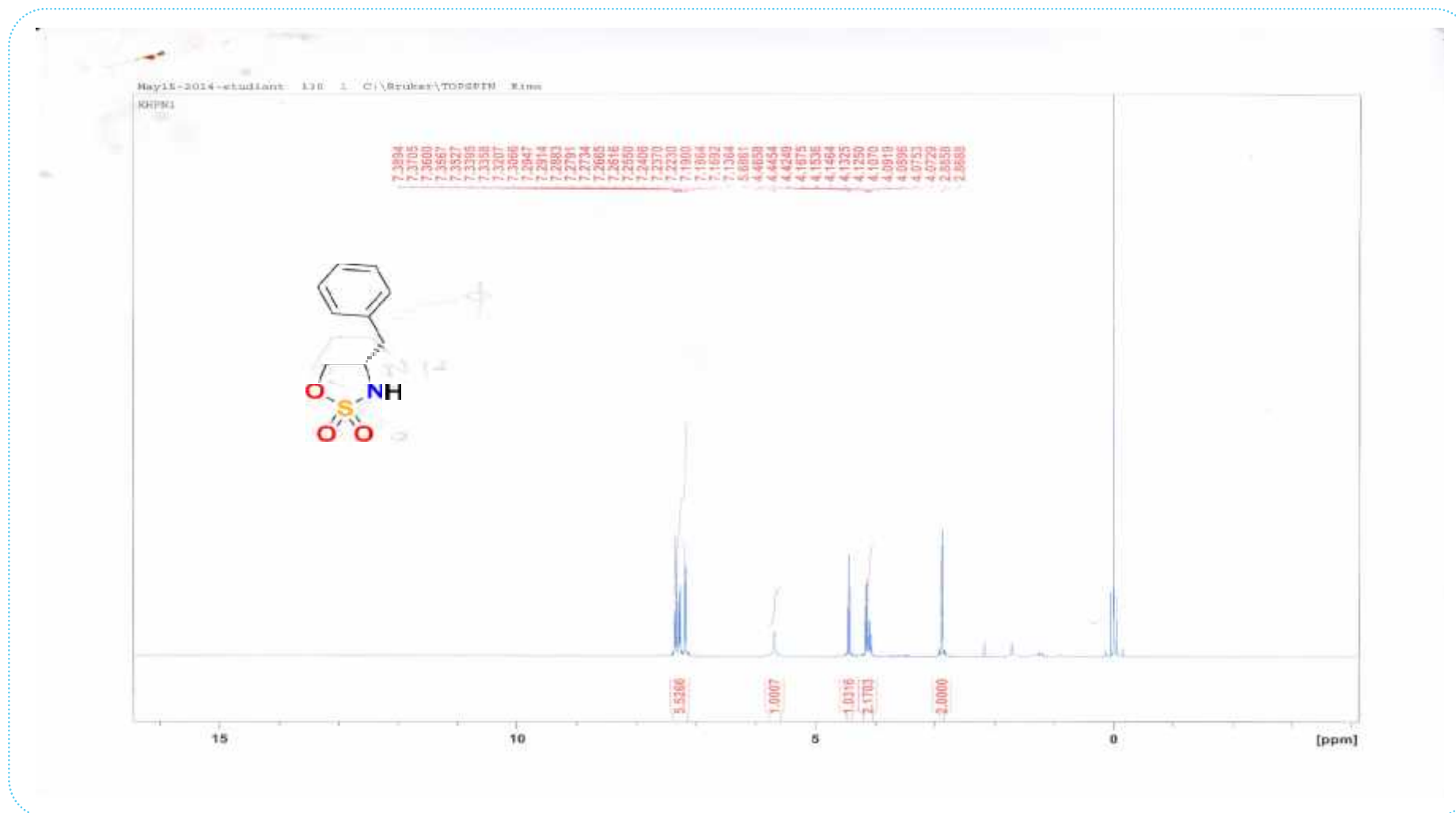
Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$ : *Composé 164-c.*

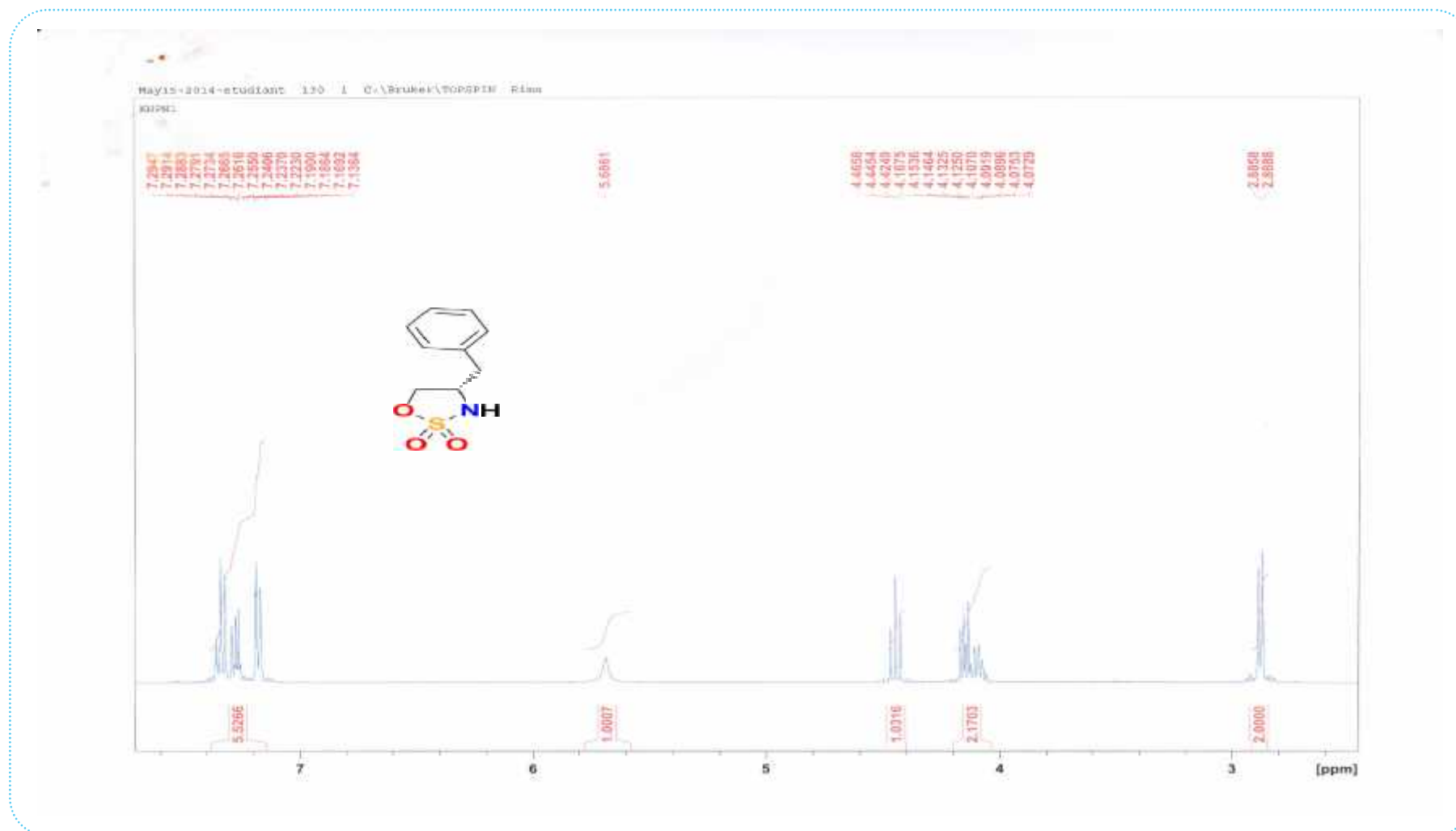
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 164-c*.

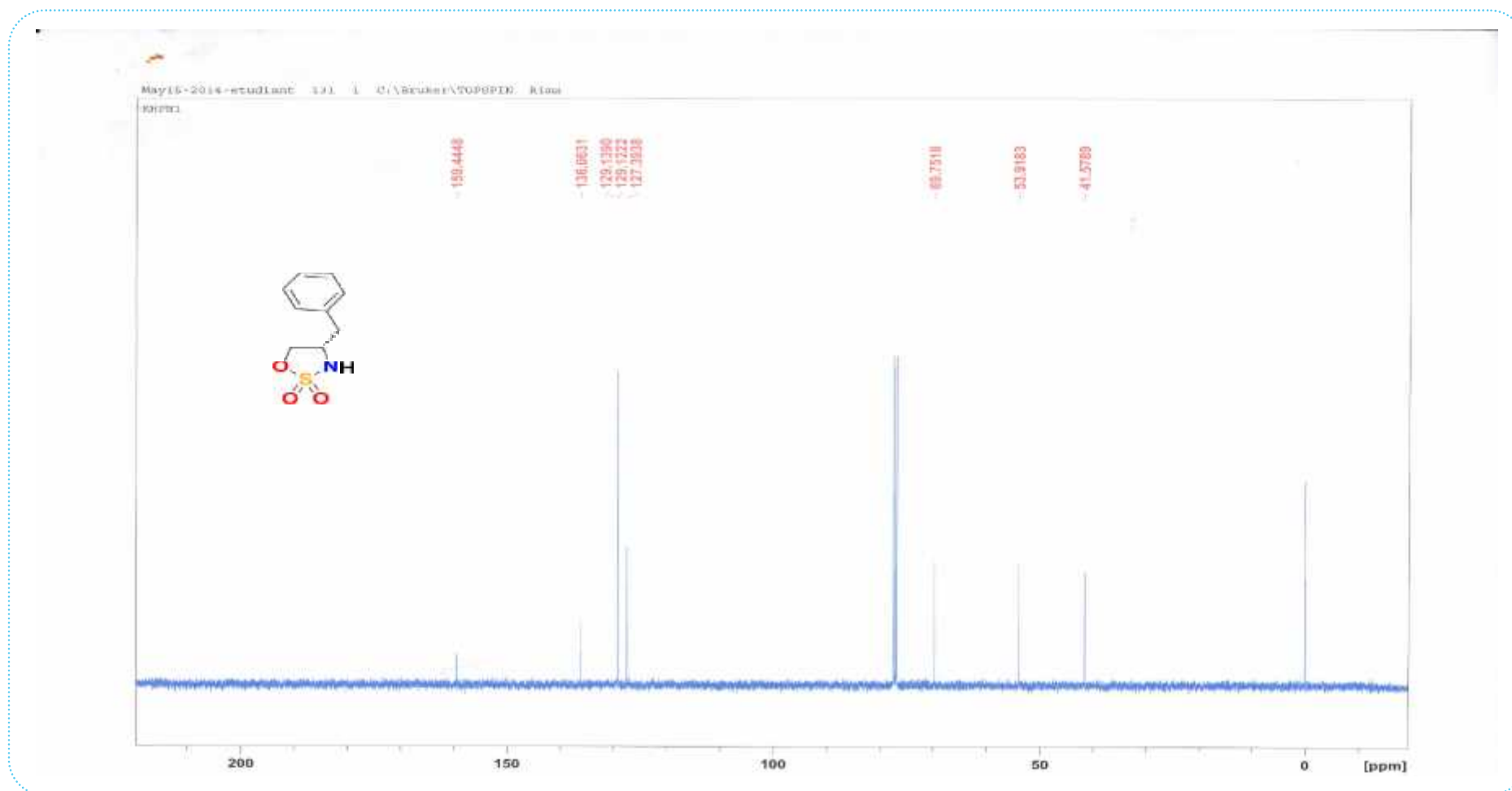
Spectre RMN du 1H: *Composé 164-b.*

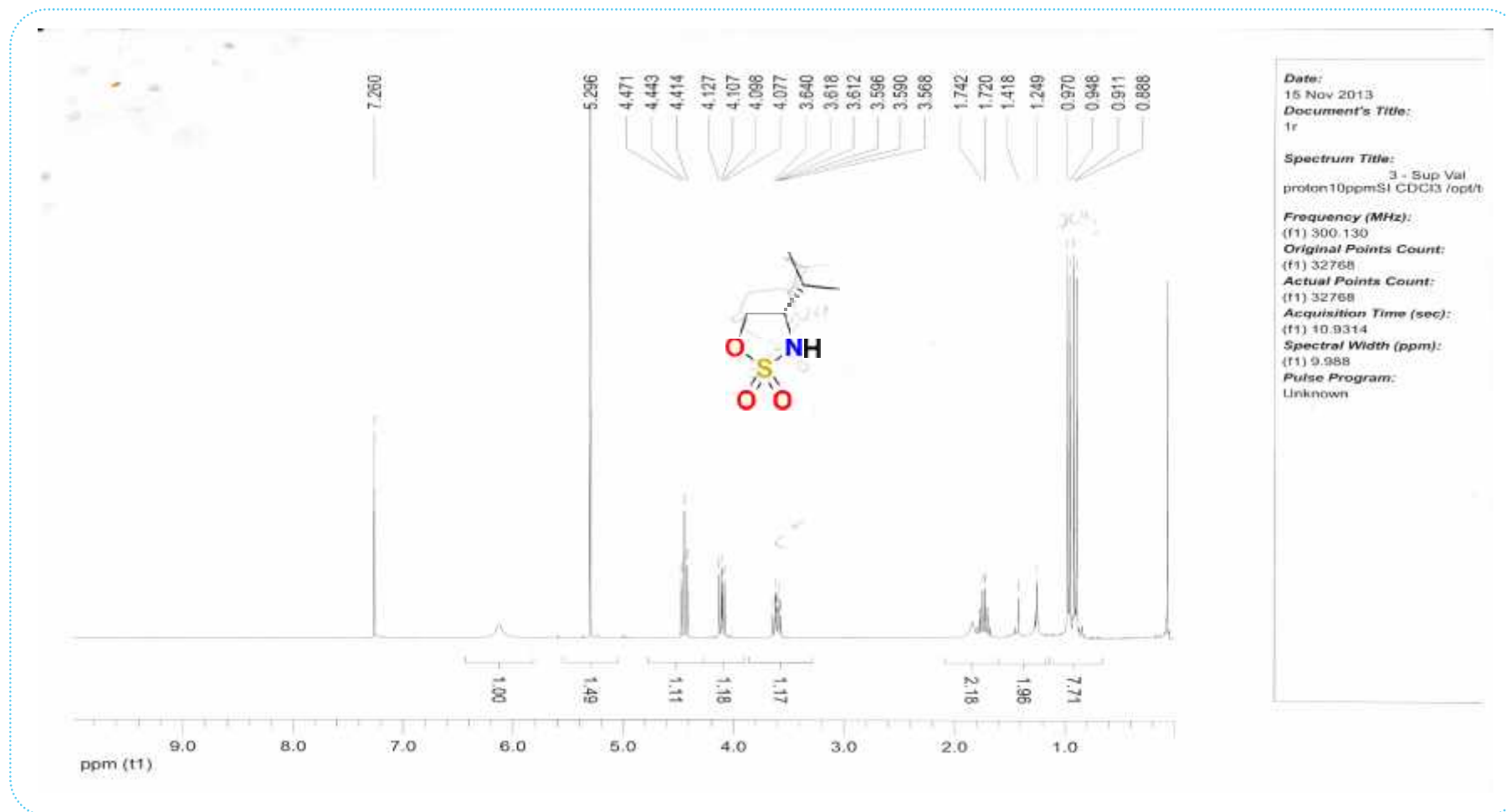
Spectre RMN du <sup>13</sup>C: *Composé 164-b.*

Spectre RMN du <sup>1</sup>H: *Composé 165-a.*

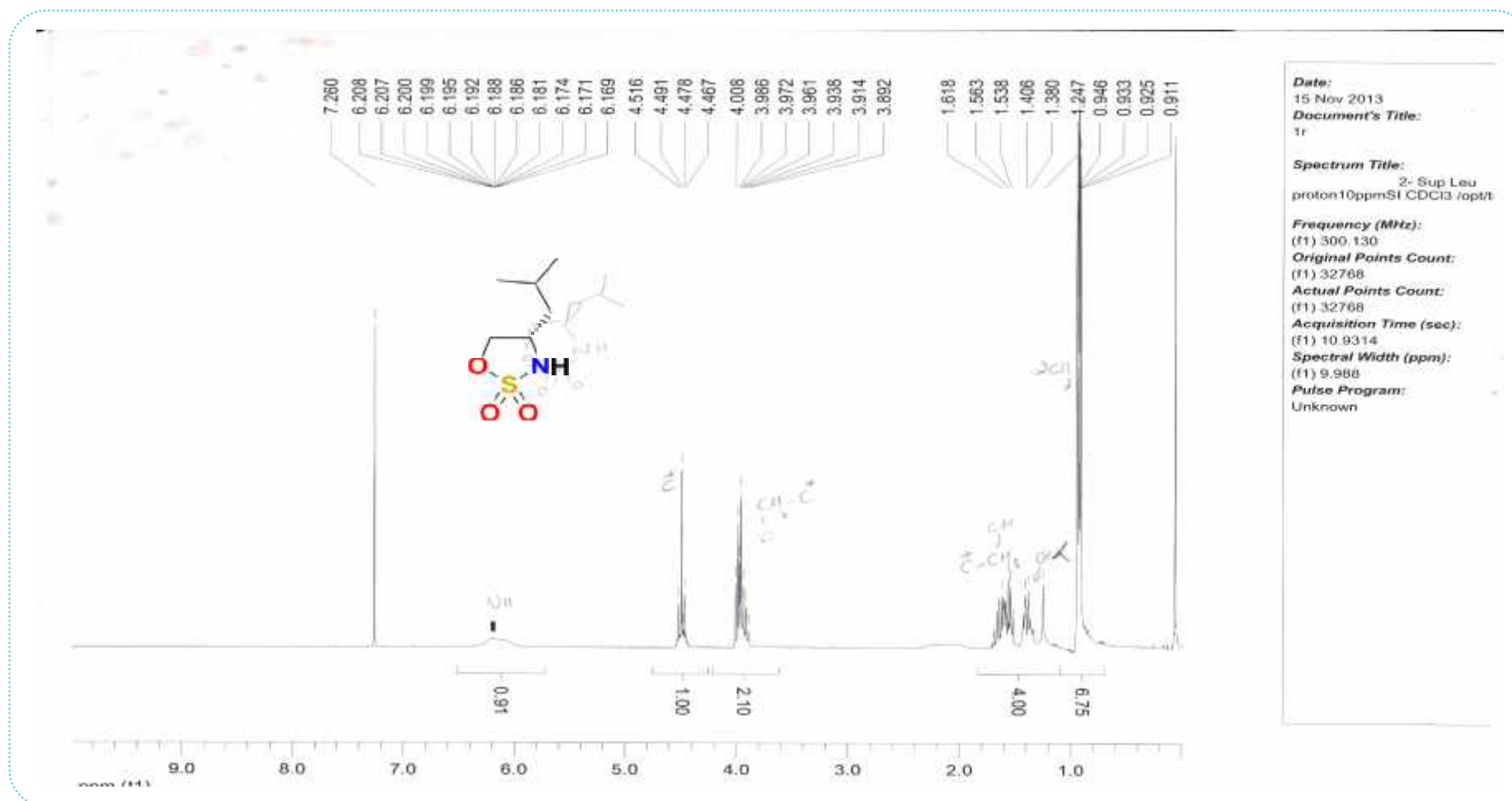
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : Composé 158-a.

Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 158-a.*

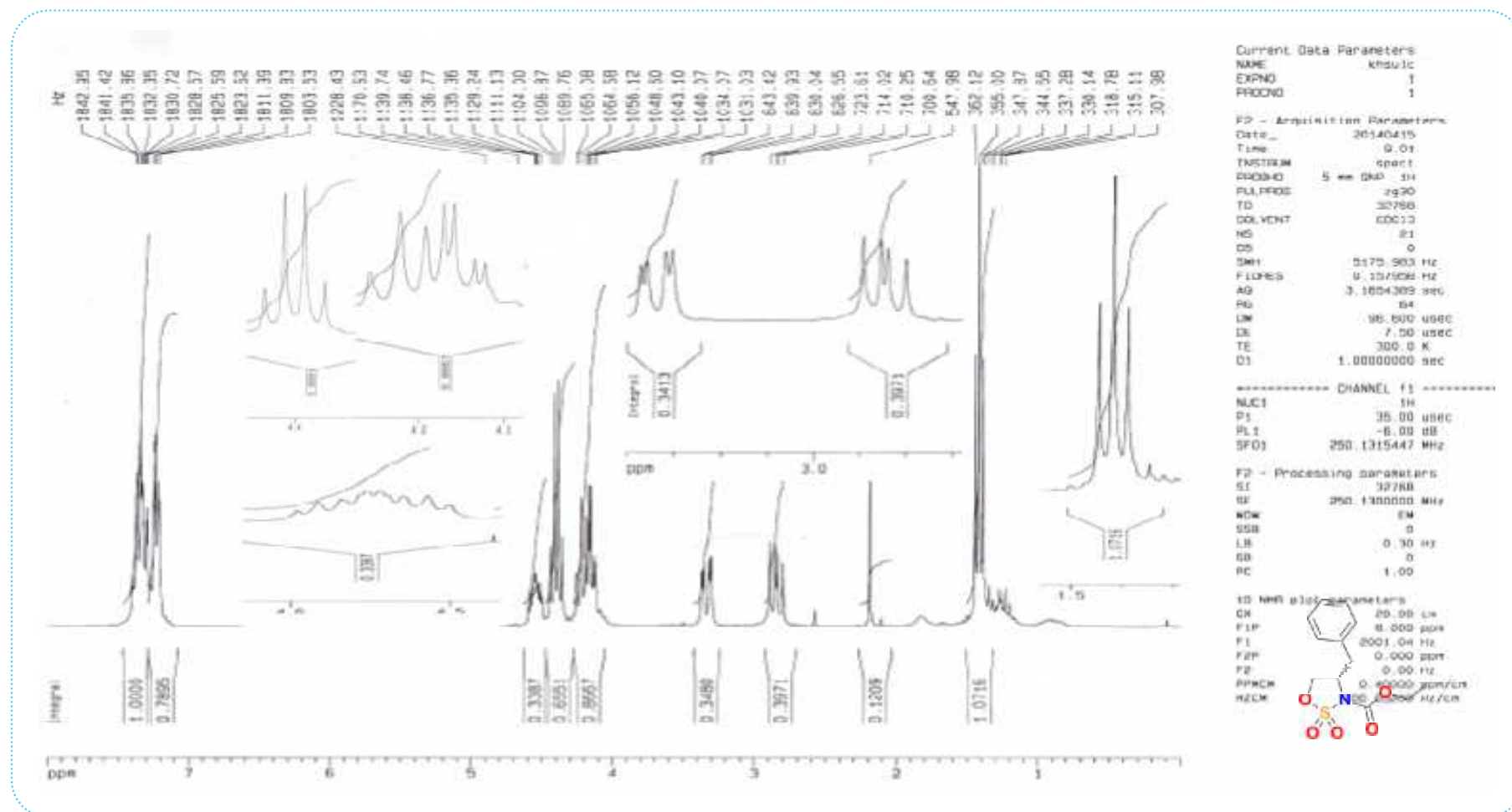
Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$ : *Composé 158-a.*

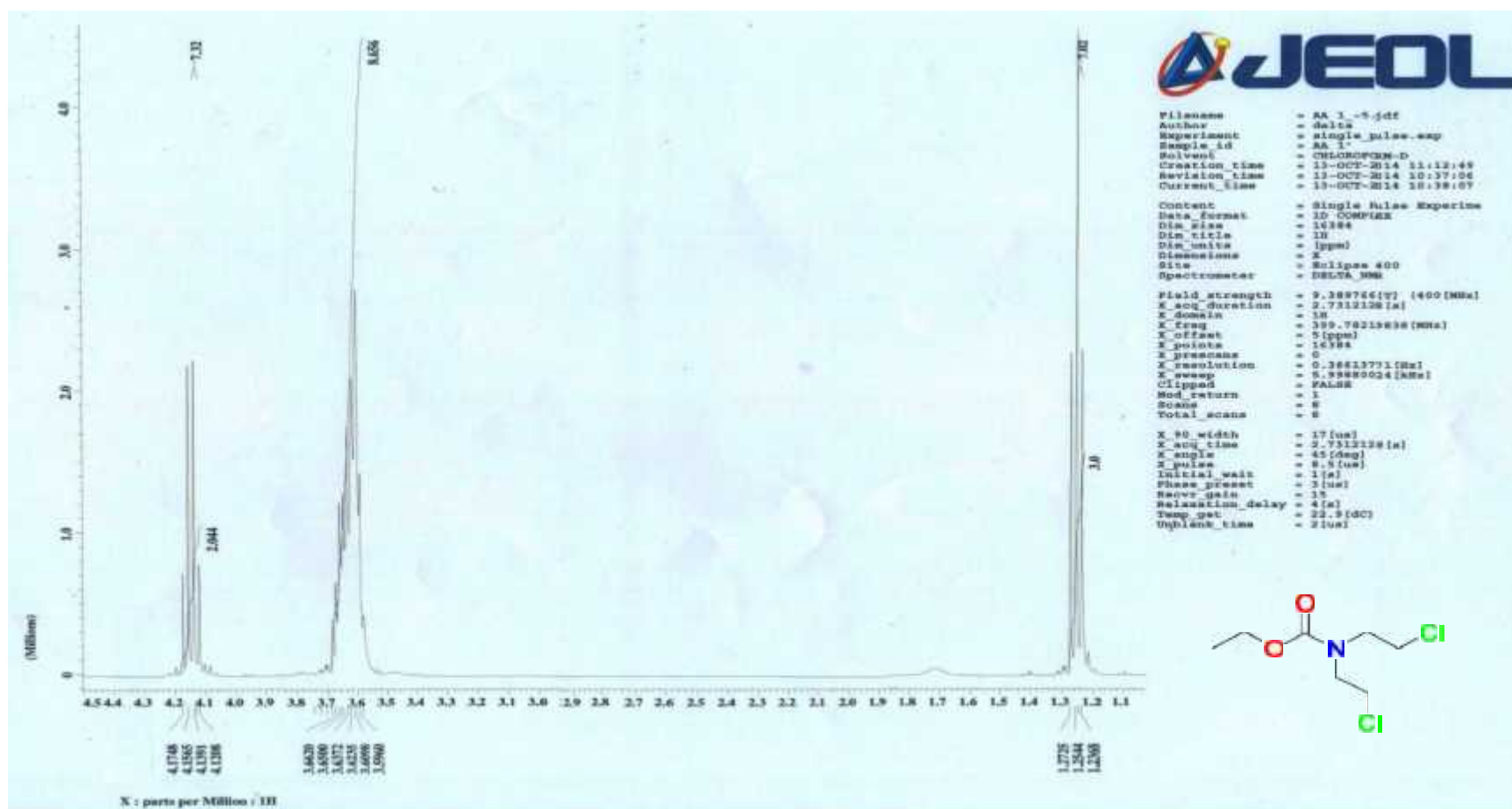


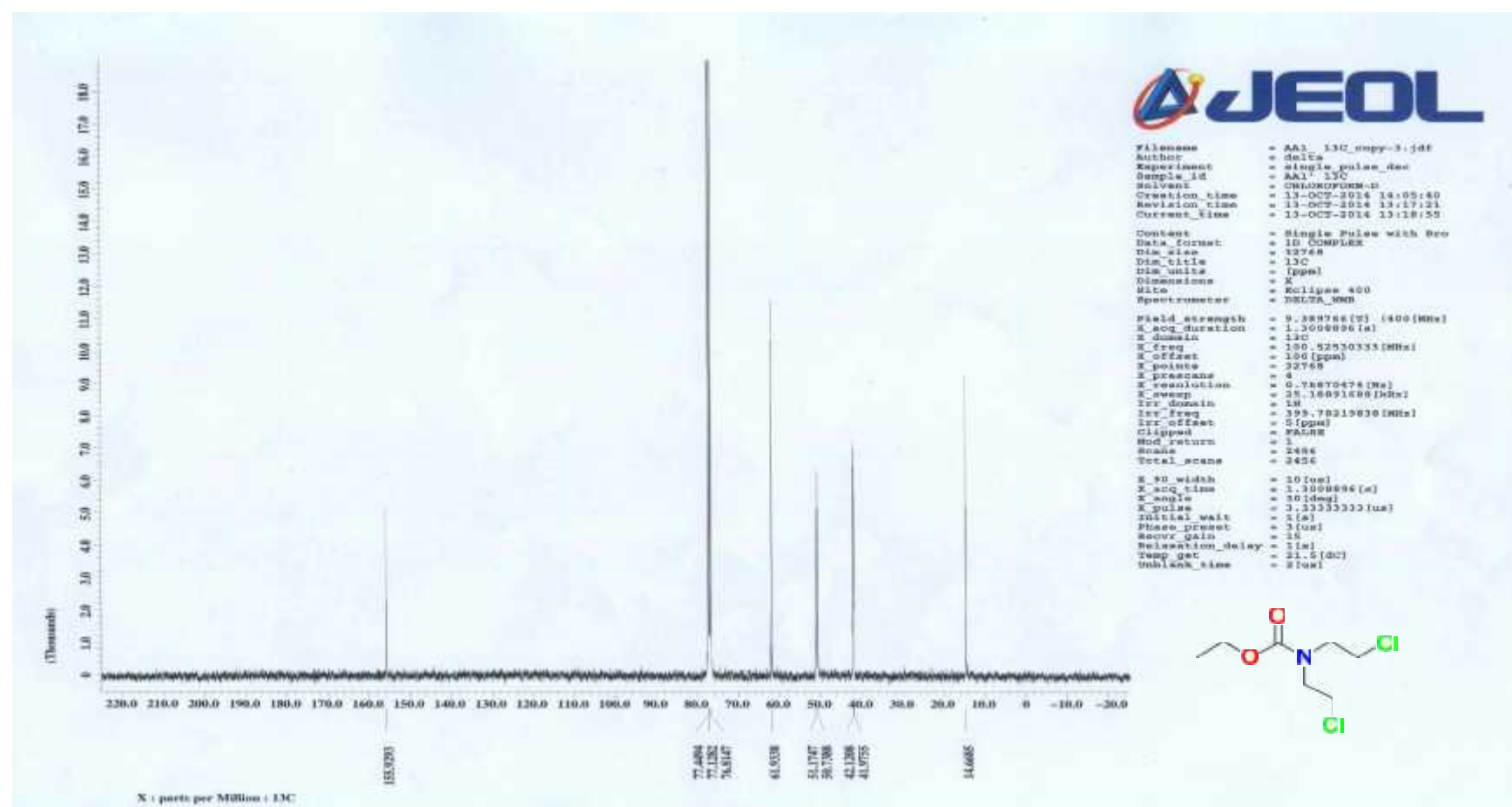
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 158-c.*



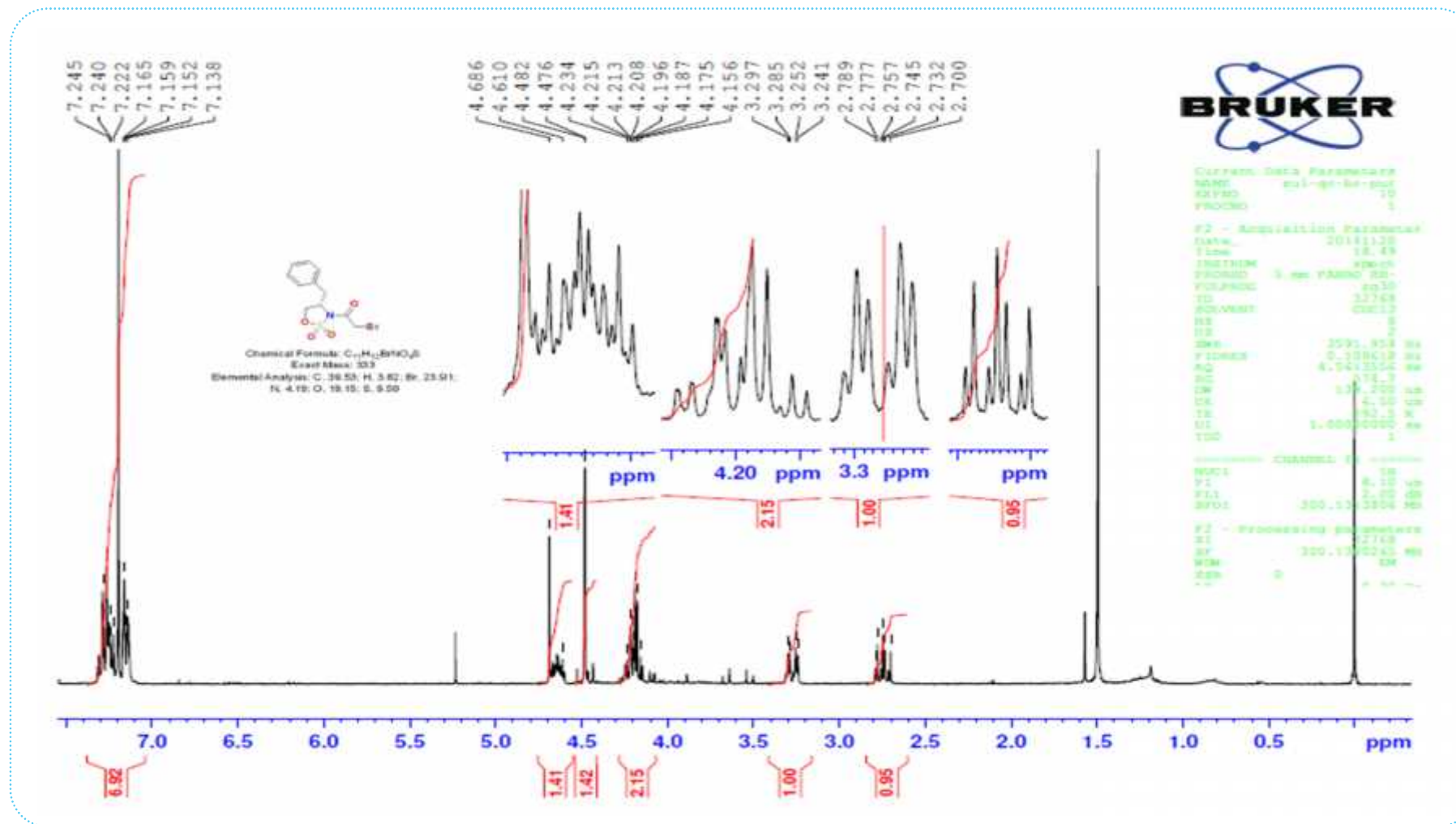
Specre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 158-b.*

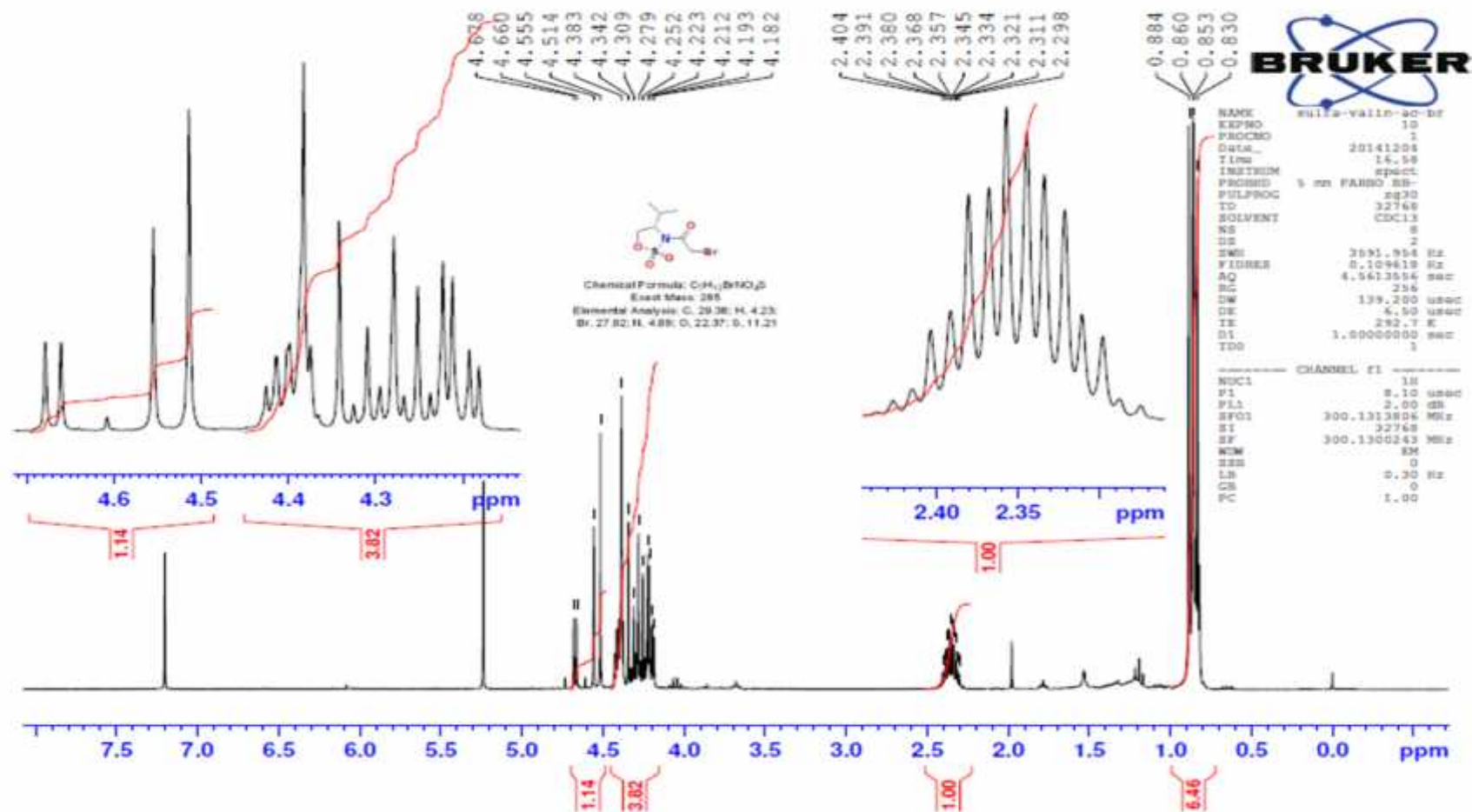
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 168-a*.

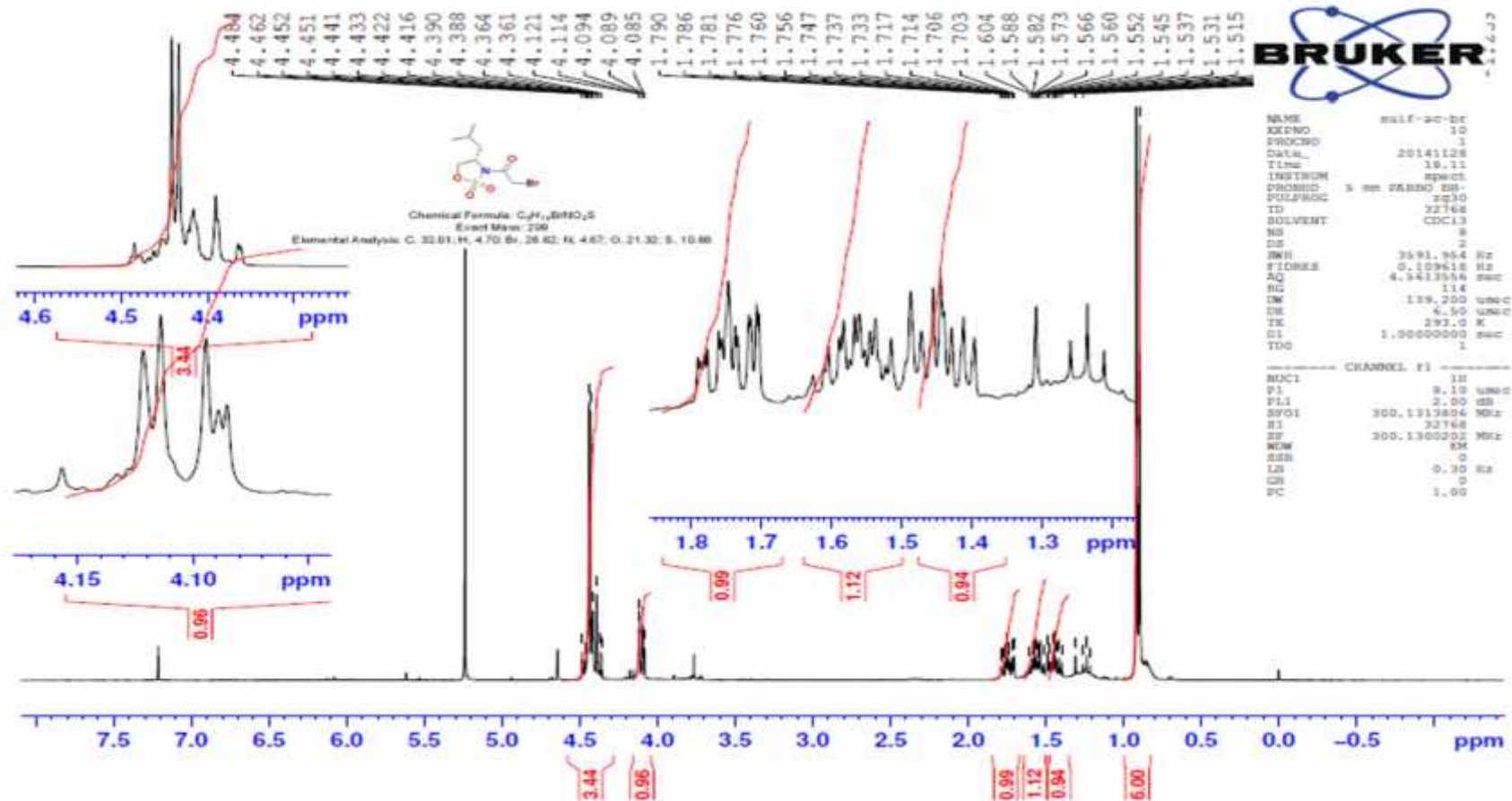
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 171*.



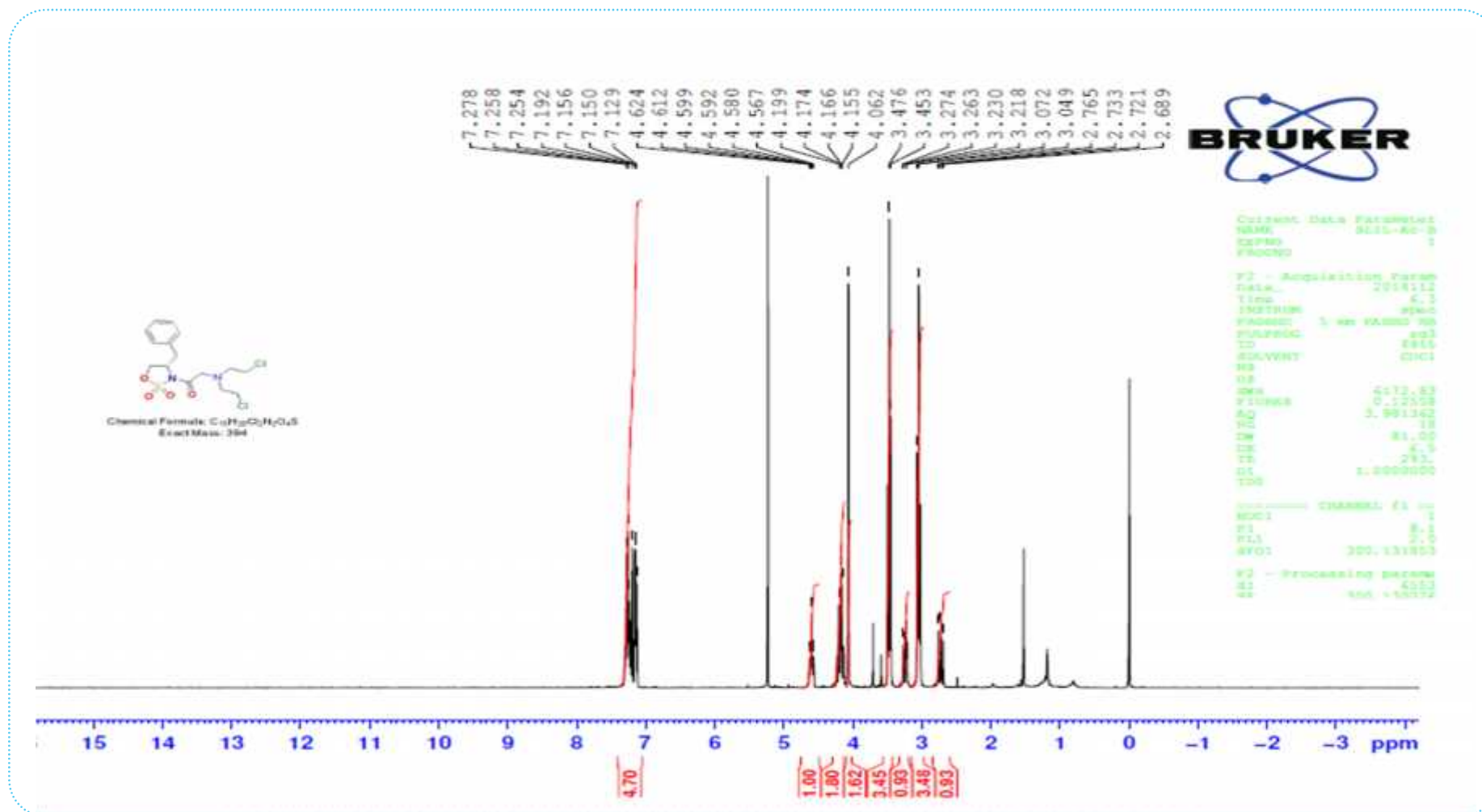
Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$ : *Composé 171*.

Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 172-a.*

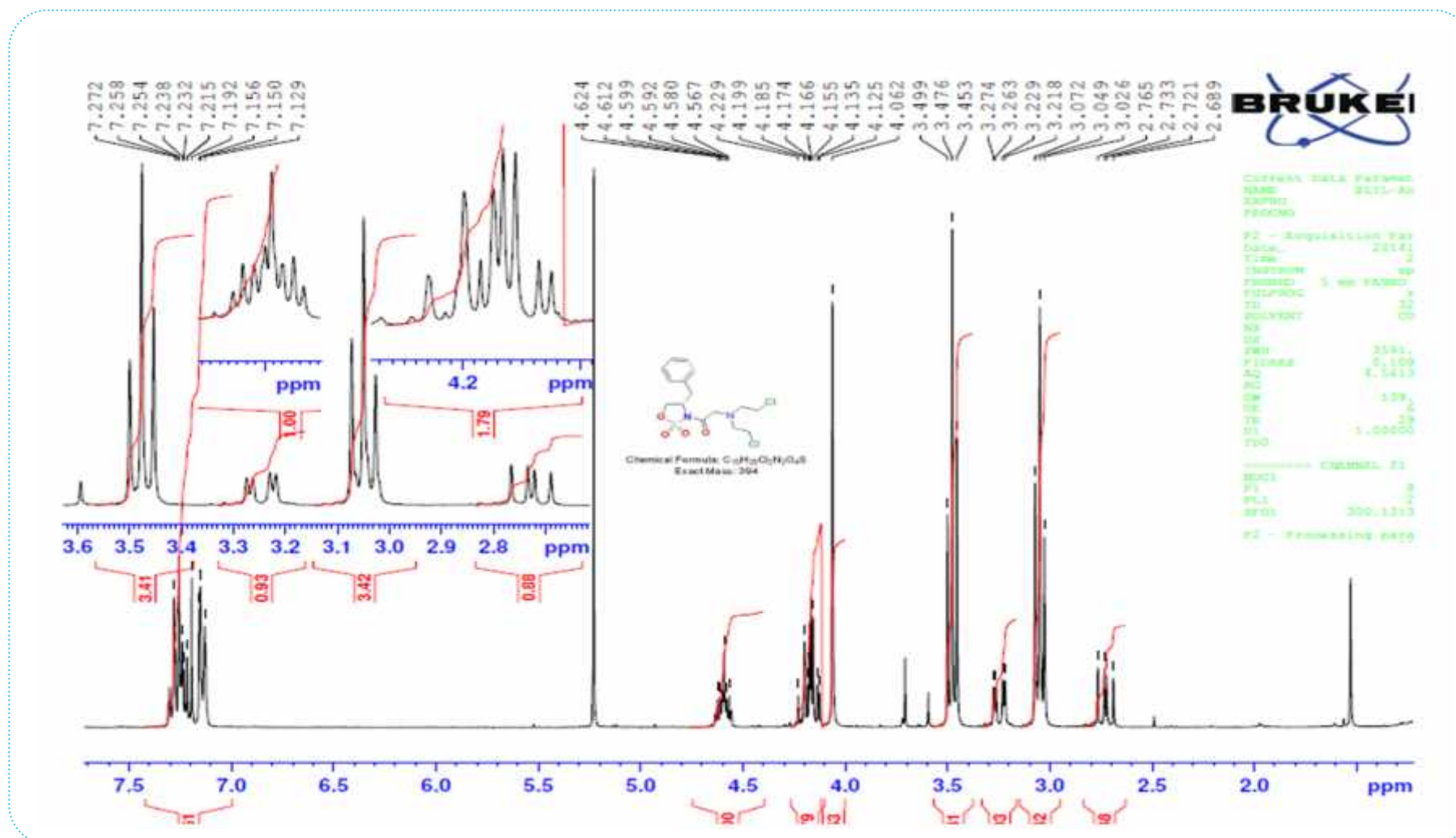
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 172-c.*

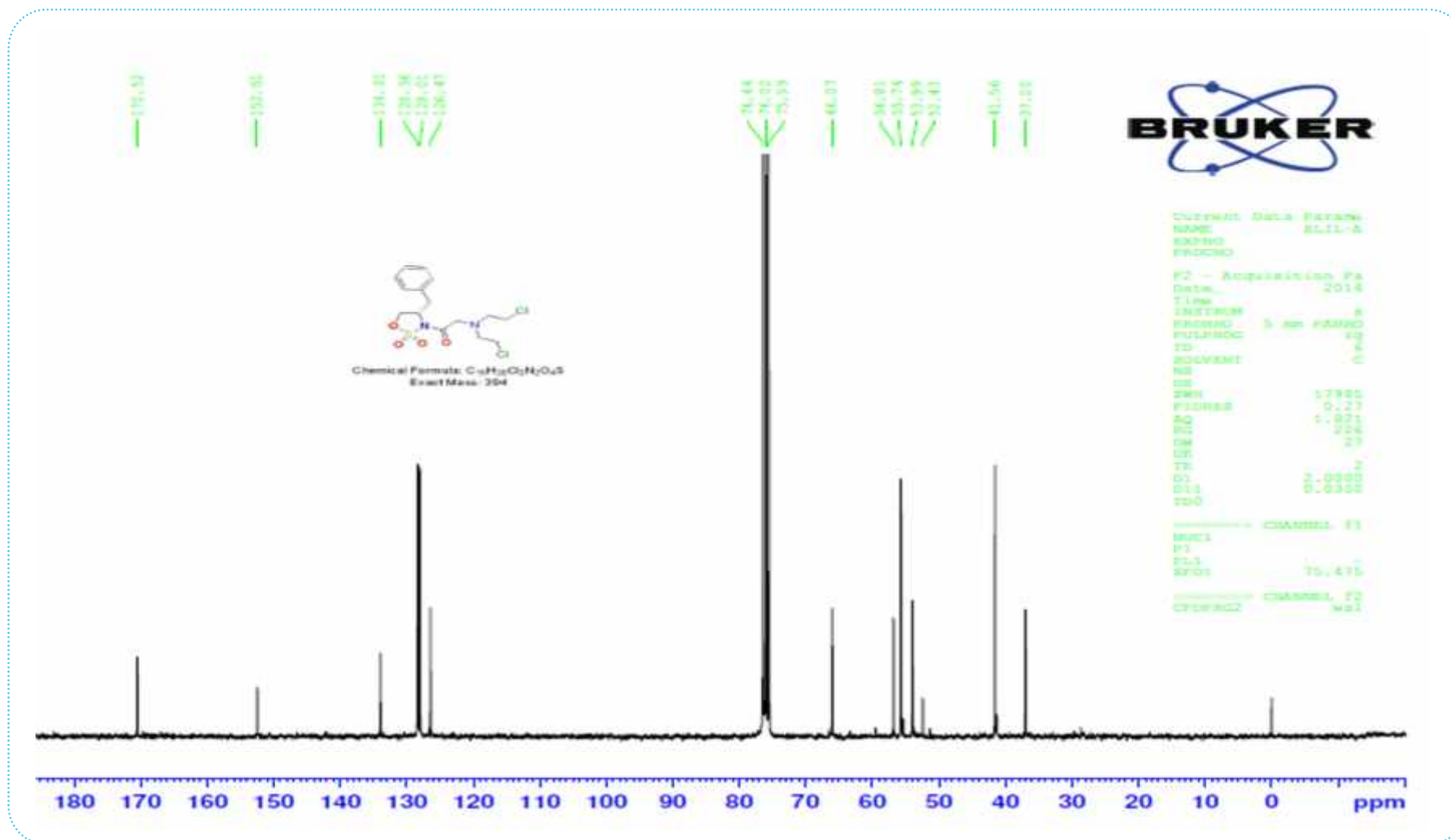


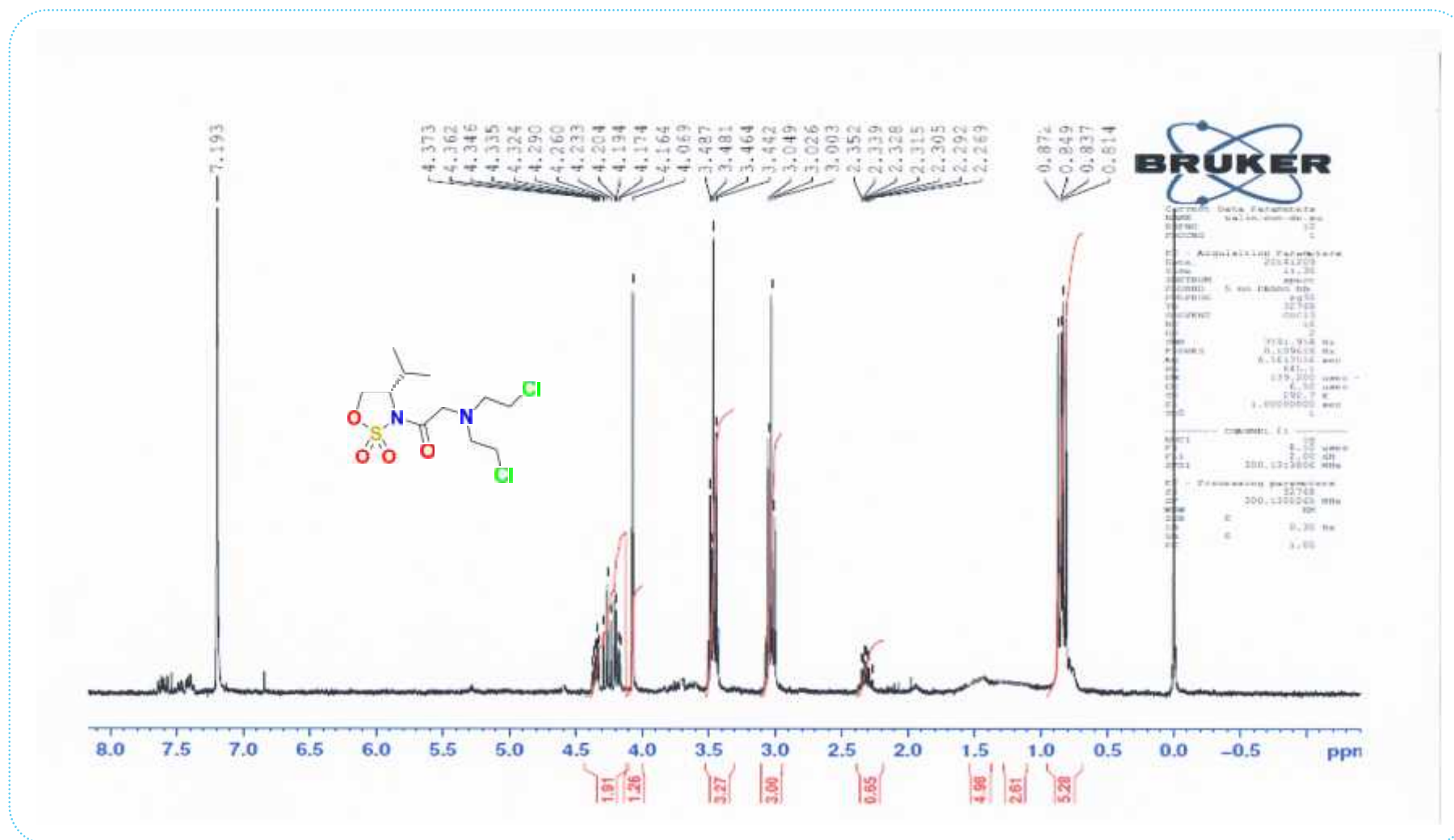
Specre RMN du  $^1\text{H}$ : Composé 172-b.



Specre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 96-a.*

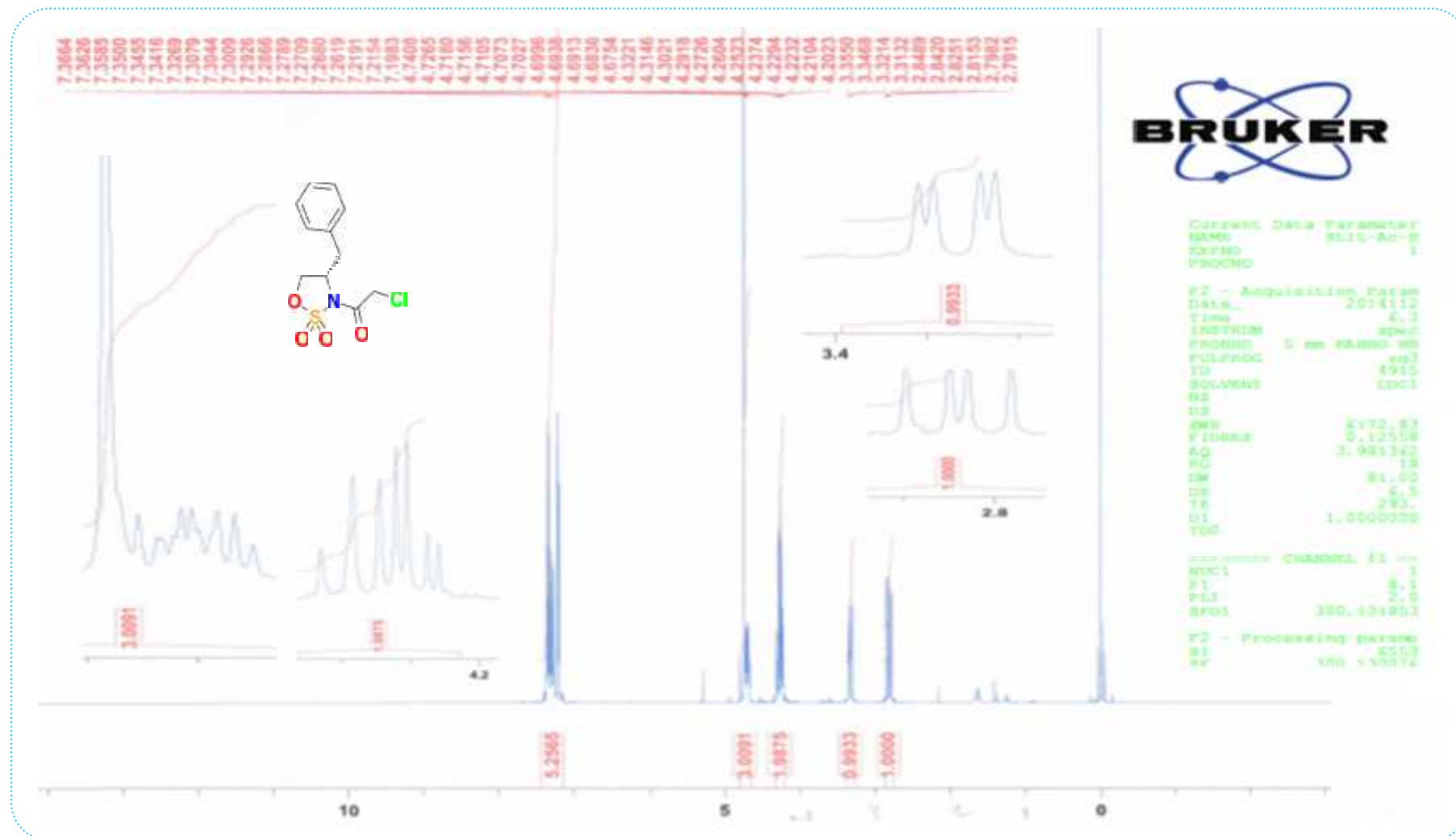
Spectre RMN du  $^1H$ : *Composé 96-a*.

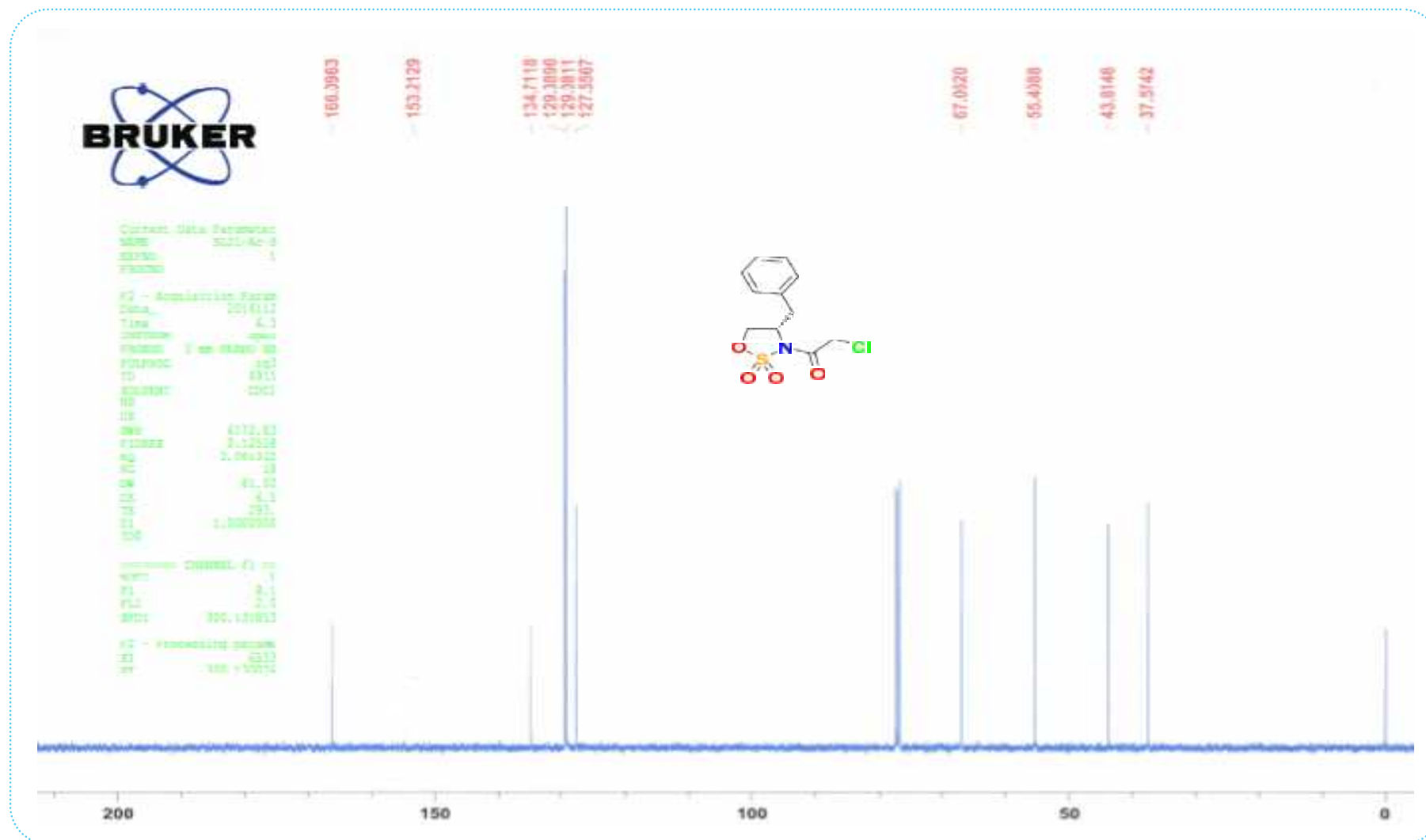
Spectre RMN du  $^{13}C$ : *Composé 96-a.*

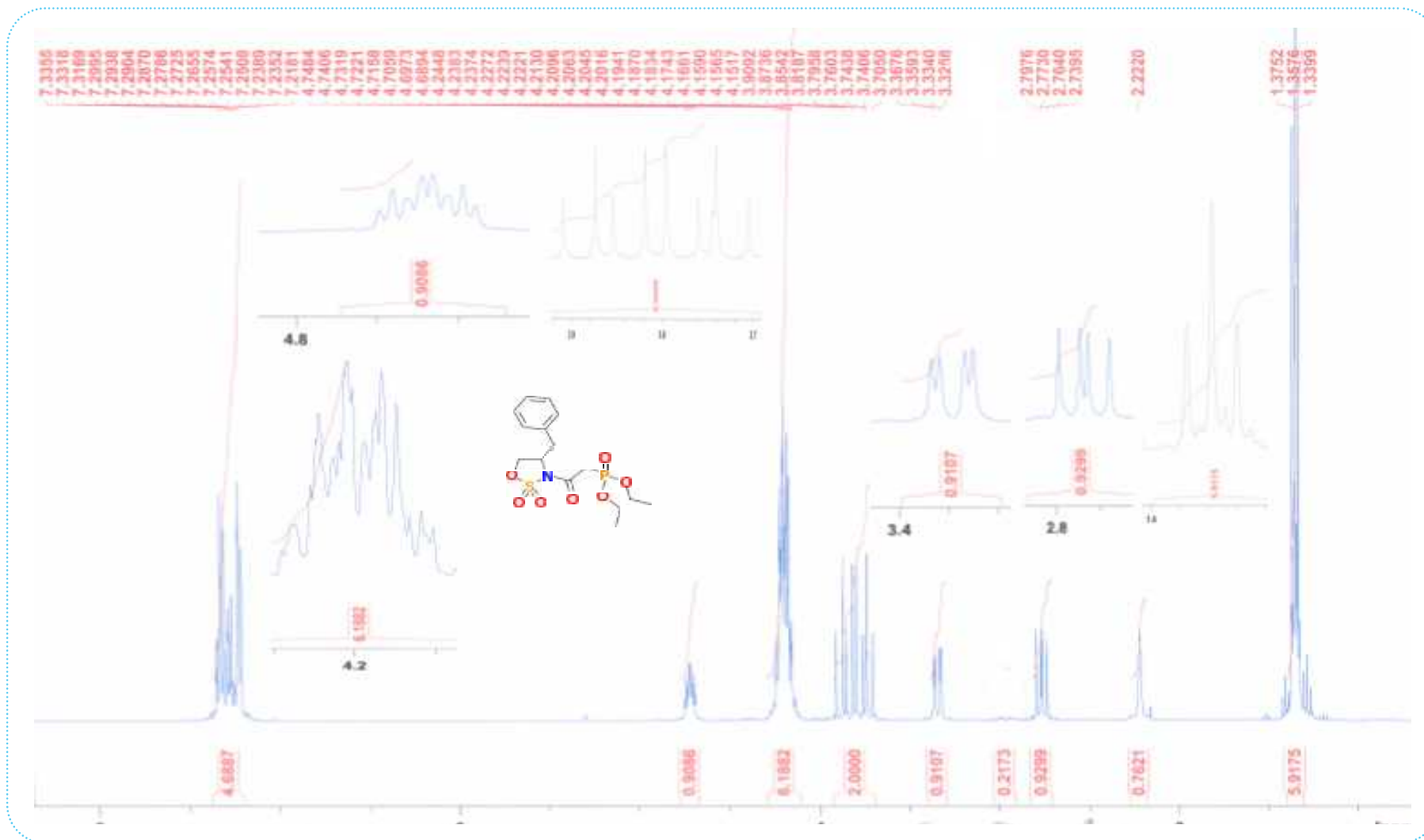


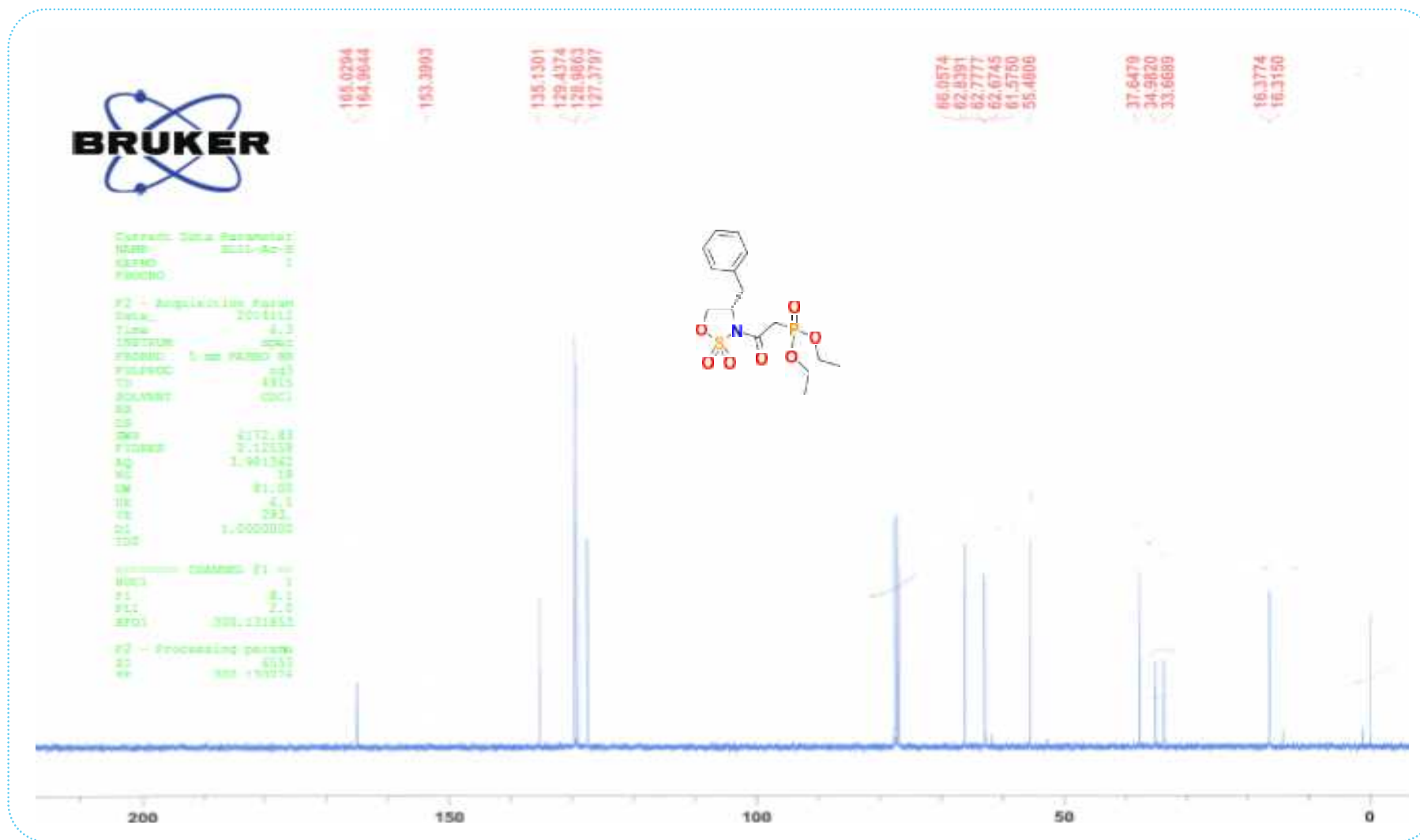
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : (Composé 96-c.)

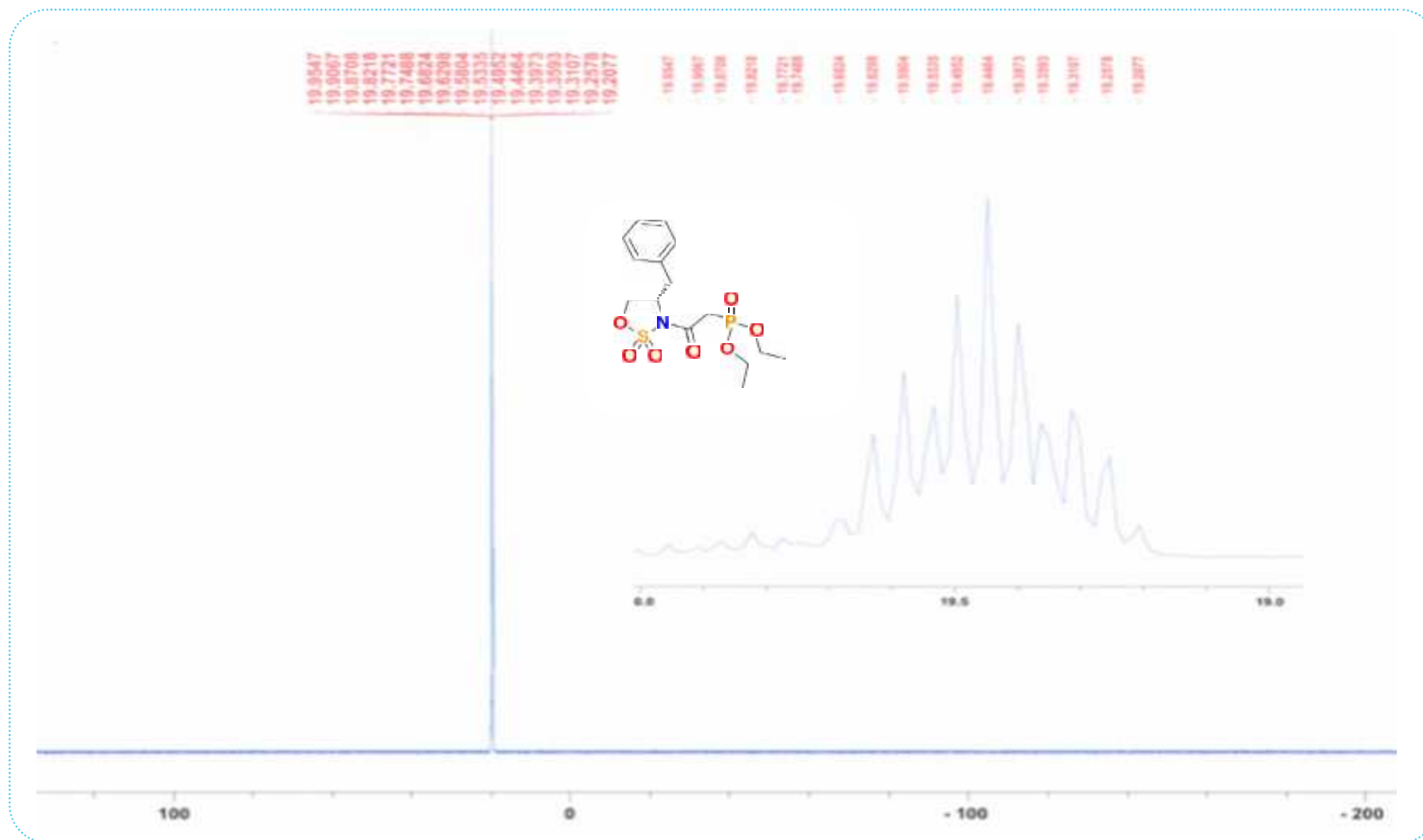


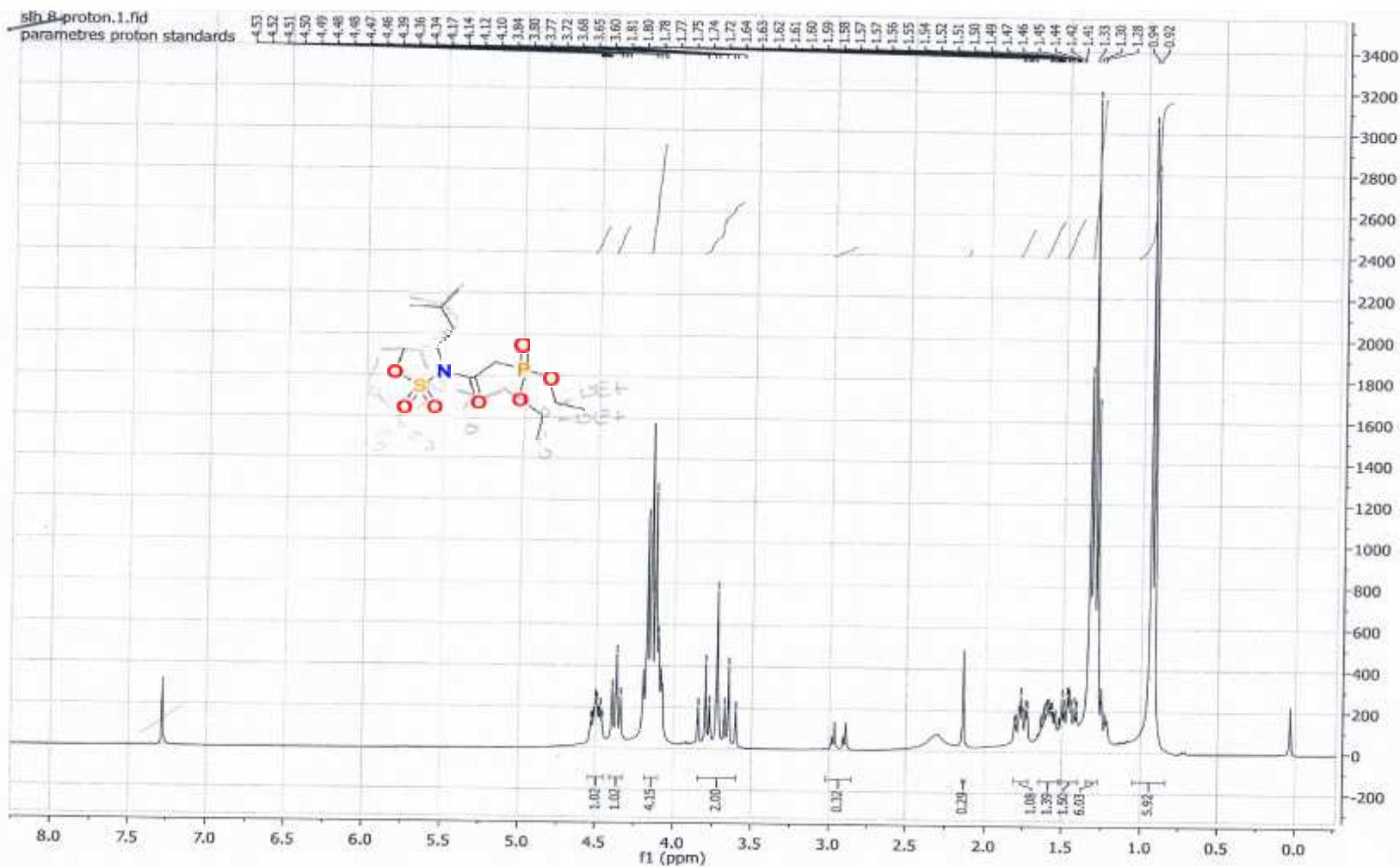
Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 173-a.*

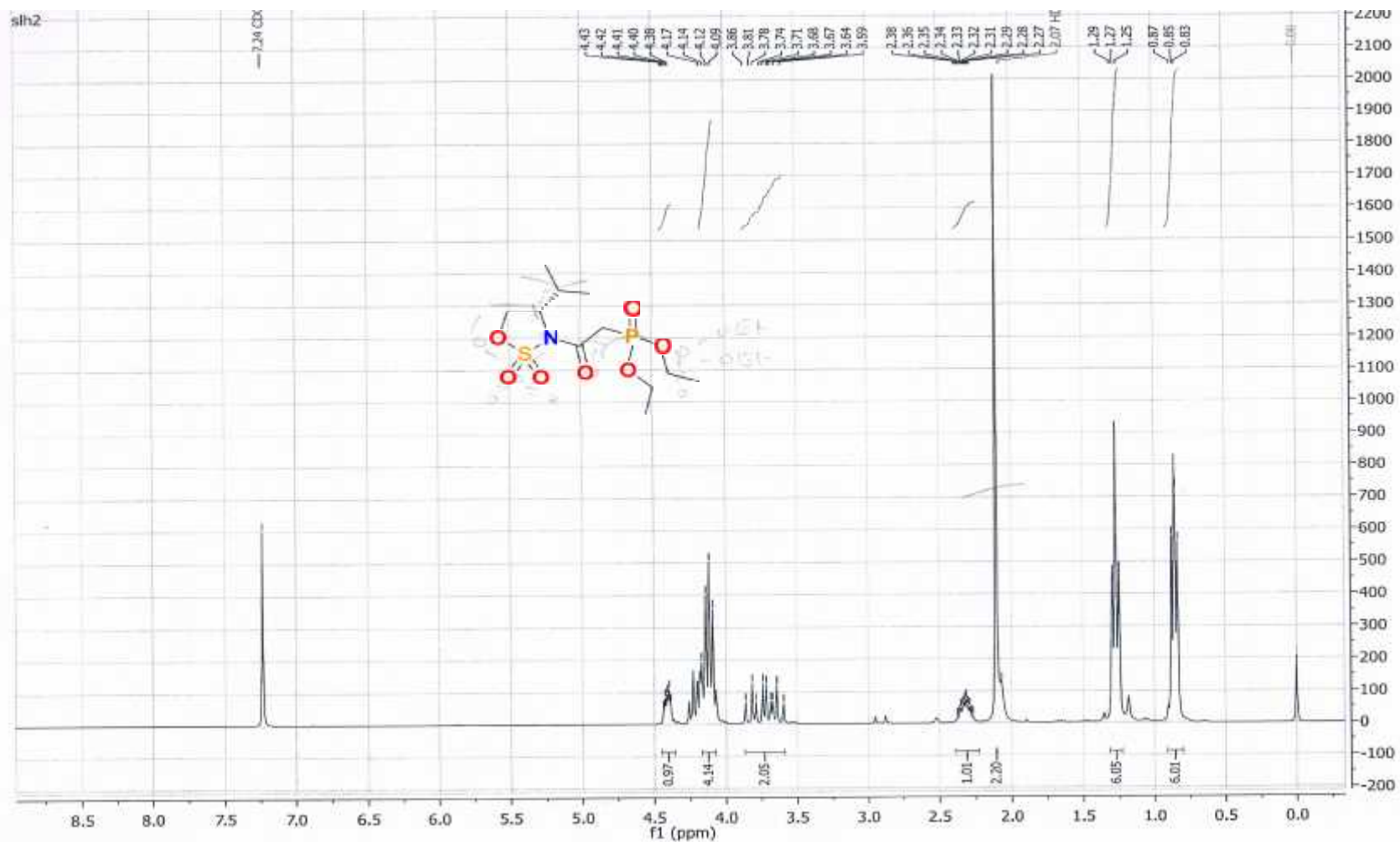
Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$ : *Composé 173-a*.

Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : Composé 119-a.

Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$ : *Composé 119-a*.

Spectre RMN du  $^{31}\text{P}$ : *Composé 119-a.*

Spectre RMN du  $^1\text{H}$ : *Composé 119-b.*

Spectre RMN du <sup>1</sup>H: Composé 119-c.

---

---

# *Annexe 03*

---



Zone d'inhibition de (168-c) sur la souche S4



Zone d'inhibition de (168-b) sur la souche S4



Zone d'inhibition de (168-a) sur la souche S1 (4, 8, 16 et 32 µg/mL)



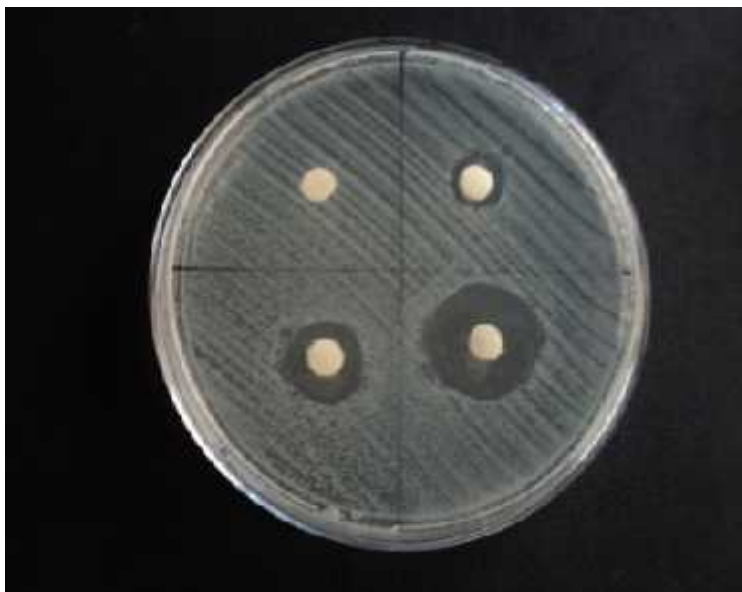
Zone d'inhibition de (168-b) sur la souche S1 4, 8, 16 et 32 µg/mL



Zone d'inhibition de (168-c) sur la souche S4/ 4, 8, 16 et 32  $\mu\text{g/mL}$



Zone d'inhibition de (168-c) sur la souche S11 / 4, 8, 16 et 32  $\mu\text{g/mL}$



Zone d'inhibition de (168-b) sur la souche S10 /4, 8, 16 et 32  $\mu\text{g/mL}$



Zone d'inhibition de (168-b) sur la souche S12 /4, 8, 16 et 32  $\mu\text{g/mL}$



Zone d'inhibition de (168-a) sur la souche S 08 / 4, 8, 16 et 32 µg/mL



Zone d'inhibition de (168-c) sur la souche S09 / 4, 8, 16 et 32 µg/mL

TITRE DU  
MEMOIRE I

*Etude de la réactivité des groupements protecteurs*

*et*

*Synthèse, réactivité, étude structurale et évaluation biologique des  
hétérocycles azotés et phosphorylés à visée anticancéreuse*

ANNÉE 2014-2015.

AUTEUR Hacene KTIK,

UNIVERSITÉ Université Badji Mokhtar – Annaba.

DISCIPLINE Chimie Organique Fine

MOIS CLÉS Protection, O-tert-butoxycarbonylation, Sulfamidate, Phosphonate, Agents alkylants, ...

RÉSUMÉ Ces travaux de thèse ont consisté d'une part sur l'élaboration de nouveaux procédés répondants aux principes de la « chimie verte » dans le but de protéger la fonction hydroxyles par le groupement protecteur tert-butyloxy-carbonyle. Et d'autre part sur la synthèse, réactivité, l'étude structurale et l'évaluation biologique de deux familles anticancéreuses qui appartiennent respectivement à la famille des agents alkylants bifonctionnels et aux analogues des aminophosphonates.

ABSTRACT

In the works presented in this manuscript of PhD thesis, our main target was to elaborate new processes in agreement with « green chemistry » principles. In this context, A greener, simple, mild, chemo-selective and highly efficient processes for the protection of various structurally and electronically diverse primary and secondary, aliphatic and aromatic hydroxyl compounds to their corresponding O-Boc derivatives promoted in (microwave and ultrasound) irradiation are developed. In the second part, we developed the synthesis of two chemical anticancer compounds families which belong to the families of bifunctional alkylating agents and the phosphonates compounds.

ملخص

تشمل أعمال هذه الأطروحة من جهة علي تطوير طرق جديدة تتماشى نوما ما و مبادئ الكيمياء الخضراء. إذ و إن الهدف المسطر هو إدخال و فصل و صانف تغطية الهسدر و أسيل. لإدراك المبتغى تم تحقيق تغطية عنصر الهيدرو أسيل بعامل التغطية وذلك في وسط خال من أي محفز تحت ذبذبات ما فوق الصوتية أو ميكرو ذبذبات و من جهة أخرى تناولنا في عملية و دراسة الخواص المضادة لسرطان لعائلتين من المربات الكيميائية التي تنتهي علي التوالي إلي عائلتي الأمينوفوسفونات و مساعد الكيلي ثنائي.