



**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ « ABBÉS LAGHROUR » DE KHENCHELA  
FACULTÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE**

**Département sciences de matière**

**Mémoire de fin d'études**

**Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)**

**Spécialité : Chimie des matériaux**

**Option : chimie des matériaux**

**Intitulé :**

**Synthèse et caractérisation des  
cyclosulfamides chiraux**

**Réaliser par :**

**DJEBAILI RACHA**

**CHITOUR AMIRA**

**Dirigé par :**

**Lachkhab Messaouda : MAA**

**Membres du jury :**

**Président : Dr . Melki Asma : MCB**

**Examineur : Dr . Falek Wahiba : MCB**

**Présenté : 26 / 06 / 2022**

## Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH**, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur M<sup>me</sup> **MESSOUDA LACHEKHEB**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion. Nous voulons vraiment vous remercier car nous avons eu beaucoup de chance de vous avoir comme directrice de mémoire.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans les poursuites de nos études.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à nos parents, à tous proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*Merci* 

## **DÉDICACE**

Nous dédions ce travail à :

Nos parents

À nos frères

Et nos sœurs, et toute la famille

À nos chères amies

Nous tenons à remercier tous les membres de notre promotion

Et à tous nos professeurs

## LISTE DES ABREVEATIONS

### Unité :

**C°** : Degré Celsius

**g** : Gramme

**Hz** : Hertz

**ml, N** : Millilitre, Normale

### Autres :

**Ac**: Acétyle

**Boc**: Tert-butyloxycarbonyl

**CCM**: Chromatographie sur Couche Mince

**DMF**: Diméthylsulfoxyde

**DEAD** : diéthylazodicarboxylate

**DMAP** : 4-diméthyl-amino pyridine

**DBU** : 1,8- diazabicyclo [5.4.0] undecene-7

**Eq** : équivalente

**F** : point de fusion

**J** : constante de couplage

**IR** : infrarouge

**ICS** : iso cyanate chlorosulfonyle

**M** : masse moléculaire

**R<sub>f</sub>** : rapport frontal

**R<sub>dt</sub>** : rendement

**R<sub>ef</sub>** : référence

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**t.a** : température ambiante

**TEA** : triéthylamine

**THF** : tetrahydrofurane

**V** : volume

## TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : .....</b>	<b>3</b>
<b>APERÇUS BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE ET LA SYNTHÈSE DES CYCLOSULFAMIDE A 5 CHAINON.....</b>	<b>3</b>
I- Définition de cyclosulfamide à 5 chainon .....	4
II - Propriété pharmacologiques de glycine .....	5
II-1-Glycine.....	5
II-2- Comme modulateurs de la protéine CFTR .....	5
II-3- Les amphiphiles bipolaires.....	6
III- Aperçu bibliographiques sur la synthèse et les potentialités des bétaines .....	7
III-1- Synthèse d'Oxaphosphonium bétaine .....	7
III-2- Synthèse du dodécylbétaine .....	9
III-3- Potentialités des dodécylbétaines .....	9
III-4- Synthèse de bétainate d'amidon.....	10
III-5- Potentialités des bétainates d'amidon.....	11
III-6- Synthèse de dodécyl bétainate dimère ou gemini .....	11
III-7- Potentialités des tensioactifs geminis .....	12
III-8- Synthèse de n-bétainate de chitosan .....	12
III-9- Potentialités des chitosans .....	13
III-10- Préparation et utilisation d'une bétaine dans l'époxydation des Aldéhydes .....	13
III-11- La bétaine dans le réarrangement sigmatropique de xanthates S-propargyliques .....	14
III-12- Synthèse d'une Bétaine triphénylphosphine-cyclosulfamide .....	15
III-13- L'utilisation de la Bétaine triphénylphosphine-cyclosulfamide .....	16
<b>CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE BÉTAÎNES DÉRIVÉES DE.....</b>	<b>17</b>
<b>CYCLOSULFAMIDE CHIRAUX.....</b>	<b>17</b>
I- Bétaines triphénylphosphine cyclo sulfamide chiral.....	18

I-1- Introduction .....	18
II- Synthèse des cyclo sulfamide chiraux.....	18
II-1- Introduction .....	18
II-2- Essai de cyclisation dans les conditions de la réaction de Mitsunobu .....	18
II-2-1- Réaction de Mitsunobu .....	18
II-2-2- Caractéristiques générales et certain aspect du mécanisme de la réaction de Mitsunobu.....	19
II-2-3- Préparation des carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires.....	19
II- 2- 3- 1- Carbamoylation .....	19
II- 2- 3- 2- Sulfamoylation .....	19
II-3- Synthèse de cyclo sulfamides via les dérivés halogénés .....	21
II-4- A partir des moutardes à l'azote dérivé d'aminoacides .....	23
II-5- conclusion .....	23
II-6- D'autres exemples de synthèse des cyclo sulfamides chiraux .....	24
III- L'utilisation des cyclo sulfamides chiraux.....	25
III-1- Comme auxiliaires chiraux dans la synthèse d'aldols asymétriques.....	25
III-2- Préparation des bêtaïnes.....	26
IV- Stratégies envisagées dans la préparation des cyclo sulfamides chiraux .....	26
IV-1 Introduction.....	26
IV-2- Synthèse des (S) –Alkyl-1, 2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxyde .....	27
IV-2-1- Protection des acides amines .....	27
IV-2-1-1- Synthèse .....	27
IV-2-1-2- Caractérisation.....	28
IV-2-2- Synthèse des carboxylsulfamides.....	28
IV-2-2-2- Caractérisation.....	29
IV-2-3- Synthèse des Hydroxyalkylsulfamoylcarbammates de tert-butyle.....	29
IV-2-3-1- Synthèse .....	29
IV-2-3-2- Caractérisation.....	30
IV-2-4- Synthèse des thiadiazolidine dioxydes.....	31

IV-2-4-1- synthèse .....	31
IV-2-4-2- Caractérisation .....	32
IV-2-5- Réaction de dé protection .....	32
IV-2-5-1- Élimination du (Boc).....	32
IV-2-5-2- Synthèse .....	32
IV-2-5-3- Caractérisation.....	33
IV-2-6- Conclusion.....	33
<b>CHAPITRE III : PARTIE EXPÉRIMENTALE .....</b>	<b>34</b>
Condition générale .....	57
B- méthode d'analyse .....	59
B-1) Spectre infrarouge :.....	59
B-1-1-La technique expérimentale FTIR.....	59
B-1-2-Mode opératoire et accessoires de spectroscopie FTIR.....	60
B-1-3- Les principaux accessoires utilisés lors de la réalisation de pastilles KBr, et jusqu'à l'analyse :.....	61
C-Chromatographie sur couche mince : .....	64
D- point de fusion :.....	64
E- Résonance RMN :.....	64
I-PRÉPARATION DES CARBOXYSULFAMIDES .....	65
I-1-Mode opératoire générale de carbamoylation-sulfamoylation .....	65
I-1-1-Carboxylsulfamides dérivés de leucine.....	66
I-1-1-1- [(S) (-) Méthyl carboxysulfamide.....	66
I-1-2- Carboxylsulfamides dérives de glycineamine .....	67
II-PRÉPARATION DES CARBOXYLSULFAMIDES.....	67
II-2-Mode opératoire général .....	67
II-2-1-tert- butyloxycarbonyl)-glycinate.....	68
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>75</b>
Conclusion générale.....	76



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques des composés 8a-b .....	28
Tableau 2 : Caractéristique physico-chimiques des composés 8a-b.....	29
Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des composés hydroxylés 9a-b. ....	30
Tableau 4 : Caractéristique physico-chimique des composés 10a.....	32
Tableau 5: Caractéristique physico-chimiques de composé 11a. ....	33
Tableau 6 : Produit utilisée.....	57
Tableau 7 : Material utilisée. ....	58
Tableau 8 : Caractéristiques physiques des substrats et réactifs.....	66
Tableau 9 : Les résultats de rendement ; aspect et point de fusion.....	66
Tableau 10 : Les résultats de rendement ; aspect ; point de fusion ; RMN.....	67
Tableau 11 : Les résultats de rendement ; aspect ; point de fusion ;RMN.....	68

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structures de quelques bétaïnes .....	4
Figure 2 : Structures de trois benzo[c]quinoliziniums (MPB) 22,23.....	6
Figure 3 : Amphiphiles bipolaires avec une tête de glycine bétaïne.....	7
Figure 4 : Accessoires pour préparation de pastille KBr .....	61
Figure 5 : Exemple de pastilles.....	62
Figure 6 : Spectromètre FTIR.....	63
Figure 7 : Spectre IR de composé [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-alaninol.....	69
Figure 8 : Spectre IR de composé dioxydes de thiadiazolidine.....	70
Figure 9 : Spectre IR de composé 4-isobutyl-1, 2, 5- thiadiazolidine 1, 1- dioxyde .....	71
Figure 10 : Spectre RMN de composé [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-alaninol..	72
Figure 11 : Spectre RMN de composé dioxydes de thiadiazolidine .....	73
Figure 12 : Spectre RMN de composé 4-isobutyl-1, 2, 5- thiadiazolidine 1, 1- dioxyde .....	74

## LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Réaction de Wittig .....	7
Schéma 2 : Synthèse d'oxaphosphonium bétaïne.....	8
Schéma 3 : Synthèse d'oxaphosphonium bétaïne par déportation .....	8
Schéma 4 : Synthèse du dodécylbétaïne .....	9
Schéma 5 : Synthèse du chlorure de bétaïne d'amidon.....	10
Schéma 6 : Autre voie de synthèse du chlorure de bétaïne d'amidon.....	10
Schéma 7 : Voie de synthèse du dodécyl bétaïne dimère avec un groupe espacer de deux méthylène .....	11
Schéma 8 : Synthèse de N-bétaïne de chitosan.....	12
Schéma 9 : La bétaïne dans l'époxydation des Aldéhydes .....	13
Schéma 10 : Réarrangement de xanthates S-propargyliques.....	14
Schéma 11 : Synthèse d'une Bétaïne triphénylphosphine-cyclosulfamide.....	15
Schéma 12 : Réaction de condensation d'acide sur un alcool.....	16
Schéma 13 : Bilant général de la réaction de Mitsunobu .....	18
Schéma 14 : Aspect du mécanisme de la réaction de Mitsunobu .....	19
Schéma 15 : Préparation des carboxylsulfamides.....	20
Schéma 16 : Réaction de cyclisation dans les conditions de la réaction de Mitsunobu .....	20
Schéma 17 : Réaction de chloration.....	21
Schéma 18 : Réaction de cyclisation.....	22
Schéma 19 : Réaction de cyclisation par substitution nucléophile interne .....	22
Schéma 20 : Synthèse du cyclo sulfamides chiraux A partir d'homologues de moutardes à l'azote.....	23
Schéma 21 : Synthèse de cyclo sulfamides chiraux.....	24
Schéma 22 : Synthèse de di aldol .....	25
Schéma 23 : Réaction de clivage du di aldol.....	25
Schéma 24 : Protection des acides aminés.....	27
Schéma 25 : Préparation de carboxylsulfamides.....	28
Schéma 26 : Synthèse des hydroxylalkylsulfomylcarbamate de tert-butyle.....	29
Schéma 27 : Réaction de cyclisation .....	31
Schéma 28 : Réaction de dé protection du groupement Boc.....	32

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

## Introduction générale

Les composés carboxyliques sont des molécules cycliques qui sont constitués uniquement<sup>1</sup>

d'atomes de carbone. Par contre, les hétérocycles sont leurs analogues dans lesquels un ou plusieurs carbones du cycle ont été remplacés par un hétéroatome tel que l'azote, l'oxygène<sup>3</sup>,

le soufre, etc. Ce principe est valable pour tous les types de cycle, aromatique ou non-aromatique. La pyridine est l'équivalent du benzène pour lequel un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote. Le motif sulfamide **-NH-SO<sub>2</sub>-NH-** a été reconnu dans des variétés de molécules biologiquement actives (diurétiques<sup>12</sup>, herbicide<sup>13</sup>, fongicides, antidiabétiques et hypoglycémiques<sup>14</sup> et antiépileptique),

Dans la recherche de nouvelles structures de cyclosulfamide, nous nous proposons dans le cadre de ce travail la synthèse d'une cyclosulfamide chirale par une suite réactionnelle à partir de l'iso cyanate de chlorosulfonyl et des aminoacides naturels<sup>2</sup>. Cette molécule peut être utilisée dans le couplage d'acides **HX** (acides carboxyliques ou autres dérivés acides – **NH-**) et d'un alcool **R-OH** remplaçant le couple redox dans la réaction de Mitsunobu<sup>9</sup>.

**CHAPITRE I :  
APERÇUS BIBLIOGRAPHIQUES  
SUR L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE  
ET LA SYNTHÈSE DES  
CYCLOSULFAMIDE A 5  
CHAINON**

## I- Définition de cyclosulfamide à 5 chaînon

Le nom de cyclosulfamide à 5 chaînon [N-(N'-tert- butyloxycarbonyl)-sulfonyl]-leucinate vient de l'analogie structurale avec celle du dérivé triméthyle du glycolle présent dans la betterave rouge (*beta vulgaris* en latin) <sup>4</sup>. Les anciens la considéraient comme un fortifiant du sang et du foie. Les recherches récentes vont dans ce sens.

Ce nom est donné aussi aux structures organiques qui renferment deux charges opposées, telles qu'elles sont représentées dans la figure suivante (**Figure 1**):

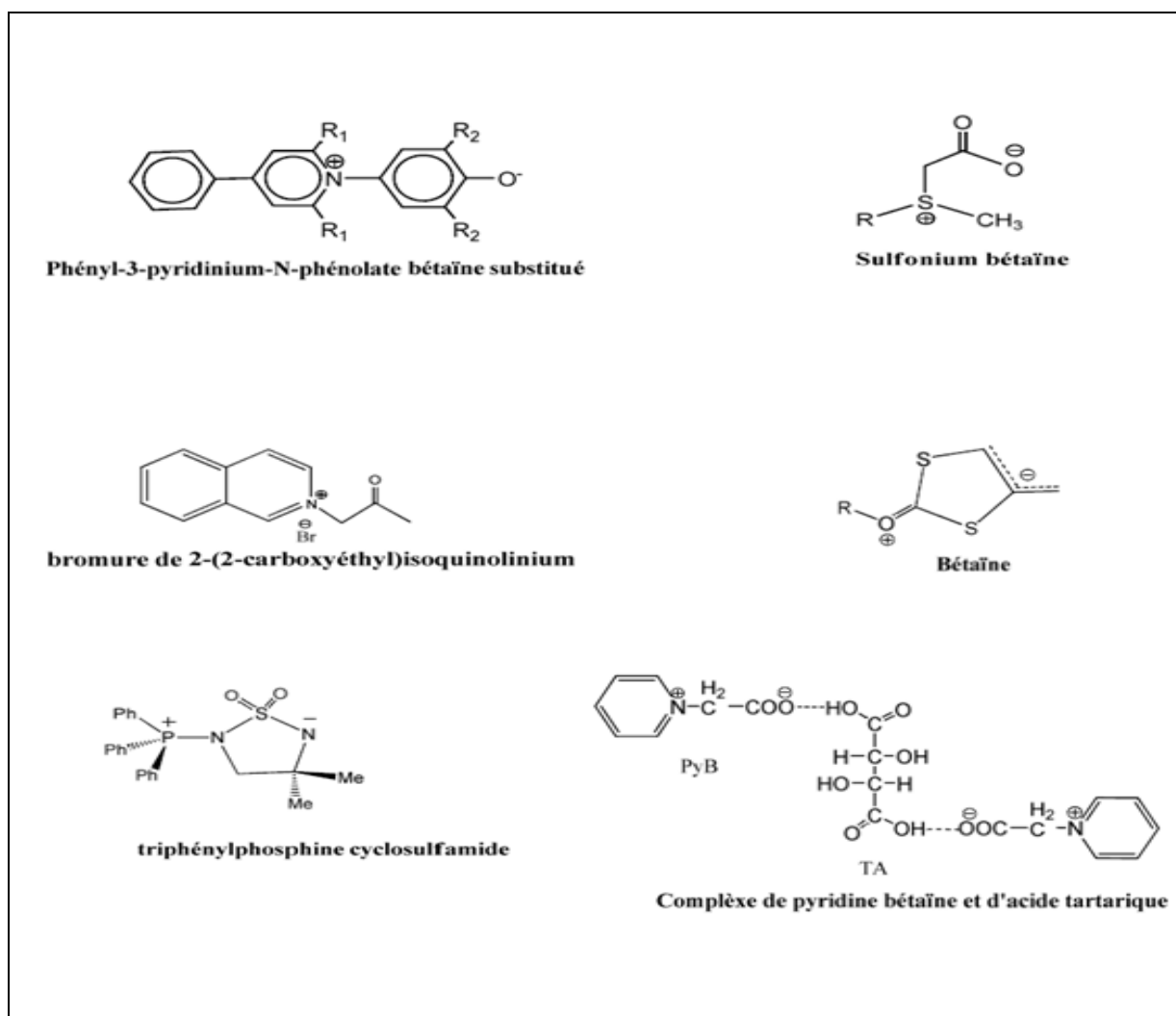


Figure 1 : Structures de quelques bêtaines

## II - Propriété pharmacologiques de glycine

### II-1-Glycine

La glycine est un acide aminé non essentiel et protéinogène. Cet acide aminé contribue à de nombreux métabolismes dans l'organisme et se retrouve également dans l'alimentation sous forme naturelle ou d'additif alimentaire (E640)<sup>5</sup>.

Caractéristiques de la glycine :

- Acide aminé non essentiel qui a la structure la plus simple
- A de très nombreux rôles métaboliques (neuromédiateurs, détoxifiant, constituant de l'hémoglobine, etc.)
- Se trouve en majorité dans les produits d'origine animale
- Exhausteur de goût très utilisé par les industriels (E640)
- Sous forme de complément alimentaire, la glycine permet de favoriser le sommeil et une bonne récupération musculaire

### II-2- Comme modulateurs de la protéine CFTR

Cette protéine (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est impliquée dans de nombreuses pathologies notamment dans la mucoviscidose<sup>6</sup>. À l'origine de cette maladie, diverses mutations génétiques conduisent à une faible activité ou à une absence d'activité de la fonction d'efflux d'ions chlorures par le canal CFTR. Des activateurs de cette protéine pourraient donc être envisagés dans le traitement de la mucoviscidose. Inversement, dans le cas de diarrhées à agents infectieux (comme le choléra)<sup>7</sup>, responsable d'une forte mortalité dans les pays en voie de développement, la protéine CFTR<sup>20</sup> est suractivée<sup>11</sup>. Des molécules pouvant inhiber le fonctionnement de cette protéine permettraient de diminuer la perte de sel et d'eau due à cette sur activation (**Figure2**).

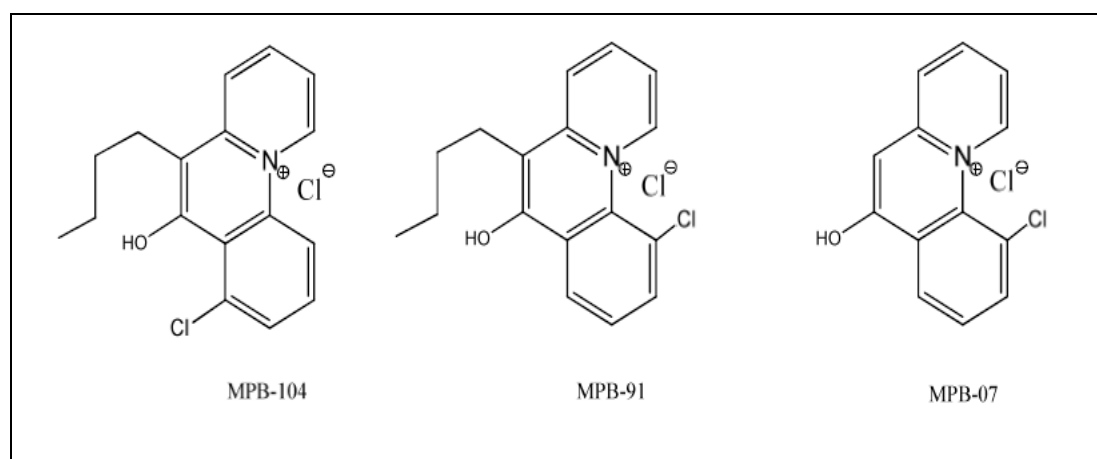


Figure 2 : Structures de trois benzo[c]quinoliniums (MPB)<sup>22,23</sup>

Le composé le plus actif de cette classe est MPB-104<sup>24</sup>. Les benzoquinoliniums sont donc de bons candidats pour l'activation pharmacologique de CFTR.

### II-3- Les amphiphiles bipolaires

Les amphiphiles bipolaires (**Figure 3**). Ont la capacité d'adopter des conformations supramoléculaires variées comme des vésicules, des lamelles, des disques, des tubules ainsi que des fibrilles<sup>25</sup>. Ceci permet leur application comme modèles de membranes biologiques et comme microréacteurs<sup>26</sup>. Ils forment des monocouches lipidiques très denses et moins perméables que les bicouches membranaires classiques<sup>27</sup>. Leur capacité à stabiliser des membranes a été appliquée pour stabiliser des vésicules servant de système de distribution des médicaments. En outre, leur aptitude à former des nanotubes creux permet d'envisager leur application dans le domaine de l'encapsulation médicale et industrielle<sup>28</sup>. Certains bolaamphiphiles (comme les diester-dicarboxyliques formés de deux têtes d'acide phthalique et du 1,2-éthanediol, du 1,4-butène-2-diol ou du 1,4-butanediol comme groupes espaceurs) peuvent former, dans un mélange eau-méthanol, des structures hélicoïdales semblables à celles observées dans les protéines. Ces structures jouent un rôle crucial dans le processus d'auto-assemblage moléculaire et définissent la morphologie des agrégats comme la texture tubulaire<sup>29</sup>.

L'utilisation des bola formes de bétaïne en tant qu'agent tensioactif, antibactérien et/ou antifongique dans le domaine de la cosmétique et de la détergence a également été envisagée<sup>30</sup>.



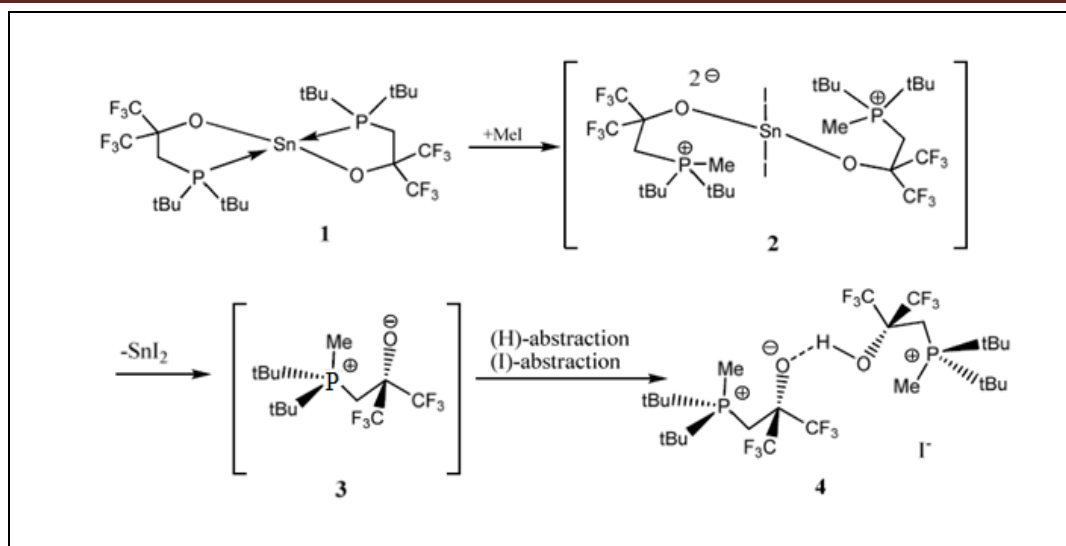


Schéma 2 : Synthèse d'oxaphosphonium bêtaïne

Le mécanisme probable inclut la méthylation initiale des atomes de phosphore par l'iodure méthylique. Le complexe intermédiaire résultant **2** aurait deux ligands et deux iodures coordonnés à l'atome central Del 'étain<sup>15</sup>.

La fragmentation du complexe **2** donnerait SnI<sub>2</sub> et deux molécules d'oxaphosphonium bêtaïne **3**. Les deux bêtaïnes sont davantage stabilisées par des abstractions d'hydrogène et d'iode.

L'iodométhane est connu pour servir de source de HI ou hydrogène et d'iode séparément<sup>33</sup>. Après avoir démontré que le modèle de la substitution de ce hydroxyphosphine stabilise l'oxaphosphonium bêtaïne<sup>16</sup>, ils sont décidés de rechercher une méthode plus simple de produire de la bêtaïne **3**.

La déportation du sel **6** de hydroxyphosphonium dans les solvants portiques a été choisie comme méthode pour produire de la bêtaïne<sup>32</sup>. Historiquement, il était l'une des premières méthodes pour produire des oxaphosphonium bêtaïnes in situ<sup>34,35</sup> (Schéma3).

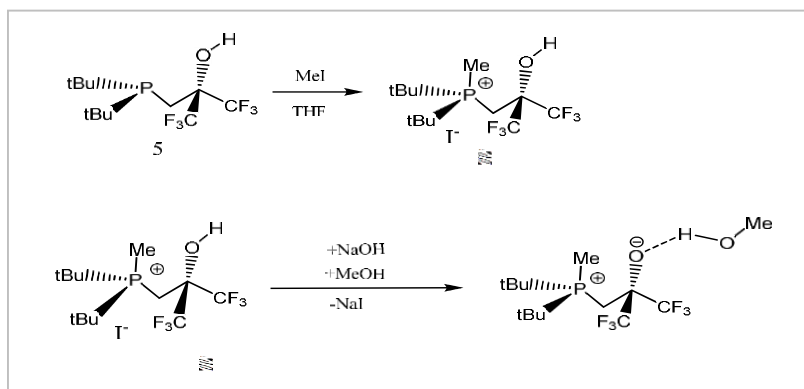


Schéma 3 : Synthèse d'oxaphosphonium bêtaïne par déportation

La déprotonation du sel **6** à la température ambiante avec de l'hydroxyde de sodium en méthanol a comme conséquence la formation de la bétaine qui est stabilisée par une seule molécule de solvant<sup>17</sup>.

### III-2- Synthèse du dodécylbétaine

---

Une méthode de synthèse du dodécylbétaine<sup>18</sup> (Schéma 4), a été décrite par Delgado et al.

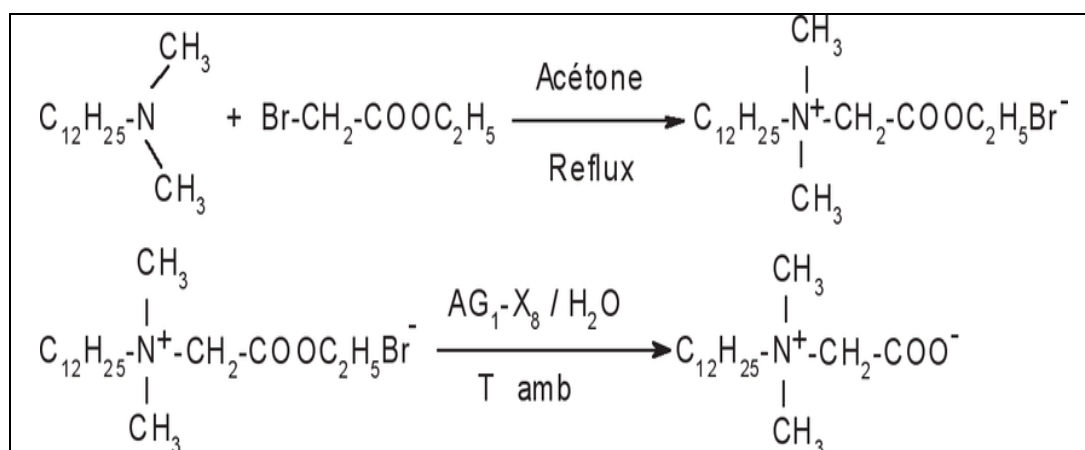


Schéma 4 : Synthèse du dodécylbétaine

### III-3- Potentialités des dodécylbétaines

---

La chimie des tensioactifs cationiques s'est attelée depuis dix ans au remplacement des produits issus de la pétrochimie par des produits issus de la biomasse car ils sont moins polluants et plus biodégradables<sup>37</sup>. Aujourd'hui, l'usage de produits cosmétiques, tels que les démaquillants, les shampooings, les bains moussants, fait partie de nos habitudes de vie. Les détergents représentent les produits les plus importants. Une formule actuelle peut contenir classiquement un tensioactif anionique (par exemple, l'alkyl éther sulfate). Les tensioactifs amphiphiles dont les dérivés de bétaine font partie ont de bonnes propriétés moussantes et un haut pouvoir détergent, surtout en présence de tensioactifs anioniques<sup>19</sup>. En outre, ils développent aussi de bonnes fonctions tensioactives sur une large gamme de PH et sont moins irritants pour la peau et les yeux, comparativement aux autres tensioactifs. Ces caractéristiques conviennent très bien pour les produits de nettoyage de la maison, de lavage facial et les shampooings<sup>38</sup>.

### III-4- Synthèse de bétainate d'amidon

Granö et al<sup>39</sup>, ont synthétisé le bétainate d'amidon en deux étapes (Schéma 5). La première étape a consisté en la synthèse de chlorure de bétainyle à partir de la glycine bétaine et de chlorure de thionyle dans le dichlorométhane. Dans la deuxième étape, l'amidon a réagi avec le chlorure de bétainyle en présence de 1,4-dioxane comme solvant et de la pyridine comme réactif nucléophile et catalyseur.

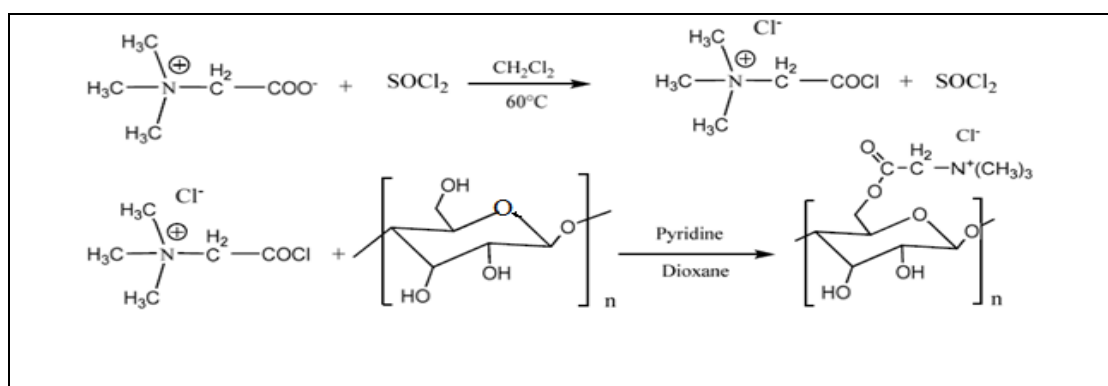


Schéma 5 : Synthèse du chlorure de bétainate d'amidon

Auzély-Velty et al<sup>37</sup>, ont également synthétisé le chlorure de bétainate d'amidon en deux étapes (Schéma 6). La première étape a consisté en la synthèse de poly (N,N- diméthyl glycy) ester d'amidon à partir de N,N-diméthyl glycine et de l'amidon dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), le diisopropylcarbodiimide et la diméthylaminopyridine (DMAP)<sup>21</sup>. La deuxième étape a consisté en la quaternisation des esteramines du dérivé de l'amidon à partir de poly (N, N-diméthyl glycy) ester d'amidon et de l'iodure de méthyle dans le diméthyle sulfoxyde à température ambiante.

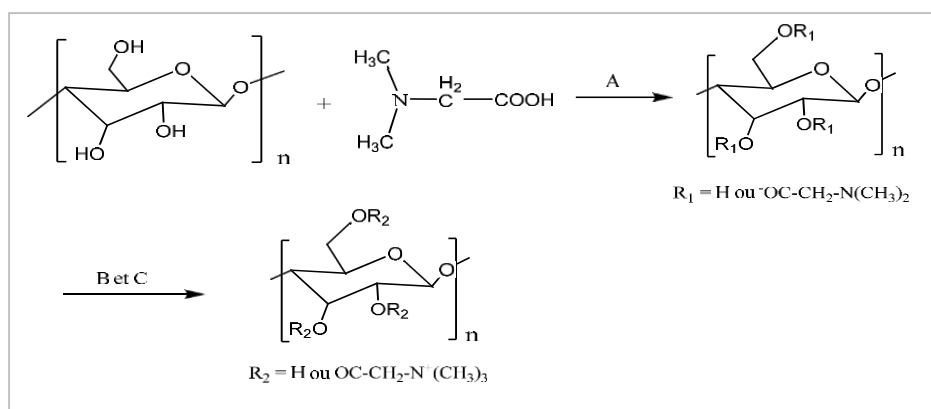


Schéma 6 : Autre voie de synthèse du chlorure de bétainate d'amidon

### III-5- Potentialités des bétaines d'amidon

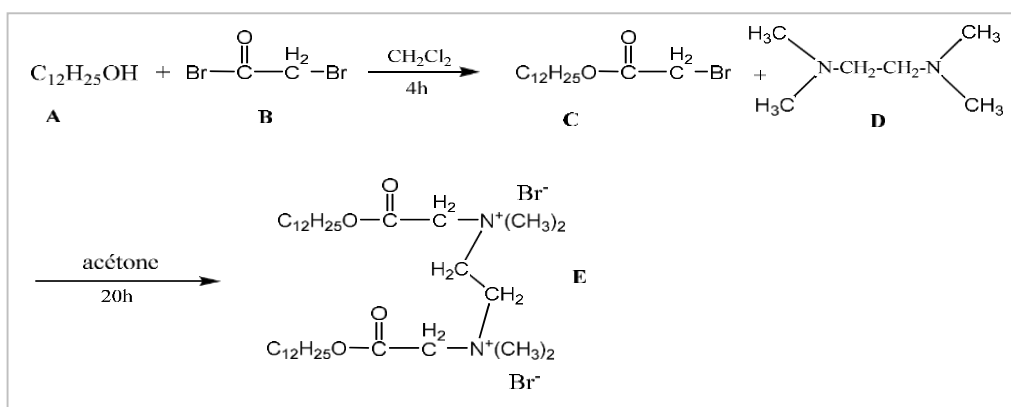
Les esters de bétaine tensioactifs sont des candidats intéressants en tant qu'agent de formulation pour plusieurs applications pharmaceutiques<sup>40</sup>. Ils sont beaucoup moins étudiés que les alkylbétaines<sup>41</sup>.

Le bétainate d'amidon comme additif de fin d'humidification (mouillabilité) a été étudié dans la fabrication du papier. Les tests de papetiers ont montré que le bétainate d'amidon augmente considérablement la résistance des feuilles de papier<sup>39</sup>.

### III-6- Synthèse de dodécyl bétainate dimère ou gemini

Les tensioactifs geminis sont une nouvelle génération de tensioactifs composés de deux molécules de tensio-actifs monomériques liées entre elles par un groupe espaceur au niveau de leur tête hydrophile. Ils possèdent donc deux groupes hydrophiles et deux groupes hydrophobes<sup>42</sup>. La structure d'une telle molécule est généralement notée m.s.m où **m** représente la queue ( $C_mH_{m+1}$ ) et **s** la longueur du groupe espaceur. Ce dernier peut être hydrophile ou hydrophobe, flexible ou rigide<sup>43</sup>. En général, les deux têtes aussi bien que les deux queues ont la même structure chimique et la même longueur.

Les amphiphiles hétérogeminis, qui sont moins courants, sont des molécules avec des têtes polaires anioniques, cationiques ou non-ioniques différentes et des queues différentes, c'est-à-dire une structure du type n.s.m<sup>44</sup>. Le (Schéma 7) montre la voie de synthèse de dodécyl bétainate dimère avec un groupe espacer de deux méthylènes.



**Schéma 7 :** Voie de synthèse du dodécyl bétainate dimère avec un groupe espacer de deux méthylènes

### III-7- Potentialités des tensioactifs geminis

Les tensioactifs geminis sont une classe relativement nouvelle de molécules tensioactives, ce qui explique le peu de littérature disponible à ce sujet<sup>45</sup>. Cependant, ils présentent un intérêt en raison de leurs propriétés tensioactives remarquables et de leur capacité à former des structures supramoléculaires intéressantes aussi bien en solution qu'à l'interface solide-solution aqueuse.

Comme les tensioactifs conventionnels, les tensioactifs geminis peuvent être utilisés dans les produits de consommation comme les produits de nettoyage, les produits cosmétiques et les produits pharmaceutiques<sup>46</sup> avec réduction de la consommation des produits chimiques<sup>47</sup>. Les propriétés des tensioactifs geminis sont largement influencées par la longueur du groupe espaceur<sup>43</sup>.

### III-8- Synthèse de n-bétaïne de chitosan

L'acylation de chitosan peut être accomplie régiosélectivement au niveau du groupe aminé en protégeant le groupe hydroxyle primaire avec une molécule de triphénylméthyle. Cette approche a été utilisée pour préparer le N-chloroacyl 6-O-triphénylméthyl chitosan qui peut, en outre, être substitué ou quaternisé avec les amines comme la pyridine, l'imidazole, la triéthylamine, la tributylamine, le chlorure de N-chlorobétaïne<sup>48</sup>. Le (Schéma8) montre les cinq étapes de la synthèse de N-bétaïne de chitosan.

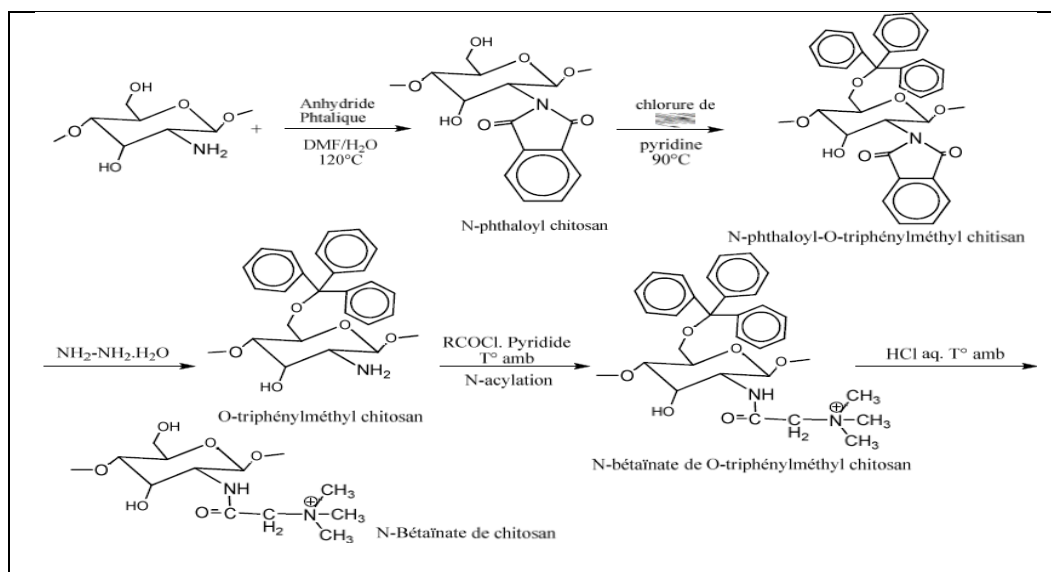


Schéma 8 : Synthèse de N-bétaïne de chitosan

### III-9- Potentialités des chitosans

L'activité antimicrobienne des dérivés de chitosan a été étudiée. Les N-bétaïnes de chitosan avec des degrés de substitution de 0,05 à 0,9 du groupe amino du chitosan avec la glycine bêtaïne ne sont pas actifs vis-à-vis d'*Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus* en milieu neutre (pH 7,2). Par contre, avec un degré de substitution moindre et en milieu acide (pH 5,5), cette activité antimicrobienne a été observée<sup>49</sup>. Des dérivés particuliers comportant un diacylglycérol lié à la fonction carboxyle de la bêtaïne par une liaison amide ont été démontrés utiles pour la transfection de gènes dans des cellules hépatocytes<sup>50</sup>.

### III-10- Préparation et utilisation d'une bêtaïne dans l'époxydation des Aldéhydes

Un nouveau protocole où on utilise une simple carboxymethylsulfonium bêtaïnes<sup>51</sup>. pour l'époxydation des aldéhydes (Schéma 9).

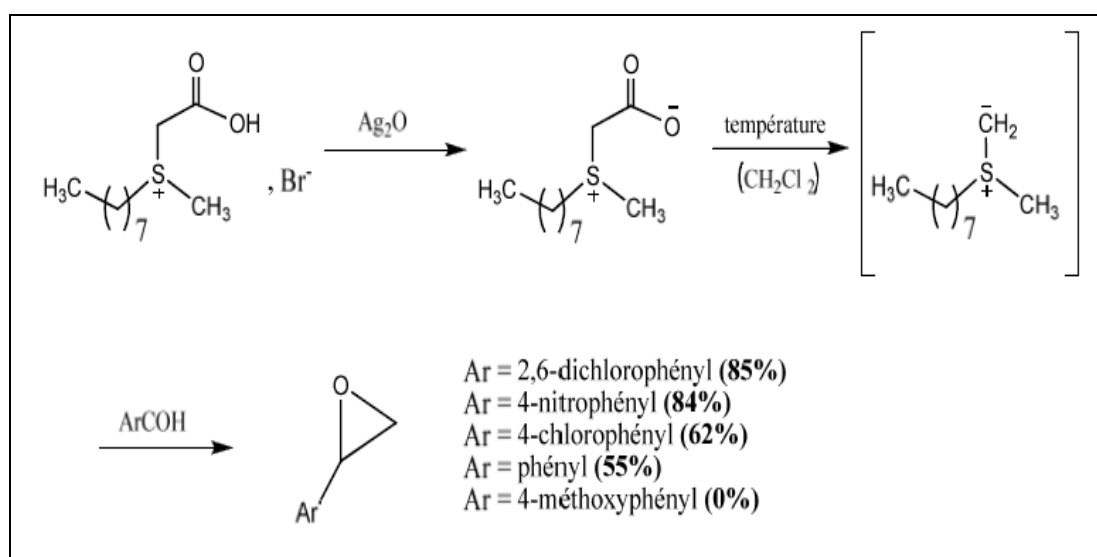


Schéma 9 : La bêtaïne dans l'époxydation des Aldéhydes

Le réactif principal carboxymethylsulfonium bêtaïnes a été préparé à partir du bromure correspondant de sulfonium en utilisant le procédé de Ratts et de Yao<sup>52</sup>.

Ce sel particulier était le tiers d'une série de bêtaïnes de carboxymethylsulfonium<sup>51</sup>.

### III-11- La bétaine dans le réarrangement sigmatropique de xanthates S-propargyliques

Le réarrangement sigmatropique de xanthates S-propargyliques est une application ionique de la fonction xanthate et a été utilisé comme une nouvelle approche à la synthèse d'esters et comme une alternative à la réaction de Mitsunobu pour les alcools secondaires<sup>53, 54</sup> (Schéma 10).

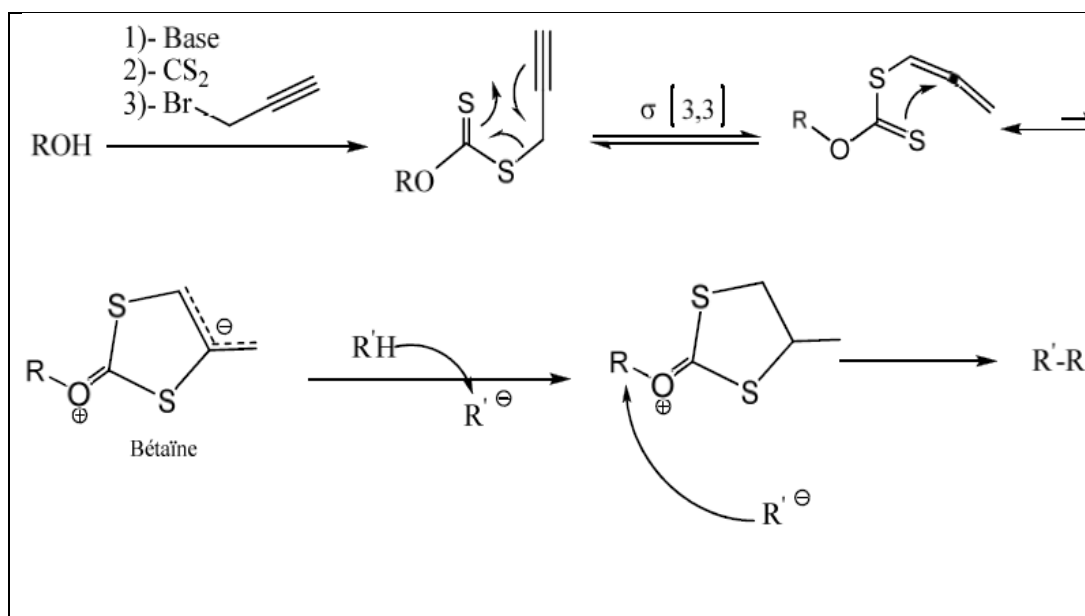


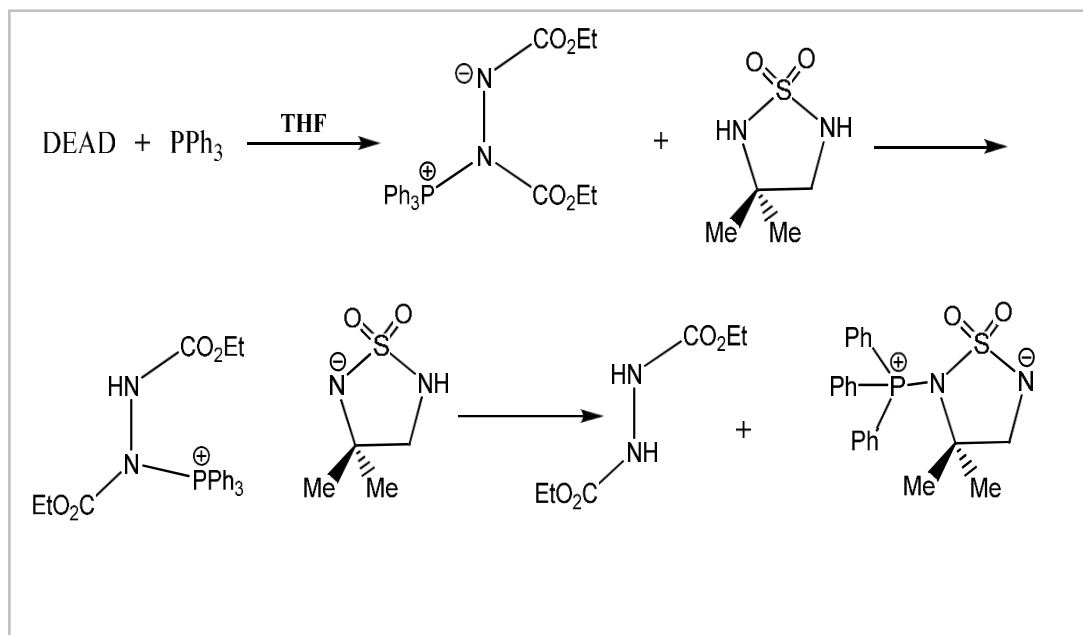
Schéma 10 : Réarrangement de xanthates S-propargyliques

Le xanthate S-propargylique est préparé à partir de l'alcool selon la procédure classique à partir d'une base, de sulfure de carbone et de bromure de propargyle. Il permet d'obtenir après un réarrangement sigmatropique [3,3] le xanthate d'allène en équilibre avec la bétaine; cette bétaine en présence d'une source de protons, réagit selon une réaction acido-basique pour conduire à l'intermédiaire hétérocyclique.

L'hétérocycle formé est alors fortement nucléofuge et permet une substitution nucléophile de type  $S_N2$  de l'anion  $R'^{-}$  sur le substrat pour conduire au produit final. Dans le cas où  $R'$  est un groupe de type  $R''COO^-$ , le produit final est alors un ester, dont la configuration de l'alcool porté par R est inversée par rapport à l'alcool de départ.

### III-12- Synthèse d'une Bétaïne triphénylphosphine-cyclosulfamide

Castro, J. et Matassa, V. J<sup>8</sup>, ont préparé la bêtaïne par condensation de la triphénylphosphine sur le sulfamide cyclique (dioxyde de 3,3-diméthyl-1,2,5-thiadiazolidine) dans du THF anhydre en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) (**Schéma 11**). Le produit est un solide blanc qui peut être conservé pendant plusieurs mois sans dégradation significative.

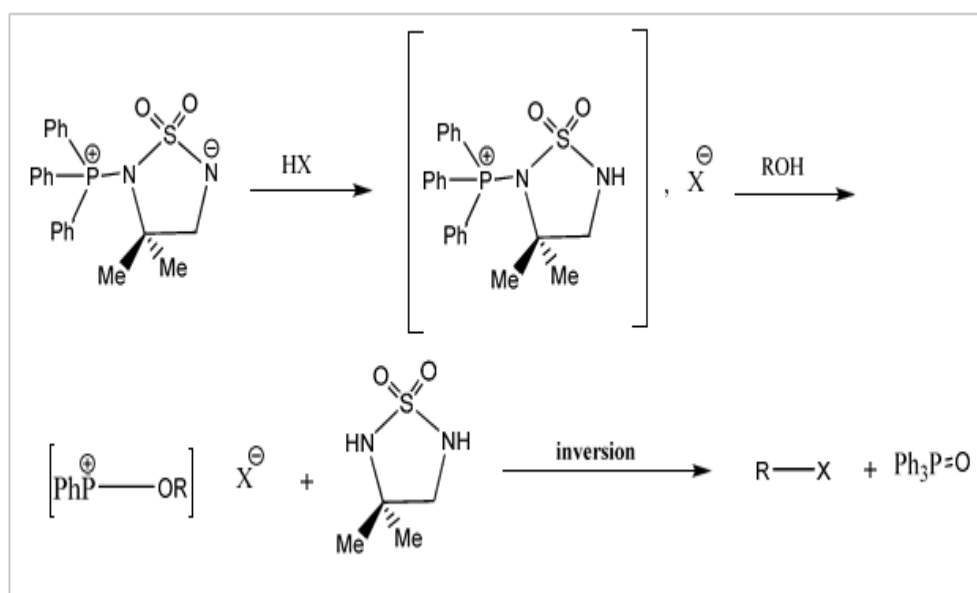


**Schéma 11** : Synthèse d'une Bétaïne triphénylphosphine-cyclosulfamide

### III-13- L'utilisation de la Bétaïne triphénylphosphine-cyclosulfamide

La bêtaïne triphénylphosphine-cyclosulfamide a été utilisée par les mêmes auteurs<sup>9</sup> dans le couplage d'acides **HX** (acide carboxyliques ou autres dérivés acides –NH–) et d'un alcool **R-OH** remplaçant le couple redox dans la réaction de Mitsunobu<sup>10</sup>. Le produit de la réaction est obtenu avec une totale inversion de configuration (inversion de Walden) dans le cas des alcools secondaires chiraux et le cyclosulfamide est récupéré (**Schéma12**).

La bêtaïne à prouver aussi une efficacité particulière pour les substances sensibles au phosphore<sup>56,57</sup>



**Schéma 12** : Réaction de condensation d'acide sur un alcool

**CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE  
BÉTAÎNES DÉRIVÉES DE  
CYCLOSULFAMIDE CHIRAUX**

## I- Bétaines triphénylphosphine cyclo sulfamide chiral

### I-1- Introduction

Notre bétaine sera composée d'un cyclo sulfamide chiral dont la chiralité est induite par les acides aminés de la série L et dont le motif sulfamide est introduit via l'aménagement fonctionnel de l'ICS, dans le but de l'utiliser dans la réaction de Mitsunobu à la place du tandem  $Ph_3P/DEAD$ .

Nous proposons dans ce qui suit les différentes voies d'accès à des cyclo sulfamides chiraux décrites dans un travail antérieur de noter groupe ainsi que la méthode que nous avons développée pour accéder aux cyclo sulfamides chirales.

## II- Synthèse des cyclo sulfamide chiraux

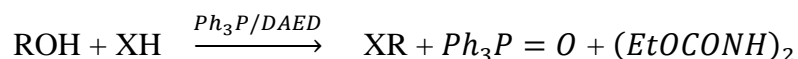
### II-1- Introduction

En général, les dioxydes de thiadiazolidines sont des hétérocycles constitués de deux atomes d'azotes séparés par des méthylènes fonctionnalisés ou pas et dont un azote au moins est lié au soufre du sulfonyle ( $SO_2$ ); ils seront appelés ici sulfamides cycliques chiraux.

### II-2- Essai de cyclisation dans les conditions de la réaction de Mitsunobu

#### II-2-1- Réaction de Mitsunobu

La réaction de *Mitsunobu*<sup>9</sup> est une condensation de composés à hydrogènes mobiles sur les alcools par le mécanisme  $SN_2$  en présence de triphénylphosphine et de diisopropyl-ou diéthylazodicarboxylate. La fin de la réaction se traduit par l'oxydation du  $Ph_3P$  en oxyde de triphénylphosphine ( $Ph_3P = O$ ) et la réduction du DEAD en hydrazinodialkylcarboxylate (**Schéma 13**).



ROH= alcool

XH = composé a proton mobile

**Schéma 13** : Bilant général de la réaction de Mitsunobu

## II-2-2- Caractéristiques générales et certain aspect du mécanisme de la réaction de Mitsunobu

Le système d'oxydation- réduction ( $Ph_3P/DEAD$ ) est utilisé dans la version classique de la réaction de Mitsunobu. Le mécanisme possible de cette réaction peut être représenté par le schéma suivant<sup>9,57,58,59</sup>(Schéma 14).

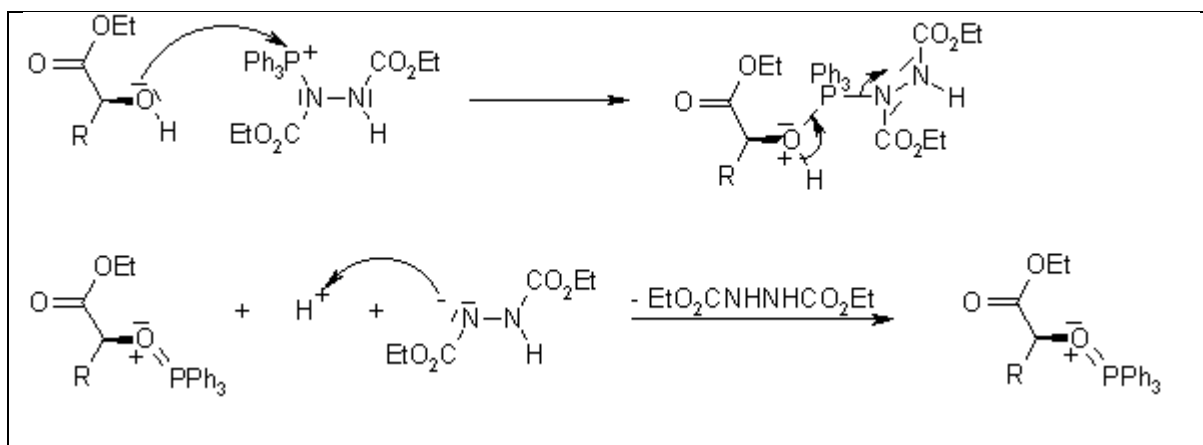


Schéma 14 : Aspect du mécanisme de la réaction de Mitsunobu

Dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, un alcool primaire ou secondaire réagit sur un composé possédant un hydrogène suffisamment acide par élimination d'une molécule d'eau inter ou intramoléculaire.

Un essai de cyclisation par élimination intramoléculaire d'une molécule par cette méthode a été tentée<sup>60</sup>.

## II-2-3- Préparation des carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires

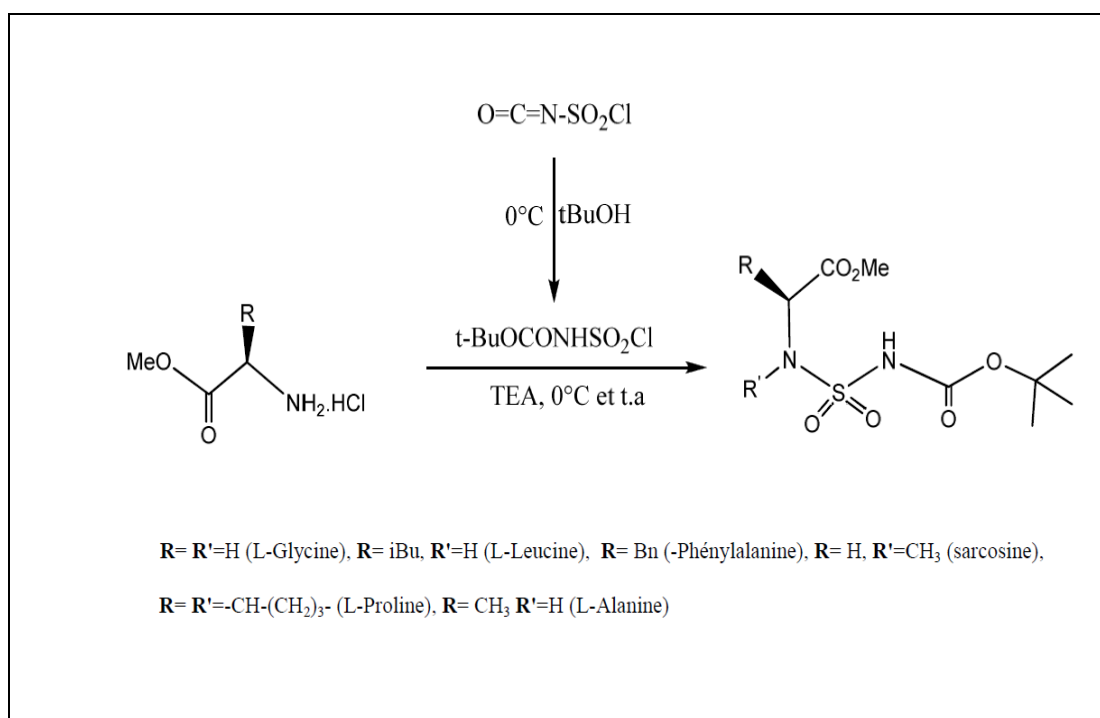
### II- 2- 3- 1- Carbamoylation

L'alcool tert-butyle s'additionne sur la fonction isocyanate de l'ICS à basse température ( $0^\circ C$ ) dans un solvant anhydre (dichlorométhane) et fournit le chlorosulfonylcarbamate (Schéma 15).

### II- 2- 3- 2- Sulfamoylation

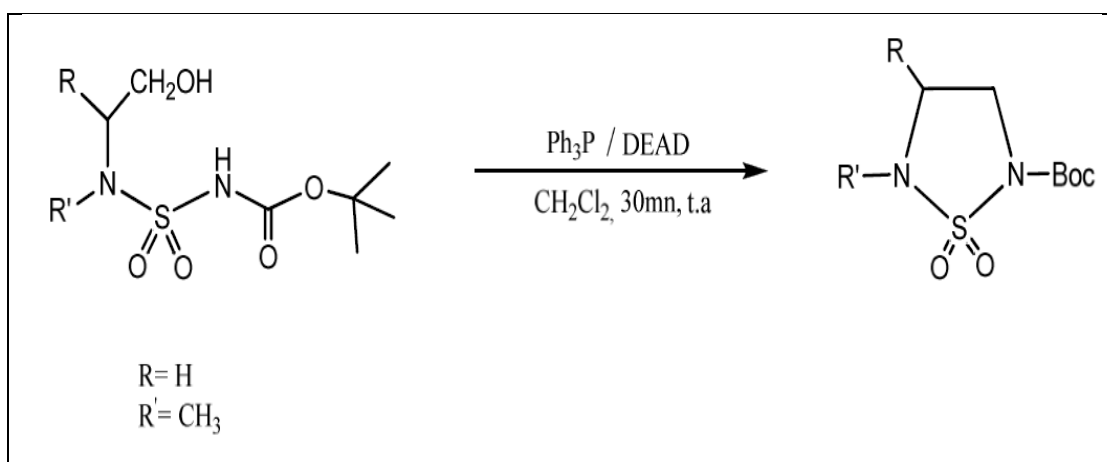
Le carbamate de chlorosulfonyl préparé précédemment réagit in situ sur le chlorhydraté d'aminoester. Cette réaction de sulfamoylation est conduite en présence de deux équivalents de triéthylamine à basse température puis à température ambiante dans du dichlorométhane anhydre (Schéma 15). La TEA utilisée comme base réagit sur le carbamate

de chlorosulfonyle et le seld' aminoester par piégeage de l'acide chlorhydrique formé. Les carboxylsulfamides formés sont recueillis avec de bon rendements sous la forme de cristaux blancs; alors que celui issu de lasarcosine est huile cristallisable.



**Schéma 15** : Préparation des carboxylsulfamides

Le produit à cycliser est dissous dans le minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre puis rajouté lentement au mélange  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{DEAD}$  en solution dans le même solvant sous agitation et maintenu sous azote. La réaction est totale au bout d'une demi-heure d'agitation à température ambiante (**Schéma 16**)



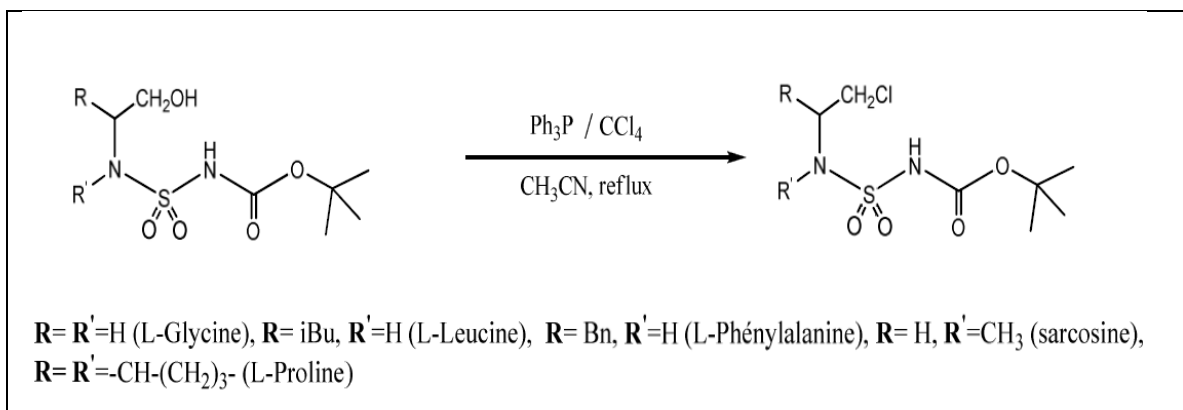
**Schéma 16** : Réaction de cyclisation dans les conditions de la réaction de Mitsunobu

Cette stratégie de synthèse a montré que la cyclisation ne peut se faire qu'au niveau des dérivés où l'azote non carbonique est trisubstitué ( $R = H$ ,  $R' = CH_3$ ; sarcosine), c'est-à-dire ne possédant pas de substituant sur le carbone en  $\beta$  de l'hydroxyle et /ou l'azote en  $\gamma$  ne possède pas d'hydrogène (tri substitué).

Pour les dérivés ( $R = CH_3$ ,  $R' = H$  (L- Alanine) ou  $R = Bn$ ,  $R' = H$  (L- Phénylalanine)), la réaction a conduit à un mélange de produits difficiles à séparer, alors qu'avec le carboxylsulfamide dérivé de la proline, la réaction n'a pas eu lieu.

### II-3- Synthèse de cyclo sulfamides via les dérivés halogénés

L'accès aux cyclo sulfamides chiraux à partir des dérivés halogénés pourra être envisagé via la conversion des dérivés hydroxylés par action  $CX_4$  ( $X = Cl, Br$ ) et de  $Ph_3P$  en présence de triéthylamine<sup>60</sup>. La conversion totale de l'alcool en dérivé halogéné est obtenue sans difficulté le  $CCl_4$  en présence de triphénylphosphine en milieu acétonitrile (**Schéma 17**).



**Schéma 17** : Réaction de chloration

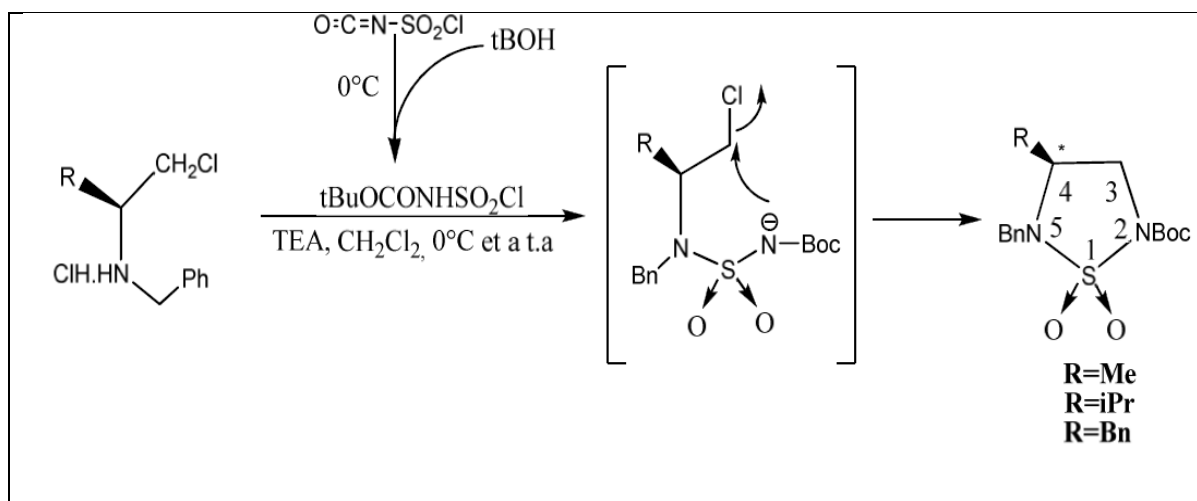
Les essais de cyclisation pour les dérivés dont l'azote non carbamique n'est pas tri substitué [ $R = iBu$ ,  $R' = H$  (L-Leucine),  $R = Bn$ ,  $R' = H$  (L- Phénylalanine)] ont conduit à un mélange de produits difficile à exploiter : L'analyse par CCM montre la disparition du produit de départ et la formation de plusieurs composés difficiles à séparer (**Schéma 18**).



facilement arraché par une base et la charge négative sur cet azote ne participe pas à la mésomérie.

## II-4- A partir des moutardes à l'azote dérivé d'acides aminés

Une voie d'accès à des cyclo sulfamides *chiraux*<sup>60</sup> à partir d'analogues de moutardes à l'azote dérivés d'acides aminés naturels N-benzyles a été envisagée (**Schéma 20**).



**Schéma 20** : Synthèse du cyclo sulfamide chiral A à partir d'homologues de moutardes à l'azote

L'accès à des cyclo sulfamides chiraux avec les moutardes a eu lieu en même temps que la réaction de sulfamoylation. Donc, avec les moutardes ayant un substituant sur le carbone en position  $\beta$  de l'halogène, les réactions de sulfamoylation et cyclisation ont lieu simultanément dans les mêmes conditions.

Ce qui laisse supposer que le substituant sur ce carbone en  $\beta$  exerce un effet stérique sur le carbone électrophile (carbone porteur de l'halogène) pour l'amener vis-à-vis de l'azote carbamique ce qui favorise fortement la réaction de substitution nucléophile interne.

## II-5- conclusion

Les dérivés dont l'azote non carbamique est tri substitué se cyclisent sans difficulté selon une  $SN_2$  dans les conditions de Mitsunobu à partir des dérivés hydroxyle ou bien selon une  $SN_i$  en milieu basique à partir des dérivés halogénés, en outre l'utilisation des moutardes à l'azote permet d'accéder à des cyclosulfamides chiraux, mais cette méthode est laborieuse car elle nécessite une double protection des deux groupements protecteur.

## II-6- D'autres exemples de synthèse des cyclo sulfamides chiraux

Goutas et *al*<sup>61</sup>avaient décrit une voie d'accès au cyclo sulfamides chiraux ou l'ester méthylique de leucine a été employé en tant que produit de départ, le carboxylsulfamide est obtenue par carbamoylation et sulfamoylation en présence de iso cyanate de chlorosulfonyle, une réduction régiosiléctive de l'ester méthylique conduit au carboxylsulfamoylaminoalcool ou la fonction alcool est activé par le chlorure de mésyle en présence de TEA dans du THF. La formation du cycle à cinq chaînons est obtenue facilement par le DBU dans l'acétonitrile (Schéma 21).

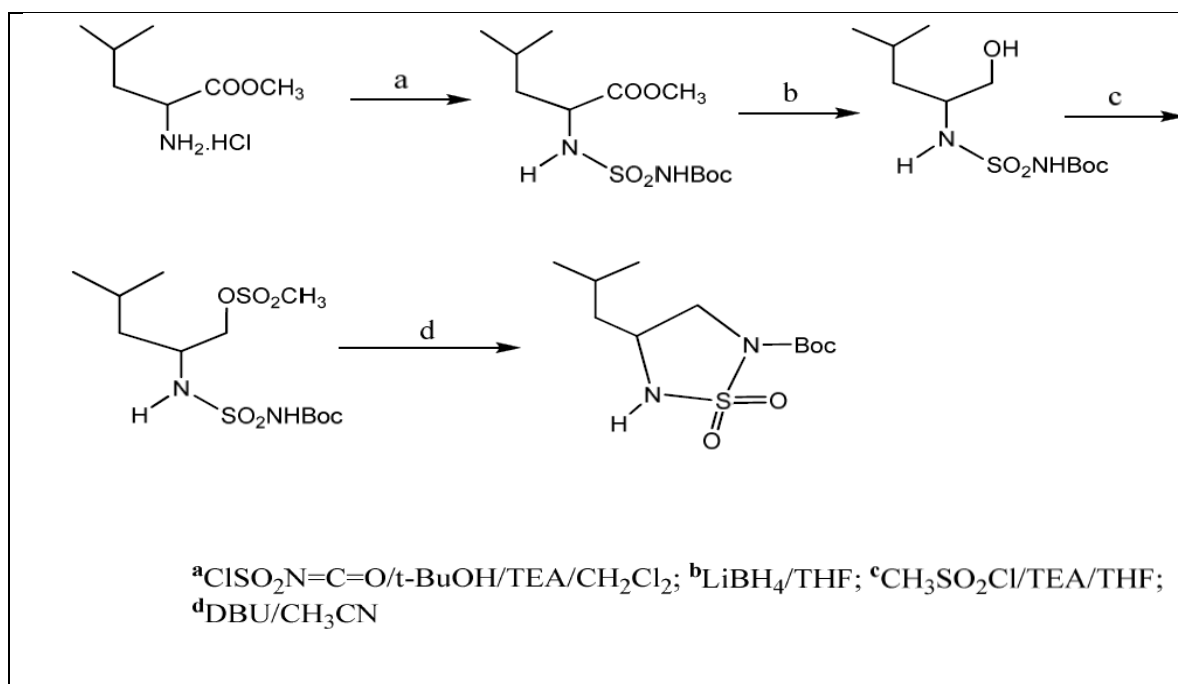
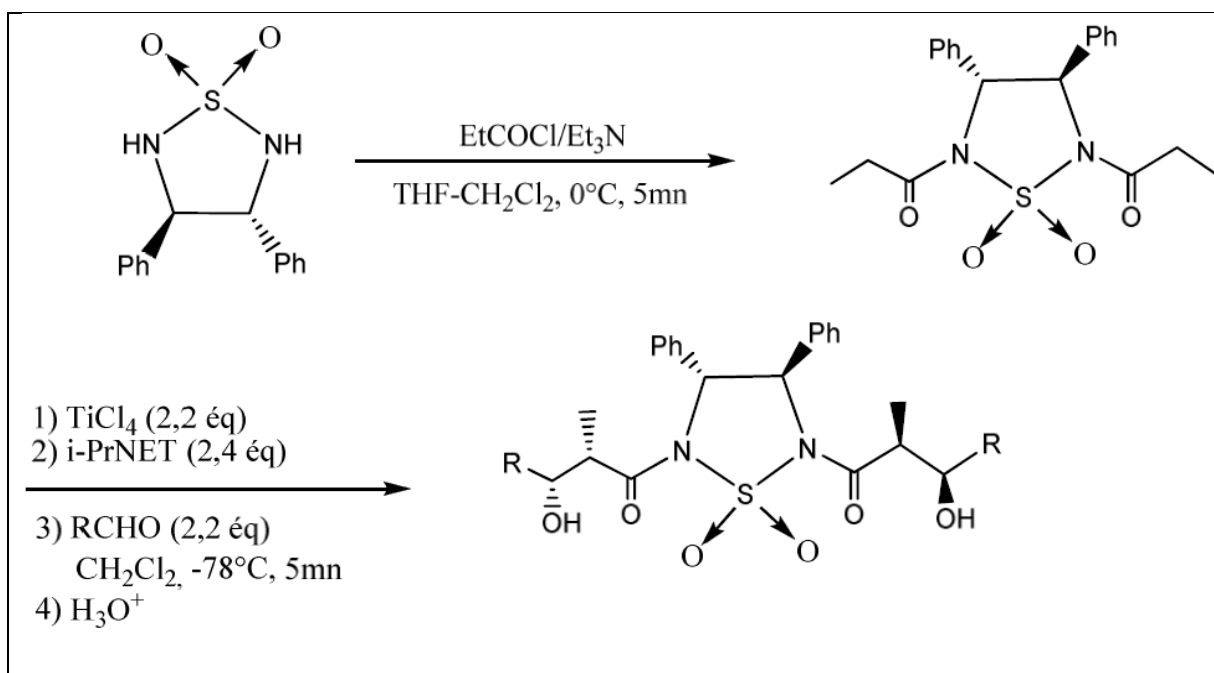


Schéma 21 : Synthèse de cyclo sulfamides chiraux.

### III- L'utilisation des cyclo sulfamides chiraux

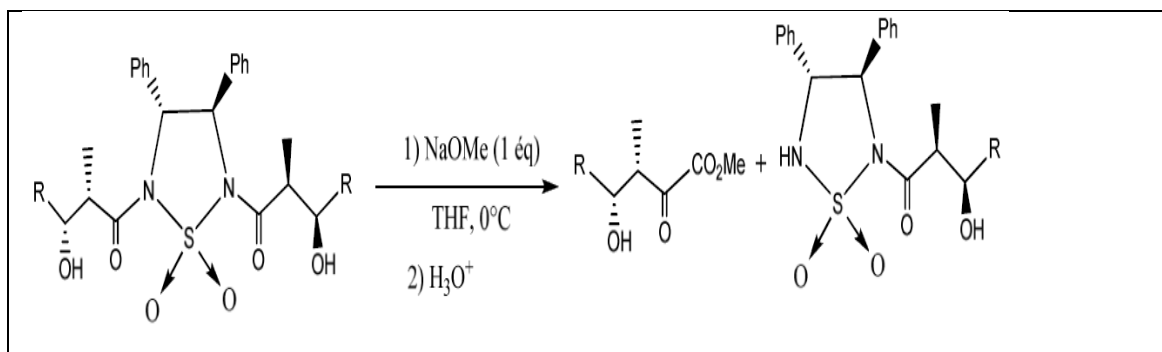
#### III-1- Comme auxiliaires chiraux dans la synthèse d'aldols asymétriques

Le N-N'-diisopropylcyclosulfamide est obtenu après traitement du cyclo sulfamide par le chlorure de propinoyle en présence de triméthylamine en milieu  $CH_2Cl_2$ / THF à 0°C. Le dérivé obtenu sert d'intermédiaire dans la préparation du *dialdol*<sup>61</sup> (**Schéma 22**) avec un rendement de 91%.



**Schéma 22** : Synthèse de di aldol

Le clivage du di aldol par du méthylate de sodium à température ambiante ou à 0°C, conduit à la formation de l'hydroxy ester et l'aldol (**Schéma 23**).



**Schéma 23** : Réaction de clivage du di aldol

### III-2- Préparation des bêtaines

Les cyclo sulfamides chiraux peuvent être utilisés comme nous l'avons dit précédemment dans la synthèse des bêtaines<sup>8</sup>.

## IV- Stratégies envisagées dans la préparation des cyclo sulfamides chiraux

### IV-1 Introduction

Dans le cadre de ce travail nous avons décidé de préparer des cyclo sulfamides chiraux où la chiralité est induit par les acides aminés naturels de la série L.

Dans la stratégie de synthèse que nous avons utilisée, le réactif clé est l'iso cyanate de chlorosulfonyle (ICS) qui a été la base de l'insertion du groupement sulfamide, par l'aménagement fonctionnel de ce dernier : préparation du carboxyle sulfamide dérivé d'acide aminés suivi par une réduction régiosélective de l'ester méthylique par le borohydrure de sodium fournit les hydroxycarboxylsulfamides. Ensuite nous avons développé une nouvelle voie de cyclisation simple rapide et en une seule étape en utilisant le chlorure de tozyle en présence de triéthyle amine (TEA). Suivi par une réaction de déprotection du groupement boc. Pour les utiliser ensuite comme auxiliaires chiraux dans la synthèse d'aldols symétriques et comme bêtaines par association avec la triphénylphosphine dans le but de l'utiliser dans la réaction de Mitsunobu à la place du tandem  $\text{Ph}_3\text{P}/\text{DEAD}$ .

## IV-2- Synthèse des (S) –Alkyl-1, 2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide

### IV-2-1- Protection des acides aminés

#### IV-2-1-1- Synthèse

On peut mentionner d'après la littérature plusieurs méthodes d'estérification des aminoacides ; la méthode classique de Fischer, la méthode de sel alcalin, utilisant le chlorure de tosyle et la méthode de Brunner et Hubber. Notre choix s'est porté sur le procédé de Brunner et Hubber<sup>63</sup>, il permet d'accéder facilement aux Amino esters chlorhydrates sans traitements appropriés et avec des rendements quantitatifs. Cette réaction est effectuée par action du chlorure de thionyle sur l'acide aminé qui donne un intermédiaire réactionnel instable ; ce dernier réagit avec les alcools (dans notre cas l'alcool est le méthanol) pour conduire aux esters d'acides aminés sous forme de chlorhydrate **7a-b** (Schéma 24).

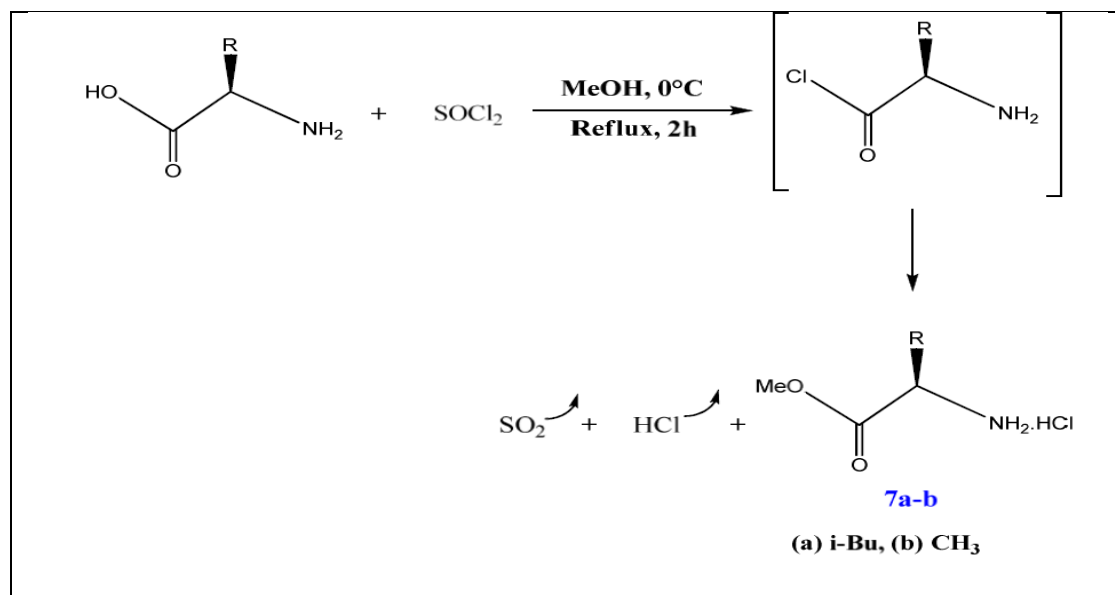


Schéma 24 : Protection des acides aminés

Les aminoesters chlorhydrates synthétisés sont obtenus sous forme de poudre blanche et sur plaque CCM, ses sels restent au Start (ils n'ont pas un rapport frontal ( $R_f$ )).

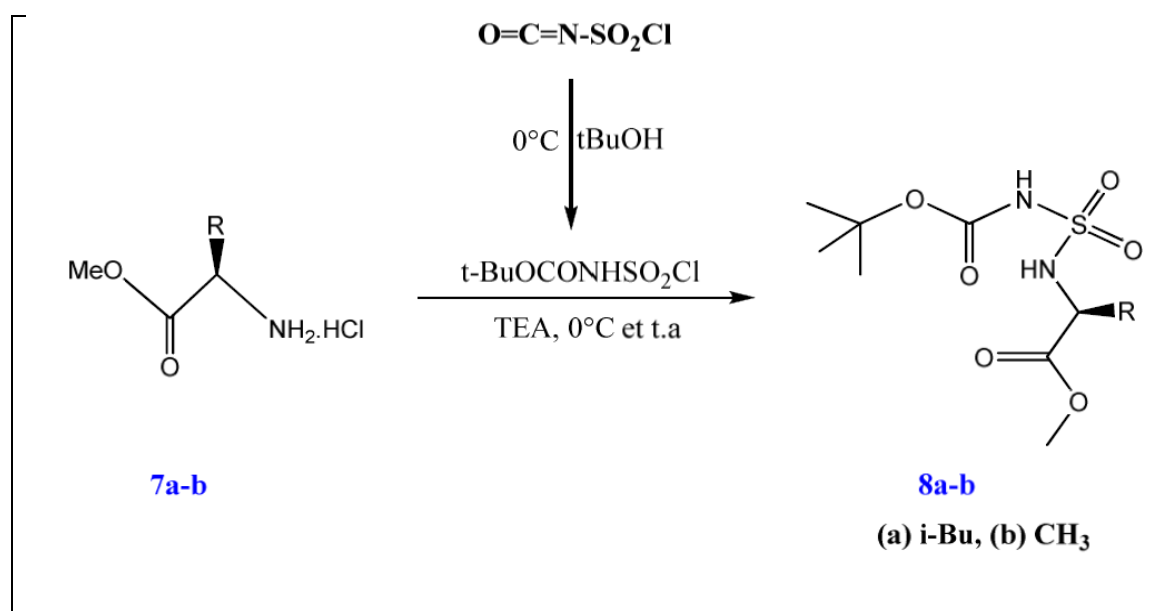
### IV-2-1-2- Caractérisation

**Tableau 1** : Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques des composés 8a-b

Re <sub>f</sub>	R	Formule brute	M(g/mol)	IR <sub>v</sub> (C=O) cm <sup>-1</sup>	F°C	Rd <sub>t</sub> %
7a	i-Bu	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>	181,5	1750	150-152	98
7b	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	139,5	1755	151-153	96

### IV-2-2- Synthèse des carboxylsulfamides

La préparation des carboxylsulfamides via la carbamoylation et sulfamoylation ont été décrit précédemment. Les carboxylsulfamides formés sont recueillis avec de bons rendements sous la forme de cristaux blanc (**Schéma25**).



**Schéma 25** : Préparation de carboxylsulfamides.

### IV-2-2-2- Caractérisation

Tableau 2 : Caractéristique physico-chimiques des composés 8a-b

$Re_f$	R	Formule brute	M (g/mol)	$R_f$	F° C	$Rd_t\%$
8a	i-Bu	$C_{12}H_{24}N_2O_6S$	324	0,75 ( $CH_2Cl_2$ - MeOH 9:1)	69-70	77
8b	$CH_3$	$C_9H_{18}N_2O_6S$	282	0,57 ( $CH_2Cl_2$ - MeOH 9:1)	70-73	76

### IV-2-3- Synthèse des Hydroxyalkylsulfamoylcarbammates de tert-butyle

Kanellis et Coll<sup>64</sup>, ont rapporté que le complexe borane-teretrahydrofurane ( $BH_3$ -THF) permet l'obtention de différents alcools avec de bons rendements épargnant davantage les groupements protecteurs.

#### IV-2-3-1- Synthèse

Nous avons utilisé le Bor hydrure de sodium en suspension dans le mélange THF- $H_2O$  dans les proportions 4:1 (V/V). La réaction est suivie par CCM et le produit réduit est nettement plus polaire. La réduction de l'ester méthylique est totale au bout d'heures d'agitation à température ambiante (Schéma 26). Les carboxylsulfamoylaminoalcools sont obtenus avec des bons rendements. Ils cristallisent dans le mélange de solvant acétate d'éthyle-hexane sous forme de cristaux blancs.

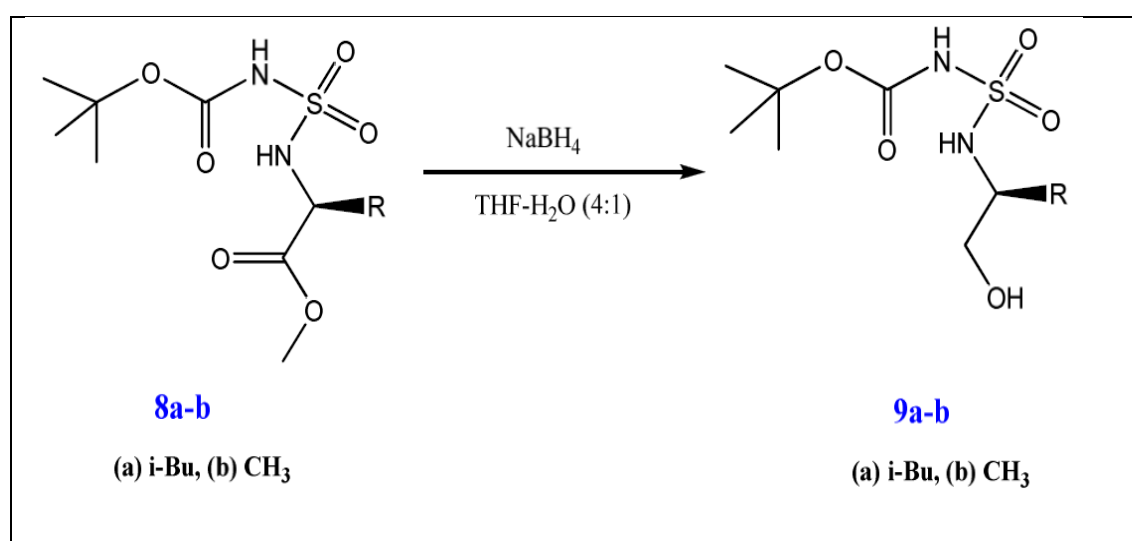


Schéma 26 : Synthèse des Hydroxyalkylsulfamoylcarbammates de tert-butyle

**IV-2-3-2- Caractérisation**

**Tableau 3 :** Caractéristiques physico-chimiques des composés hydroxylés 9a-b sont regroupées dans le tableau suivant :

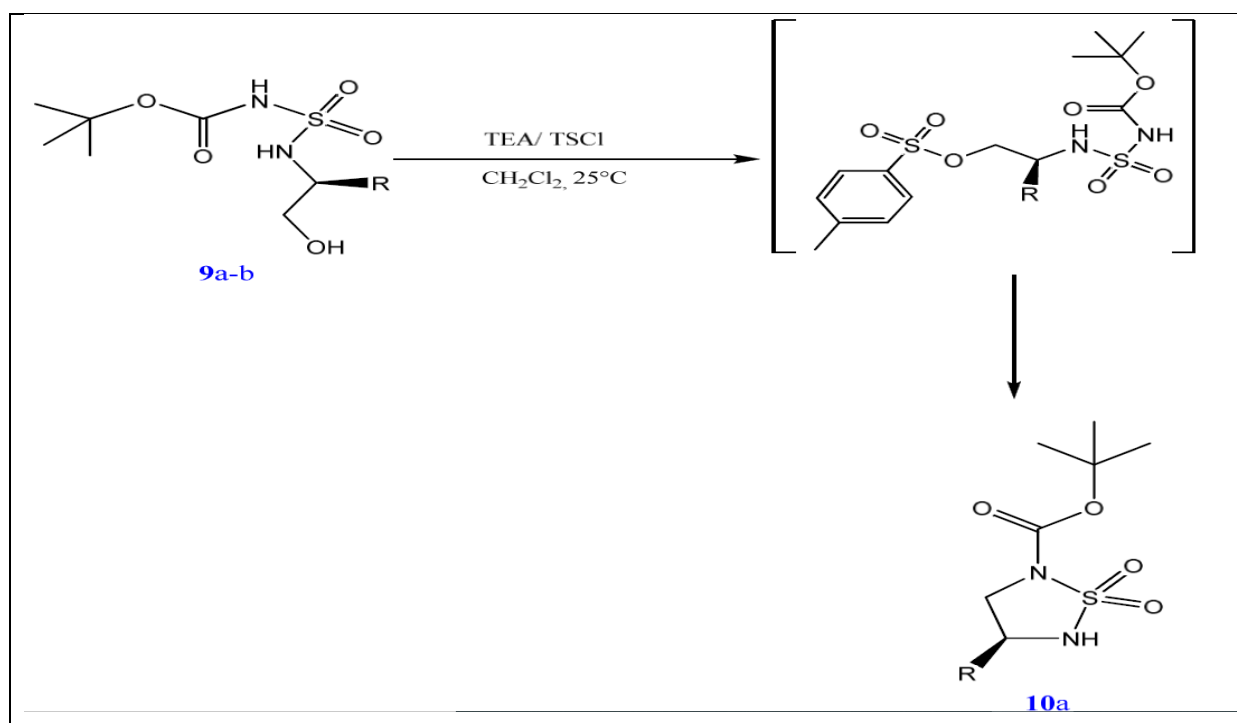
<i>Re<sub>f</sub></i>	<b>R</b>	<b>Formule brute</b>	<b>M(g/mol)</b>	<i>R<sub>f</sub></i>	<b>F°C</b>	<b>Rd<sub>t</sub>%</b>
<b>9a</b>	i-Bu	$C_{11}H_{24}N_2O_5S$	296	0,38 ( $CH_2Cl_2$ -MeOH <b>9:1</b> )	85-90	75
<b>9b</b>	$CH_3$	$C_8H_{18}N_2O_5S$	254	0,19 ( $CH_2Cl_2$ -MeOH <b>95:1</b> )	118-120	70

#### IV-2-4- Synthèse des thiadiazolidine dioxydes

##### IV-2-4-1- synthèse

La conversion totale de l'alcool **9a-b** en dérivé cyclisé est obtenue sans difficulté par le chlorure de tosyloxy (para toluène chlorosulfonyle) en présence de triéthylamine (TEA) en milieu dichlorométhane ( $CH_2Cl_2$ ) (**Schéma 27**).

Lorsque la TEA est utilisée comme base, le produit de réaction obtenue est repris dans du dichlorométhane puis acidifié par une solution d'HCl 0,1N ; la phase organique est ensuite lavée à l'eau jusqu'à PH neutre. Après évaporation du solvant, les composés **10a** est recueillis sous la forme de cristaux blancs avec de bon rendement.



#### IV-2-4-2- Caractérisation

**Tableau 4** : Caractéristique physico-chimique des composés 10a dans le tableau suivant :

<i>Re<sub>f</sub></i>	<b>R</b>	<b>Formule brute</b>	<b>M (g/mol)</b>	<i>R<sub>f</sub></i>	<b>F°C</b>	<b>Rd<sub>t</sub>%</b>
<b>10a</b>	i-Bu	$C_{11}H_{22}N_2O_4S$	278	0,60 ( $CH_2Cl_2$ -MeO9:1)	95-98	55

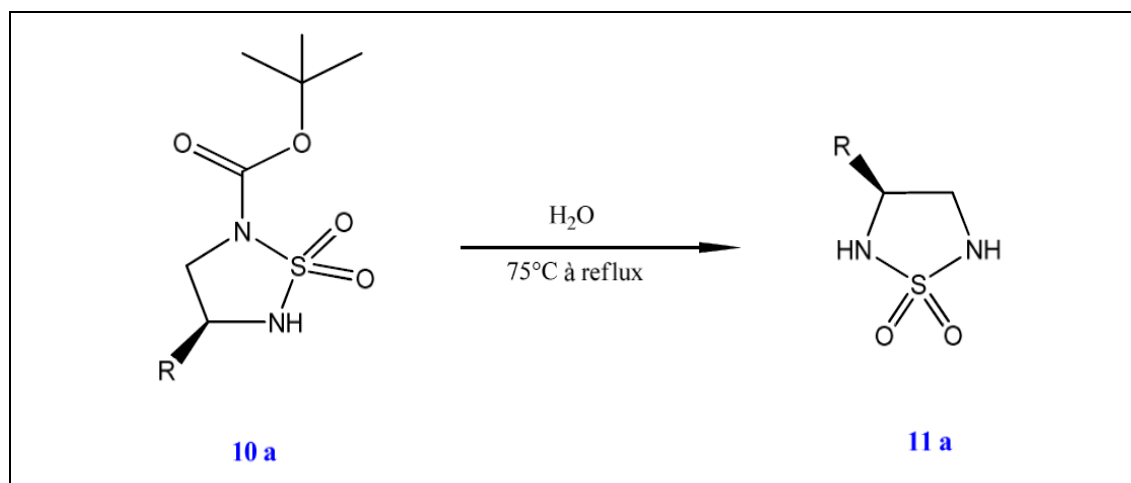
#### IV-2-5- Réaction de dé protection

Le groupement Boc est un groupement protecteur il est éliminé par plusieurs méthodes soit par acidolyse, ou hydrogénéolyse ou par fusion dans notre cas on a utilisé l'eau pour le clivage du groupement Boc.

##### IV-2-5-1- Élimination du (Boc)

##### IV-2-5-2- Synthèse

Le groupement tert-butyloxycarbonyle (Boc) est facilement éliminé par l' $H_2O$  à reflux et à  $75^\circ C$  (Schéma 28). On fait une extraction par l'acétate d'éthyle (3fois 150ml). Après évaporation du solvant, le composés 11a et recueillis sous la forme de cristaux blancs avec de bon rendement.



**Schéma 28** : Réaction de dé protection du groupement Boc.

### IV-2-5-3- Caractérisation

**Tableau 5 :** Caractéristique physico-chimiques de composé 11a sont regroupées dans le tableau suivant :

<i>Re<sub>f</sub></i>	R	Formule brute	M (g/mol)	<i>R<sub>f</sub></i>	F°C	<i>Rd<sub>t</sub></i> %
11a	i-Bu	$C_6H_{14}N_2O_2S$	178	0,20 ( $C_2Cl_2$ -MeOH)	110-115	60

### IV-2-6- Conclusion

Le carboxylsulfamide issu de l'aménagement fonctionnel de l'ICS a été tosylé par le chlorure de tosylé (Ts Cl) en présence de triéthylamine (TEA) de manière régi spécifique sur l'hydroxyle ce qui nous a conduit à la formation du cycle a cinq chinons.

La structure du cyclo sulfamide et de ce précurseur ont été suffisamment élucidée par l'RMN<sup>1</sup>H.

# **CHAPITRE III : PARTIE EXPÉRIMENTALE**

<b>Condition générale</b>
---------------------------

**A-1-PRODUITS ET MATÉRIELS UTILISÉS****A-1-a-Produits****Tableau 6 : Produits utilisés**

Solvants	Propriétés	Réactifs	Propriétés
Acétate d'éthyle	Inflammable et irritant.	Acide gallique	produit nocif
Acétone	très inflammable et irritant.	Acide benzoïque	produit très nocif
Dichlorométhane	toxique, inflammable et nocif par inhalation.	Les acides aminés (L-leucine L-tyrosine, L-valine)	
Ethanol	Très inflammable.	Chlorure de sodium (NaCl)	
Méthanol	Inflammable et toxique.	Acide chlorhydrique	Très corrosif, provoque de graves brûlures
La ninhydrine	Produit cancérigène.		

**A-1-b-MATÉRIELS UTILISÉS****Tableau 7 :** Matériels utilisés

Matériels utilisés	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Agitateur magnétique</li><li>• Béchers ou ballons (250ml)</li><li>• Ballon tricol (250ml)</li><li>• Réfrigérant suspension avec tuyaux</li><li>• Adaptateur Ampoules à décanter</li><li>• Dessiccateur</li><li>• Lunette</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ampoules à décanter</li><li>• Papiers filtres</li><li>• Supports Bouchons rodés</li><li>• Tubes à essais</li><li>• Pipettes pasteurs</li><li>• Pincés</li><li>• Erlenmeyers</li><li>• Plaque CCM en aluminium</li></ul>

## **B- méthode d'analyse**

### **B-1) Spectre infrarouge :**

#### **Introduction**

La spectrométrie infrarouge est utilisée pour caractériser les composés organiques et inorganiques. Elle saisit seulement les mouvements (vibrations par exemple) des atomes les uns par rapport aux autres. Elle connaît un regain d'intérêt avec l'apparition des spectromètres à transformée de Fourier. L'analyse des produits inorganiques peut se faire de manière très efficace, sur de faibles quantités par micro-prélèvement (~30 mg), à condition d'avoir des produits soigneusement broyés. L'utilisation d'un support en bromure de césium (CsBr de l'ordre de 100 mg) et d'un spectromètre allant dans l'infrarouge lointain jusqu'à  $200\text{cm}^{-1}$ , un support de bromure de potassium (KBr) peut aller vers  $400\text{cm}^{-1}$ . Ainsi on peut identifier la plupart des produits inorganiques, qu'ils soient amorphes, mal ou bien cristallisés. Le domaine de signature des matériaux (oxydes, carbonates, sulfates, ou autres) se situe entre  $\sim 1500$  et  $200\text{ cm}^{-1}$ , cette partie du spectre FTIR est nommée finger-print. Ce qui permet d'avoir des informations très utiles. Cette technique d'analyse complète ainsi les informations obtenues à partir des méthodes d'analyses dites classiques telles que la diffraction des rayons X ou la microscopie électronique à balayage. La conjugaison de tous les résultats expérimentaux permet de voir, d'analyser et d'affiner au mieux la structure des matériaux.

Les spectres infrarouges de notre molécule sont réalisés à l'université de khenchela (ABBESSE LAGHROU) ; le travail qui suit donne la démarche à suivre lors d'un travail expérimental de spectroscopie FTIR, modes d'absorbance dans la gamme de  $200\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ .

Les résultats et les interprétations des analyses seront résumés sur un spectre synthétique qui clôturera ce chapitre (Annexe).

#### **B-1-1-La technique expérimentale FTIR**

La technique FTIR a été utilisée dans les modes d'absorbance dans la gamme de  $200\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ . Dans le cas des oxydes (par exemple) il est impératif d'avoir toutes les bandes de fréquences caractéristiques entre  $200$  et  $1000\text{ cm}^{-1}$ . L'appareil est équipé d'un système permettant la réduction des cours d'optique dans l'air afin de minimiser les perturbations associées à l'air ambiant (vapeur d'eau et de  $\text{CO}_2$ ). La spectroscopie utilisée pour obtenir le

spectre d'absorption, ou de transmission d'un échantillon solide, liquide ou gazeux. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions présentes dans le matériau. Les spectres IR ont été obtenus en utilisant un spectromètre Perkin-Elmer (figure ..... ) à une résolution de  $8\text{cm}^{-1}$ . Pour chaque échantillon, 120 scans ont été utilisés. L'incertitude sur la position des différents pics est égale à  $\pm 2\text{cm}^{-1}$ .

### **B-1-2-Mode opératoire et accessoires de spectroscopie FTIR**

---

10-100 mg d'oxydes, hydroxyde, sulfure ou carbonate sont prélevés (poudre, ou oxyde grattée).

La poudre est mélangée (pendant au moins une minute) dans un mortier en Agathe avec ~100 mg de KBr,

Le mélange est introduit dans le moule avant pastillage,

Le mélange a été ensuite comprimé-pastillé dans presse hydraulique (à une pression de 10 Tonnes),

La pastille est ensuite extraite du moule pour être placée dans un porte échantillon

L'appareillage analyse préalablement un spectre background relatif à l'atmosphère qui régne dans la salle d'analyse,

Une fois l'échantillon placé dans l'appareil,

Les spectres de transmission ont été obtenus, après une 20 de secondes. Tous les spectres infrarouges sont des rapports d'absorbance ( $A = -\log\left(\frac{I}{I_{\text{zéro}}}\right)$ ) en fonction des nombres d'ondes incidentes.

**B-1-3- Les principaux accessoires utilisés lors de la réalisation de pastilles KBr, et jusqu'à l'analyse :**



**Moule pour pastillage**



**Mortier en Agathe**



**Spatule**



**Porte échantillon**

**Figure 4 : Accessoires pour préparation de pastille KBr**



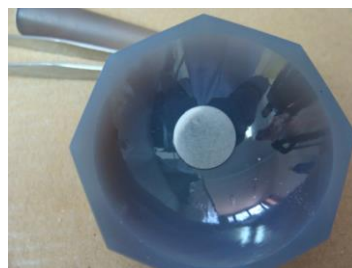
**Presse pour pastillage**



**Cadran de lecture de la pression  
Indiquant ~10 t appliquée lors du  
pastillage**



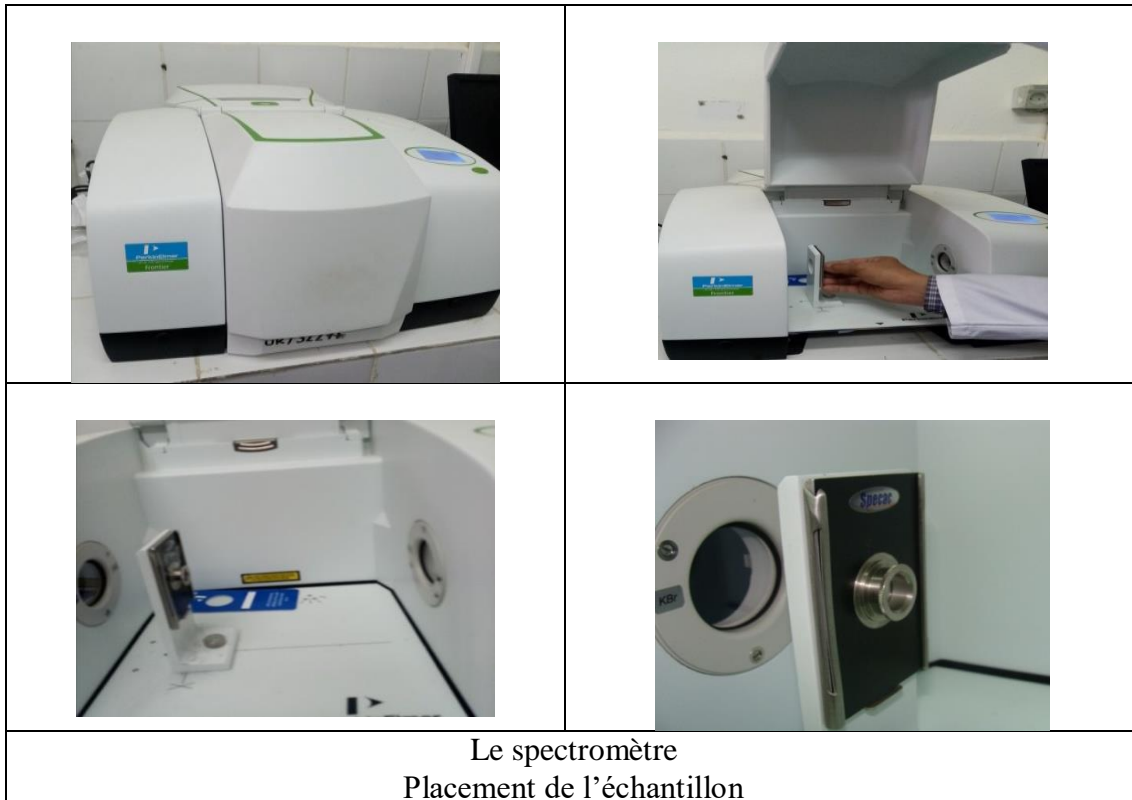
**Pastille KBr sur le moule**



**Pastille KBr sur le mortier**



**Figure 5 : Exemple de pastilles**



Le spectromètre  
Placement de l'échantillon  
**Figure 6 : Spectromètre FTIR**

En photographie, la densité optique  $D$  est équivalente à l'absorbance en spectrométrie, mais toujours mesurée dans le domaine visible, soit sur l'ensemble du spectre, soit d'une longueur d'onde donnée. Elle est plus souvent définie à partir de la transmittance :

$$D = -\log_{10} T = \log_{10} O$$

Elle est utilisée pour caractériser les filtres colorés, les filtres correcteurs de température de couleur ou les filtres à densité neutre mais aussi la transparence d'une pellicule photographique développée.[14]

### C-Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie sur couche mince (CCM, en anglais TLC pour Thin layer chromatography) est une technique de chromatographie planaire dont la phase mobile est liquide. Elle est couramment utilisée pour séparer des composants dans un but d'analyse (CCM analytique) ou de purification (CCM préparative).



$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par le front du solvant}} = \frac{h}{H}$$

### D- point de fusion :

Le point de fusion est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide. Il s'agit d'une propriété physique caractéristique de la matière.

### E- Résonance RMN :

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une propriété de certains noyaux atomiques possédant un spin nucléaire (par exemple  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{129}\text{Xe}$ ....), placés dans un champ magnétique constant.

Les échantillons ont été solubilisés dans les solvants deutérés  $\text{CDCl}_3$  et  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS); les constantes de couplage sont exprimées en Hz.



Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN

## I-PRÉPARATION DES CARBOXYSULFAMIDES

### I-1-Mode opératoire générale de carbamoylation-sulfamoylation

À une solution d'iso cyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre placée dans un ballon à fond rond émergé dans un bain de glace, une quantité équimolaire d'un alcool (EtOH ou tert-BuOH) dans le même solvant est ajoutée à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi-heure à la même température.


La solution de carbamate de chlorosulfonyle issu de la première étape, est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium puis additionnée goutte à goutte sur une quantité équivalente d'un adonester dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre et placée dans un ballon Bicol émergé dans un bain de glace. Un à deux équivalents de TEA dans le même solvant est ajouté en même temps que le carbamate dans le ballon à l'aide d'une deuxième ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium. La réaction est suivie par CCM et les produits sont révélés par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage à 110°C.

Le ballon est retiré du bain et la réaction est abandonnée sous agitation à température ambiante. La réaction est complète en 45 minutes. La solution est diluée au dichlorométhane, lavée par une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, les carboxysulfamides issue de cette réaction sont recueillis directement ou par purification sur colonne de gel de silice éluée par du  $CH_2Cl_2$  pur ou mélangé à du méthanol dans les proportions (95 :5).

**I-1-1-Carboxysulfamides dérivés de leucine**
**I-1-1-1- [(S) (-) Méthyl carboxysulfamide**
**Tableau 8 :** Caractéristiques physiques des substrats et réactifs


Substrat et réactifs	Formule brut	M (g /mole)	éq	m(g)	n (mole)	d (g/ml)	V (ml)
Substrat : aminoester	$C_7H_{16}ClNO_2$	181,5		5	$2,75.10^{-2}$		
Réactif : ICS	$CNO_3SCl$	141,5	1	3,891	$2,75.10^{-2}$	1,62	2,40
Réactif : t-butanol	$C_4H_9OH$	74	1	2,035	$2,75.10^{-2}$	0,775	2,62
Réactif : TEA	$C_6H_{15}N$	101	2,2	6,11	$6,05.10^{-2}$	0,726	8,41
Solvant de la réaction	$CH_2Cl_2$ pure						

**Tableau 9 :** Les résultats de rendement ; aspect et point de fusion.

	Rapport frontal ( $R_f$ )	Rendement (%)	Aspect	Point de fusion (F°C)
<b>Formule moléculaire</b> $C_{14}H_{26}N_2S$ <b>Masse moléculaire</b> M = 236g/mol	 $R_f = 0,75$ $CH_2Cl_2/Me OH$ (9:1)	[77]	Solide jaune	[80-90]
RMN $^1H$ ( $CDCl_3$ , $\delta$ ppm): 6 (d, 1H, NH-C*, J=9 Hz); 4,25 (m, 1H, CH*); 3,75 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ); 1,87 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -C*); 1,60 (m, 1H, CH); 1,50 (s, 9H, tBu); 1 (d, 6H, 2CH <sub>3</sub> J=5Hz).				

### I-1-2- Carboxylsulfamides dérivés de glycineamine

**Tableau 10** : Les résultats de rendement ; aspect et point de fusion.

	Rapport frontal ( $R_f$ )	Rendement (%)	Aspect	Point de fusion (F° C)
<b>Formule moléculaire</b> $C_6H_{12}N_2O_5S$ <b>Masse moléculaire</b> $M = 312$ g/mole	 $R_f = 0,57$ $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1)	[66]	Solide jaune	[60-80]
RMN $^1H$ ( $CDCl_3$ , $\delta$ ppm): 7,71 (s, 1H, NH-Boc); 5,84 (d, 1H, $J=6,80$ Hz, NH); 4,43 (qd, 1H, $J_a=6,77$ Hz, $J_b=3,22$ Hz, C*H); 3,39 (s, 3H, $CH_3$ ); 1,57 (s, 9H, tBu); 1,47 (d, 3H, $J=6,77$ Hz, $CH_3$ ).				

## II-PRÉPARATION DES CARBOXYLSULFAMIDES

### II-2-Mode opératoire général

Le N-carboxylsulfamide dérivé d'ainoester dissous dans du THF, puis placé dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium est ajouté goutte à goutte à trois et demi équivalents de  $NaBH_4$  en suspension dans le mélange de solvants  $THF/H_2O$  dans les proportions 4 :1 (v/v) qui sont placés dans un ballon émergé dans un bain de glace.

À la fin de l'addition, le ballon est retiré du bain et la solution est abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante.


La réaction est suivie par CCM : le produit réduit très à la ninhydrine, apparaît plus polaire. Lorsque le produit de départ a été totalement consommé (4 heures pour l'ester méthylique ; 7 à 8 heures dans le cas de l'ester éthylique), la solution est traitée avec précaution par une solution aqueuse d'HCl 1N jusqu'à ce qu'elle devienne claire. Le THF est évaporé sous vide. Le carboxylsulfamide dérivé d'aminoalcool est extrait par l'acétate

d'éthyle (3fois 150ml). Les trois fractions sont réunies puis lavées par une solution aqueuse saturée de NaCl (180ml). Et l'eau (180ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium ( $Na_2SO_4$ ). Le produit de la réaction est recueilli sous forme de solide blanc soit directement après évaporation du solvant, soit après purification sur colonne de gel de silice.

### II-2-1-tert- butyloxycarbonyl)-glycinate

4g de carboxylsulfamides dérivés de leucine ( $1,23 \cdot 10^{-2} mol$ ) sont dissous dans 28ml de THF puis ajoutés à 0,608g (0,061mol) de  $NaBH_4$  en suspension dans du THF- $H_2O$  (4 :1). La réaction est totale au bout de quatre heures d'agitation. Après traitement comme décrit précédemment, le dérivé 2 est recueilli par recristallisation dans le mélange de solvant AcOEt-n-hexane avec un rendement de 70% sous forme de solide blanc.

**Tableau 11** : Les résultats de rendement ; aspect ; point de fusion ; RMN et IR.

	Rapport frontale ( $R_f$ )	Rendement (%)	Aspect	Point de fusion (F°C)
<b>Formule moléculaire</b> $C_{10}H_{22}N_2S$ <b>Masse moléculaire</b> $M = 198 \text{ g/mol}$		[75]	Solide blanc	[70-90]
RMN: $^1H$ ( $CDCl_3$ , $\delta$ ppm): 7,90 (s, 1H, NH-Boc); 5,6 (d, 1H, NH-CH*); 3,74 (m, 1H, CH*); 3,55 (m, 2H, $CH_2OH$ ); 2,41 (1H, OH); 1,76 (m, 1H, CH); 1,60 (s; 9H, tBu); 1,36 (m, 2H, $CH_2$ ); 0,80 (d, 6H, $2CH_2$ ).				

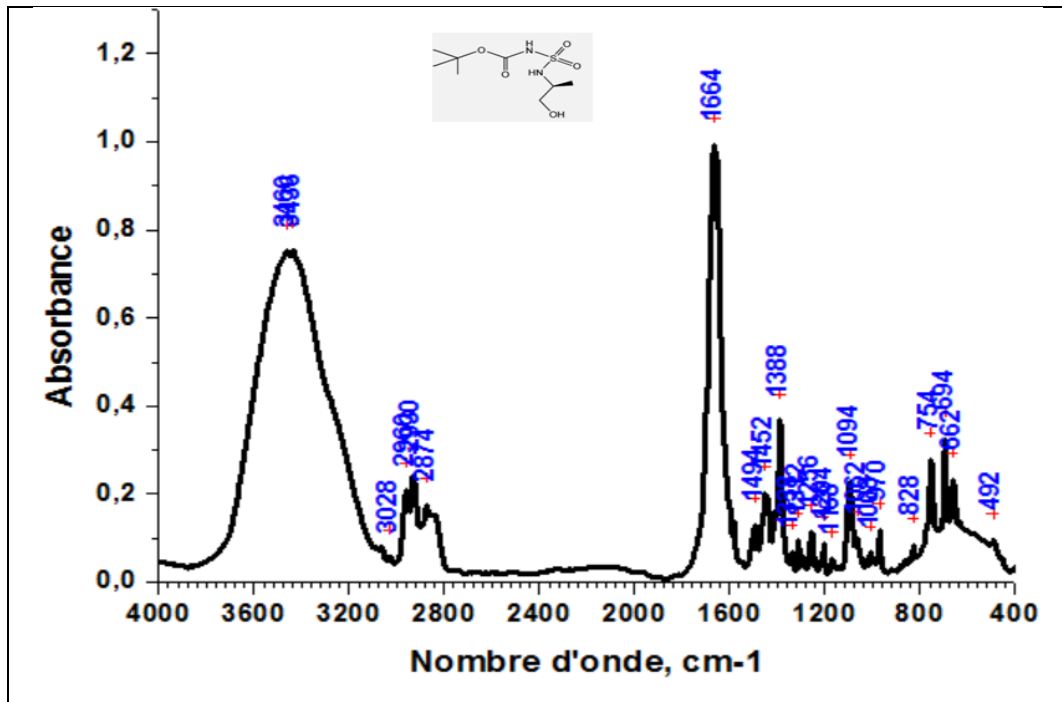


Figure 7 : Spectre IR de composé [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-alaninol

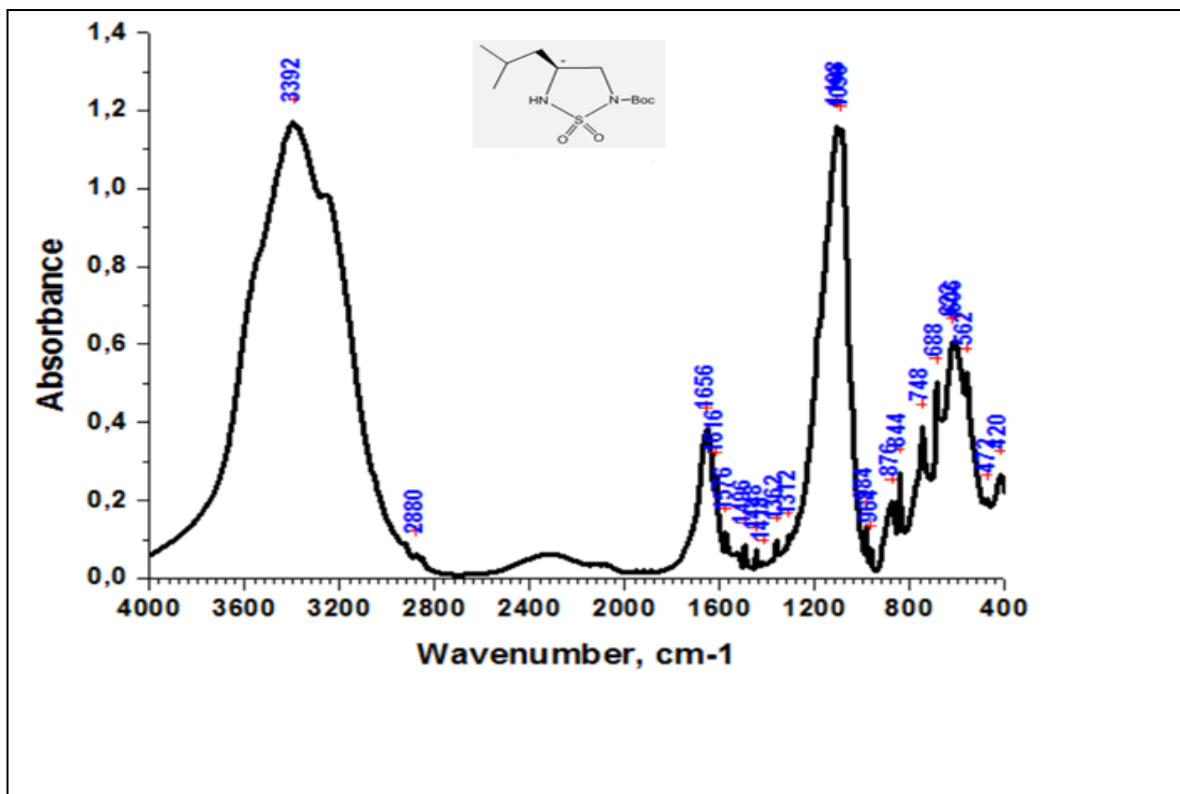


Figure 8 : Spectre IR de composé dioxides de thiadiazolidine

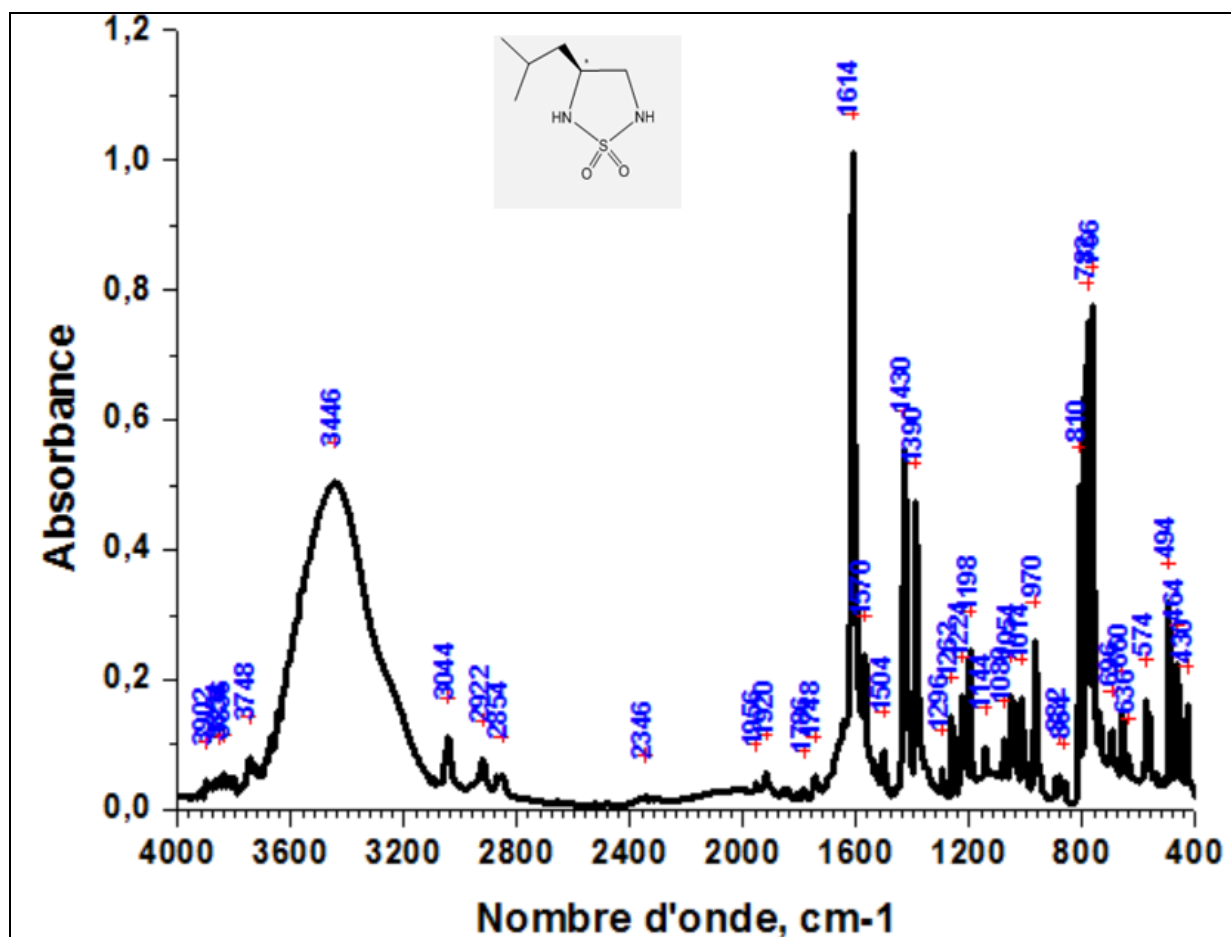
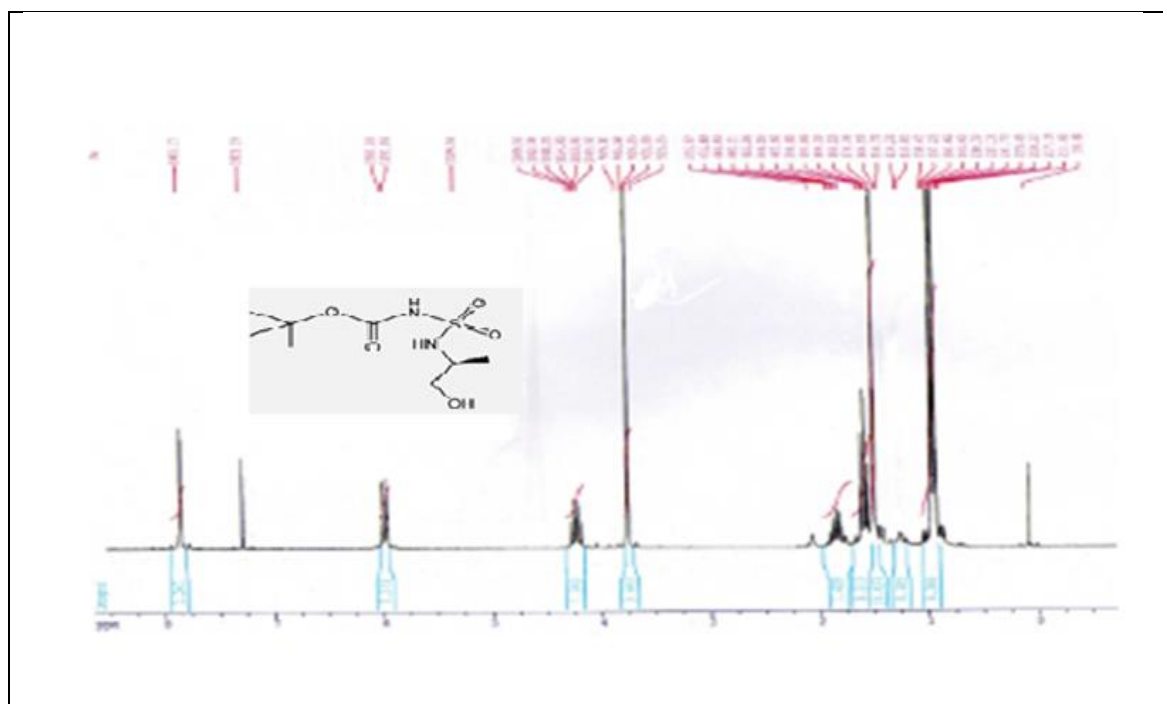


Figure 9 : Spectre IR de composé 4-isobutyl-1, 2, 5- thiadiazolidine 1, 1- dioxyde



**Figure 10** : Spectre RMN de composé [N-(N'-tert-butyloxycarbonyl)-sulfamoyl]-alaninol

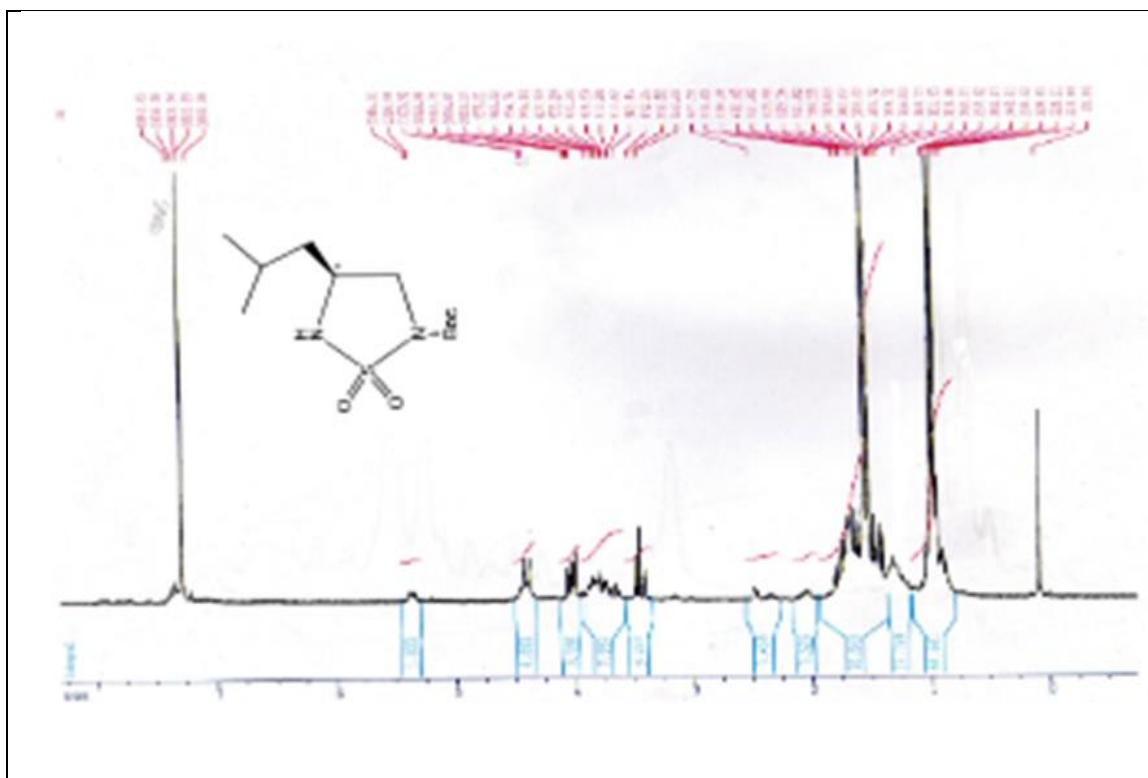
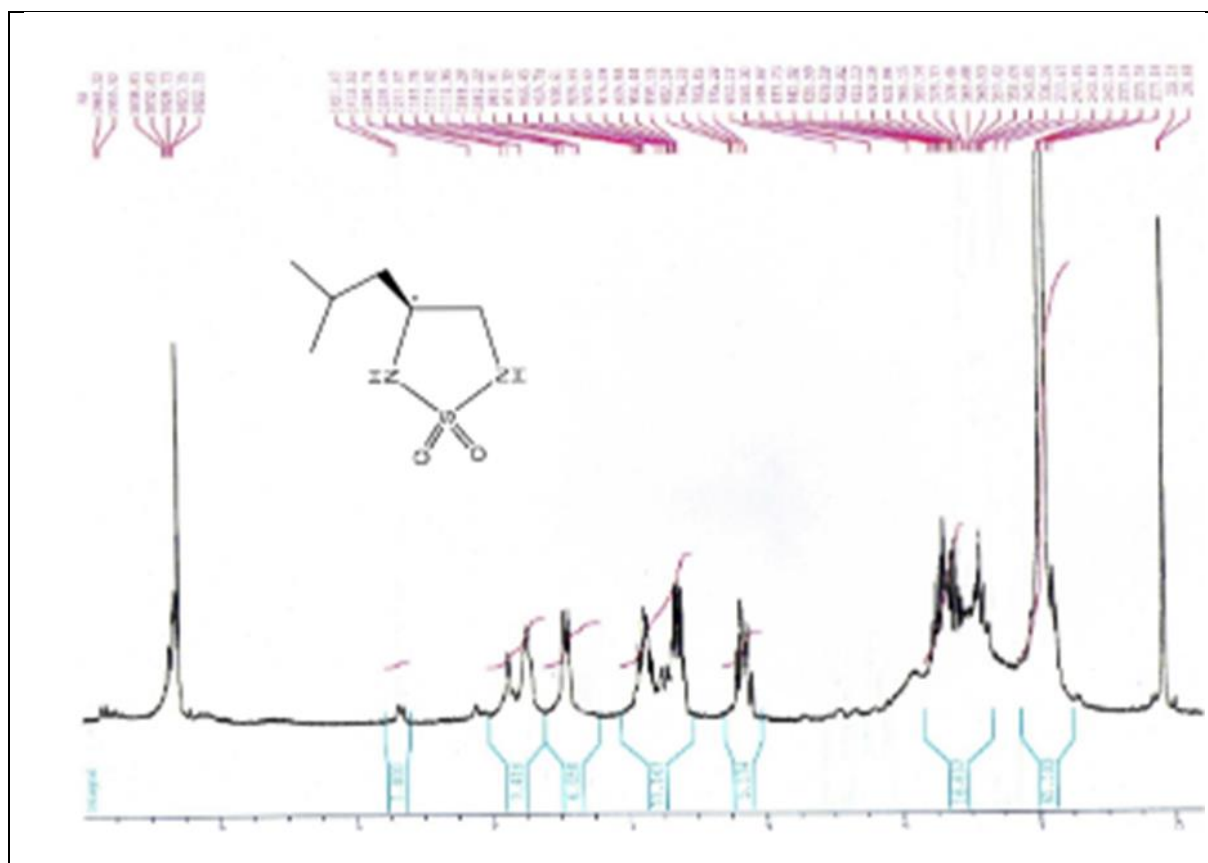


Figure 11 : Spectre RMN de composé dioxydes de thiazolidine



## **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Notre travail consiste à synthétiser la bétaine triphénylphosphine –cyclo sulfamide chirale où la chiralité est induite par l'acide aminé naturel de la série L.

L'aménagement fonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS) par un aminoester dans une réaction de sulfamoylation a conduit au carboxylsulfamide N-protégé avec un bon rendement. La réduction de cette dernière en alcool correspondant a été réalisée dans des conditions optimales.

Dans un travail antérieur de notre groupe, la cyclisation via la réaction de Mitsunobu intermoléculaire entre la fonction alcool et l'azote carbamique n'a pas conduit au cyclo sulfamide attendu.

Pour y parvenir, nous avons introduit le groupement tosylate pour rendre le groupement hydroxyle plus partant. Par cette nouvelle voie, nous avons pu accéder à l'hétérocycle attendu en une seule étape de tosylation et cyclisation en milieu triméthylamine.

L'avant dernière étape, avant l'élaboration de la bétaine, est l'élimination du groupement ter-butyloxy-carbonyl (Boc). Ce déprotection qui se faisait par acidolyse a été réalisé par hydrolyse et elle a conduit au cycle N, N'-déprotégé avec un bon rendement.

La structure des produits synthétisés au cours de ce travail a été confirmée par infrarouge et RMN 1H.

La dernière étape consiste à faire réagir sur cet hétérocycle la triphénylphosphine en présence du diéthylazodicarboxylate pour accéder à la bétaine désirée.

Donc en perspective, nous envisageons la préparation de bétaines dérivés de cyclosulfamides chiraux pour leur utilisations dans le couplage d'acides HX (acide carboxyliques ou autre dérivés acides –NH-) et d'alcools R-OH remplaçant ainsi le couple redox dans la réaction de Mitsunobu. Le cyclo sulfamide chirale N, N'- déprotégé pourra servir également d'auxiliaire chirale en synthèse asymétrique

# Référence

- [1] Lever, M.; Atkinson, W.; George, P.M.; & Chambers, S.T. Clin. Biochem. **2007**, 40, 798-801.
- [2] Likes, R.; et al. J. Cereal Sci. **2007**, 46, 93-95.
- [3] Wood, K.V.; et al. Phytochemistry. **2002**, 59, 759-765.
- [4] Wydro, P.; & Paluch, M. A. J. Colloid Interface Sci. **2005**, 286(1), 387-391.
- [5] Peddie, B.A.; et al. Fems Microbiol. Lett. **1998**, 160(1), 25-30.
- [6] Ghosh, K.K.; Pandey, A.; & Roy, S. Colloids Surf. A. **2000**, 163, 293-300.
- [7] Storer, M.K.; McEntyre, C.J.; & Lever M. J. Chromatogr. A. **2006**, 1104(1-2), 263-271.
- [8] Gastro, J-L.; Matassa, V-G.; Ball, R.G. J. Org. Chem. **1994**, 59, 2289.
- [9] Mitsunobu, O. Synthesis. **1981**, 1.
- [10] Dewynter, G.; Aouf, N.; Regainia, Z.; Montero, J-L. Tetrahedron. **1996**, 52, 993.
- [11] Gastro, J-L.; Matassa, V-G. Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 4705.
- [12] Goldstein, A.; Aronow, L.; Kalman, S-M. The basic of pharmacology **1968**, 786.
- [13] Ziedler, A.; Fisher, A.; Weiss, G. Ger. Chem. Abs. **1969**, 70, P37847.
- [14] Gilman, A-G; Rall, T-W.; Nies, A-S. Goodman and Gilman's, the pharmacological basis of Therapeutics. **1990**.
- [15] Huang, J; et al. Biochem. **2008**, 46, 647-654.
- [16] Yagisawa, M.; et al. Nutr. Res. **2006**, 26, 266-270.
- [17] Atkinson, W.; et al. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. **2009** 16(1), 1-7.
- [18] Kim, S-K.; ET Kim, Y-C. J. Hepatol. **2005**, 42, 907-913.
- [19] Stepnova, E-A.; Tikhonov, V.E.; et Babushkina, T-A. Eur. Polym. J. **2007** 43(6), 2414- 2421.
- [20] Banu, M-N-A.; et al. J. Plant Physiol. **2009**, 166(2), 146-156.
- [21] Li, K-T.; et al. Bioresour. Technol. **2008** 99, 8516-8520.
- [22] Becq, F.; Mettey, Y.; Gray, M-A.; Galiotta, L-J-V.; Dormer, R-L.; Merten, M.; Metaye, T.; Chappe, V.; Marvingt-Mounir, C.; Zegarra-Moran, O.; Tarran, R.; Bulteau, L.; Derand, R.; Pereira, M-M-C.; McPherson, M-K.; Rogier, C.; Joffre, M.; Argent, B E.; Sarrouilhe, D.; Kammouni, W.; Figarella, C.; Verrier, B.; Gola, M.; Vierfond, J-M. Journal of Biological Chemistry. 1999, 274, 27415.

- [23] Becq, F. *Current Pharmaceutical Design*. **2006**, 12, 471
- [24] Marivingt-Mounir, C.; Norez C; Derand, R.; Bulteau-Pignoux, L.; Nguyen-Huy, D. ; Viossat, B.; Morgant, G.; Becq, F.; Vierfond, J-M.; Mettey, Y, *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004, 47, 962.
- [25] Berchel, M.; et al. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49(52), 7419-7422.
- [26] Chen, Y.; Liu, Y.; & Guo, R. *J. Colloid Interface Sci.* 2009, 336(2), 766-772.
- [27] Gliozzi, A.; Relini, A.; & Chong, P-L. *J. Membr. Sci.* 2002, 206(1-2), 131-147.
- [28] Meister, A.; & Blume, A. *Colloid Interface Sci.* 2007, 12(3), 138-147.
- [29] Mosae-Selvakumar, P.; Suresh, E.; & Subramanian, P-S. *J. Mol. Struct.* 2009, 919(1-3), 72-78.
- [30] Estrine, B.; et al. 2004. Nouvelle famille de composition à base de polyglycosides d'alkyle et de composés dérivés de la glycine bêtaïne ; utilisation comme agent tensioactif. Brevet FR n°04 04741 du 4 mai (ARD, ENSCR) ; WO. 2005 121294.
- [31] (a) Geletneky, C.; Forsterling, F-H.; Bock, W.; Berger, S. *Chem. Ber.* 1993,126, 2397. (b) Neumann, R.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, 1085.
- [32] Alex, S.; Ionkin, William, J.; Marshall, Brian, M.; Fish, Matthew, F.; Schiffhauer, ET Fredric Davidson, J.; *AM. CHEM. SOC.* 2007, 129, 9210-9215
- [33] (A) Kerry, T.; *J. Proc. Tihany Symp. Radiat. Chem.* 1966, 2, 115. (b)Williams, R. R., Jr.; Ogg, R. A., Jr. *J. Chem. Phys.* 1947, 15, 696. (c)Werner, H.; Laubender, M.; Wiedemann, R.; Windmueller, B. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1237. (d) Simonet, J. *J. Electroanal. Chem.*2005, 583, 34.
- [34] Trippett, S.; Walker, B. *J. J. Chem. Soc. C.* 1966, 9, 887.
- [35] Allen, D. W.; Heatley, P.; Hutley, B. G.; Mellor, M. T. *J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1976, 23, 2529.
- [36] Delgado, C.; Merchán, M.D.; Velázquez, M.M.; & Anaya, J. *Colloids Surf. A.* 2006, 280(1-3), 17-22.
- [37] Auzély-Velty, R.; & Rinaudo, M. *Int. J. Biol. Macromol.* 2003 31, 123-129.
- [38] Koike, R.; Kitagawa F.; & Otsuka K. *J. Chromatogr. A.* 2007, 1139, 136-142.
- [39] Granö, H.; et al. *Carbohydr. Polym.* 2000, 41(3), 277-283.

## Références

---

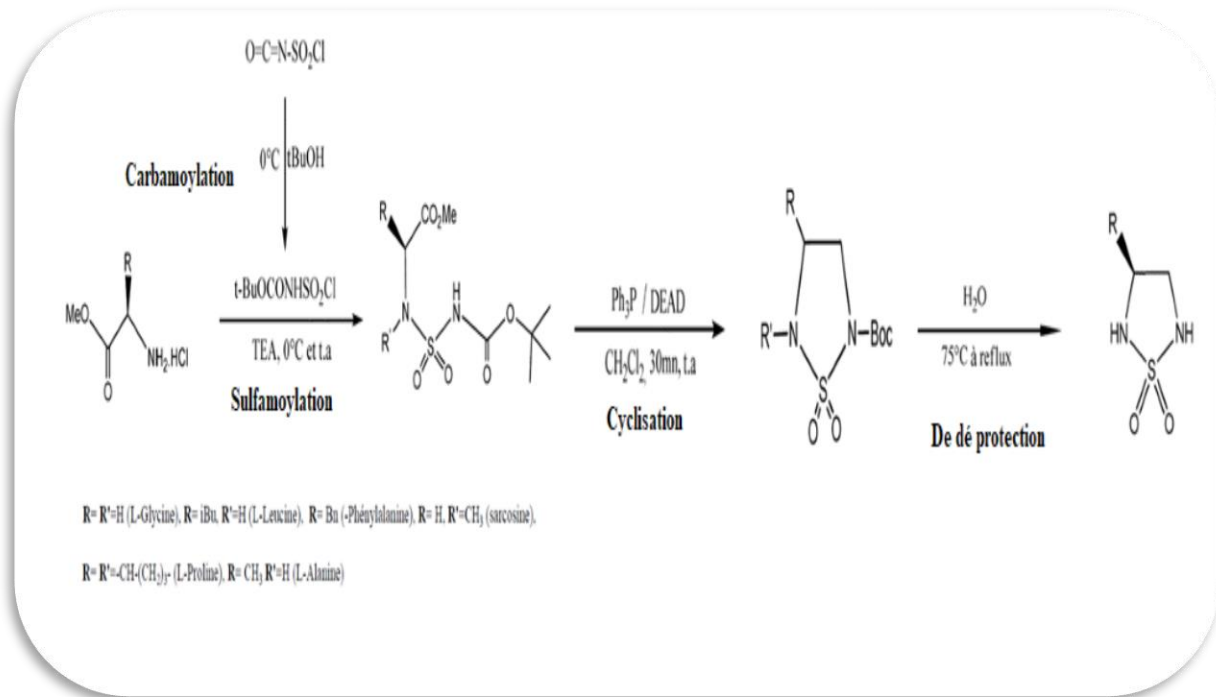
- [40] Lundberg, D.; Ljusberg-Wahren, H.; Norlin, A.; & Holmberg, K. J. *Colloid Interface Sci.* 2004, 278, 478-487.
- [41] Mohlin, K.; Karlsson, P.; & Holmberg, K. *Colloids Surf. A.* 2006, 274, 200-210.
- [42] Tehrani-Bagha, A-R.; et al. *Colloids Surf. A.* 2007, 307, 121-127.
- [43] Paria, S. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2008, 138, 24-58
- [44] Fischer, P.; & Wu, H. *Colloids Surf. A.* 2008, 326, 103-108.
- [45] Zakanda, F.; et al. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 2010 14(4), 737-748
- [46] Zhou, Q.; & Somasundaran, P. J. *Colloid Interface Sci.* 2009, 331(2), 288-294.
- [47] Sakai, K.; et al. *Colloids Surf. A.* 2009, 333(1-3) 26-31,.
- [48] Mourya, V-K.; & Inamdar N-N. *React. Funct. Polym.* 2008, 68(6), 1013-1051.
- [49] Holappa, J.; et al. *Carbohydr. Polym.* 2006, 65, 114-118.
- [50] Gilot, D.; et al. *J. Gene Med.* 2002, 4, 415-427.
- [51] Forbes, D-C.; Standen, M-C.; Lewis, D-L. *Org. Lett.* 2003, 5, 2283.
- [52] Ratts, K-W.; Yao, A-N. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 1185.
- [53] Boivin, J.; Tailhan, C.; Zard, S, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5874-5876
- [54] Fourré, T. Thèse. Université Paris. 1999.
- [55] Cane-Honeysett, D-J.; Dowle, M-D.; et Wood, M-E. *Tetrahedron.* 2005, 61, 2141.
- [56] Wood, M-E.; Cane-Honeysett, D-J.; et Dowle, M-D. *J. Chem. Soc, Perkin Trans.* 2002, 1, 2046.
- [57] Castro, B-R. *Org. React.* 1983, 1, 29.
- [58] Hughes, D-L. *Org. React.* 1993, 42, 335.
- [59] Varasi, M.; Walker, K-A-M.; et Maddox, M-L. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4235.
- [60] Régainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J.L. *Tetrahedron.* 2000, 56, 381.
- [61] Groutas, W.; et al. *Biochemistry.* 1997, 36, 4739-4750
- [62] Ahn Kyo, Yoo Dong, J.; Kim, Jeong, S. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6661.

## Références

---

[63] Brunner et Hubber, Hlev, M-W. Chim. Acta. 1953, 36, 1114.

[64] Kanellis, P.; Stanfield, C-F.; Parker, J-E. J. Org. Chem. 1981, 46, 479



**Schéma synoptique**