



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ ABBES LAGHROUR - KHENCHELA

FACULTÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
DÉPARTEMENT Sciences De La Matière

N° de série :.....

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
Pour l'obtention du diplôme de

Master (L.M.D)

Filière : **Chimie**

Spécialité : **Chimie Des Matériaux**

Synthèse et caractérisation de quelques composés organiques à
base des acides aminés

Réalisé par :

BOUTOUIL Ines.

FALEK Hiba

Dirigé par : *Mme LACHKHEB Messouda M.A.A.*

Membres de jury :

- Mme Falek wahiba M.C.B
- Mme Lamraoui hanen M.C.B

Présenté le/07/2021

Dédicace

Louange à Dieu, le seul et unique

A MES CHÈRES PARENTS Avec tout mon amour

Je dédie ce modeste travail en premier à mon père SAADALLAH.

Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour ton dévouement et tes sacrifices, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'épauler.

Je te dédie ce travail, puisse tu y trouver le fruit de tes efforts. A ma chère mère LINDA. Tous les mots ne pourraient témoigner de ma gratitude, aussi je te dédie ce travail comme fruit de ton dévouement et l'expression de mon profond amour.

A mes très chères sœurs MANEL et AMIRA et DJINA

A mes neveux RAZIN et NAZIM

A lame pure de ma grande mère

A la personne qui m'a toujours aidé et encouragé, qu'elle était toujours à mes côtés, et qu'elle m'accompagnait durant tout mon chemin d'études, mes meilleures amies à vous mes sœurs de cœur HIBA et OUMAIMA et RAYEN .

*A tous mes collègues de promotion de science de la matière
2020/2021*

INES.B

Dédicace

Au meilleurs des père Aissa

Au meilleurs des mère Sabah

*Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines m'ont permis de
vivre ce jour*

Qu'ils trouve en moi la source de fierté

A mes sœurs Roa et Nessrine et Lina

A mon frère Mouhamad Ali

A qui je souhaite un avenir radieux plain de réussite

A mes amis a tous ceux qui sont chers spécialement

A mon gardien ange Hamza

A Ma moitié Manel

A la confidante Wissam

A la fidele Zahra

A la brillante Oumaima

A mon cher Rostoum

A la belle Ines

*A la personne qui m'a toujours aidé et encouragé, qu'elle était
toujours à mes côtés, et qu'elle m'accompagnait durant tout mon
chemin d'études, le cadeau de dieu Khawla*

A l'âme pure de ma tente

Hibat Arahmane.F

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier à mon DIEU qui m'aide et m'a donné la force afin d'accomplir ce modeste travail.

Ce travail a été réalisé au laboratoire pédagogique, Faculté des Sciences et Technologie, Université Abbas Laghrour de KHENCHELA,

sous la direction de Mm. LECHEKHEB Messaouda , à qui je tiens à exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de ce laboratoire et particulièrement pour ses conseils précieux, ses efforts, ses compétences scientifiques et pour le soutien qu'il m'a témoigné tout au long de cette étude. .

Aussi, je remercie tous mes collègues pour leur soutien moral, et à tous ceux et à toutes celles qui m'ont aidé de près ou de loin à accomplir ce travail

A la fin nous remercions les membres du jury de bien vouloir accepter d'examiner ce travail.

.....

Liste Des Tableaux

CHAPITRE III

Tableaux	Titre	N° de page
Tableau 1:	Les S-2-aminoacides naturels les plus courants.	34

.....

CHAPITRE IV

Tableaux	Titre	N° de page
Tableau 1:	Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.	50

.....

CHAPITRE V

Tableaux	Titre	N° de page
Tableau 1:	Produits utilisés.	57
Tableau 2:	matériels utilisés.	57

.....

Liste Des Figures

PARTIE A

Chapitre I

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Structure des quelque composés amines	5
Figure 2:	La classification des amines	5
Figure 3:	La réactivité des amines	6

oooooooooooooooooooooooooooooooooooo

Chapitre II

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	structure de Capsacine	12
Figure 2:	Pipérine.	12
Figure 3:	Structures de 3) benzodiazépine, 4) pénicilline	13
Figure 4:	Structure de Benzamide	13
Figure 5:	la résonance d'un amide	14
Figure 6:	La structure des benzamides.	20
Figure 7:	Les dérivés fluoro de dithiobis-(benzamide).	20
Figure 8:	Structure de 2-iodobenzamide.	21
Figure 9:	Les benzamides contenant des dicétoacides.	21
Figure 10:	La structure de N- [phénylsubstitué] -5- méthyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl] benzamide.	21
Figure 11 :	La structure de N-phénylbenzamide.	22
Figure 12:	La structure de 3,5-dihydroxy-N- (4-hydroxyphényl) benzamide.	22
Figure 13:	Structure de transrésveratrol.	22
Figure 14:	Structure de thiazol-2-ylidène benzamide..	23

Liste des Figures

Figure 15:	Structure d'un composé hétérocyclique.	23
Figure 16:	Structure de benzamide substitué N-hétérocycliques.	23
Figure 17:	Structure de 3- (aminosulfonyl) -4-chloro-N- (2,3-dihydro-2-méthyl-1H-indol-1-yl) benzamide.	24
Figure 18:	Structure de triphényl substitué de benzamide.	24
Figure 19:	Structure de N- (anilino-carbonothioyl) benzamide.	25
Figure 20:	Structure de N- (5- cyanopyrimidin-4-yl)benzamide.	25

.....

Chapitre III

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Structure générale d'un acide α -aminé.	30
Figure 2:	La règle de Zwitterion.	32
Figure 3:	Structure de Dicétopipirazine.	33

.....

Chapitre IV

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Spectre IR du produit obtenu estimé l'acide aminé de départ (1).	43
Figure 2:	Spectres de IR et de UV du produit obtenu 3, 4,5-trihydroxy-N-(3-méthyl-acide butanoïque-2-yl) benzamide (2).	44
Figure 3:	Spectres de IR et de UV du produit obtenu estimé 3,4 ,5-trihydroxy-N-(4-méthyl acide pentanoïque-2-yl) benzamide (3).	46
Figure 4:	Spectres de IR et de UV du produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N- (3-(4-hydroxyphényl) acide propanoïque-2-yl) benzamide (4).	48
Figure 5:	Spectres de IR et de UV du produit obtenu estimé N- (3-méthyl-acide butanoïque-2-yl) benzamide (5-6).	49
Figure 6:	Spectres de IR et de UV d'Essai de complexation.	51

.....

Chapitre V

Figures	Titre	N° de page
Figure 1:	Montage de préparation de dérivés de benzamide.	59
Figure 2:	Structure de produit 1.	59
Figure 3:	Structure de produit 5.	60
Figure 4:	Produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(4- méthyl acidepentanoïque-2-yl) benzamide.	61
Figure 5:	Produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(4-méthyl acidepentanoïque-2-yl) benzamide.	62
Figure 6:	Produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(3-méthyl acide butanoïque-2-yl) benzamide.	63
Figure 7:	Structure de produit 6.	64

Liste des Schémas

Schéma 7:	Préparation d'amides secondaires.	16
Schéma 8:	Préparation d'amides tertiaires.	16
Schéma 9:	Hydrolyse des amides en milieu acide.	17
Schéma 10:	Hydrolyse des amides en milieu basique.	17
Schéma 11:	Réduction d'amides.	17
Schéma 12:	Synthèse des nitriles à partir des amides.	18
Schéma 13:	Synthèse du benzamide.	18
Schéma 14:	réaction de cyanoguanidine avec du benzène.	18

.....

Chapitre IV

Schémas	Titre	N° de page
Schéma 1:	Synthèses des dérivés des benzamides.	43
Schéma 2:	mécanisme de l'obtention des composés 3.	45
Schéma 3:	mécanisme de l'obtention des composés 4.	47
Schéma 4:	mécanisme de l'obtention des composés 5,6.	48
Schéma 5:	Mécanisme réactionnel estimé et simplifié.	50
Schéma 6:	Réaction de complexation.	51

.....

Table Des Matières

INTRODUCTION GÉNÉRAL	1
<i>Chapitre I: mise au point sur Les</i>	
Introduction	5
I. 1. Définition	5
I.2. Propriété physique et chimique des amines	5
I. 2.1. Solubilité	6
I. 2. 2. Réactivité des amines	6
I. 2. 3. La basicité des amines	6
I. 2. 4. Chiralité des amines	7
I. 3. Réactions des amines	7
I. 3.1. Alkylation	7
I. 3.2. Réaction des amines avec les dérivés d'acide carboxylique	8
I. 3.3. Réaction avec les composés carbonyle (aldéhyde et cétone)	8
I. 3.4. Addition nucléophile d'amines secondaire sur les carbonyles	9
I. 3.5. Addition nucléophile (AN) sur les imines	9
Conclusion	9
Références Bibliographique	10

Chapitre II: Généralité sur Les Amides et les Benzamides

Introduction	12
II. 1. Définition	13
II. 2. Structure générale	13
II. 3. Propriétés des amides	14
II. 3.1. Structure électronique	14
II. 4. Réactions d'Amide	15
II. 4. 1. Comment synthétiser un Amide ?	15
II. 4. 2. La réaction de Schotten- Baumann	15
II. 4. 3. Hydrolyse des amides en milieu acide	17
II. 4. 4. Hydrolyse des amides en milieu basique	17
II. 4. 5. Réduction d'un Amide	17
II. 4. 6. Synthèse des nitriles à partir des amides	18
II. 5. Synthèse du benzamide	18
II. 6. Introduction aux activités biologiques	19
II. 6. 1. Activité antimicrobienne	19
II. 6. 2. Activité anti-oxydante	19
II. 6. 3. Activité d'inhibition ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)	20
II. 7. Applications aux dérivés de benzamide	20
Conclusion .	25
Référence Bibliographique	26

Chapitre III: Généralité sur les Acides Aminés

Introduction	29
III. 1. Historique	29
III. 2. Définition	30
III. 3. Structure générale	30
III. 4. Acides aminés essentiels et non-essentiels	31
III. 4. 1. Les acides aminés essentiels	31
III. 4. 2. Les acides aminés non-essentiels	31
III. 4. 3. Les acides semi-essentiels	31
III. 5. Propriétés physicochimiques	31
III. 5. 1. Propriétés physiques Stéréochimie	31
III. 5. 1.1. Acido-basique	32
III. 5. 1. 2. Solubilité	32
III. 5. 2. Propriétés chimiques	33
III. 6. Classifications des acides aminés	36
III. 6. 1. Acides aminés non polaires ou hydrophobes	36
III. 6. 2. Acides aminés polaires non chargés	36
III. 6. 3. Acides aminés acides	37
III. 6. 4. Acides aminés basiques	37
III. 7. Classification chimique	37
Conclusion	38

Référence Bibliographique	39
---------------------------	----

Chapitre IV: Synthèse, Résultats et discussion

Introduction	42
IV. 1. Généralités sur la synthèse	42
IV. 2. Synthèse des dérivés du benzamide	42
IV. 3. Mécanisme réactionnel estimé et simplifié	50
IV. 4. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés	50
IV. 5. Essai de complexation	51
IV. 6. Analyse spectroscopique et réactivité des dérivés du benzamide synthétisés	52
IV. 7. Généralités sur la synthèse	52
IV. 7. 1. Synthèse des dérivés des amines	53
Conclusion	54
Références Bibliographiques	55

Chapitre V : Protocoles expérimentaux

V. 1. Produits et matériels utilisés	57
V. 1. 1. Produits utilisés	57
V. 1. 2. Matériels utilisés	57
V. 2. Appareillages d'analyse physique et spectrométrie	58
V. 3. Protocoles expérimentaux	58
V. 3. 1. Généralités de synthèse	58

V. 3. 1. 1. Préparation de la ninhydrine comme révélateur	58
V. 3. 1. 2. Préparation de dérivés de benzamide	59
V. 4. Première méthode	59
V. 4.1. Expérience 1	59
V. 4.2 Deuxième méthode	60
V. 4.2.1. Expérience 2	60
V. 4.2.2. Expérience 3	60
V. 4.2.3. Expérience4	61
V. 4.2.4. Expérience 5	61
V. 4.3.Troisième méthode	62
V. 4.3.1. Expérience 06	62
V. 4.3.2. Expérience07	63
V. 4. Essai de complexassions	64
Références Bibliographique	65
CONCLUSIO GÉNÉRALE	67
Perspective	67
Abstract	68
Résumé	68

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction Générale

Au cours de ces vingt dernières années, des réactions de plus en plus sélectives ont été proposées et il semble qu'il n'existe plus de limites à la synthèse des composés organiques. Pratiquement tous les produits non naturels imaginés par les chimistes ont pu être synthétisés pour vérifier des lois fondamentales.

L-aminés afin de répondre au besoin de nouveaux ligands utilisés après la confirmation de leurs structures comme des molécules sions des pour préparer des complexes correspondants.

Les dérivés de benzamide possèdent différents types d'activités pharmacologiques comme des activités antimicrobiennes, analgésiques, anti-inflammatoires, anticancéreuses, cardiovasculaires et d'autres activités biologiques (des exemples seront donnés dans le chapitre des benzamides). En raison de ces significations biologiques, les scientifiques ont l'intérêt à développer divers nouveaux dérivés de benzamide. Il y a encore besoin d'améliorer les dérivés de benzamide déjà utilisés et de rechercher d'autres plus efficaces. En psychiatrie et dans les domaines médicaux, deux substances actives du groupe des benzamides sont utilisées : le sulpiride et l'amisulpiride [1].

L'étude de ces composés a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies, suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans les domaines chimique et pharmaceutique.

Le but principal de ce travail est la synthèse de nouveaux dérivés de benzamide à base d'acides ou amines. Puis l'étude structurale par les méthodes spectrales IR et UV-visible.

Le manuscrit est subdivisé en Cinq chapitres dont les trois premiers chapitres sont consacrés à la mise au point bibliographique sur les amines, benzamides et les acides aminés et leurs intérêts dans la synthèse organique ainsi qu'en biologie.

Dans le quatrième chapitre sont présentés les résultats obtenus après une série de synthèse de produits attendus ainsi que leur discussion avec à l'appui des schémas réactionnels et les mécanismes impliqués.

Le cinquième chapitre consiste en la présentation des protocoles expérimentaux ainsi que les spectres des produits obtenus.

Ce manuscrit débute par une introduction générale où se posent la problématique, l'intérêt et l'objectif du travail et termine par une conclusion générale qui résume les résultats obtenus ainsi que les perspectives et la bibliographie qui cadre avec le sujet.

Chapitre I:

Mise Au Point Sur Les Amines

Introduction :

Les amines sont des composés organiques azotés qui dérivent formellement de l'ammoniac NH_3 par remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des substituant alkyles. Le nombre n des substituant de l'atome d'hydrogène liés à l'azote, définit la classe de l'amine. Les amines sont des composés très répandus dans les substances bioactives, 90% des médicaments contiennent au moins un atome d'azote. La fonction amine est aussi présente dans de nombreuses molécules naturelles, comme les enzymes, les alcaloïdes, les bases présentes dans l'ARN et l'ADN ou les acides aminés, qui sont les éléments constitutifs des protéines. De plus, de nombreux composés aminés présentent une activité thérapeutique. Exemple amphétamine une substance qui stimule l'activité cérébral et l'adrénaline qui est une hormone. [1]

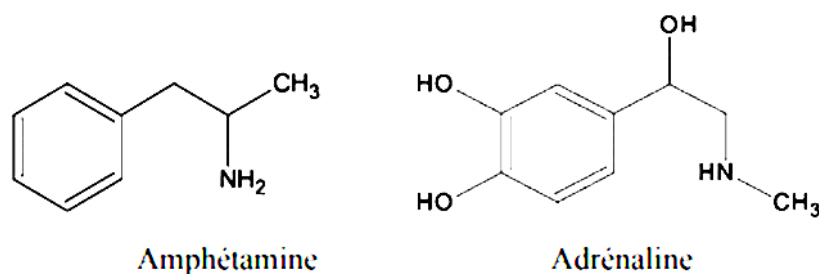


Figure I.1: Structure des quelque composés amines.

I. 1. Définition

Les amines sont des composés qui dérivent formellement de l'ammoniac NH_3 , par remplacement d'un, deux, ou trois atomes d'hydrogène par des groupements alkyles. il résulte de cela des amines primaires, secondaires ou tertiaires. [2]

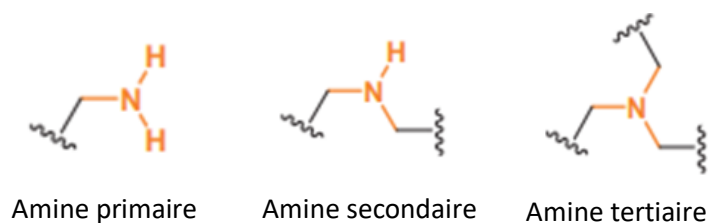


Figure I.2: La classification des amines.

I.2. Propriété physique et chimique des amines :

L'azote étant moins électronégatif que l'oxygène, les liaisons hydrogène intermoléculaires seront plus faibles par rapport aux alcools correspondants et les températures d'ébullition par

conséquent ils sont moins élevées. Tout comme les alcools, les amines vont présenter à la fois un caractère basique et un caractère acide. [1]

I. 2.1. Solubilité

Les amines sont très solubles dans les solvants polaires et à moindre degré dans les solvants apolaires. Cette solubilité est dépendante des propriétés de la chaîne latérale R. Elle diminue avec le nombre d'atomes de carbone du radical. Augmente si ce radical est porteur de fonction polaire NH₂, COOH ou OH. [4]

I. 2. 2. Réactivité des amines

Dans l'enchaînement C-N-H, l'azote est plus électronégatif que le carbone et l'hydrogène, de sorte que les deux liaisons C-N et N-H sont polarisées. D'autre part, il porte un doublet libre. [1]

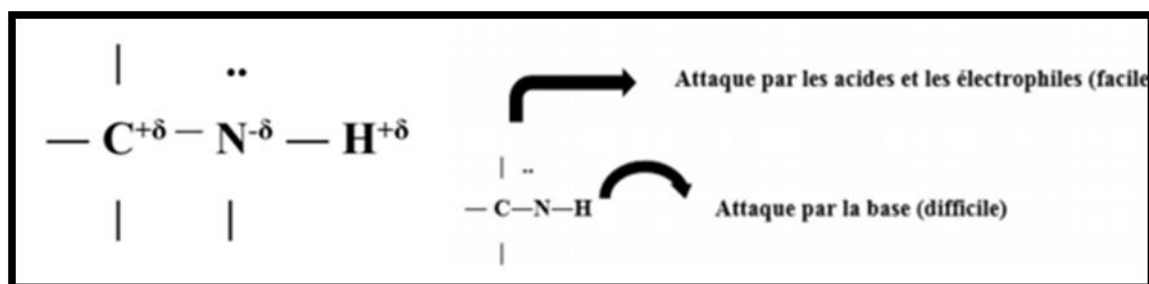


Figure I.3: La réactivité des amines.

I.2. 3. La basicité des amines

Les amines sont des bases beaucoup plus fortes que les alcools ou l'eau. La paire d'électrons libre portée par l'azote est responsable en grande partie des propriétés chimiques des amines. A cause de cette paire libre, les amines sont aussi bien basiques que nucléophiles. Elles réagissent avec les acides pour former des sels d'ammonium. [5]

La basicité des amines peut être facilement vérifiée par une réaction avec des composés acides comme par exemple les HX et les acides organique. [6]

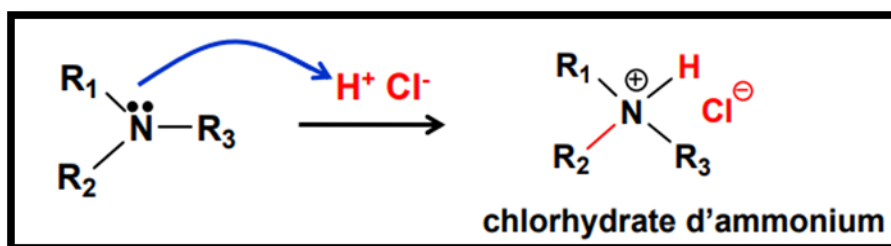


Schéma 1: Réaction des amines avec les HX.

Il est souvent possible d'utiliser la basicité des amines pour les purifier. Par exemple, si un mélange d'une amine (basique) et d'une cétone (neutre) est dissous dans un solvant organique. [5]

I.2. 4. Chiralité des amines

Lorsque l'atome d'azote d'une amine est substitué par trois groupes distincts, on obtient une molécule chirale. Contrairement au carbone asymétrique, l'atome d'azote d'une amine chirale subit cependant une inversion rapide provoquant l'inter-conversion entre énantiomères [1].

I. 3. Réactions des amines

I.3.1. Alkylation

Les amines par la présence du doublet libre sur l'azote, peuvent constituer des réactifs nucléophiles et à ce titre donner par exemple des réactions de substitution nucléophile donc des molécules comportant un site déficitaire et électrophile. Tel est le cas des dérivés halogènes. Les amines ont d'ailleurs déjà été considérées, dans cette étude, comme des réactifs nucléophiles possibles. [7]

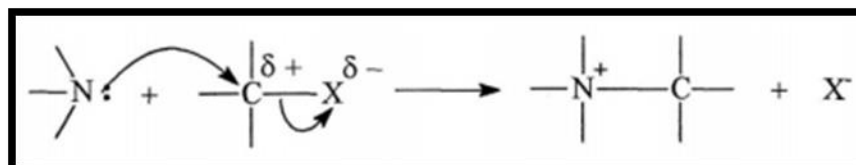
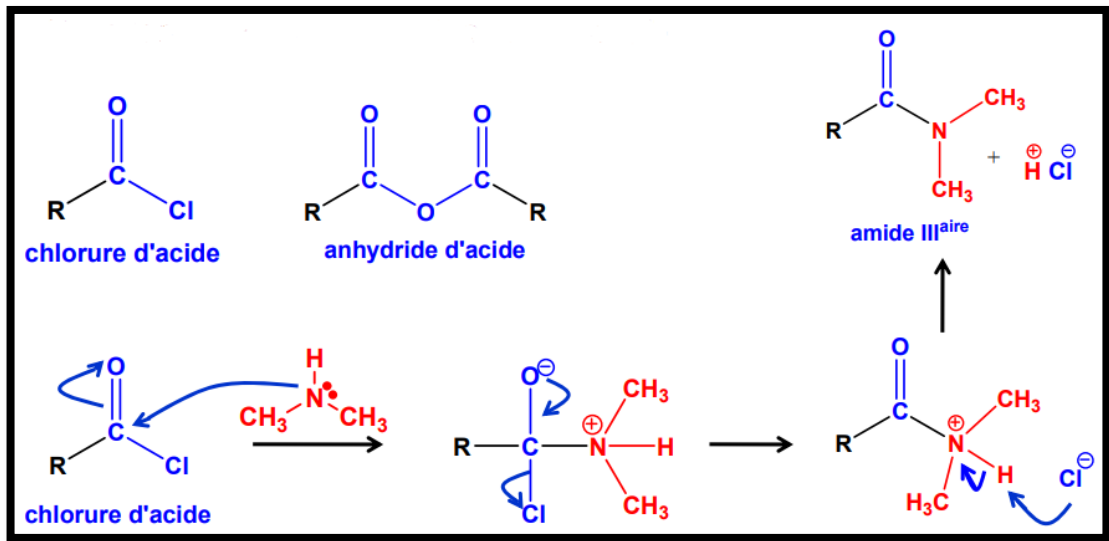


Schéma 2: Réaction des amines avec les HX.

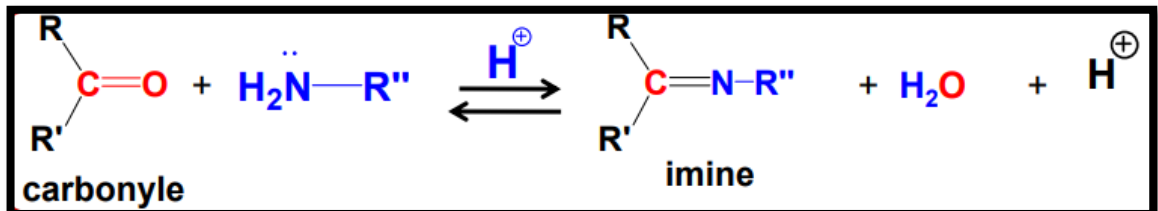
I.3.2. Réaction des amines avec les dérivés d'acide carboxylique [6]



Schème 3: Réaction des amines avec les dérivés d'acide carboxylique.

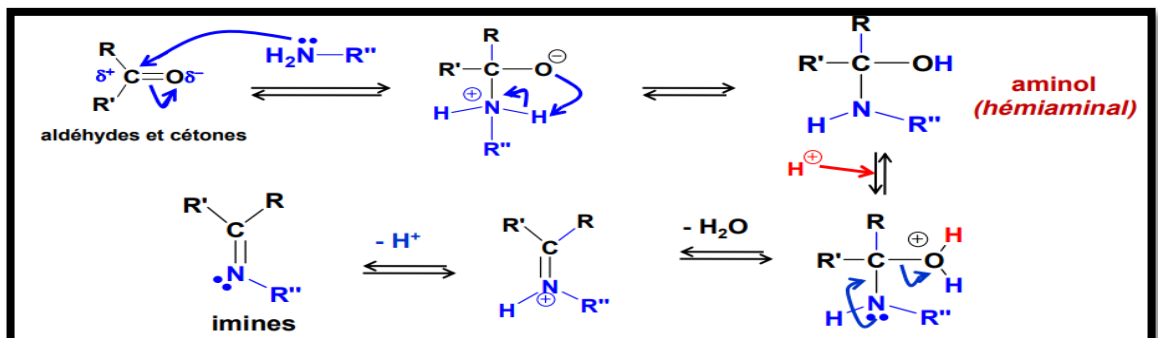
I. 3.3. Réaction avec les composés carbonylé (aldéhyde et cétone) [6]

Addition nucléophile d'amines primaire sur les carbonyles :



Schème 4: Addition des amines primaire.

Mécanisme en deux temps :



Schème 5: Le mécanisme réactionnel d'addition nucléophile des amines (I) sur les carbonyles.

I. 3.4. Addition nucléophile d'amines secondaires sur les carbonyles [6]

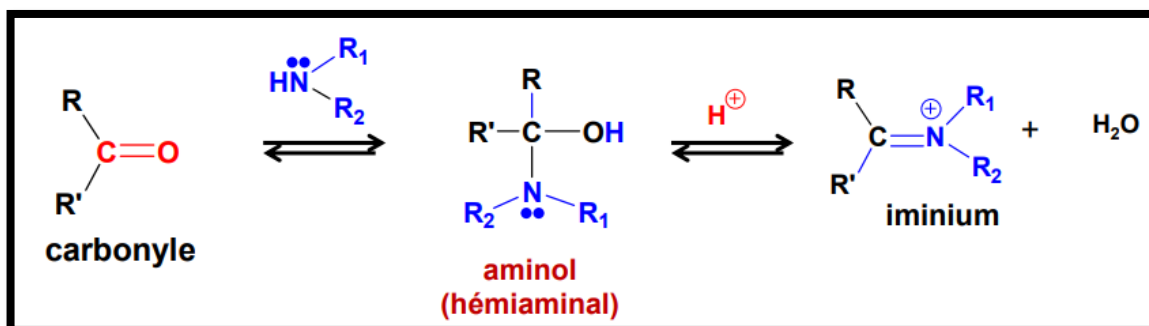


Schéma 6: Le mécanisme réactionnel d'addition nucléophile des amines (II) sur les carbonyles.

I.3.5. Addition nucléophile (AN) sur les imines [6]

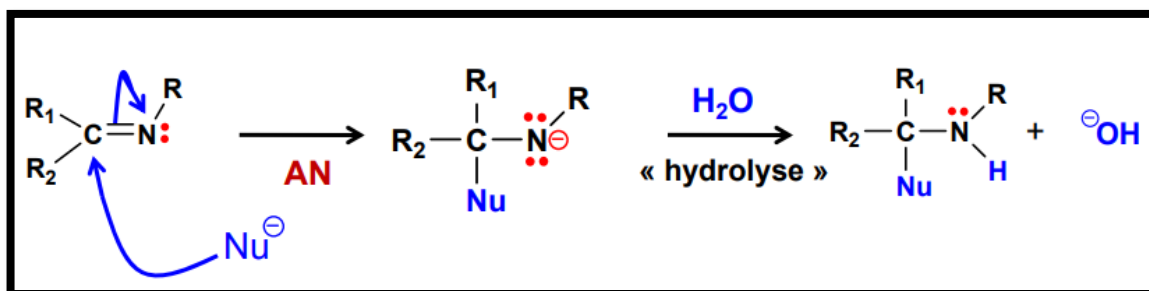


Schéma 7: Addition nucléophile (AN) sur les imines.

Conclusion :

Les amines sont à la base de plusieurs problèmes de santé chez les sujets qui y sont exposés. Elles peuvent causer des irritations cutanées, respiratoires et oculaires étant donné leur caractère basique. Certaines amines aromatiques sont mutagènes ou exercent une action cancérigène, principalement sur la vessie. Les amines primaires, secondaires, tertiaires et hétérocycliques présentent mauvaises odeurs et une forte toxicité. Les amines secondaires et tertiaires peuvent réagir avec des précurseurs de N-nitrosamines, qui sont capables de nuire à l'organisme humain, dont certains sont déjà connus comme matériaux cancérigènes [5].

Références Bibliographique:

[1] : GHOUL BILAL, ACTIVITE ET REACTIVITE DES AMINES ET LEURS APPLICATIONS,2018, 3,13,14,12

[2] :Dr MEHDID MOHAMMED AMINE ,POLYCOPIE CHIMIE ORGANIQUE,2018,10

[3] : Nicolas Rabasso, Chimie organique Généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques 3e édition ,2020,32

[4] :Dr ASSAOUI.R, Propriétés et méthodes d'études des acides aminés, Université d'Oran Faculté de médecine Module de Biochimie,1

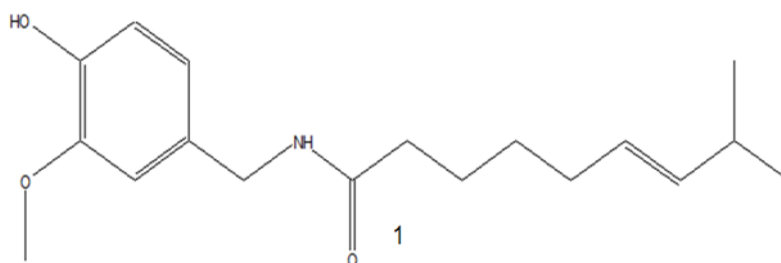
[5] : sabri mariem), Caractérisation des collecteurs à base de d'amines et etude de leur adsorption sur le quartz,2014,23,18

[6] : Professeur Ahcène BOUMENDJEL , UE Pharmacie - Chimie – Chimie Organique, chapitre 5 , 2012,

Chapitre II: mise au point
Les Amides et les Benzamides

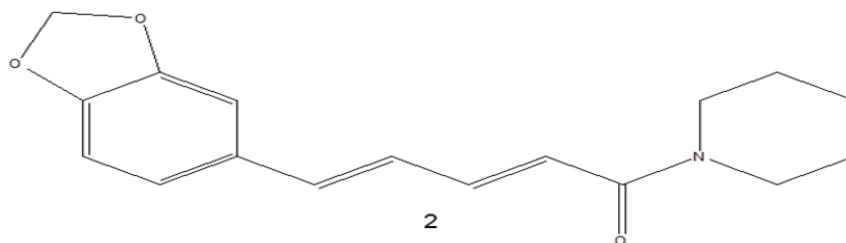
Introduction

Les amides sont des motifs structuraux importants présents dans de nombreux composés ayant des activités biologiques potentielles, qui sont extraits de sources naturelles. Par exemple, des molécules, comme des protéines qui jouent un rôle essentiel dans presque tous les processus biologiques tels que: la catalyse enzymatique (presque toutes les enzymes connues sont des protéines), transport/stockage (hémoglobine), protection immunitaire (anticorps) et support mécanique (collagène). Les trois atomes de la chaîne O=C-N dans la fonction amide est réactive, ce qui en fait devenue un élément clé pour les chimistes médicaux. Ci-dessous présentés certains amides naturels **1, 2, 3, 4**. [1]



FigureII.4: structure de Capsacine.

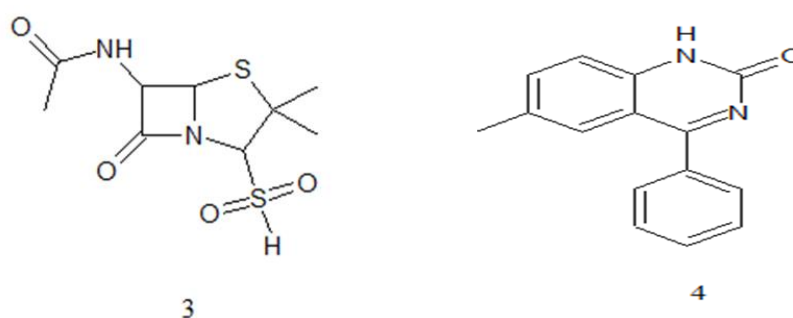
Rq: Trouvé dans les piments rouges et verts



FigureII.5: Pipérine.

Rq: composant de poivre blanc et noir

Certains médicaments importants contiennent une fonction amide comme exemple la pénicilline **3** produite par les moisissures *Penicillium notatum* et la benzodiazépine **4** utilisées comme un tranquillisant antibiotique [1].



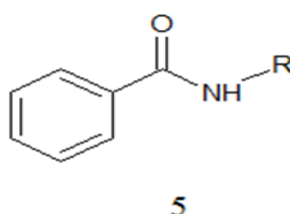
FigureII.6: Structures de 3) benzodiazépine, 4) pénicilline

II. 1. Définition :

benzamide est un amide d'acide carbonique de l'acide benzoïque. L'Amide renferme la formule générale RCO-NH_2 dans laquelle un atome de carbone est attaché à l'oxygène avec une double liaison et également attaché aux groupe amine et les groupes 'R'peuvent être en diverses structures linéaires et cycliques. L'amide primaire est formé par le remplacement du groupe hydroxyle carboxylique par le groupe amino NH_2 . Un exemple est l'acétamide (acide acétique + amide). L'amide est obtenu par réaction d'un chlorure d'acide, d'un anhydride d'acide ou d'un ester avec une amine. Les amides sont nommés en ajoutant «acideic (en anglais)» ou «acideoique» du nom de l'acide carboxylique parent et en le remplaçant par le suffixe «amide»[2].

II. 2. Structure générale

Le phényle du benzamide ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$) **5** forme un angle d'environ 15° avec le plan du groupe amide, cela montre que la molécule de benzamide n'est pas plane [2, 3]. La rotation du groupe amide par rapport au groupe aromatique peut résulter de l'interaction de répulsion entre les atomes d'hydrogène du groupe amide et ceux du cycle aromatique.



FigureII.4: Structure de Benzamide

R = groupes alkyle ou aryle

L'état d'hybridation de l'azote est sp^2 ce qui confirme que la paire d'électrons non-liants de l'atome d'azote occupe l'orbitale P. la longueur de la liaison C=O est de (1,26 Å) qui est supérieur à la longueur standard (1,20 Å). La longueur de la liaison C-N (1,38 Å) montre un écart par rapport à longueur standard (1,47 Å) [4, 5]. En d'autres termes, les valeurs de longueurs de liaisons calculées sont intermédiaires entre celles des doubles liaisons et des simples liaisons. Cela confirme que les électrons π de la liaison C=O sont combinés avec la paire d'électrons de l'atome d'azote [6].

II. 3. Propriétés des amides

II. 3.1. Structure électronique

L'un des aspects les plus intéressants des amides est que, contrairement aux autres composés contenant du groupement carbonyle, ils ne subissent pas généralement l'addition de nucléophiles au carbone du carbonyle parce que la paire d'électrons de l'azote peut être délocalisée, cela détruit la plus grande partie de la nature électrophile du carbonyle, ce qui explique finalement pourquoi il ne réagit pas avec les nucléophiles

Schéma II.1.

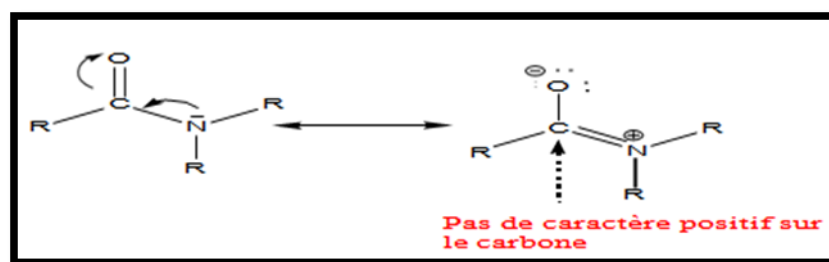


Figure II.5: la résonance d'un amide.

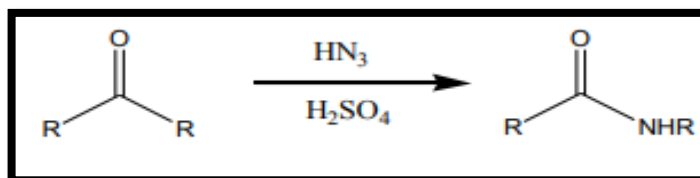
En plus des amides non électrophiles, l'atome d'azote n'est pas basique, la délocalisation de la paire d'électrons sur l'azote étant le facteur contribuant.

Les amides ayant un poids moléculaire bas sont solubles dans l'eau en raison de la formation de liaisons hydrogène. Les amides primaires ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés que les amides secondaires et tertiaires. [7]

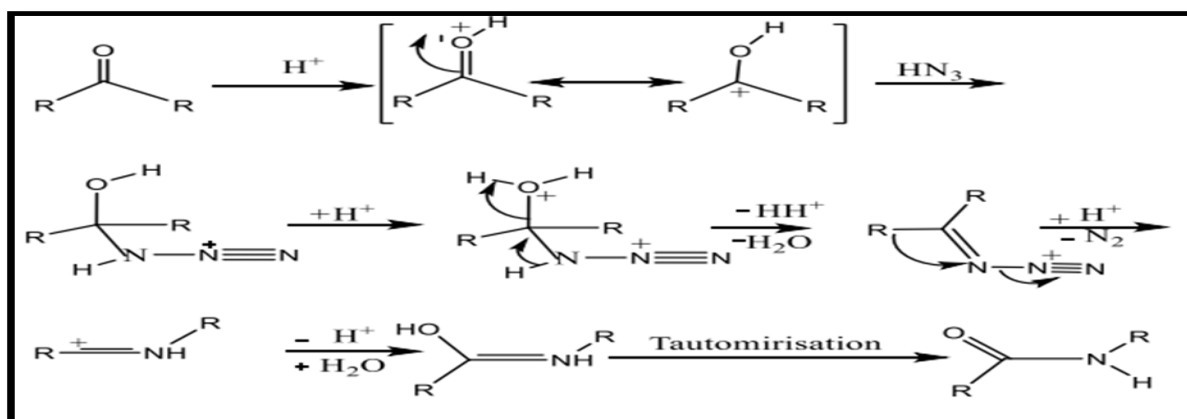
II. 4. Réactions d'Amide

II. 4. 1. Comment synthétiser un Amide?

La formation de liaison amide a été expliquée par une réaction classique bien connue comme les réactions de : Schmidt, Schotten- Baumann Schème 1 et 2

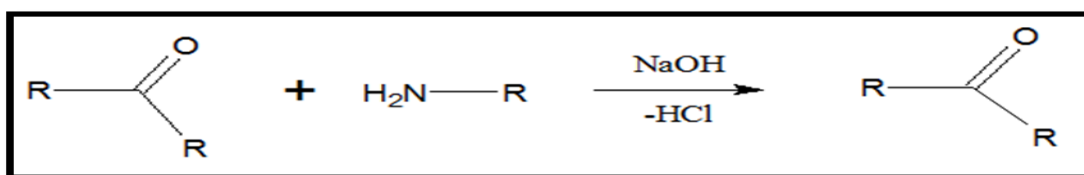


Schème 1: La réaction de Schmidt.



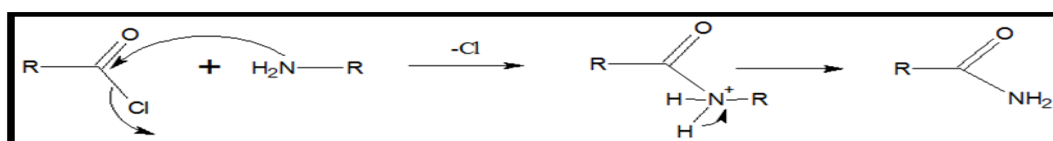
Schème 2: Mécanisme de La réaction de Schmidt.

II. 4. 2. La réaction de Schotten- Baumann



Schème 3: La réaction de Schotten- Baumann.

Mécanisme :



Schème 4: Méthodes générales de synthèse d'Amide.

L'une des méthodes fréquemment utilisées est l'aminolyse des chlorures d'acides en présence d'amines tertiaires non nucléophiles [8] tel que présentée dans le **schéma 5**

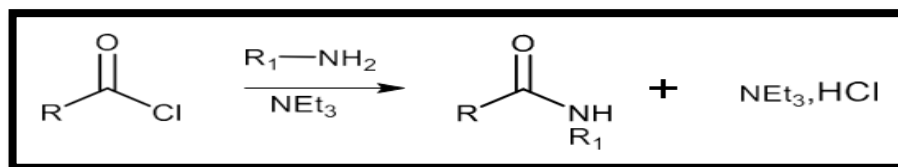


Schéma 5: Synthèse des amides.

Autre procédure plus courante pour fabriquer un amide consiste à prendre un acide carboxylique et le transformer en un chlorure d'acide en utilisant du chlorure de thionyle ($SOCl_2$). Le chlorure d'acide est un composé très réactif et juste l'exposer à une solution aqueuse d'ammoniac va déclencher la formation de notre amide. **Schéma II.6**

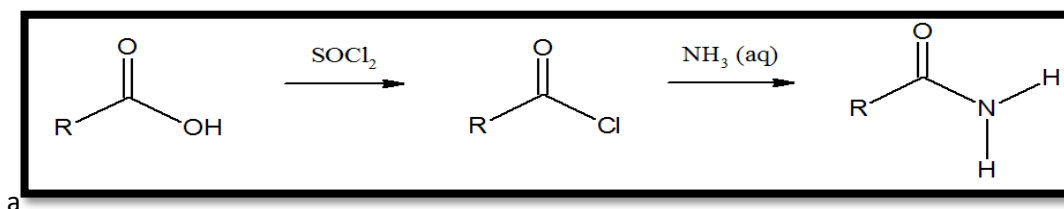


Schéma 6: Synthèse des amides en utilisant du chlorure de thionyle.

La préparation d'un amide secondaire ou tertiaire nécessite seulement de réagir diverses amines organiques à la place de l'ammoniac pour fournir ces produits de substitution. [7] **Schéma 7:**

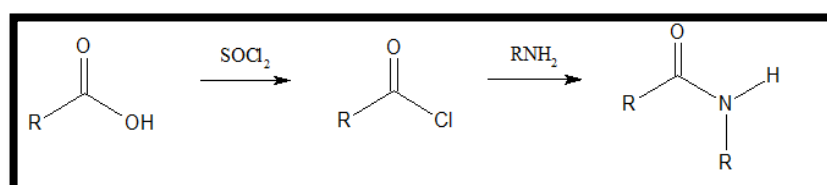


Schéma 7: Préparation d'amides secondaires.

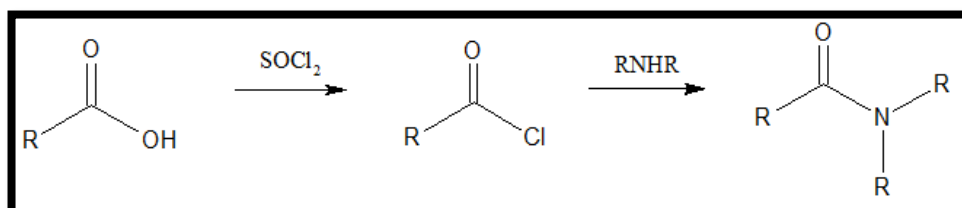
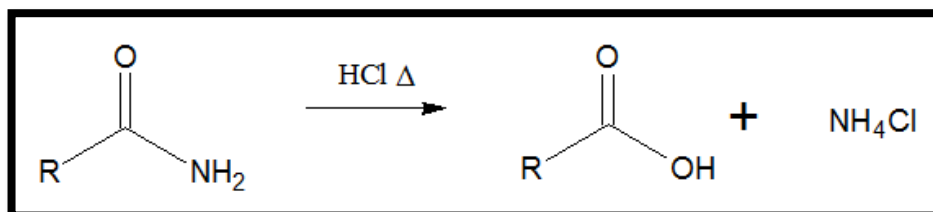


Schéma 8: Préparation d'amides tertiaires.

II. 4. 3. Hydrolyse des amides en milieu acide

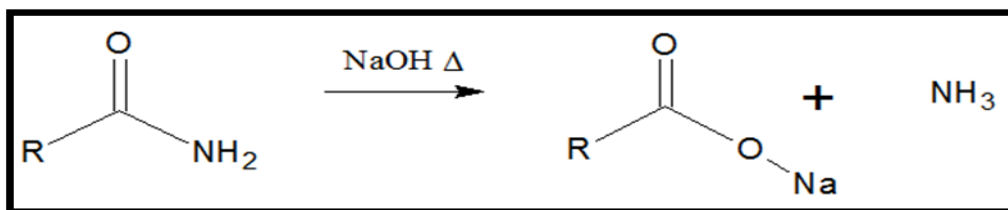
Les amides peuvent subir une hydrolyse en présence d'acide aqueux, mais la réaction est généralement très lente et nécessite des températures élevées. Les produits sont toujours un acide carboxylique et un sel d'ammonium. [7] Schème 9:



Schème 9: Hydrolyse des amides en milieu acide.

II. 4. 4. Hydrolyse des amides en milieu basique

Les amides peuvent également être hydrolysés dans des conditions basiques, comme avec de l'hydroxyde de sodium, pour donner des sels de carboxylate et de l'ammoniac. [7] Schème 10.



Schème 10: Hydrolyse des amides en milieu basique.

II. 4. 5. Réduction d'un Amide

Les amides peuvent être réduits en amines, mais un agent réducteur très puissant comme l'hydruure de lithium-aluminium est nécessaire. Dans cette réaction, la liaison carbone-oxygène est rompue et remplacée par deux liaisons carbone-hydrogène pour donner un produit aminé. [7] Schéma 11

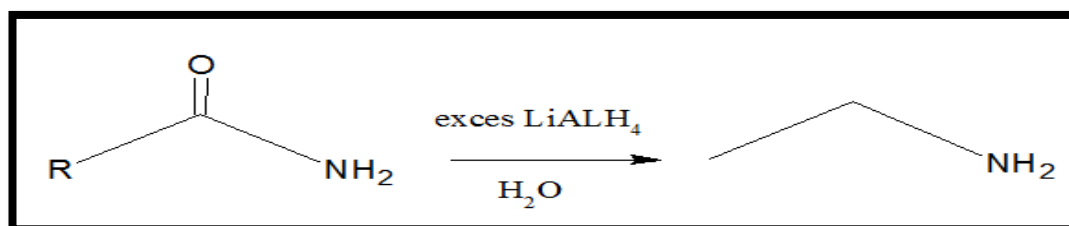


Schéma 11: Réduction d'amides.

II. 4. 6. Synthèse des nitriles à partir des amides

Si l'on prend un amide et qu'on le fait réagir avec du chlorure de thionyle (SOCl_2), le produit organique est un nitrile (triple liaison carbone-azote). Nous recevons également du dioxyde de soufre et du gaz HCl comme sous-produits et pour cette raison, cette réaction doit toujours être effectuée dans une hotte afin de limiter l'exposition à ces substances toxiques. [7] **Schéma 12**

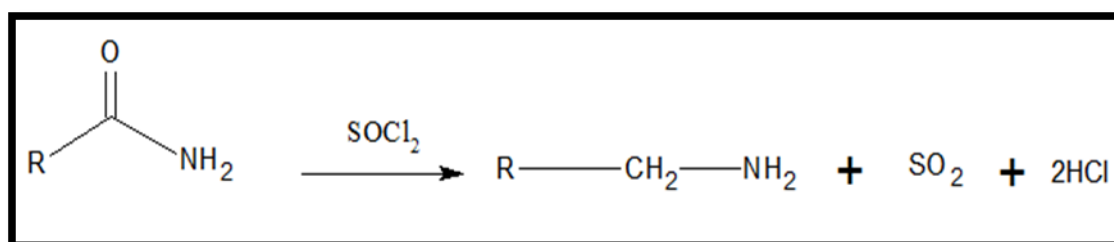


Schéma 12: Synthèse des nitriles à partir des amides.

II. 5. Synthèse du benzamide

Aleksandra filipovska *et al* ont pu synthétiser N-phénylbenzamide. [9] **Schéma 13**

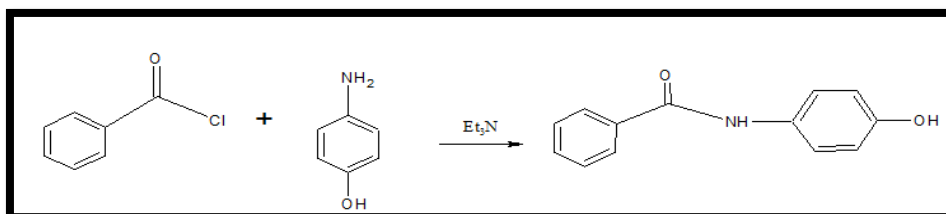


Schéma 13: Synthèse du benzamide.

Rajasekhar reddy naredla et ces collaborateurs ont réalisé une autre méthode qui implique la réaction de cyanoguanidine avec du benzène en milieu superacide $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. **Schéma 14**

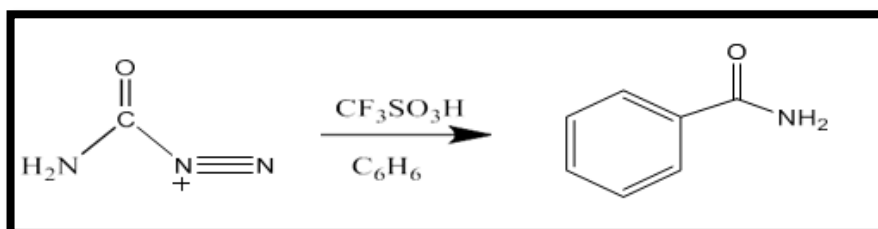


Schéma 14: réaction de cyanoguanidine avec du benzène.

II. 6. Introduction aux activités biologiques

II. 6. 1. Activité antimicrobienne

La production de composés antimicrobiens est très importante dans l'industrie pharmaceutique. Plusieurs types d'exotoxines protéiques et des bactériocines ont été décrits qui sont des fragments peptidiques biologiquement actifs ayant un mode d'action bactéricide, [10-15]. De ce point de vue, de nouveaux dérivés d'amides, qui jouent un rôle extrêmement important dans le domaine médical sont ciblés. Une des catégories importantes de médicaments est l'antibiotique, où les sulfamides sont utilisés pour le traitement des infections bactériennes [16], dans lesquelles la fraction amide peut appliquer leurs effets en faisant varier l'activité métabolique des micro-organismes pathogènes attaqués. Ces types de médicaments interfèrent sur l'absorption dans le système contre la croissance du microbe ou de le détruire comme exemples : la pénicilline, l'érythromycine, la tétracycline, la norfloxacine, etc....

II. 6. 2. Activité anti-oxydante

La science suggère que les antioxydants réduisent le risque de maladies chroniques, notamment le cancer et les maladies cardiaques. Les sources primaires d'antioxydants naturels sont les grains, les fruits et les légumes. Des aliments d'origine végétale comme la vitamine C, la vitamine E, les carotènes, les acides phénoliques, le phytate et les phytoestrogènes ont été utilisés comme antioxydants. Des radicaux libres hautement réactifs et des espèces oxygénées sont présents dans les systèmes biologiques. Ces radicaux libres peuvent oxyder les acides nucléiques, les protéines, les lipides ou l'ADN et peuvent déclencher une maladie dégénérative. Les composés antioxydants tels que les acides phénoliques, les polyphénols et les flavonoïdes éliminent les radicaux libres tels que le peroxyde, hydroperoxyde ou lipide peroxyde et ainsi inhibent les mécanismes oxydatifs qui conduisent à des maladies dégénératives. Parmi les types de méthodes disponibles dans la littérature, les dosages de malondialdéhyde (mda) ou de substances réactives à l'acide thiobarbiturique (tbars) [17] ont été largement utilisés, méthodes qui mesurent le piégeage des radicaux.

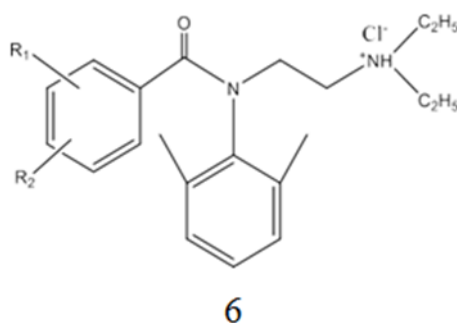
L'activité des antioxydants contre les radicaux libres est le radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH), le radical anion superoxyde (O_2), le radical hydroxyle (OH) ou le radical peroxyde (ROO).

II. 6. 3. Activité d'inhibition ACE(Angiotensin-Converting-Enzyme)

L'hypertension est illustrée comme un tueur silencieux qui provoque l'apparition de maladies cardiovasculaires. L'angiotensine II (ANG II) est un peptide important dans la régulation de la pression sanguine. Les effets connus des altérations des acides aminés et la disponibilité des tests sur les récepteurs [18] font de l'ANG II une cible particulièrement intéressante pour examiner de nouvelles approches de contrôle conformationnel. Avec ce fond l'activité d'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est criblée pour certaines des fractions synthétisées.

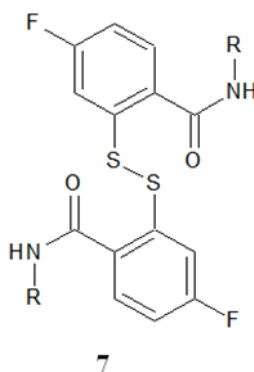
II. 7. Applications aux dérivés debenzamide

La littérature a montré que le groupe carboxamide est inclut dans plus de 25% des médicaments connus [19drf]. Les benzamides **6** possèdent une activité tranquillisante et une activité antimicrobienne optimale contre *staphylococcus aureus* [20].



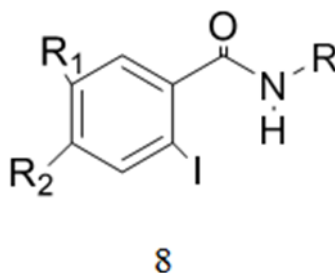
FigureII.6: La structure des benzamides.

Les dérivés fluoro de dithiobis-(benzamide) ont été synthétisés par M.L Carmellino. Ces dérivés ont montré une activité antifongique importante [21].



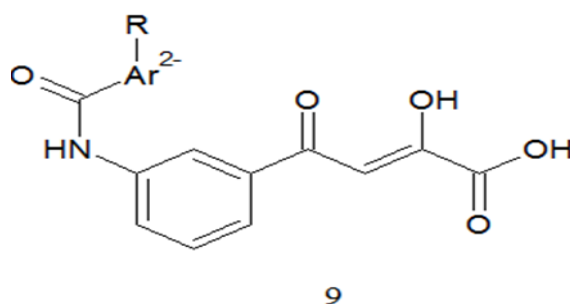
FigureII.7: Les dérivés fluoro de dithiobis-(benzamide).

D. Raffa a préparé des dérivés de 2-iodobenzamide **8** et a testé son activité antifongique contre les champignons *phytopathogènesp. citrophthora, b.cinerea, r.solani et alternaria* [22].



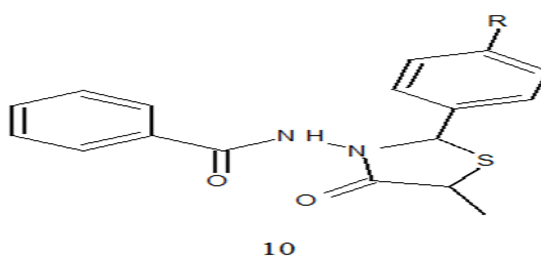
FigureII.87: Structure de 2-iodobenzamide.

Les benzamides contenant des dicétoacides **9** ont été préparés par H. Li et al et évalués par leur activité contre VIH. La relation structure-activité de ces composés a été étudiée en augmentant la chaîne carbonée entre le groupe benzène et le groupe amide [23].



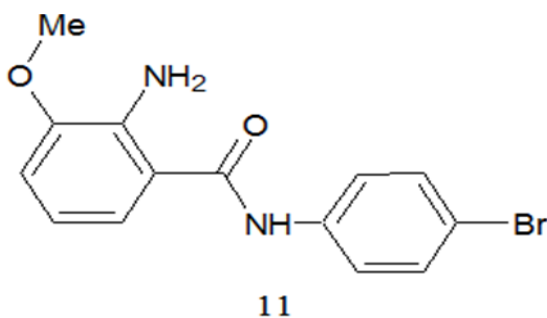
FigureII.98: Les benzamides contenant des dicétoacides.

G. Nagalakshmi et ses collaborateurs ont rapporté que le N- [phénylsubstitué) -5-méthyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl] benzamide **10** a présenté un effet anti-VIH significatif [24].



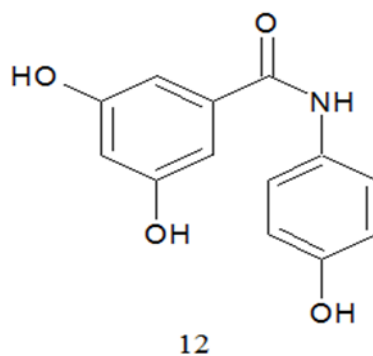
FigureII.10: La structure de N- [phénylsubstitué) -5- méthyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl] benzamide.

Une série de dérivés de N-phénylbenzamide a été synthétisée, le composé synthétisé **11** était un anti-entérovirus prometteur[25].

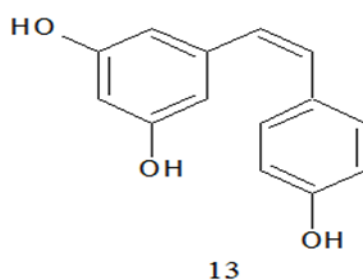


FigureII.11: La structure de N-phénylbenzamide.

Le 3,5-dihydroxy-N-(4-hydroxyphényl) benzamide **12** a montré diverses activités de piégeage des radicaux semblables à celles du transrésveratrol **13** [26].

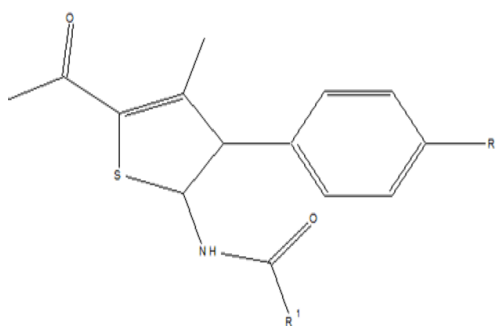


FigureII. 12: La structure de 3,5-dihydroxy-N-(4-hydroxyphényl) benzamide.



FigureII.13: Structure de transrésveratrol.

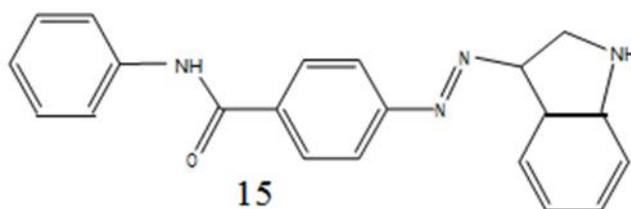
Le noyau aromatique portant le thiazol-2-ylidène benzamide **14** a renforcé l'activité anti-VIH. [27]



14

FigureII.14: Structure de thiazol-2-ylidène benzamide.

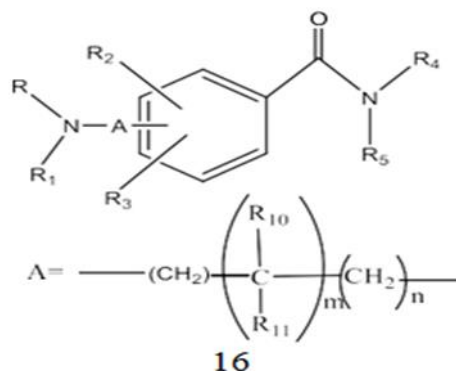
Un composé hétérocyclique **15** contenant des systèmes aromatiques a été synthétisés et évalué par son activité analgésique. [28]



15

FigureII.15: Structure d'un composé hétérocyclique.

Des dérivés de benzamide substitué N-hétérocycliques **16** ont prouvé une activité anti Hypertensive. [29].

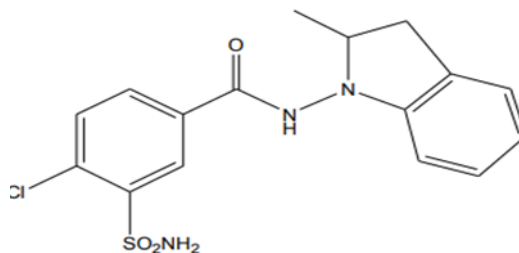


16

FigureII.169: Structure de benzamide substitué N-hétérocycliques.

3- (aminosulfonyl) -4-chloro-N- (2,3-dihydro-2-méthyl-1H-indol-1-yl) benzamide **17** nommé Indapamide, est un diurétique antihypertenseur non thiazide qui contient du sulfa- moylchlorobenzamide et un fragment de méthylindoline. Il a été largement utilisé

pour son effet antihypertenseur doux et continu lorsqu'il est administré par voie orale à faible dose.[30]

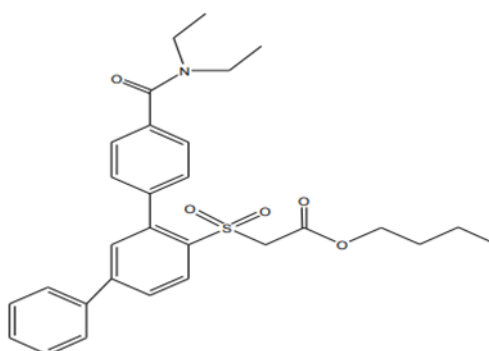


17

FigureII. 17: Structure de 3- (aminosulfonyl) -4-chloro-N- (2,3-dihydro-2-méthyl-1H-indol-1-yl) benzamide.

L'angiotensine II (ANG II) est le principal composant du système rénine-angiotensine (SRA), qui joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle, de l'homéostasie des liquides et des électrolytes. Cet octapéptide diminue ses effets par la stimulation de deux sous-types de récepteurs, le récepteur AT1 et le récepteur AT2. Le (SRA) est une cible établie dans le traitement de l'hypertension et il a été récemment postulé que certains des effets positifs du récepteur AT1 pourraient être attribués à une stimulation du récepteur AT2.

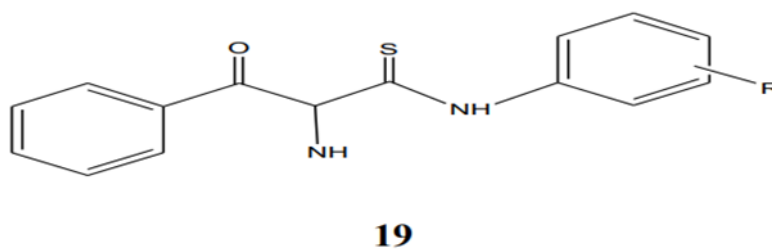
Un analogue de triphényl substitué de benzamide **18** présente une affinité élevée pour AT2 et agit comme récepteur agoniste AT2 [31] qui est le sous-type de récepteur de (SRA).



18

FigureII. 18: Structure de triphényl substitué de benzamide.

Le dérivé- N- (anilino-carbonothioyl) benzamide substitué **19** a également montré une inhibition significative de la peroxydation lipidique. [32]



FigureII. 19: Structure de N- (anilino-carbonothioyl) benzamide.

Le dérivé-N- (5- cyanopyrimidin-4-yl) benzamide **20** a montré une propriété antioxy- dante à la fois dans l'oxyde nitrique et DPPH. [33]

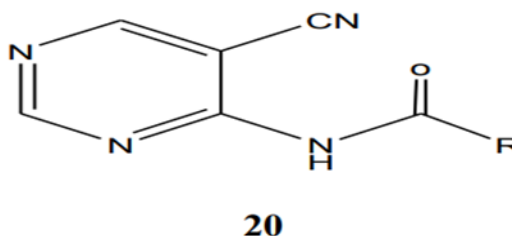


Figure II .19:structure de N cyanopyrimidin4yl benzamide

Conclusion

En conclusion, les benzamides peuvent être synthétisés par différentes méthodes et évalués comme différents types d'agents biologiquement actifs. Les benzamides substitués seront considérés comme des composés bioactifs et peuvent être traités comme un médi- cament. On peut conclure que cette classe de composés est certainement très promotrice dans les domaines de chimie médicinale. Notre objectif de recherche dans ce travail est d'essayer de synthétiser de nouveaux dérivés du benzamide à base d'acides L-aminés pour les utiliser après la confirmation de leurs structures comme molécules sondes dans la préparation des matériaux organométalliques.

Référence Bibliographique

- [1]. a) Bindu BM, Ravinder MA, David B, Naga MN, Ramalingum R, Swetha D, Inter. Jour. Pharm. Pharme Sci., 2009, 1, 156-16. b) James A B, Guy G P, Sarah H D, Lor raine H. Colin EM, Keith S W, Appli. Biochem. Biotech., 2000, 88, 313-19.
- [2]. BurgiHB,DunitzJD,StructureCorrelationWeinheim,1994.
- [3]. Durant F,RenardP,EvrardG,Michela,1985,41,9,136162.
- [4]. Huheey J E. Stroyéniévechestva Iréactionnayasposobnost, ed. Himiya, Moscou Russian, 1987.
- [5]. Potapov VP, Tatarintchik S, Chimie Organique, Ed. MIR: Moscou, Russian, 1988.
- [6]. Kuevi U A, Kouznitsov S L, Mémoire de master, URAP Moscou, French, 1992.
- [7]. <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/02/28/amides- properties-synthesis-and-nomenclature>. [8]. Bowman W R, Heaney H, Smith PHG, Arkivoc, 2003, x: 434-42.
- [9]. Filipovska A, Kelso G F, Brown S E, et al, 2005, 280, 25, 24113-26.
- [10]. Wallinder C, Botros M, Rosenström U, Guimond MO, et al.2008, 16, 14, 6841-49.
- [11]. Venkatesh P, Pandeya S N, Inter. Jour. of ChemTech. Resea. 2009, 1, 3,733-4.
- [12]. Lavanya P, Veena V K, Vasu K, et al. C J Chem. Pharm. Res., 2010, 2, 3, 25-32.
- [13]. Riley M A, Wertz J E, Annu. Rev. Microbiol., 2002, 56, 117-137.
- [14]. Strahl E D, Dobson W E, Lundie L L, Curr. Microbiol., 2002, 44, 450-459.
- [15]. Sugita H, Hirose Y, Matsuo N, Deguchi Y, Microbiol., 1998, 165, 269-280.
- [16]. Bertram G, Katzung, Basic and Clinical Pharmacology. Sixth edition, San Francisco, 1995.
- [17]. Miller H E, Rigelhof F, Marquart L, Prakash A, Kanter M, Pharmacology, 2000, 45, 2, 59-63.
- [18]. Boris S , Christian K, Dennis K E, et al, Bio. Med. Chem. 2003, 11, 6, 985–990.
- [19]. Riley M A, Wertz J E, Annu. Rev. Microbiol., 2002, 56, 117-137.
- [20]. Sugita H, Hirose Y, Matsuo N, Deguchi Y, Microbiol., 1998, 165, 269-280.
- [21]. Bertram G, Katzung, Basic and Clinical Pharmacology. Sixth edition, San Francisco, 1995.

- [22]. Miller H E, Rigelhof F, Marquart L, Prakash A, Kanter M, Pharmacology, 2000, 45, 2, 59-63.
- [23]. Boris S , Christian K, Dennis K E,et al, Bio.Med. Chem., 2003, 11, 6, 985–990.
- [24]. Ghose A K, Viswanadhan V N, Wendoloski J J, J. Comb. 1999, 1, 1, 55-68.
- [25]. Nutai D C, Chifiriuc M C, Draghic C, Limbani C, Missir A V, Morusciagi L, 2013, 61, 5, 966-74.
- [26]. Carmellino M L, Pagani G, Pernolato M, Terreni M, Pastoni F, Eur.J.Med.Chem., 1994, 29, 751
- [27]. Raffa D, Daidone G, Plescia F, Schillaci D, Maggio B, Torta L, IL Farmaco,2002, 57, 3, 183-7.
- [28]. Ji X Y, Wang H Q, Hao L H, He W Y, et al, 2013, 18, 3, 3630-40.
- [29] Ho Sik R, Heung Soo B, Jae Won Y, Sung Joong Ki ,et al.2007, 28, 5, 837-39.
- [30]. Ashraf M S, Pathak D P, Inter. J. of Pharma.-frontier, 2012, 2, 1.
- [31]. Artia, Masafumi, Welfide Corp., EP1195372A1, 2002.
- [32]. Yan F, Hu Y, Di1 B, He PL, Sun G, J Pharm Pharmaceut Sci., 2012, 15, 2, 208-20.
- [33]. Fang y, Ying H, Bin D, Ping L, Guibin S, J. Pharm. Pharmace. Sci., 2012, 15,208 10.

Chapitre III:

Mise au point sur les acides Aminés

Introduction

Chez l'homme, ainsi que chez de nombreuses espèces, il existe vingt acides aminés différents qui composent les protéines[1]. Malgré que l'on connaisse plus de 500 acides aminés naturels, les protéines de toute l'espèce, des bactéries aux êtres humains sont essentiellement constituées de 20 acides aminés différents [2]. Le type (α , β , δ ,...) d'acide aminé est relié à la position de l'amine sur la chaîne carbonée. Les acides aminés qui composent les protéines sont les acides α -aminés [3]. Pour les acides aminés naturels, la configuration stéréochimique de ce centre chiral est en général L (dans la nomenclature de Fischer) et les formes D des acides aminés sont extrêmement rares [3]. Ils peuvent être synthétisés par tous les organismes vivants, les plantes et les animaux, cependant, sont déficients dans leur capacité à synthétiser tous les acides aminés dont ils ont besoin pour leurs protéines .[4]

Ce chapitre se propose sur les principales caractéristiques communes à tous les acides α

-aminés, ainsi que les propriétés particulières des principaux acides aminés retrouvés dans les molécules du vivant.

III. 1. Historique

Les premiers acides aminés standards ont été découverts au début du XIX^e siècle. Les chimistes français Louis-Nicolas Vauquelin et Robiquet isolèrent l'asparagine en 1806 à partir d'asperges [5], ou *Asparagus Sativus*, d'où son nom. La L-cystéine fut découverte en 1810 [6], bien que la D-cystéine, qui est son isomère, ne fût découverte qu'en 1884. La glycine et la leucine furent découvertes en 1820 [7]. Et le dernier acide aminé standard à avoir été découvert est la thréonine en 1935 par William Cumming Rose [8], qui identifia également les acides aminés essentiels pour l'homme pour assurer un développement optimal. [9]

III. 2. Définition

Les acides aminés sont des acides carboxyliques porteurs d'un group amino. Ceux que l'on rencontre le plus couramment dans la nature sont les **2-aminoacides** ; encore appelés **α - aminoacides** qui répondent à la formule générale $RCH(NH_2)COOH$; ainsi donc ; la fonction amino est attachée au C2 c'est à dire au carbone **α** . le groupe R peut être un alkyle ou un aryle. Le quel peut présenter une fonction hydroxyle, amino-mercapto, sulfure, voire carboxylique ou encore guanidino ou imidazolyle. A cause de la présence simultanée de la fonction amino et de la fonction carboxylique, les acides aminés se comportent à la fois comme des acides et comme des bases. [10]

III. 3. Structure générale

L'acide aminé est une substance organique contenant un carbone tétraédrique central (α) sur lequel sont fixés une fonction amine, une fonction acide carboxylique, un hydro- gène et un groupement variable appelé chaîne latérale (R) [11]. Le carbone α est asymétrique sauf pour la glycine où il possède deux substituant hydrogène. La distinction entre les différents acides aminés se fait par la chaîne latérale plus ou moins complexe qui leur confère des propriétés physico-chimiques différentes. [12]

La chaîne latérale (R) peut être simple (Alanine), ramifiée (Leucine, isoleucine, valine), hydroxylée (Sérine, Thréonine) soufrée (Cystéine, Méthionine), dicarboxylique (asparagine, aspartate, glutamate), avec un groupement amine supplémentaire (glutamine, lysine, arginine), aromatique (phénylalanine, tyrosine, tryptophane) ou avec un groupe- ment imine (histidine et proline). La glycine est l'acide aminé le plus simple avec un atome d'hydrogène pour substituant latéral. [12]



Figure III.10: Structure générale d'un acide α -aminé.

III. 4. Acides aminés essentiels et non-essentiels

On distingue trois groupes d'acides aminés:

III. 4. 1. Les acides aminés essentiels

Ils sont indispensables et ne peuvent être synthétisés de novo par l'organisme par manque de précurseur ou d'enzyme de synthèse. L'alimentation est la seule source d'apport. Ils sont au nombre de huit : l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine.

III. 4. 2. Les acides aminés non-essentiels:

Sont des acides aminés synthétisés dans l'organisme et dont l'apport ne dépend pas uniquement de l'alimentation. Il s'agit de : l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'aspartate, la cystéine, la glutamine, le glutamate, la glycine, l'histidine, la proline, la sérine, et la tyrosine.

III. 4. 3. Les acides semi-essentiels

Deux acides aminés, l'histidine et l'arginine, sont dits semi essentiels car seuls les nourrissons ont besoin d'un apport exogène (on les trouve dans le lait maternel). [13]

III. 5. Propriétés physicochimiques

III. 5. 1. Propriétés physiques Stéréochimie

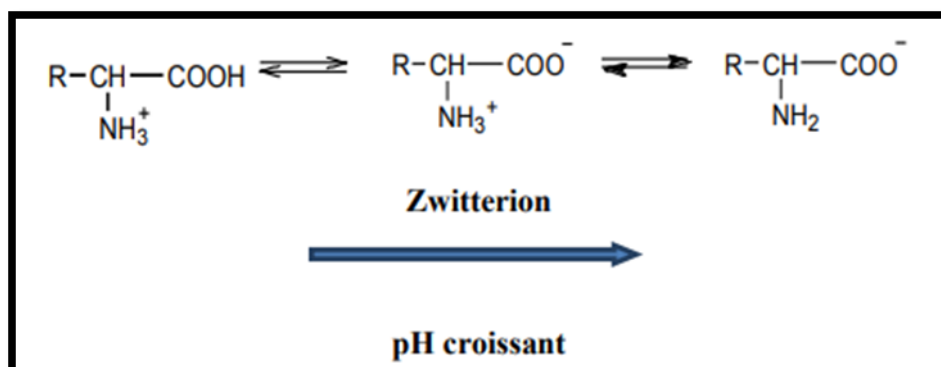
A l'exception de glycolles, les acides aminés contiennent tous un carbone asymétrique; C'est le carbone α lié au quatre substituant différents, c'est un carbone chiral qui confère à la molécule une activité optique se manifestant par la déviation du plan de la lumière polarisée, selon le cas, l'acide aminé est soit lévogyre ou dextrogyre.

La valeur de l'angle de rotation spécifique ainsi que le sens dépendent de nature de la chaîne latérale. La température, la longueur d'onde de la lumière polarisée et le pH de la solution (l'état d'ionisation des acides aminés) affectent le pouvoir rotatoire. C'est pourquoi certains acides aminés sont dextrogyres à pH donné alors que d'autres est lévogyres bien qu'ils possèdent tous la même configuration planaire. [14]

III. 5. 1.1. Acido-basique

Comme les acides aminés comportent à la fois une fonction acide (-COOH) et une fonction basique (-NH₂), en solution, ils ne se trouvent pas sous forme neutre, mais sous forme ionique dipolaire appelé **zwitterion**.

Selon le pH de la solution à laquelle il se trouve, l'acide amine peut être sous forme cationique, de zwitterion globalement neutre, ou anionique.



FigureIII.11: La règle de Zwitterion.

Le pH correspondant à la forme zwitterion est appelée point isoélectrique pHi de l'acide amine dans les cas des acides aminés à chaîne latérale R neutre, cette valeur est la moyenne des pKa des fonctions acide carboxylique et amine, pour les acides aminés à chaîne latérale acide le point isoélectrique est la moyenne des deux valeurs les plus faibles de pKa pour ceux à chaîne R basique, ils s'agit de la moyenne des deux valeurs les plus élevées. [15]

III. 5. 1. 2. Solubilité

La solubilité des acides aminés étudiés était maximale dans l'eau et était inversement proportionnelle à la longueur de la partie non polaire de la molécule. Leur solubilité dans la série des solvants alcooliques purs était du même ordre de grandeur mais nettement inférieure à celle dans l'eau. La variation du pH au-dessus et au-dessous du point isoélectrique s'est révélée augmenter la solubilité en fonction de l'addition d'acide ou de base.

Dans les systèmes de solvants hydroalcooliques étudiés, la solubilité de la glycine, de la L-alanine, de la L-valine et de la L-phénylalanine est dominée par la partie de l'acide α amino-carboxylique de la molécule. Avec Chaque un acide aminé étudié a démontré une capacité à différencier les solvants hydroalcooliques utilisés dans tout

Chapitre III: mise au point sur les acides aminés

l'intervalle de concentration, mais un profil de solubilité similaire a été produit pour toutes les molécules. L'ordre quantitatif de la solubilité de chaque acide aminé a varié avec la modification du système de solvant. L'ordre de solubilité semble être une fonction d'interactions spécifiques soluté-solvant avec des parties non polaires des molécules d'acides aminés. [16]

III. 5. 2. Propriétés chimiques

Dans la mesure où les acides aminés sont des composés organiques qui possèdent à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction amine, ils peuvent subir la plupart des réactions associées à ces groupes fonctionnels, comme **l'addition nucléophile**,

la formation de liaisons **amide** et la formation **d'imines** pour le groupe amine, **l'estérification**, la formation d'une **liaison amide** et la **décarboxylation** pour le groupe carboxyle. La combinaison de ces groupes fonctionnels permet aux acides aminés d'être des ligands poly dent-têtes efficaces pour des **chélates métal-acide aminé** [17]. Par ailleurs, les différentes chaînes latérales des acides aminés peuvent elles aussi donner lieu à des réactions chimiques [18]. La nature de ces réactions dépend de la nature de groupes fonctionnels portés par ces chaînes latérales et varient donc significativement d'un acide aminé à l'autre.

Ils donnent en outre des réactions de cyclisation intermoléculaire. [19]

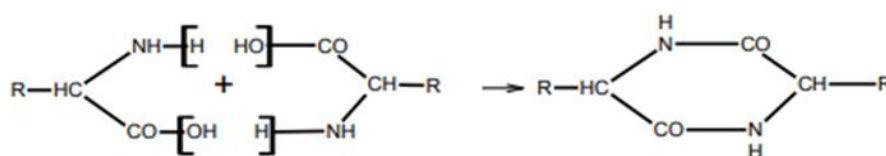
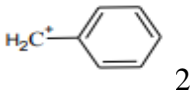
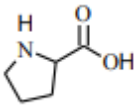
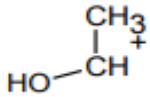
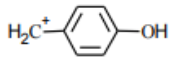
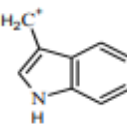
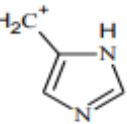


Figure III.12: Structure de Dicétopipirazine.

Tableau 0-1: Les S-2-aminoacides naturels les plus courants.

R	Nom	Code à 3 letters	Code à une letter	Pka du COOH	Pka du $^+\text{NH}_3\text{en}\alpha$	Pka de la fonction acide de R	Pi
H	Glycine	Gly	G	2.3	9.6	–	6.0
Avec un group alkyl							
CH ₃	Alanine	Ala	A	2.3	9.7	–	6.0
CH(CH ₃) ₂	Valine	Val	V	2.3	9.6	–	6.0
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Leucine	Leu	L	2.4	9.6	–	6.0
CH ₃ CHCH ₂ CH ₃ (S)	Isoleusine	Ile	I	2.4	9.6	–	6.0
	Phénylalanine	Phe	F	1.8	9.1	–	5.5
	Proline	Pro	P	2.0	10.6	–	6.3
Avec fonction hydroxyle							
CH ₂ OH	Sérine	Ser	S	2.2	9.2	–	5.7
	Thrénine	Thr	T	2.1	9.1	–	5.6
	Thyrosine	Tyr	Y	2.2	9.1	10.1	5.7

Chapitre III: mise au point sur les acides aminés

R	Nom	Code à 3 lettres	Code à une lettre	Pka du COOH	Pka du $^+NH_3$ en α	Pka de la fonction acide de R	Pi
Avec fonction amino							
$H_2C^+-C(=O)NH_2$	Asparagine	Asn	N	2.0	8.8	–	5.4
$H_2CH_2-C(=O)NH_2$	Glutamine	Gln	Q	2.2	9.1	–	5.7
$(CH_2)_4NH_2$	Lysine	Lys	K	2.2	9.0	10.5 ^c	9.7
$(H_2C)_3NHC(=O)NH_2$	Arginine	Arg	R	2.2	9.0	12.5 ^c	10.8
	Tryptophane	trp	w	2.8	9.4	–	5.9
	Histidine	his	H	1.8	9.2	6.1	7.6
Avec fonction mercapto ou sulfure							
CH_2SH	Cysteine	cys	C	2.0	10.3	8.2	5.1
$CH_2CH_2SCH_3$	Methionine	met	M	2.3	9.2	–	5.7
Avec fonction carboxylique							
CH_2COOH	Acide Aspartique	ASP	D	1.9	9.6	3.7	2.8
CH_2CH_2COOH	Acide glutamique	GLU	E	2.2	9.7	3.4	3.2

III. 6. Classifications des acides aminés

Il existe plusieurs modes de classification des acides aminés. Une classification chimique, une classification biologique et une classification qui tient compte de la polarité de la chaîne latérale. Cette dernière étant la plus utilisée et est précisée ci-dessous [21.22] :

- ✓ Acides aminés non polaires ou hydrophobes. Acides aminés électriquement neutres et polaires.
- ✓ Acides aminés acides chargés négativement à pH=7. Acides aminés basiques chargé positivement à pH=7.

III. 6. 1. Acides aminés non polaires ou hydrophobes

La chaîne latérale de ces acides est un groupement non polaire. On distingue ceux dont la chaîne latérale est un alkyl (l'alanine, la valine, la leucine et l'isoleucine), ceux renfermant un hétéroatome (la méthionine, qui renferme un atome de soufre) et ceux dont la chaîne contient un cycle (proline, phénylalanine et tryptophane). La proline contient une structure cyclique peu commune car l'amine est secondaire et fait partie du cycle. La phénylalanine et le tryptophane contiennent des cycles aromatiques. Le tryptophane reste un cas limite dans ce groupe car il peut former des liaisons avec l'eau par l'intermédiaire de N-H du noyau.

L'alanine est considérée comme étant la substance mère de tous les acides aminés par substitution d'un hydrogène du groupe méthyle.

III. 6. 2. Acides aminés polaires non chargés

La chaîne latérale de ce groupe peut former des liaisons hydrogène avec l'eau, à l'exception du glycolle. Ces acides aminés sont plus solubles dans l'eau que les acides aminés non polaires à l'exception de la tyrosine dont la solubilité est de 0,45 g/l à 25°C. Parmi eux on cite : la glycine ou glycolle (le plus simple acide aminé ne possédant pas de carbone asymétrique), la proline (grande solubilité dans l'eau), la serine, la glutamine, l'asparagine et la tyrosine (dont le groupe hydroxyde devient polaire à pH élevé).

III. 6. 3. Acides aminés acides

Ils ont une chaîne latérale contenant un groupe carboxylique (-COOH). C'est le cas de l'acide aspartique et l'acide glutamique.

Chapitre III: mise au point sur les acides aminés

Ces groupes carboxyliques sont plus faibles que ceux des groupes carboxyliques liés au carbone α , mais suffisamment acides pour exister sous la forme carboxylate ($-\text{COO}^-$) à pH neutre.

III. 6. 4. Acides aminés basiques

Ce groupe comprend trois composés : il s'agit de l'histidine, l'arginine et la lysine, à pH neutre, ils ont une charge positive nette. Un azote du groupe imidazole de l'histidine est protoné (groupe imidazolium) ainsi que celui du groupe guanido de l'arginine (groupe guanidinium) et l'amine de la chaîne latérale de la lysine. La chaîne latérale de ces deux derniers est complètement protonée à pH=7, alors que, à ce même pH, l'histidine (pKa de la chaîne latérale est de 6,0) n'est protonée qu'à 10% [23]. Avec un pKa voisin de la neutralité, la chaîne latérale de l'histidine joue un rôle de donneur ou d'accepteur de proton.

Les trois acides aminés de ce groupe sont, parfois désignés sous le terme de bases hexoniques car ils comportent six atomes de carbones.

III. 7. Classification chimique

La classification chimique des acides aminés prend en compte les différents groupes fonctionnels de la chaîne latérale. Elle regroupe 7 divisions:

Acide aminé à chaîne hydrocarbonée. Elle comprend la glycine, l'alanine, l'isoleucine, la leucine et l'avaline.

- Acide aminé à chaîne hydroxylée. Les acides aminés de ce groupe sont hydrophiles. Il s'agit de la sérine et de la thréonine.
- Acide aminé à chaîne carboxylique. Ce groupe comprend l'acide aspartique et l'acide glutamique.
- Acide aminé à chaîne soufrée. Les chaînes latérales de ces acides sont hydrophobes. Il s'agit de la méthionine et de la cystéine, dont le groupe sulfhydryle est très réactif et forme des liaisons désulfurés.
- Acide aminé à chaîne amidée. Il s'agit de l'asparagine et de la glutamine.
- Acide aminé à chaîne aromatique. Ce groupe comprend 3 acides aminés qui sont très hydrophobes. Il s'agit de la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane.
- Acide aminé à chaîne hétérocycle. Il s'agit de la proline qui comprend, en plus, une

Chapitre III: mise au point sur les acides aminés

amine secondaire.

- Acide aminé à chaîne basique (aminée). Il s'agit de la lysine, de l'arginine et de l'histidine.
- Acide aminé à chaîne aromatique. Ce groupe comprend 3 acides aminés qui sont très hydrophobes. Il s'agit de la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane.
- Acide aminé à chaîne hétérocycle. Il s'agit de la proline qui comprend, en plus, une amine secondaire.
- Acide aminé à chaîne basique (aminée). Il s'agit de la lysine, de l'arginine et de l'histidine.

Conclusion

En conclusion, les acides aminés sont des acides organiques contenant un groupement amine, les plus connus sont les acides α -aminé de la série -L, seulement les vingtaines L acides α -aminé sont utilisé pour produire les protéines. On peut classer les acides aminés essentiels ou non essentiels par leur structure c'est à dire la nature chimique et la polarité de la chaîne latérale.

Référence Bibliographique

- [1]. Tahar M Synthèse et caractérisation de résines fonctionnalisées et étude de leur affinité vis-à-vis de l'albumine humaine, Sétif: Université Ferhat Abbas 1, 2015,144p.
- [2]. Peter K, Vollhardt C, Neil Schorre E, Traité de chimie organique, paris: 4^e édition.2004. p 1297. [3]. Isabelle S L, Navizet, Paris: l'université paris 6 pierre et marie curie, 2004, p 207.
- [4]. Graham Solomons TW, Craig B F, Snyder S A, Organic, Wiley. 12th édition.2016, p 1293.
- [5]. Vauquelin L N, Robiquet P J, vol. 57, n° 2, 1806, p 1.
- [6]. William H, Wollaston, vol. 100, 1810, p 223-230.
- [7]. Henry M, Braconnot vol 85. n° 2, 1820, p 13.
- [8]. Robert D S, Robert L H , Martha V, vol. 277, n° 37, 2002.
- [9]. Petter K, Vollhardt C, Neil E Schorre, Traité de chimie organique, Paris: 4^e édition, 2004, p1297.
- [10]. Tahar M, Synthèse et caractérisation de résines fonctionnalisées et étude de leur affinité vis-à-vis de l'albumine humaine, Sétif: Université Ferhat Abbas 1, 2015,144p.
- [11]. Borg J, Reeber A, Les cours du PCEM, Ellipses, 2004, p3-47.
- [12]. Ricquier D, Métabolisme des acides aminés et cycle de l'urée, Chimie biochimie et biochimie moléculaire, 1^{ère} année santé, 2^{ème} édition, Omnisciences, 2010, p 407-428.
- [13]. Garrett H R, Grisham C M, biochimie 2^{ème} édition, 2000, p 96.
- [14]. Nadeg L, Jaquesuziel, Chimie organique en 25 fichiers, Dunod: paris, 2008, p 160. [15]. Needham T E, Jr, Paruta A N, Gerraughty R J, vol.60, n°2, 1971, p 258-260
- [16]. Sanjit K, et al, vol. 63, n° 19, 2010, p 3335-3347.
- [17]. Alex G , Janet Thornton M , vol.30, n° 11, 2005, p 622-629.
- [18]. Ouahes C, chimie organique, office des publications universitaires, Alger, 1988, p403.
- [19]. Peter K, Vollhardt C, Neil Schorre E, Traité de chimie organique, paris: 4^e édition, 2004, p1297.
- [20]. Garrett H R, Grisham C M, Biochimie. 2^{ème} édition, 2000, p 82.

Chapitre III: mise au point sur les acides aminés

[21]. Karlson P, Biochimie. 2^{ème} édition. 1971. p 37- 41.

[22]. Garrett H R, Grisham C M, Biochimie. 2^{ème} édition, 2000, p86.

Chapitre IV:
Synthèses, Résultats et discussions

Introduction

Les benzamides sont des constituants utiles dans la synthèse organique et sont des sous-structures de divers agents pharmaceutiques [1]. Selon la littérature, la synthèse des dérivés du benzamide peut être effectuée par plusieurs méthodes. Les benzamides ont été synthétisés par hydrolyse de nitriles aromatiques, inter-conversions de dérivés d'acides carboxyliques, réarrangement des oximes, amino-carbonylation et autres voies [2]. Des amides aromatiques ont également été préparés par les réactions de type Friedel-Crafts des isocyanates, en particulier amides [3]. Les benzamides primaires ont été synthétisés en utilisant du triméthylsilylisocyanate et du chlorosulfonylisocyanate, deux réactifs qui ne sont pas facilement accessibles et qui présentent probablement des niveaux élevés de toxicité [4]. En psychiatrie, certains benzamides substitués sont thérapeutiquement utilisés comme neuroleptiques et / ou antipsychotiques comme L'azapride est le dérivé d'azide de l'antagoniste de la dopamine clébopride synthétisé afin de marquer les récepteurs de la dopamine [5,6]. Pour cet intérêt, on s'est intéressé de synthétiser quelques dérivés de benzamide.

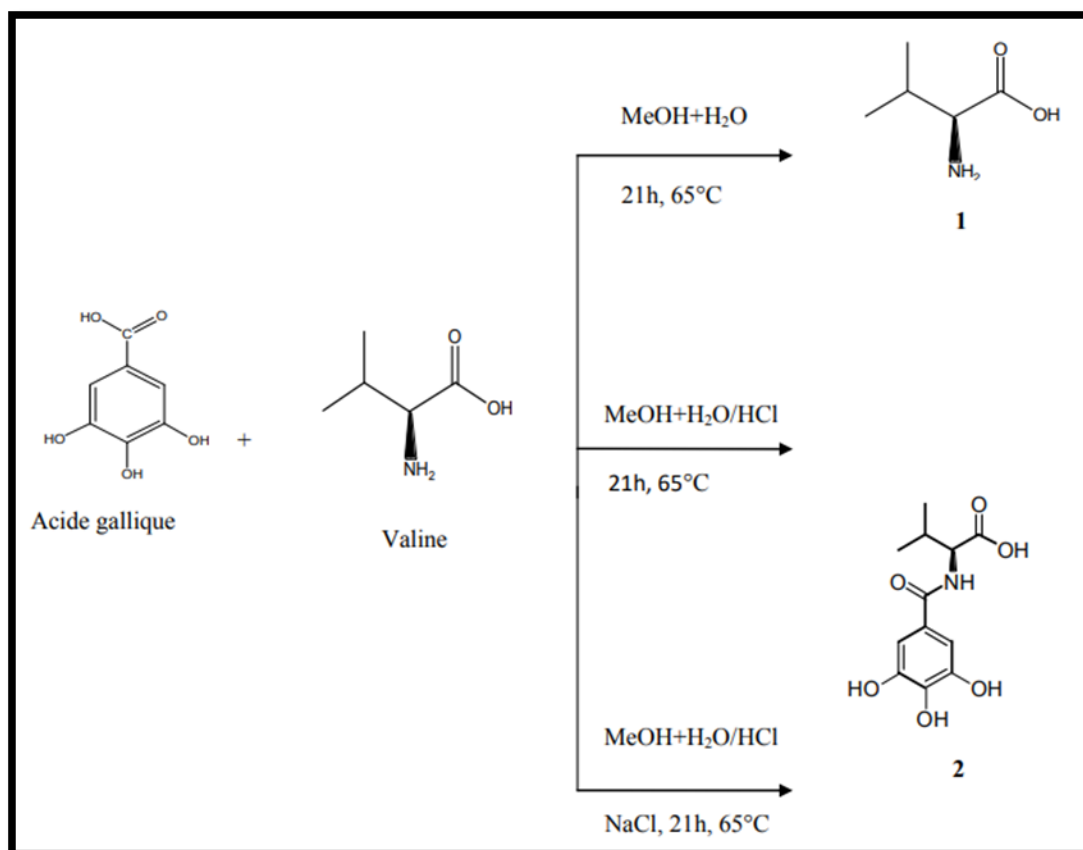
IV. 1. Généralités sur la synthèse

Dans le but d'entamer la synthèse des dérivés du benzamide à partir de L-acide aminé nous avons utilisé la condensation de ce dernier avec l'acide gallique dans différentes conditions. Nous avons étudié des réactions de condensation de L-valine et/ou L-leucine et/ou Ltyrosine avec l'acide gallique et aussi L-valine avec l'acide benzoïque, et à chaque fois nous changeons l'un des paramètres de la réaction, nous ajoutons HCl et NaCl comme des catalyseurs.

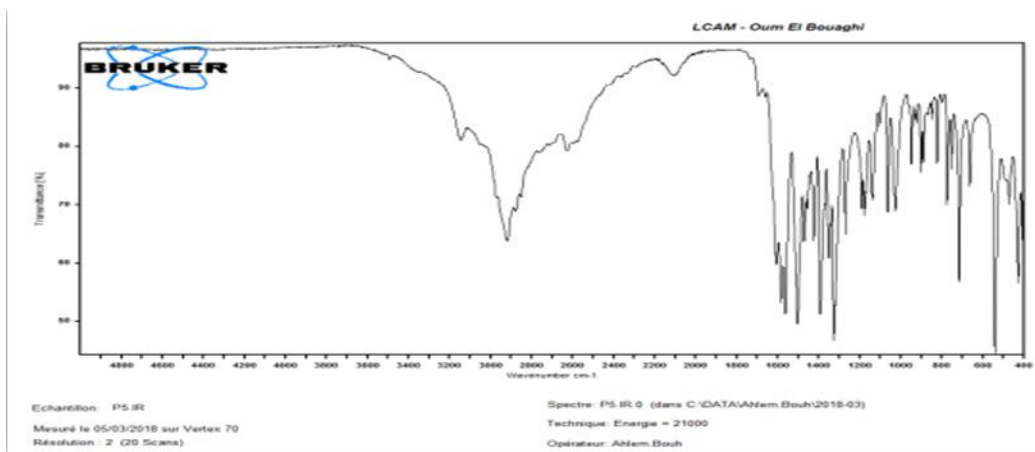
IV. 2. Synthèse des dérivés du benzamide

Dans un premier temps nous avons réalisé trois réactions de L-valine avec l'acide gallique maintenues 21 heures à reflux. On a utilisé le méthanol comme solvant. La réaction que nous avons effectuée sans catalyseurs dans le premier essai a donné le composé 1.

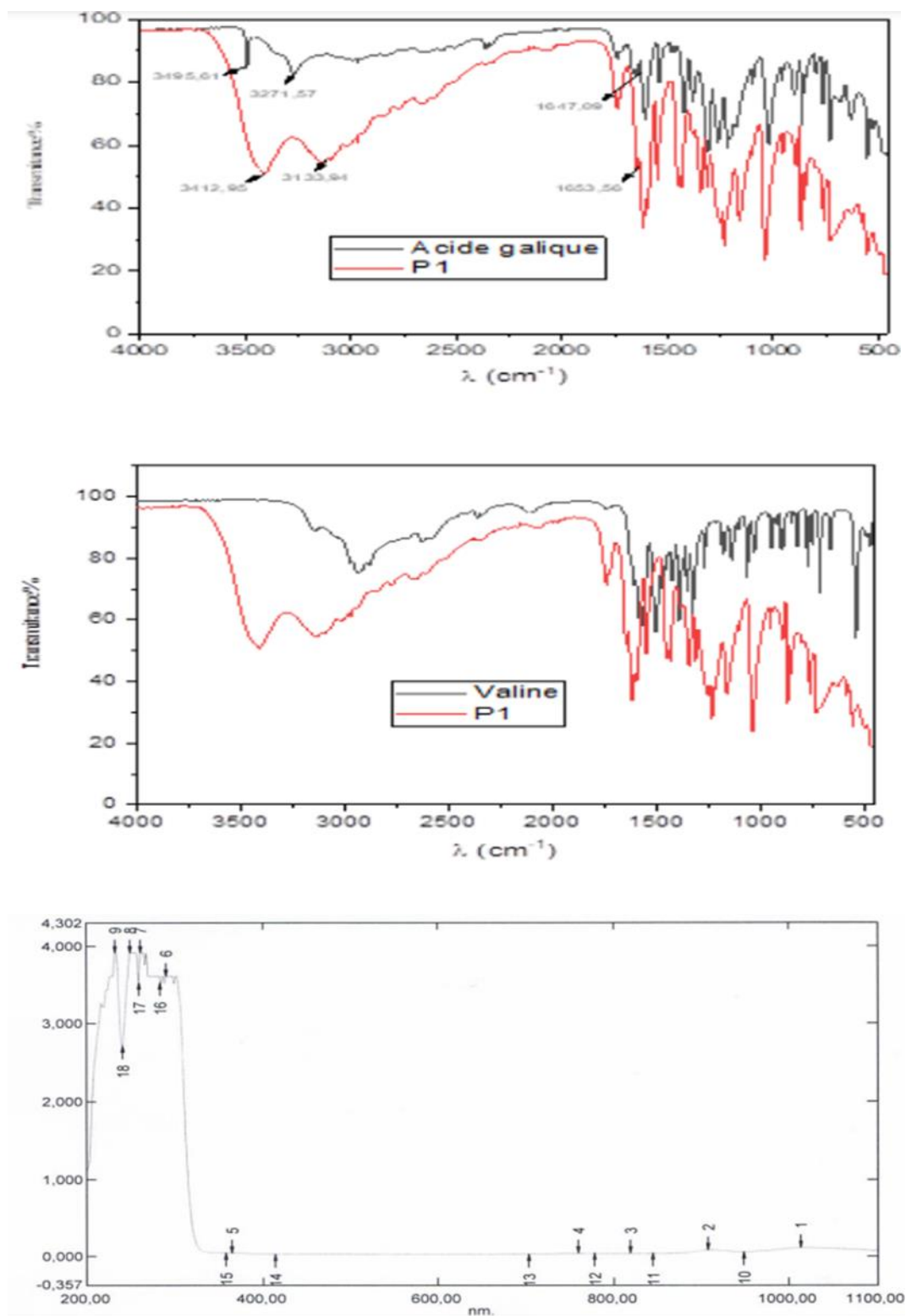
En revanche, nous avons ajouté quelques gouttes de HCl dans la deuxième réaction, et (HCl+ NaCl) dans le troisième essai pour augmenter la polarité du milieu et avoir la meilleure solvatisation. Ces deux derniers essais ont donné le composé 2, Schème 13



Schème14: Synthèses des dérivés des benzamides.

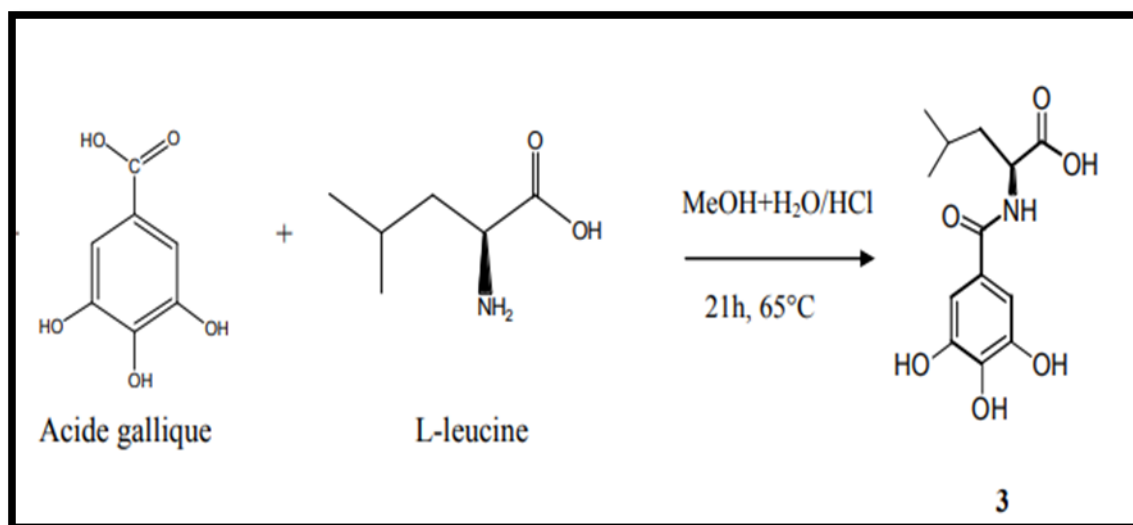


FigureIV.1: Spectre IR du produit obtenu estimé l'acide aminé de départ (1).

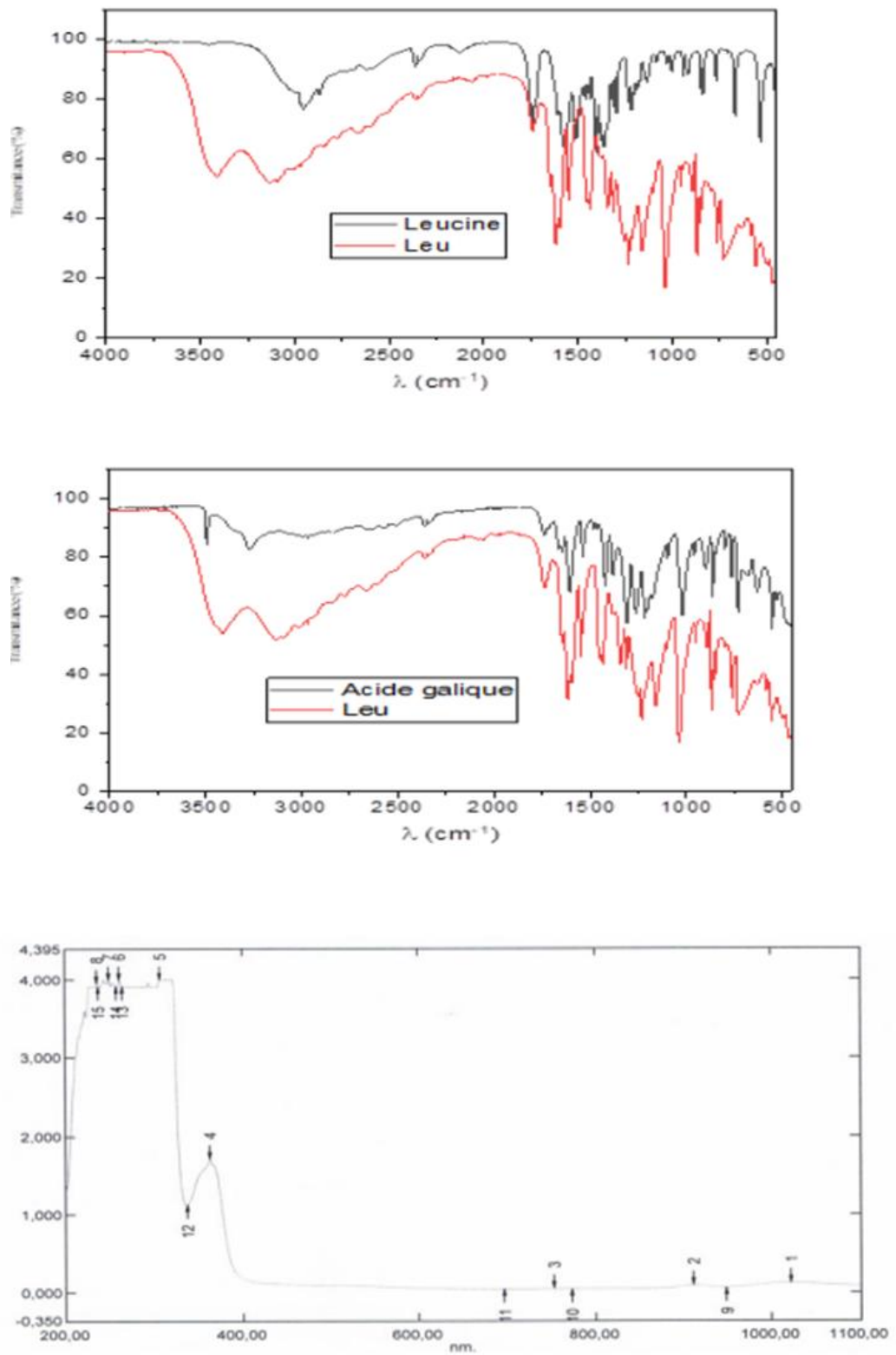


FigureIV.2: Spectres de IR et de UV du produit obtenu 3, 4,5-trihydroxy-N-(3-méthyl-acide butanoïque-2-yl) benzamide (2).

Puis nous avons fait réagir l'acide gallique avec L-leucine et avec L-tyrosine au milieu acide par l'ajout de HCl, en vue de faire une comparaison avec d'autres chaînes latérales des acides aminés d'où l'obtention des composés 3 et 4, Schème 2 et Schème 3.



Schème 2: mécanisme de l'obtention des composés 3.



FigureIV.3: Spectres de IR et de UV du produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(4- méthyl acide pentanoïque-2-yl) benzamide (3).

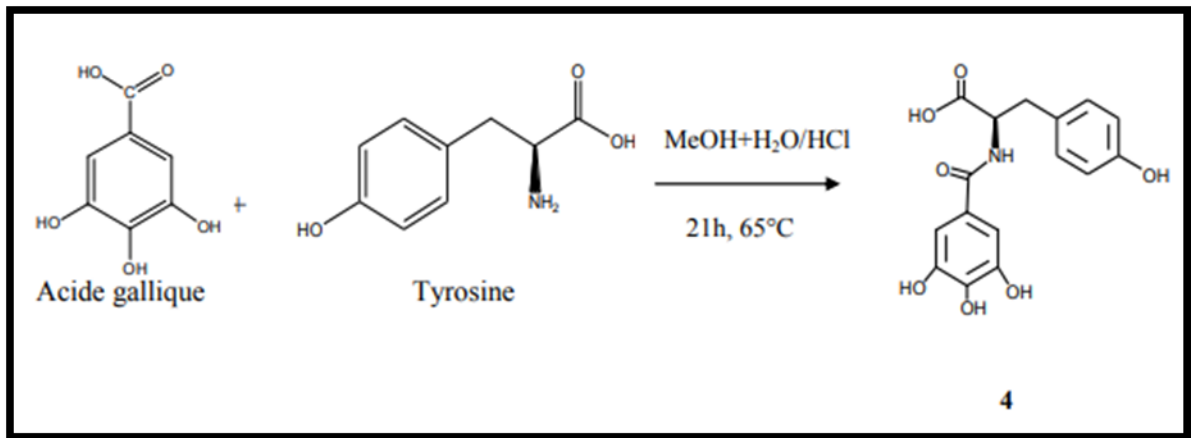
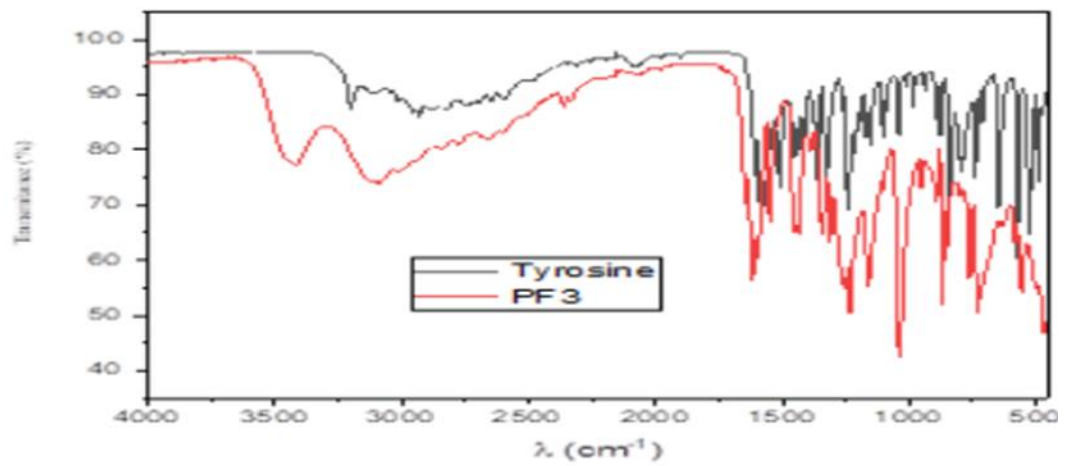
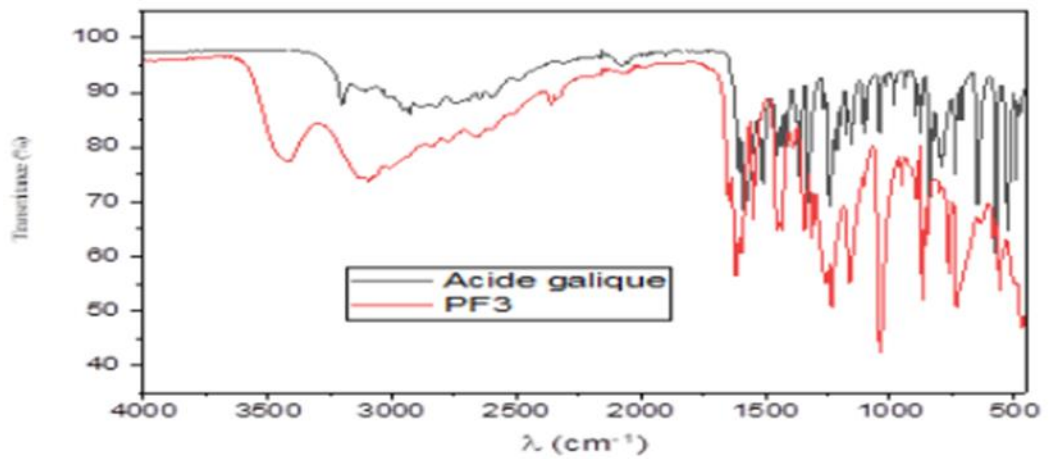


Schéma 3: mécanisme de l'obtention des composés 4.



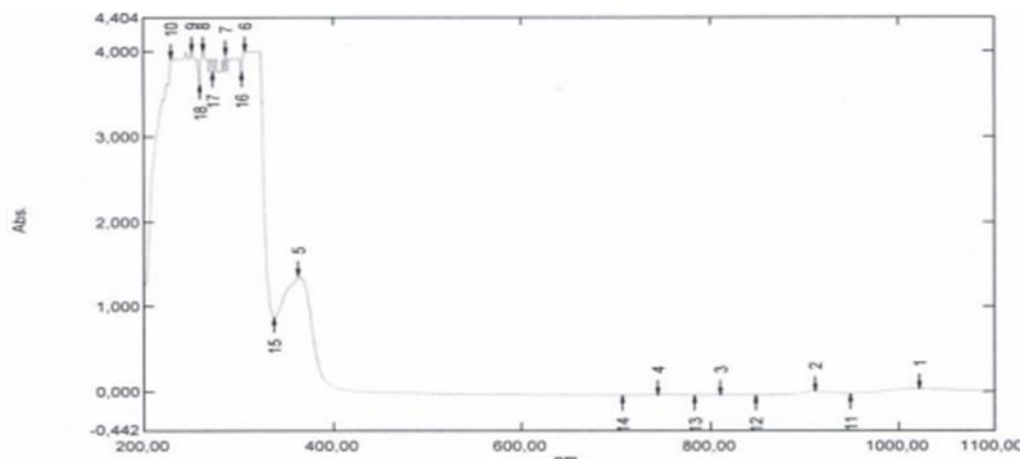
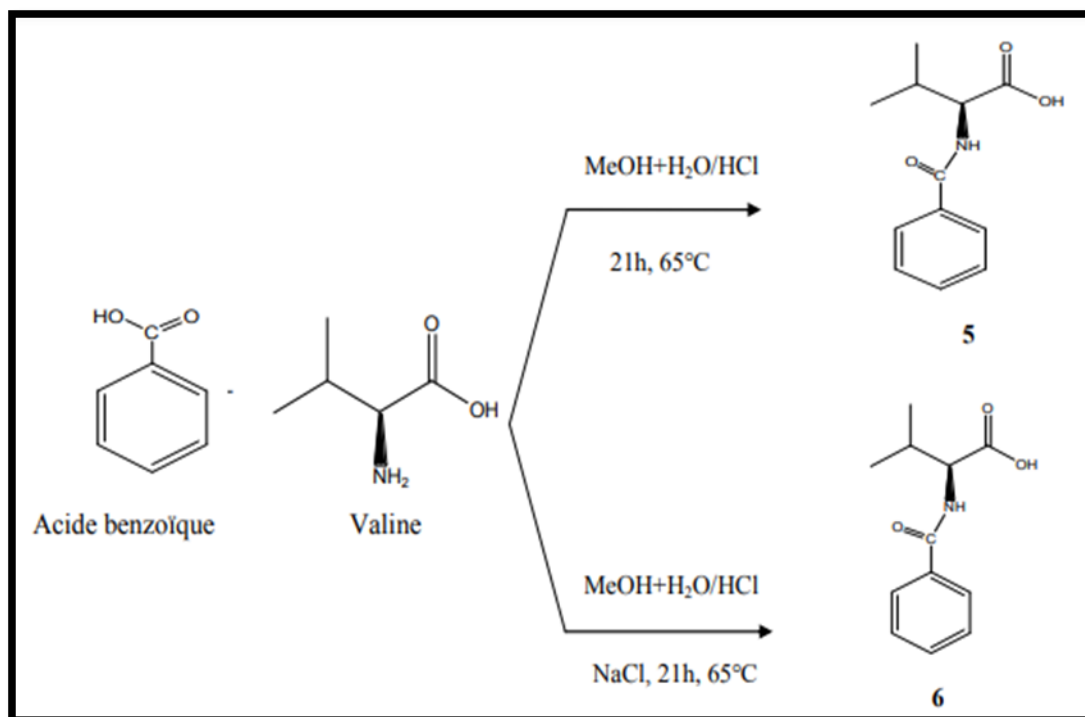
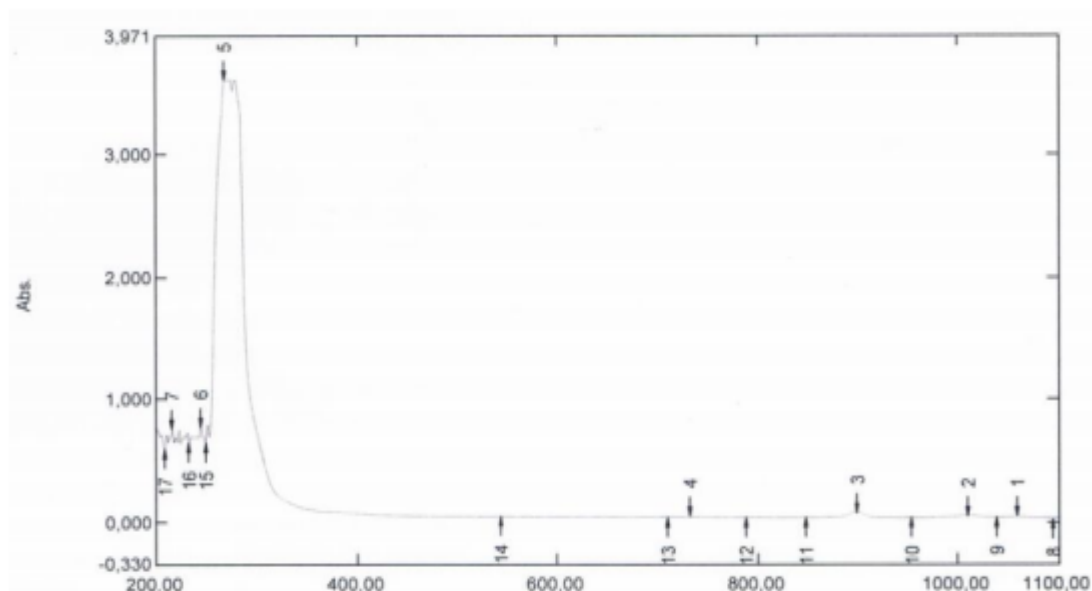
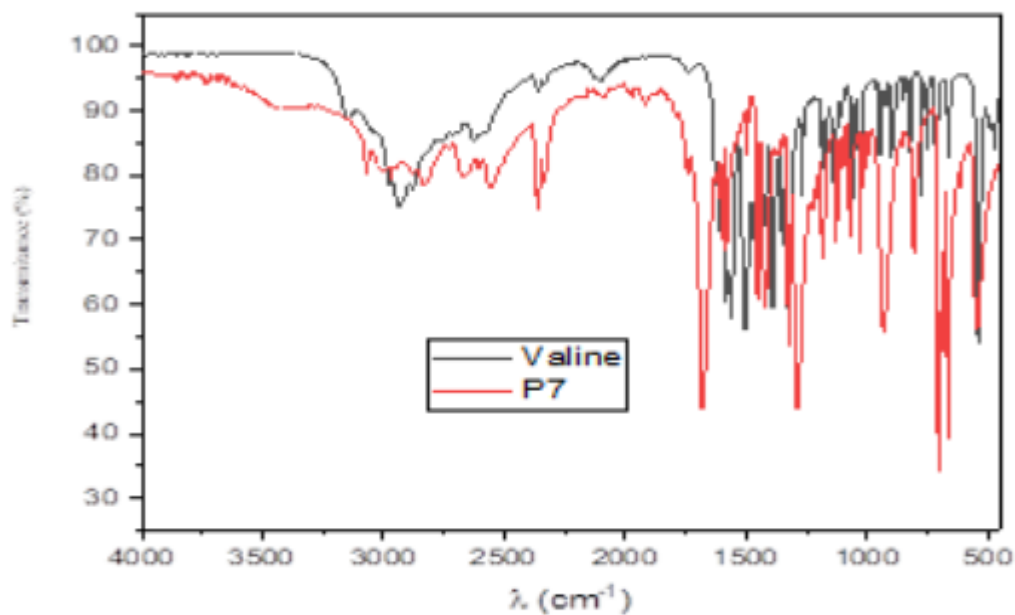


Figure IV.4: Spectres de IR et de UV du produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(3-(4-hydroxyphényl) acide propanoïque-2-yl) benzamide (4).

Pour confirmer les résultats obtenus on change dans un autre essai l'acide gallique par l'acide benzoïque afin d'éliminer l'effet des liaisons OH, Schémas 4 et 5.



Schème 4: mécanisme de l'obtention des composés 5,6.



FigureIV.5: Spectres de IR et de UV du produit obtenu estimé N- (3-méthyl-acide butanoïque-2-yl) benzamide (5-6).

IV. 3. Mécanisme réactionnel estimé et simplifié

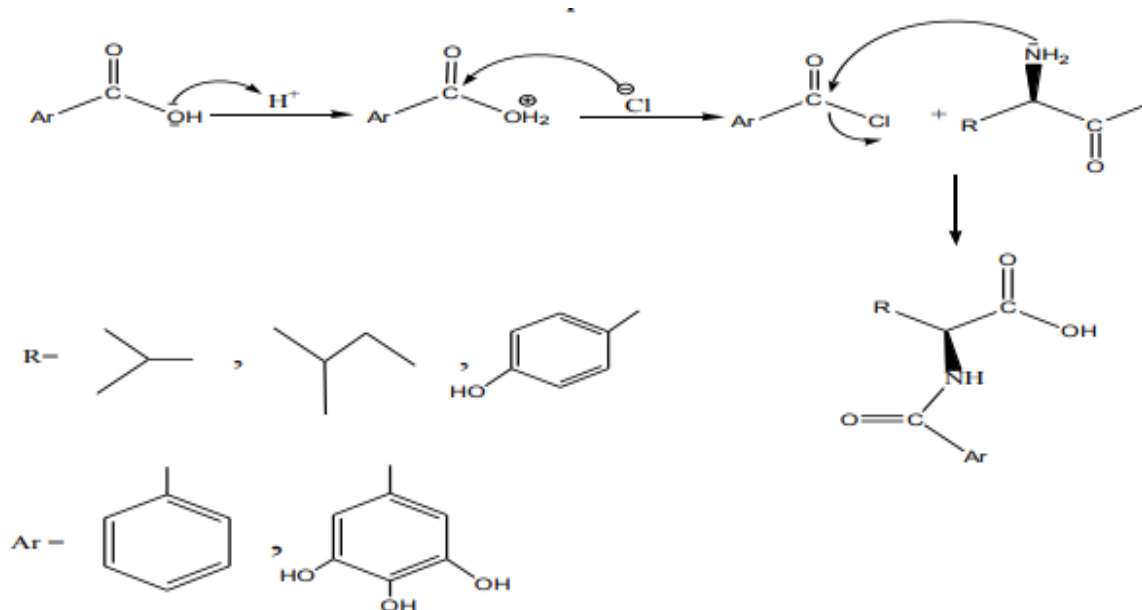


Schéma 5: Mécanisme réactionnel estimé et simplifié.

IV. 4. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés

Tableau IV. 2: Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

Composé	Solubilité	Tf(°C)	Rf (éluant)	Rendement (%)	Forme et couleur
1	MeOH /Eau peu soluble	Plus de 260	0.4 (Acétate d'éthyle)	93	cristaux blancs
2	Acétone, MeOH	Plus de 260	0.51 (Acétate d'éthyle)	49	cristaux blancs
3	Acétone, MeOH	plus de 260	0.54 (Acétate d'éthyle)	59	Cristaux marron
4	Acétone, MeOH	plus de 260	0.62 (Acétate d'éthyle)	97	Cristaux jaunes
5	DMSO, Acétone	120	0.77 (Acétate d'éthyle)	6	Cristaux Jaune pales
6	DMSO, Acétone	130	0.85 (Acétate d'éthyle)	6	Cristaux Jaune pales

IV. 5. Essai de complexation

Pour étudier la réactivité des composés obtenus nous avons réalisé une réaction de complexation du composé **4** 3,4,5-trihydroxy-N- (3-(4-hydroxyphényl) acide propanoïque- 2-yl) benzamide avec le chlorure de calcium hydraté $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

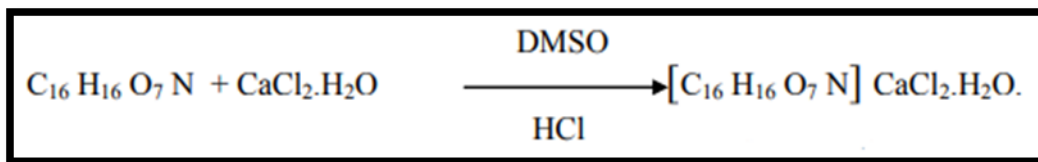


Schéma 6: Réaction de complexation.

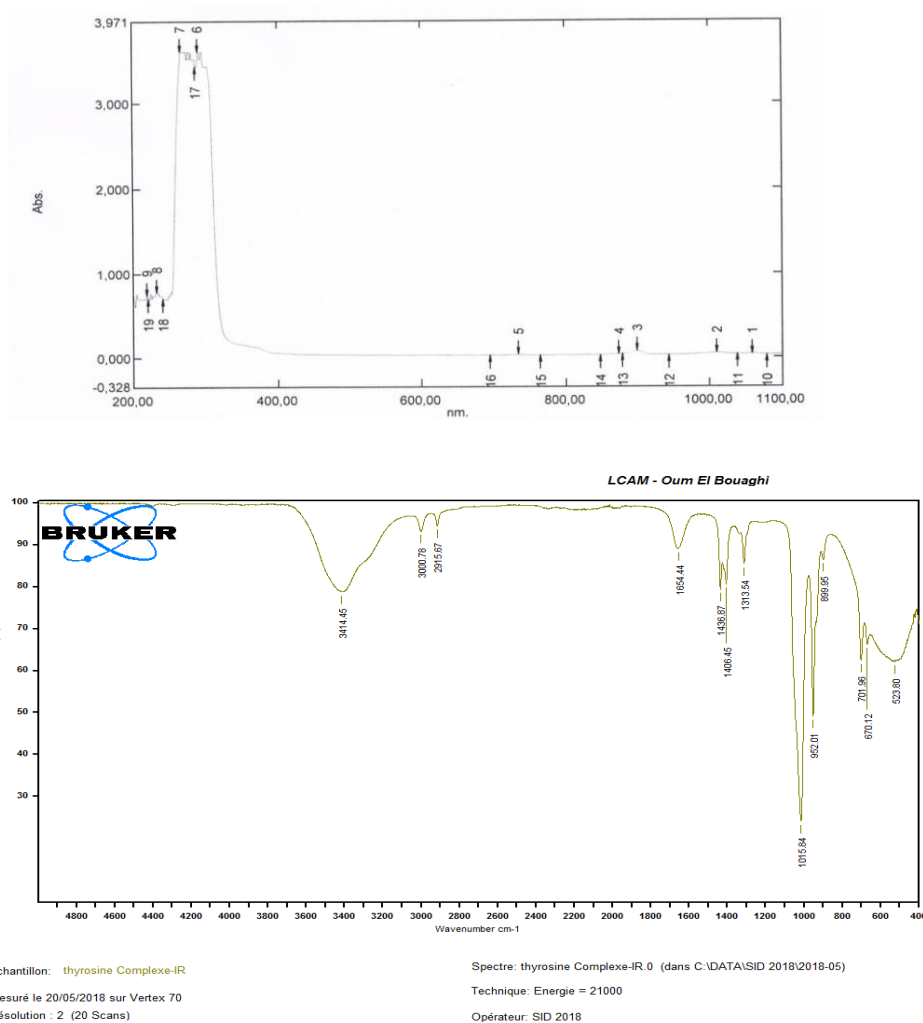


Figure IV.6: Spectres de IR et de UV d'Essai de complexation.

IV. 6. Analyse spectroscopique et réactivité des dérivés du benzamide synthétisés

L'identification de ces composés a été effectuée par les méthodes spectroscopiques usuelles disponibles comme : IR, UV- visible. La formation préalablement des produits attendus est justifiée par l'apparition des bandes caractéristiques du groupement amide.

Le benzamide non substitué contient une fonction cétone : C=O. Cette fonction absorbe entre 1750 et 1650 cm^{-1} . La bande caractéristique est forte et se situe à 1715 cm^{-1} , elle peut absorber vers de plus hautes ou basse fréquences selon si ce sont des petits cycles ou lorsqu'il y a une conjugaison. Le groupe NH_2 est aussi spécifique à cette molécule. La caractéristique du groupement N-H primaire est la présence de deux bandes larges, situées entre 3250 et 3500 cm^{-1} .

Les dérivés du benzamide synthétisés sont caractérisés par une conjugaison répartie entre le groupement amide qui est un groupement attracteur et les groupements hydroxyles du phényle qui sont des groupements donneurs par effet mésomère provoquant la délocalisation orientée des doubles liaisons du phényle. Cette conjugaison génère une diminution dans la longueur d'onde d'absorption ce qui est confirmé par les bandes d'absorption révélées par les spectres d'infrarouge des produits obtenus dont, ils montrent le motif commun caractéristique du groupement amide secondaire : une bande de Vibration d'élongation de valence attribuée au groupement C=O à (1645.89–1683.09 Cm^{-1}) et une bande large correspond à la vibration d'élongation du NH à (3134.40– 3419.44 Cm^{-1}).

Les spectres UV visible des produits obtenus révèlent des absorbances à (261-368 nm) qui correspondent aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et (232-307 nm) qui correspondent aux transitions $n \rightarrow \pi^*$.

IV. 7. Généralités sur la synthèse des composé à base des amines

Dans le but d'entamer la synthèse des dérivés des amines à partir de quelle que amine primaire et secondaire nous avons utilisé la condensation de ces derniers avec des différents des réactifs acides et basique pour obtenir des complexe.

Les produits obtenus sont caractérisés par quelques propriétés physiques (point de fusion et point d'ébullition) et analysés par chromatographie sur couche mince C.C.M.

IV. 7. 1. Synthèse des dérivés des amines

Nous avons réalisé cinq réactions de complexations des amines avec des différenciateurs réactifs basiques et chalcones maintenues 2 heures à reflux. On a utilisé le DMSO et le THF comme des solvants. On n'a pas réussi à évaporer ces produits pour mettre les caractéristiques physico-chimiques à cause de la panne du rot-à vapeur de notre laboratoire.

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons discuté les résultats issus de la condensation de l'acide gallique avec L-valine et/ou L-leucine et/ou L-tyrosine et celle de l'acide benzoïque avec L-valine ainsi qu'un essai de complexation a été effectué à partir du traitement du benzamide dérivé de la tyrosine avec le chlorure du calcium hydraté.

Vu le manque des appareils d'analyse comme la RMN et la DRX, les structures des produits sont estimées probablement par la comparaison de leurs points de fusion avec ceux des chlorures d'acides aminés et les amino-esters correspondants ainsi que le chlorure d'acide benzoïque et le chlorure d'acide gallique dont les points de fusion de benzamides synthétisés sont tout à fait différents de ceux des produits cités précédemment et qui sont décrits en littérature.

Aussi l'estérification des acides aminés s'effectue seulement en présence du chlorure de thionyle qui n'était pas disponible pour justifier que la chloration d'acide aminé n'a pas abouti et ceci est confirmé en IR par la bande d'absorption du carbonyle de l'acide envers 1654 Cm^{-1} alors que celle du carbonyle du chlorure d'acide est envers 1785 Cm^{-1} .

On constate préalablement, selon les données physico-chimiques et spectroscopiques des produits obtenus que la formation des dérivés de benzamides aient abouti mais, cela sera prouvé bien entendu qu'après l'utilisation d'autres méthodes d'analyse comme la RMN et la DRX.

Références Bibliographiques

[1]. (a) Bréthous L, Garcia-D N, Schwartz J, Bertrand S, Bertrand D, Reymond J.-L, J. Med. Chem. 2012, 55 (10), 4605–4618, (b) Mao W, Ning M, Liu Z, Zhu Q, Leng Y, Zhang A, Bioorg. Med. Chem, 2012, 20, 2982–2991.

[2]. Wu, X -F, Neumann H, Beller M, Chem Asian J, 2010, 5, p 2168–2172. [3]. (a) Gauvreau D, Dolman S J, Hughes G, et al. 2010, 75, p 4078.

(b) Effenberger F, Gleiter R, 1964, 97, p 472.

[4]. (a) Kozyukov V P, Kozyukov V P, Muzovskaya E V, Mironov V, Zhur F, 1989, 59, 1202–1203

(b) Graf R, German Patent, DE 1010958, 1957.

[5]. Niznik HB, Guan JH, Neumeyer JL, Seeman PM, 1985. [6]. Wouters W, Van Dun J, Laduron PM, 1984.

Chapitre V:
Protocoles Expérimentaux

v. 1. Généralité

V. 1.1 Produits et matériels utilisés

V. 1.1.a. Produits

Tableau 0. 1: 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.		

V. 1.1.b. Matériels utilisés

Tableau V. 2 matériels utilisés.

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

V. 2. Appareillages d'analyse physique et spectrométrie

- Les spectres infrarouges des produits synthétisés sont établis dans l'intervalle 400-4000 cm^{-1} avec l'utilisation d'un spectrophotomètre type **SHIMADZU HYPER, FTIR- 8201 PC**.
- Les échantillons à l'état solide sont analysés sous forme pastilles.
- Les spectres UV-visible de ces produits sont réalisés avec l'emploi d'un spectrophotomètre type **SHIMADZU UV 16A**.
- Les mesures de point de fusion des solides ont nécessité l'utilisation d'un appareil de type **banc koffler**.
- L'agitation thermique est accomplie grâce un appareil de type **HEIDOLPH Stirer (RZR 0/RZR 1)**.

V. 3. Protocoles expérimentaux

V. 3. 1. Généralités de synthèse

Les manipulations qui ont été effectuées en réalisant le montage ci-dessous, sont divisées en trois méthodes en utilisant des catalyseurs afin de diriger la réaction pour obtenir des benzamides.

V. 3. 1. 1. Préparation de la ninhydrine comme révélateur

Premièrement, on a préparé l'éthanol (65%) à partir de l'éthanol (99%) par l'ajout de 57.49 ml d'eau à 100 ml d'alcool 99%. Ensuite, on a introduit dans une cuve : 0,5g de la ninhydrine et 100 ml d'éthanol (65%) ; on a agité le mélange jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.

V. 3. 1. 2. Préparation de dérivés de benzamide

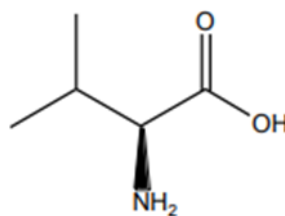


Figure V. 1: Montage de préparation de dérivés de benzamide.

V. 4. Première méthode

V.4.1. Expérience 1

On a introduit dans un ballon tricol de 100 ml surmonté d'un réfrigérant, 0,5g de l'acide aminé L-valine dissout dans 10 ml de méthanol et on a ajouté 0,37g de l'acide gallique. Le mélange réactionnel a été maintenu à reflux pendant 21 heures. La progression de la réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince d'où l'observation toujours de produits de départ. Le précipité qui est apparu dans la solution est avéré que c'est l'acide aminé d'où sa structure est confirmée préalablement par son point de fusion, son spectre Infra rouge et son point de rétention.



1

Figure V. 2: Structure de produit 1.

- Rdt (%) :93
- Pf (°C) :264

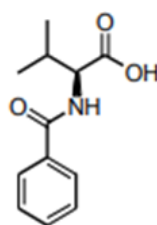
V. 4.2 Deuxième méthode

V. 4.2.1. Expérience 2

Dans cette méthode, on a réalisé le même procédé précédent mais avec l'ajout de 1 ml de HCl utilisé comme catalyseur. L'agitation du mélange est maintenue à reflux pendant 21 heures. La progression de la réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince d'où l'observation d'une tache mauve lumineuse indiquant la formation d'un nouveau produit sous forme d'huile estimé le (3,4,5-trihydroxybenzoyl) valine, ou 3,4,5- trihydroxy-N-(3-méthyl-acide butanoïque-2-yl) benzamide après sa révélation par la ninhydrine sous la lampe UV mais son rendement est trop faible (des traces) ce qui nous n'a pas permis de faire les analyses.

V. 4.2.2. Expérience 3

On a fait réagir 0,8 g de l'acide aminé **L-valine** dissout dans 10 ml de méthanol avec 0,2 g de l'acide **benzoïque**. Le mélange a été mis à reflux sous agitation magnétique, puis acidifié avec 1ml d'**HCl** concentré et on le laisse 40 heures avec le suivi par CCM puis on a récupéré le précipité de N-(3-méthyl-acide butanoïque-2-yl) benzamide après 15 jours à température ambiante.



5

Figure V. 3: Structure de produit 5.

- Rdt (%) :6
- Pf (°C) :120
- IR (ν en cm^{-1}) : 3072.11 (N-H), 2829.27-3072.11(C-H aromatique et C-H aliphatique), 1683.09 (C=Oamide).
- UV/VIS (λ max en nm): 268 (ϵ : 3.612), correspondantes au transitions π - π^* .

V. 4.2.3. Expérience 4

On a mélangé dans un tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant 0,5 g de l'acide aminé (**leucine**), 0,72 g d'acide **gallique** dissout dans 10 ml de méthanol, puis on a ajouté 1 ml de **HCl** concentré. On a chauffé le mélange à reflux pendant deux heures sous agitation magnétique, le test chromatographique effectué dans l'acétate d'éthyle comme éluant, alors laissée la réaction sous agitation pendant 56 heures. Ensuite, nous apportons la solution à l'évaporateur rotatif à 65°C pendant 2 heures puis, après le refroidissement, il est laissé à l'air libre pendant 18 jours d'où l'obtention de cristaux marrons.

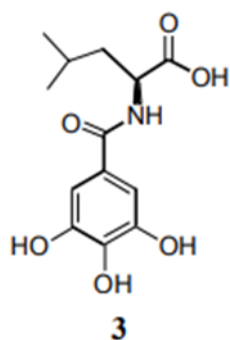


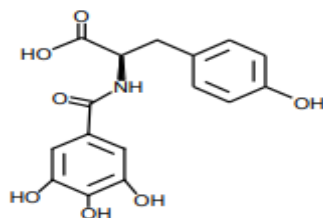
Figure V. 4: Produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(4-méthylacidepentanoïque-2-yl) benzamide.

- **Rdt (%)**: 59
- **Pf (°C)** : plus de 260
- **IR** (cm^{-1}): 3411.88 (N-H), 2970.27-3134.40 (C-H aromatique et C-H aliphatique), 1646.36 (C=O amide).
- **UV/VIS** (λ_{max} en nm): 364 (ϵ : 1.711), 307 (ϵ : 4.00) correspondantes respectivement aux transitions π - π^* et n - π^* .

V. 4.2.4. Expérience 5

On a mis 0,5 g de l'acide aminé **tyrosine** avec 0,47 g de l'acide **gallique** dissous dans 10 ml d'éthanol dans un ballon de 100 ml. Puis on ajoute 1 ml de HCl à l'aide

d'une seringue ; le mélange est porté à reflux pendant 42 heures. Après le suivi par chromatographie on a laissé le mélange à l'air libre 20 jours puis évaporé par le rota vapo 2 heures à 100 °C et après refroidissement à température ambiante on a récupéré 0,7 g de cristaux jaunes pâles après filtration.



4



Figure V. 5: Produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(4-méthyl acidepentanoïque-2-yl) benzamide.

- **Rdt (%)** :97
- **Pf (°C)** : plus de 260
- **IR**(vcm^{-1}):3419.44(N-H),3094.54(C-HalyphatiqueetC-Haromatique), 1646.63 (C=Oamide).
- **UV/VIS**(λ_{max} en nm):364(ϵ :1.370),307(ϵ :4.00)correspondantesrespectivement au transitions π - π^* et n - π^* .

V. 4.3. Troisième méthode

V. 4.3.1. Expérience 06

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un réfrigérant et un barreau magnétique, on a introduit 0.5g de l'acide aminé (**L-valine**) dissout dans 10 ml de méthanol, puis on a ajouté 1g de **NaCl** dissout dans 5 ml d'eau distillée. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 6 heures à une température de 50°C sous agitation magnétique. Ensuite, on a ajouté au mélange précédant en quantité équimolaire 0,74 g de l'**acide gallique**. Après deux heures d'agitation, on a testé la progression de la réaction par CCM en utilisant la solution de la ninhydrine comme révélateur, d'où on a remarqué que la réaction n'a pas abouti alors, on a ajouté à l'aide d'une seringue 1 ml d'**HCl** et encore une fois 0.5 g de **NaCl**, en laissant la réaction deux heures sous agitation à température égale à 60 °C. Le test par CCM a montré la formation d'un

nouveau produit ayant un facteur de rétention différent en le comparant avec ceux des produits de départ. Ensuite, on a condensé la solution obtenue en utilisant le rotavapeur et laisser une quantité restante à recristalliser à l'air libre. Après une nuit, le précipité obtenu a été filtré et obtenu sous forme de cristaux (0.2g).

- **Rdt (%)** :17
- **Pf (°C)** : plus de260
- **IR**($\text{v}_{\text{cm}^{-1}}$):3411.76(N-H),2959.64-3135.91(C-HalyphatiqueetC-Haromatique), 1645.89 (C=Oamide).
- **UV/VIS**(λ_{max} ennm):261(ϵ :3.913),232(ϵ :3.913)correspondantesautransitions π - π^* et n - π^* .

La quantité restante à l'air libre donne 0.56 g de cristaux blancs après quatre jours à température ambiante.

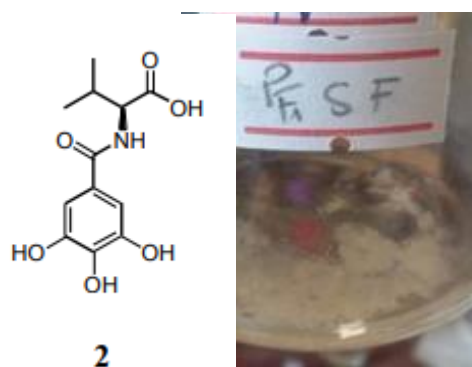


Figure V. 6: Produit obtenu estimé 3,4,5-trihydroxy-N-(3-méthyl acide butanoïque-2-yl) benzamide.

- **Rdt (%)** :49
- **Pf (°C)** : plus de260
- **IR**($\text{v}_{\text{cm}^{-1}}$):3411.76(N-H),2959.64-3135.91(C-HalyphatiqueetC-Haromatique), 1645.89 (C=Oamide).
- **UV/VIS**(λ_{max} ennm):368(ϵ :2.246),293(ϵ :4.00)correspondantesrespectivement au transitions π - π^* et n - π^* .

V. 4.3.2. Expérience 7

On a pris 0,8 g de l'acide amine **L-valine** et 10 ml de méthanol a l'aide d'un éprouvette graduée ensuite, nous le mélangeons dans un ballon tricol, puis on a ajouté 0,2 g de l'acide **benzoïque**, 1 ml de **HCl** et 1g de **NaCl** et on a porté le mélange à reflux

pendant 40 heures, après la condensation du mélange par l'évaporation partielle, on l'a laissé 15 jours à l'air libre d'où l'obtention d'un solide (0.1 g) sous forme de cristaux blancs.

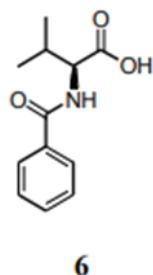


Figure V. 7: Structure de produit 6.

- **Rdt (%) :**6
- **Pf (°C) :**130
- **IR**(ν en cm^{-1}):3072.11(N-H),2829.64-3072.11(C-HalyphatiqueetC-Haromatique), 1683.09 (C=Oamide).
- **UV/VIS** (λ max en nm) : 268 (ϵ : 3.612) correspondantes au transitions π - π^* .

V. 5. Essai de complexation

Dans un erlenmeyer on a introduit 0.5 g de 3,4,5-trihydroxy-N- (3-(4-hydroxyphényl) acide propanoïque-2-yl) benzamide (**4**) et 0.053 g de $(\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O})$ dissout dans le DMSO, puis on a ajouté 5 gouttes de HCl (37%). Le mélange est maintenu 2 heures sous agitation magnétique. Le test par CCM a indiqué l'apparition d'un nouveau produit mais reste soluble dans le solvant (DMSO). Les spectres IR et UV-visible de ce produit révèlent les bandes suivantes.

- **IR** (ν en cm^{-1}) : 1645.44 (C=O amide), 3414.45 (N-H).
- **UV/VIS** (λ max en nm) : 291 (ϵ : 3.612) correspondantes au transitions π - π^* .

Références Bibliographique

[1] : A. BENSLAMA, A. HACHIMI, B. CHARRA, S. MOTAOUAKKIL,

L'intoxication à la paraphénylène-diamine au Maroc ,chapitre 81,2008,767

[2] : C. Bavoux, N. Bonnard, D. Jargot, D. Lafon , Base de données FICHES

TOXICOLOGIQUES, p-Phénylènediamine - Edition , 2006,2

[3] : Y. Bousliman, R. Eljaoudi, M. Ait Elcadi, A. Laatiris, A. Bouklouze, Y. Cherrah ,

Toxicologie de la paraphénylène diamine, Espérance Médicale • Novembre 2011 •

Tome 18 • N° 183,632

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de chimie organique affilié à l'université Laghrour Abbas. Il consiste en la synthèse de cinq dérivés de benzamide chiraux (**2-6**) avec de rendements faibles à satisfaisants par la condensation de l'acide gallique et/ ou l'acide benzoïque avec des L-acides aminés appropriés en utilisant l'acide chlorhydrique concentré (37%) et le chlorure du sodium comme catalyseurs afin de générer une réactivité par la création de groupes nucléofuges.

Les benzamides obtenus sont :

- 3,4,5-trihydroxy-N-(3-méthyl acide butanoïque-2-yl) benzamide **2**
- 3,4,5-trihydroxy-N-(4-méthyl acide pentanoïque-2-yl) benzamide **3**
- 3,4,5-trihydroxy-N- (3(4-hydroxy phényl) acide propanoïque-2-yl) benzamide **4**
- N- (3-méthyl acide butanoïque-2-yl) benzamide **5** en milieu HCl
- N- (3-méthyl acide butanoïque-2-yl) benzamide **6** en milieu NaCl/HCl

Les produits synthétisés renferment des hétéro-atomes possédant des doublets libres qui leur confèrent la possibilité d'être des ligands dans des réactions de complexation avec différents métaux. Pour cela, on a fait un essai de complexation en faisant réagir le dérivé **4** avec le chlorure de calcium hydraté.

L'identification de ces composés a été accomplie seulement par les méthodes spectroscopiques usuelles disponibles IR, UV-visible et les grandeurs physico-chimiques comme le point de fusion et le facteur de rétention.

Le manque de l'appareil de la résonance magnétique nucléaire RMN et la DRX ont empêché la bonne caractérisation de ces produits et la confirmation de leurs structures.

Perspectives

- Afin d'avoir d'autres complexes importants et entamer la chimie hybride, les produits synthétisés peuvent être utilisés comme molécules sondes dans ces réactions.

- Ils peuvent constituer des vecteurs biologiques en effectuant des tests cliniques

in vivo et in vitro.

- Ils peuvent subir des différentes réactions comme la substitution, l'addition, la réduction....et

Résumé

Motivés par l'activité biologique des dérivés de benzamide, nous avons tenté dans notre travail à synthétiser quelques dérivés de cette famille. Pour cela, nous avons étudié des réactions de condensation de L-valine, L-leucine et L-tyrosine avec l'acide gallique et aussi L-valine avec l'acide benzoïque, en utilisant HCl et NaCl comme des catalyseurs à cause de l'indisponibilité du chlorure de thionyle. La révélation des produits est effectuée par la ninhydrine en chromatographie sur couche mince et leurs structures ont été élucidées par les paramètres physico-chimiques tels que les points de fusion et les facteurs de rétention et les analyses spectroscopiques comme l'infrarouge (IR) et l'UV-visible.

Mots Clé : l'activité biologique, Benzamide, L-acide aminé, l'acide gallique, spectroscopie IR , UV-visible.

Abstract

Motivated by the biological activity of benzamide derivatives, we have tried in our work to synthesize some benzamide derivatives. For this, we studied condensation reactions of L-valine, L-leucine and L-tyrosine with gallic acid and also L-valine with benzoic acid, using HCl and NaCl as catalysts. The revelation of the products is carried out by ninhydrin in thin layer chromatography and their structures have been elucidated by such physicochemical parameters and measurement of the melting point and retention factors, and spectroscopic analyzes such as infrared (IR) and visible UV.

Key Words: biological activity, Benzamide, L-amino acid, gallic acid, IR spectroscopy, visible UV.