



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



Département des Sciences de la Matière

N° de série :.....

Mémoire de fin d'études

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

Filière : science de la matière

Spécialité : chimie des matériaux

Intitulé :

**Synthèse et étude structural des
carboxylsulfamides dérivés
d'ainoesters et d' -hydroxyesters .**

Réalisé par : -Bir rokia

- Merini nour el houa

Membres de jury :

Mdm Gelea lynda MCA

Mdm Meamria leila MCB

Dirigé par : Mdm Lechkheb Massouda MAB

Présenté le 30/06/2019

Remerciement

Tout d'abord Merci à Allah qu'il nous a donné la volonté et la patience durant toutes ces longues années d'étude

Nous remercions la direction de travail Madame **Lechkheb Masouda** pour les précieux conseils qui a bien voulu ,nous fournir afin de réaliser ce travail, S'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration , l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire ,n'aurait jamais vu le jour .

Nous remerciment s'adressent également, aux membres de jury qui ont bien voulu accepter d'évaluer ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nous remercions à tout les enseignants du département de sciences de la matière qui ont été pour beaucoup dans mon cursus universitaire et surtout le professeur **Boumaezza** .

Nous remercies tous ceux qui ont participé de près ou loin à la réalisation de ce mémoire .

Dédicace

Avant tout je remercie Allah , pour m'avoir aide à attendre mon but

Je dédie ce modeste travail

A mon tré chère père qui m'a toujours soutenu ,et à été toujours présent pour moi.

A ma première école ,ma chère mère qui toujours m'encouragé .

A ma chère sœur Kawther.

A mes frères

Mes remerciement vont également à mon encadreur **Lachheb Massaouda.**
Pour sa disponibilité ,ses encouragement et sur tout sa patience l'léghendaire.

A mes amies :Bessma et Houda

A tout ma familles

Bir .R

Dédicace

Avant tout je remercie Allah , pour m'avoir aide à attendre mon but

Je dédie ce modeste travail

A mon très cher **père** qui m'a toujours soutenu ,et à été toujours présent pour moi.

A ma première école ,ma chère mère qui toujours m'encouragé .

A mes chères sœurs, Roumaissa ,Hadjer ,Amina, Abir et zineb,Merci de former une famille unie , aimante, Qui m'a toujours soutenu et encouragé.

A mes frères : Amin et Ayoub

A mes oncles :Mouhamed, Djama,Said ,Nabil,Hassan,Oussama ,Abdelhalim, Noureldine, Brahim et yazid.

A toutes mes amies.

Et mon binôme **rokia**

Pour notre amitié et tous les bonne moments passé et a venir, pour votre présence ,vos bonne conseils et nos fous rires partagés,

Un grande merci pour vous **koki**.

A tous ma famille

A tous ceux qui m'ont aidé lors de la réalisation de ce travail.

Merci a tous .

Merini .N

Le thème : synthèse et structure des carboxyle sulfamides dérivés d' aminoesters et d' -hydroxyesters.

Le lieu : université " Abbes Laghrour " de kenchela

Les mots clés : isocyanate de chlorosulfonyl ; aminoacides ; réaction de Mitsunobu ; carboxylsulfamides.

RESUME

Le but de ce travail est la préparation de carboxylsulfamides dissymétrique présentant une analogie structural avec les biomolécules.

La mise à profit de la forte réactivité de l' isocyanate de chlorosulfonyl nous a permis d' accéder à ces composés avec des rendements satisfaisants.

Les structures de composés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (UV,IR,RMN, ¹H).

الملخص

في هذا العمل تطرقنا إلى طريقة تركيب الكربوكسيل سيلفاميد الغير متكافئ الذي له تشابه هيكلي مع الجزيئات الحيوية و الاستفادة من فعاليتها مع الكثير من ايزوسيانات الكلوروسيلفونيل سمحت لنا بالوصول إلى هذه المركبات و بمرادود جيد.

كما أننا قمنا بدراسة المركبات المتحصل عليها باستعمال الأشعة فوق الحمراء وأشعة الرنين النووي المغناطيسي.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------------	---

CHPITRE -I-

CHIMIE DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

ET LA REACTION DE MITSUNOBU

A-CHIMIE DE L' ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

Introduction	5
---------------------------	----------

<u>I) Synthèse de composés carbonylés</u>	5
--	----------

I-1) Avec l' eau	5
-------------------------------	----------

I-2) Avec des composés à hydrogène mobile :	6
--	----------

I-3) Avec des acides carboxylique.....	6
---	----------

I -4) Avec les époxyde.....	7
------------------------------------	----------

I-5) Réaction avec des composés à liaison (s) multiple (s)	8
---	----------

I-5-b) Avec les composés aromatiques.....	8
--	----------

I-6) Accès aux hétérocycles	9
--	----------

I-6-a) Réaction de cycloaddition	9
---	----------

I-6-b) Accès aux oxathiazinooedioxyde.....	10
---	-----------

II) AMENAGEMENT BIFONCTIONNEL DE L'ISOCYANATE

<u>DE CHLOROSULFONYLE</u>	10
--	-----------

II-1) Synthèse des - halogénnéthoxycarbonylsulfamides.....	11
---	-----------

II-2) Accès aux N-[N`-alkyloxycarbonylsulfamides.....	11
--	-----------

II-2-a) Accès aux sulfamides derives d'amines primaries et secondaires.....	12
--	-----------

II-3) Accès aux carboxylsulfamides dérivés d' -hydroxyesters	13
---	-----------

II-4) Accès aux analogues des 5`-O- sulfamoyluridines.....	14
---	-----------

Conclusion.....	15
B) AMENAGEMENT TRIFONCTIONNEL DE L'ICS	16
Introduction	16
<u>D</u>Réaction de Mitsunobu	16
I-1) Réaction.....	16
I-2) Mécanisme proposé pour la reaction de Mitsunobu	17
II)Exemples d'application de la réaction de Mitsunobu.....	19
II-1) Exemples d'alkylation sur l'azote	19
II-1-a) Conversion d'un alcool en amine primaire.....	19
II-1-b) Alkylation de dipeptide contenant le motif azaglycine.....	20
II-2) Préparation de sulfamides symétriques et dissymétriques.....	20
II -3) Accès aux carboxysulfamides derives d'aminoesters.....	22
II - 4) Analogues oliginucléotidiques à pont sulfamate.....	24
II - 5) Selectivité vis à vis des hydroxyls primaries.....	25
Conclusion.....	26

CHAPITRE - II -

LES ACIDES AMINES

INTRODUCTION	28
II-1) <u>Définition</u>	28
II-2) Importance des acides aminés	29
II- 2- 1) Structural	29
II-2-2) Energétique:	29
II-2-3) Métabolique	29
II-2-4) Fonctionnel:	29
II-3) Classification	29
II-3-1) Selon la structure de la chaine latérale :	29
II-3-1-a) Aliphatique:	29
II-3-1-b) Cyclique:	29
II-3-2) Selon la polarité la chaine latérale R:	30
II-3-2 - a) Polaire	30
II-3-2-b) Non polaire.....	30
II-4) Stéréochimie des acides α -aminés:	35
II-4 -1) Ionisation desAA:	35
II-4-2) Zwitterion	36
II-5) Propriétés physiques des acides aminés	36
II-5-1) Solubilité des acides aminés	36
II-5-2) Coloration et absorption de la lumière	36
II-6) Propriétés chimiques des acides aminés	37
II-6-1) Réactions du COOH	37
II-6-2) Réactions du NH ₂	37

II-7) Synthèse in vitro	39
II-7- 1) Synthèse d'un dipeptide : nécessité de la protection	39
II-7- 2) Protection et dé protection	40
II-7- 2-a) Stratégie	40
Conclusion	43

CHAPITRE -III-

SYNTHESE DES CARBOXYLSULFAMIDES DERIVES

D'AMINOESTERS ET D' -HYDROXYESTERS

ET ESSAIS DE CYCLISATION

Introduction	45
<u>III-1) Synthèse</u>	46
III-1-1) Préparation des aminoesters chlorhydrates.....	47
III-1-2) Synthés des carboxylsulfamide.....	48
III-2) Réactivité et caractéristiques spes spectrscopiques et physico- chimiques	50
III-2-1) Réactivité.....	50
III-2-1-a) Caractéristique physico-chimiques des carboxylsulfamides.....	50
III-2-1-b)Caractéristiques Spectroscopiques.....	52
III-3) Méthode de synthèse	53
III-3-a) En utilisant la soude aqueuse NaOH(4N,6N)	53
III-3-b)En utilisant le méthanol te de sodium MeONe.....	54

Conclusion.....	55
-----------------	----

Chapiter-IV-

BIBLIOGRAPHIE ET PROTOCOLOES EXPERIMENTAUX

-Conditions générales.....	57
----------------------------	----

-Partie expérimentale	59
-----------------------------	----

CONCLUSION GENERALE.....	75
---------------------------------	-----------

Annexe	76
---------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE.....	81
---------------------------	-----------

Liste des tableaux

Tableau	titre	page
1	les 20acide aminés	31
2	tableau des synthés d'un dipeptide	39
3	Aminoester méthylique	47
4	Synthèse d'un diepeptide	51

Liste des figures

Figures	titre	Page
1	structure des carboxylsulfamides	02
2	structure de hétérocycles d'oxazolidine-diones (b)	02
2	structure de l'oxazolidine-diones N-sulfamoylées (c)	02
3	structure d'un acide aminés	28
4	structure de l'acide aminé Alanin	33
5	structure de l'acide aminé Valin	33
6	structure de l'acide aminé L –leucine	33
7	structure des sérié D et L	34
8	Structure zwitterion	36
9	Structure d'alanine protégée sur sa fonction amine	40
10	Structure d'un glycine protégée sar sa fonction acide carboxylique	41
11	Structure d'un di peptique déprotégé	41
12	Structure des acide aminés	46
13	Structure des carboxylsulfamides	52
14	PREPARATION DES AMINOESTERS CHLOROHYDRATES .	59
15	Structure de L- valinate de méthyle , chlorhydrate	60
16	Structure de L-leucinate de méthyle , chlorhydrate	61
17	Structure de L-phénylalaninate de méthyle , chlorhydrate	62
18	Structure de Tryptophénate de méthyle , chlorhydrate	62
19	Structure de L-prolinate de méthyle ,chlorhydrate	63
20	Figure -20 : PROCEDE GENERAL DE LA SYNTHESE DES	64
21	SULFAMIDES	65
22	Structure N-(Ethyl L lactatecarbonyl) sulfamoylvalinate de méthyle	66
23	Structure N-(Ethyl L lactatecarbonyl) sulfamoylleucinate de méthyle	67
24	Structure N-(Ethyl L lactatecarbonyl) sulfamoylphénylalaninate de méthyle	68
25	Structure N-(Ethyl L lactatecarbonyl) sulfamoyltryptophénate de méthyle	69
26	Structure N- (Diméthyl L malatecarbonyl) sulfamoylvalinate de méthyle	70
27	Structure N - (Diméthyl L malatecarbonyl) sulfamoylphénylalaninate de	71

28	méthyle Structure N-(Ethyl L mandélatecarbonyl) sulfamoylphénylalaninate de méthyle	72
29	Structure N-(Diméthyl L malatecarbonyl) sulfamoyltryptophénate de méthyle	73

Schéma	Titre	Page
1	Synthèse de l' isocyanate de chlorosulfonyle	05
2	Synthèse des composés carbonylés avec l'eau	05
3	Synthèse des composés carbonylés avec un composés à hydrogène mobile	06
4	Synthèse des composés carbonylés avec des acides carboxyliques	06
5	Synthèse des composés carbonylés avec les époxydes	07
6	Synthèse des composés carbonylés avec des composés à liaison (s) multiple(s)	08
7	Synthèse des composés carbonylés avec des composés aromatiques	08
8	Synthèse des composés carbonylés avec des hétérocycles (de cycloaddition)	09
9	Synthèse des composés carbonylés avec des hétérocycles (réaction de oxathiazinonedioxydes	10
10	Synthèse de laménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl(addition de ICS sur un alcool)	10
11	Synthèse des -halogénothoxycarbonylsulfamides	11
12	Synthèse aux N-[N'-alkyloxycarbonylsulfamides] aux sulfamides dérivés d'acides aminés	12
13	Synthèse aux N-[N'-alkiloxycarbonylsulfamides] aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires	12
14	Synthèse aux carboxylsulfamides dérivés d' -hydroxyesters	13
15	Synthèse aux N-[N-alkiloxycarbonylsulfamides] aux analogues des 5 -O- sulfamoyluridines	14
16	Synthèse aminagement trifonctionnel de l'ICS	16
17	Synthèse de Mitsunobu	16
18	Mécanisme proposé pour la réaction de Mitsunobu Formation de l'ion alkoxytriphenylphosphonium intermédiaire	17
19	Réaction de l'activation de l'alcool	18
20	Reaction de substitution nucléophile SN ₂	18
21	Synthèse de Mitsunobu (conversion d'un alcool en amine primaire	19
22	Synthèse de mitsunobu (alkylation de dipeptide contenant le motif	20

	azaglycine	
23	Synthèse de sulfamides symétriques et dissymétriques	20
24	Synthèse de Mitsunobu aux cyclohexyl amine aux analogues de 2-chloroéthanol	21
25	Synthèse de Mitsunobu aux N-Fmoc-toluylsulfamide	22
26	Synthèse de Mitsunobu (accès aux carboxylsulfamides dérivés d'ainoesters	22
27	Synthèse de Mitsunobu (Accès aux carboxylsulfamides derives la triéthylamine) .	23
28	Synthèse de Mitsunobu (analogues oliginucléotidiques à pont	24
29	sulfamate	35
30	Synthèse Mitsunobu (selectivité vis-à-vis des hydroxyles primaires	35
31	Synthèse de l'ionisation des acides aminés au milieu acide	35
32	Synthèse de l'ionisation a Ph alcalin	37
33	Synthèse d'ionisation a milieu acide et à Ph alcalin	37
34	Réaction de groupe –COOH	38
35	Reaction de groupe –NH ₂ N – Alkilation	38
36	Réaction à la ninhydrine (désamination ou oxydatize)	41
37	Formation de liaison péptidique	42
38	Protection et diprotection	47
39	Synthèse des aminoesters chlorohydrates	48
40	Synthèse des aminoesters méthyliques	49
41	Synthèse des carboxylsulfamides	50
42	Réactivité et caractéristiques spectroscopiques et physico – chimiques	53
43	Méthode de synthés (utilisant la soude aqueuse Na OH (4N,6N)	54
	Méthode de synthés (utilisant le méthanolate de sodium MeONa	

INTRODUCTION GENERALE

Chaque année, des milliers de molécules sont préparées dans différents laboratoires. Ces composés peuvent être originaux ou bien préparés par des méthodes performantes que celles décrites dans la littérature.

La préparation de ces molécules est généralement précédée par une étude bibliographique qui met en évidence, soit l'originalité du composé, soit la méthode utilisée, soit les applications dans différents domaines (biologique, phytosanitaire, médicale, ...).

Dans ce cadre, plusieurs approches concernant la synthèse de composés originaux potentiellement actifs ont fait l'objet de travaux récents [1].

La structure de ces composés peut être imaginée en tenant compte des composés modèles (quelques médicaments, biomolécules, ... etc.).

En ce qui nous concerne, nous avons préparé des carboxylsulfamides dérivés d'acides aminés et d' α -hydroxyesters sur le modèle apparent des carboxylsulfamides utilisés en clinique **Figure-1**.

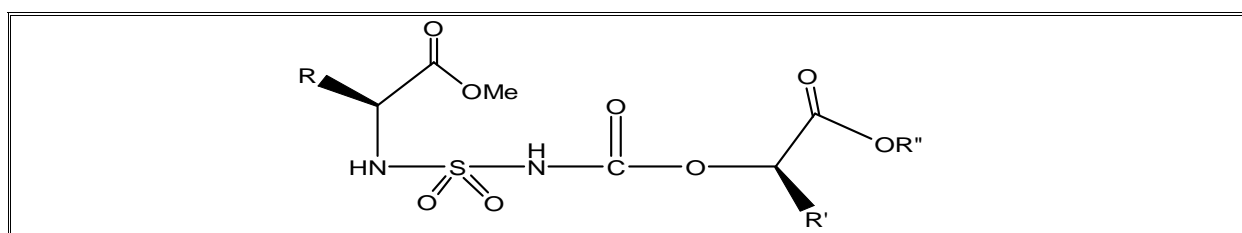


Figure -1 : structure des carboxylsulfamides

Ces composés peuvent être utilisés comme intermédiaires pour l'obtention d'oxazolidine-diones **b** vectorisées par des acides amides aminés. Ces hétérocycles présentent une analogie structurale avec l'oxazolidine-diones N-sulfamoylées **c** décrites comme anticonvulsants [2] **Figure -2**.

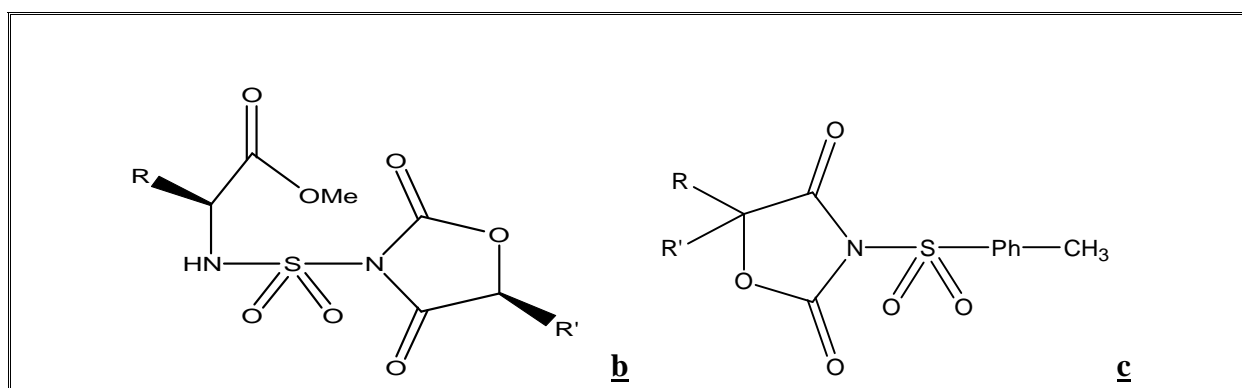


Figure -2 : Structure de hétérocycles d'oxazolidine-diones (b)

Structure de l'oxazolidine-diones N-sulfamoylées (c)

INTRODUCTION GENERALE

La structure de ces sulfamides laisse présager d'intéressantes perspectives, soit sur le plan chimique (synthèse), soit sur le plan pharmacologique.

La stratégie que nous avons élaboré pour la préparation de carboxyl sulfamides s'articule sur un réactif bi fonctionnel connu : l'isocyanate de chloro sulfonyle (**ICS**).

Dans le premier chapitre de ce travail, nous aborderons la chimie de l'isocyanate de chlorosulfonyle et la réaction de Mitsunobu.

Dans le deuxième chapitre, seront abordés la chimie des Acides Aminés.

Dans le troisième chapitre, seront abordés la synthèse, la structure des carboxyl sulfamides.

Dans le quatrième chapitre, seront rassemblés les protocoles expérimentaux et la bibliographie.

En annexe, seront présentés les résultats des analyses IR et RMN H^1 .

A-CHIMIE DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

Introduction

Dans le domaine de la préparation de composés contenant le motif sulfonyle SO_2 , l'une des stratégies de synthèse impose l'utilisation de réactifs particuliers, tels que : l'acide chlorosulfonique ou le chlorure de sulfuryle dans des conditions adéquates. Dans notre cas, nous avons utilisé l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).

L'ICS a été préparé pour la première fois par GRAF en 1952 [3 – 5] en faisant réagir l'anhydride sulfurique avec le chlorure de [6 -7] (**Schéma -1**).

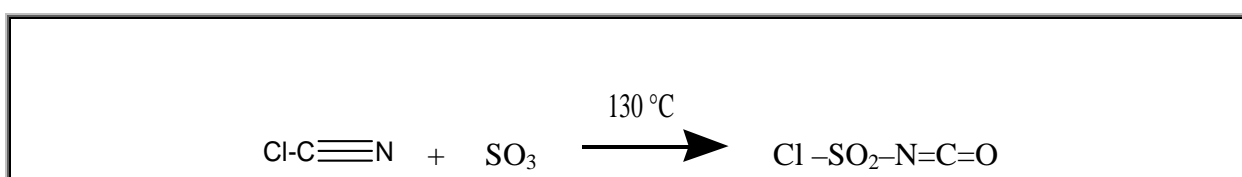


Schéma-1 : synthèse de l' isocyanate de chlorosulfonyle.

L' ICS possède deux sites électrophiles, le carbone du carbonyle et le soufre du sulfonyle. La forte électronégativité du groupement SO_2Cl rend la liaison $\text{C}=\text{N}$ plus polaire. Cette grande réactivité impose l'utilisation de solvants anhydres d'un choix limité : benzène, dichloro méthane, chloroforme, tétrachlorure du carbone, éther diéthylique et acétonitrile [8].

Plusieurs composés dérivés de l'ICS ont été décrits dans la littérature.

Nous détaillons quelque réaction mettant en jeu la réactivité de l'ICS.

I) Synthèses de composés carbonylés

I-1) Avec l'eau :

L' ICS réagit violemment avec l'eau et fournit après décarboxylation le chlorure de sulfamoyle [9] (**Schéma - 2**)

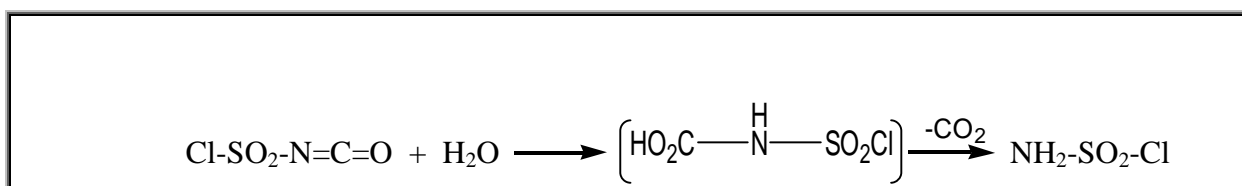


Schéma -2 : synthèse des composés carbonylés avec l'eau.

I-2) Avec des composés à hydrogène mobile :

L'addition nucléophile des alcools, thiols, phénols, et les amines sur l'ICS donne les dérivés de N-chloro sulfonyle, ils peuvent subir une réaction de substitution pour donner des sulfamides ou sulfamates [10] (Schéma -3).

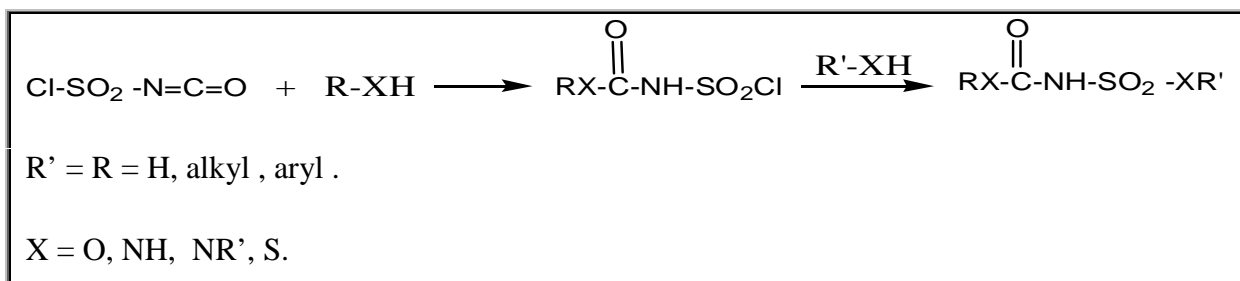


Schéma -3 : synthèse des composés carbonylés avec un composé à hydrogène mobile.

I-3) Avec des acides carboxylique :

L'ICS réagit avec les acides carboxyliques formant l'anhydride carbamique comme intermédiaire qui perd ensuite une molécule de dioxyde de carbone donnant des dérivés du chlorure de sulfonyle carbonylés [11] (Schéma -4).

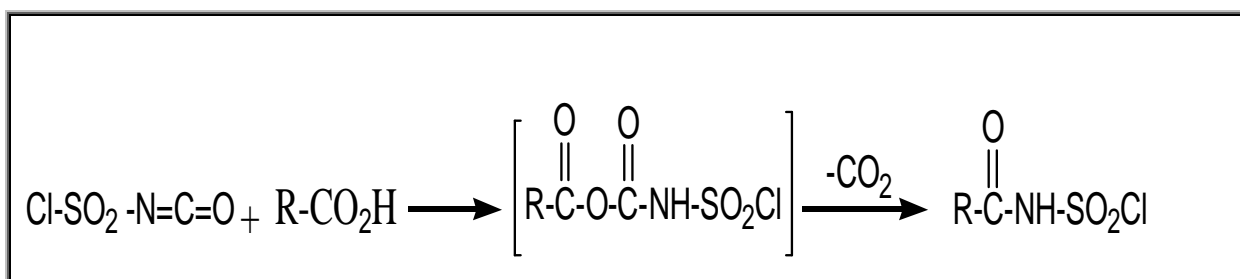


Schéma -4 : synthèse des composés carbonylés avec des acides carboxyliques.

I -4) Avec les époxydes :

Les époxydes **1** réagissent facilement avec L'ICS pour conduire aux mélange chloro sulfonyl imono- 1,3 dioxolane **2** et N-chlorosulfonyle 1,3 oxazolidin-2-ones **3**. Cette réaction est conduite sans catalyseur à basse température [12] (Schéma-5).

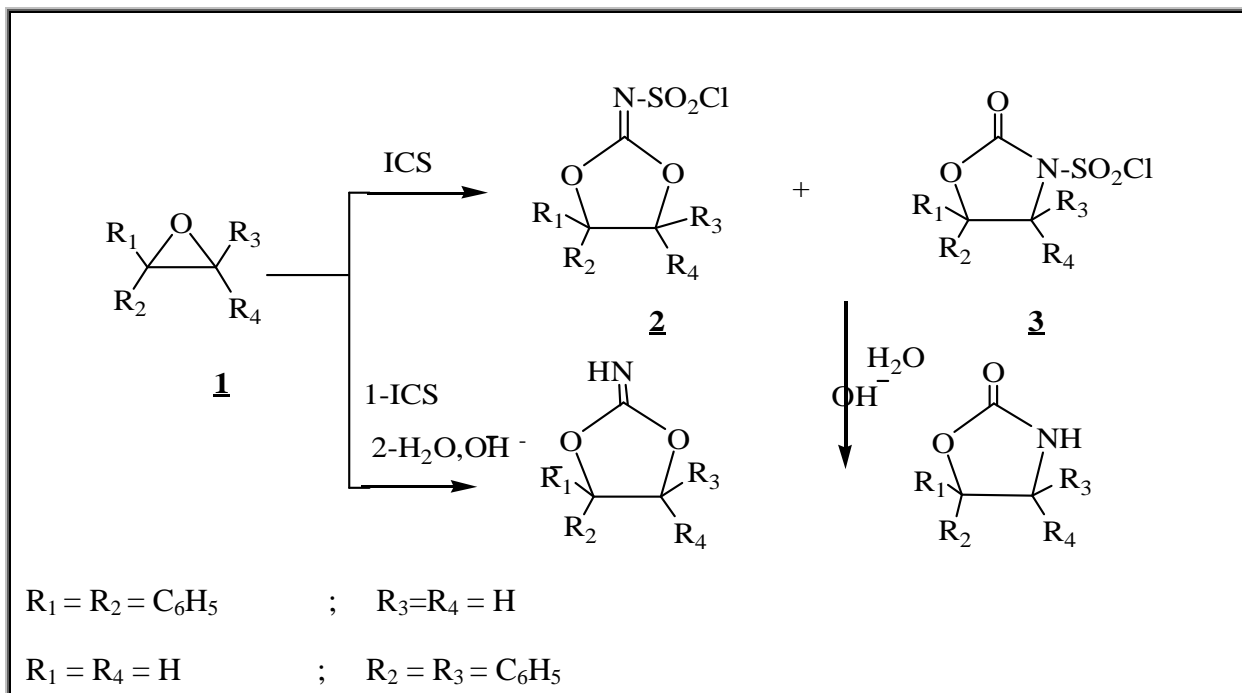


Schéma -5 : synthèse des composés carbonylés avec les époxydes.

I-5) Réaction avec des composés à liaison (s) multiple (s) :

I-5-a) Réaction avec les cétones et les aldéhydes :

L'ICS subit une addition électrophile avec les cétones et les aldéhydes non énolisables produisant des sulfonylimides [13] (**Schéma -6**) .

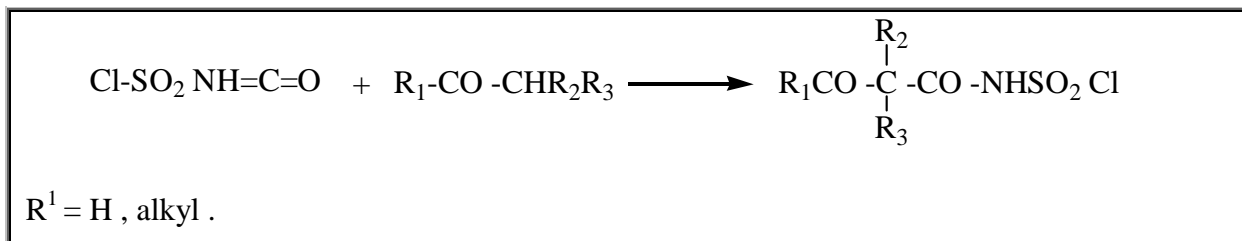


Schéma -6 : synthèse des composés carbonylés avec des composés à liaison (s) multiple(s).

I-5-b) Avec les composés aromatiques :

L'ICS réagit avec les composés aromatiques pour conduire aux N-chlorosulfonyles carboxamides aromatiques correspondant 7 [14] (**Schéma-7**).

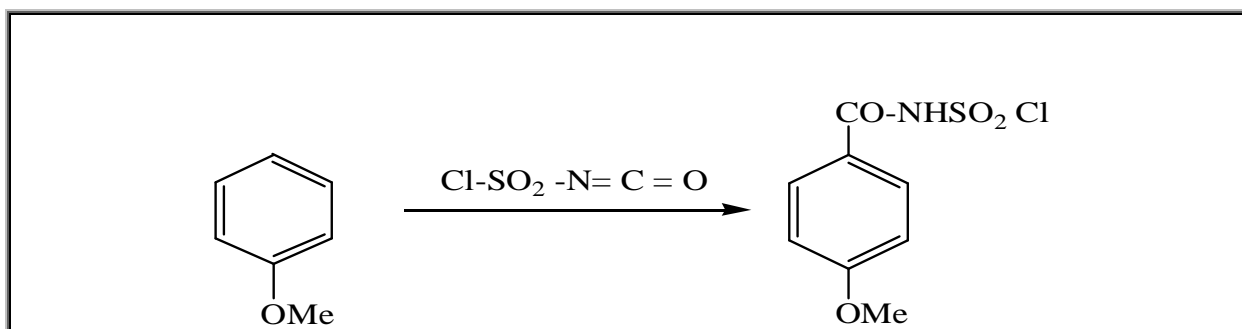


Schéma -7 : synthèse des composés carbonylés avec des composés aromatiques.

I-6) Accès aux hétérocycles :

I-6-a) Réaction de cycloaddition :

La cycloaddition [2 + 2] de l'ICS avec différents types d'oléfines donne des lactames N-sulfonés **4** [15 – 17] .

Les alcynes et les imines donnent respectivement des S-dioxydes d'oxathiazine **5** et l'hétérocycle thiazidinone **6** [18-19] (**Schéma - 8**) .

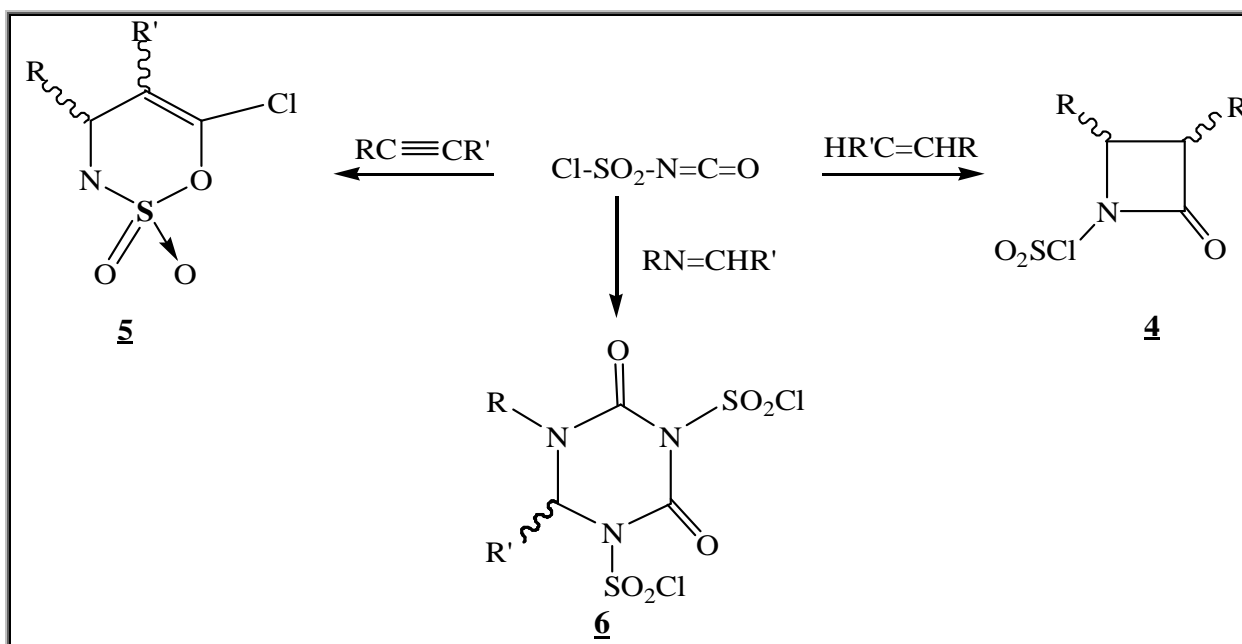


Schéma -8 : Synthèse des composés carbonylés avec des hétérocycles (de cycloaddition).

I-6-b) Accès aux oxathiazinonedioxydes :

L'addition de l'ICS sur l'acétoacétate de tertiobutyle **7** donne après la cyclodéhalogénéation l'oxathiazinonedioxyde **8** [20] (Schéma -9) .

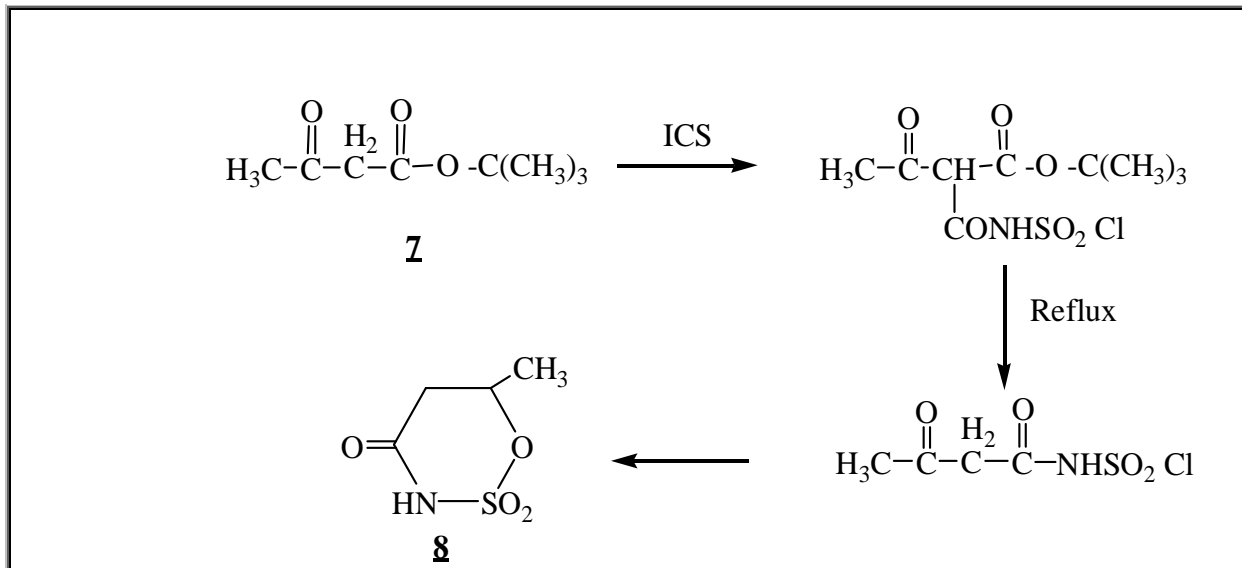


Schéma -9 :synthèse des composés carbonylés avec des hétérocycles (réaction de oxathiazinonedioxydes.

II) AMENAGEMENT BIFONCTIONNEL DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

La réactivité des sites de l'ICS nous a permis de préparer des carboxylsulfamides et des carboxylsulfamates par la succession d'une addition sur un alcool et substitution sur une amine ou un alcool (Schéma -10) .

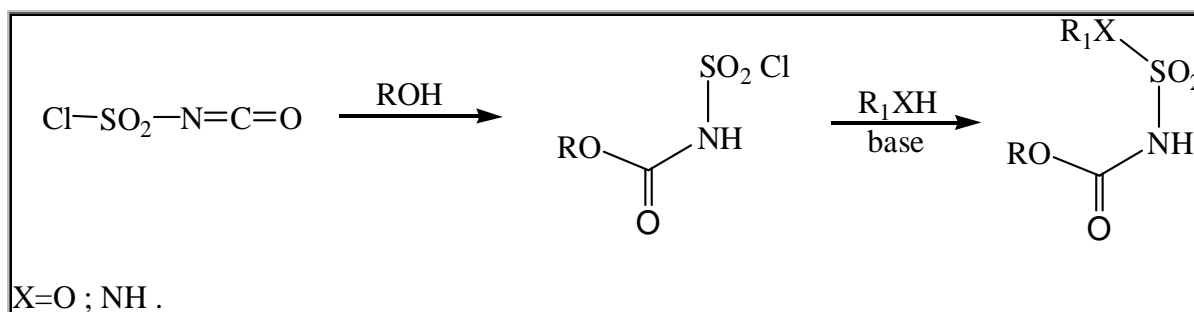


Schéma -10 : synthèse de l'amenagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl (addition de ICS sur un alcool) .

Plusieurs composés ont été décrits dans la littérature mettant en jeu l'aménagement bifonctionnel de l'ICS [21] .

II-1) Synthèse des - halogéné thoxy carbonyl sulfamides :

L'ICS réagit dans un premier temps par addition du chloroéthanol sur le site isocyanate puis par substitution d'amine secondaire sur le site chlorosulfonyle pour donner le composé **9** [22] (Schéma -11).

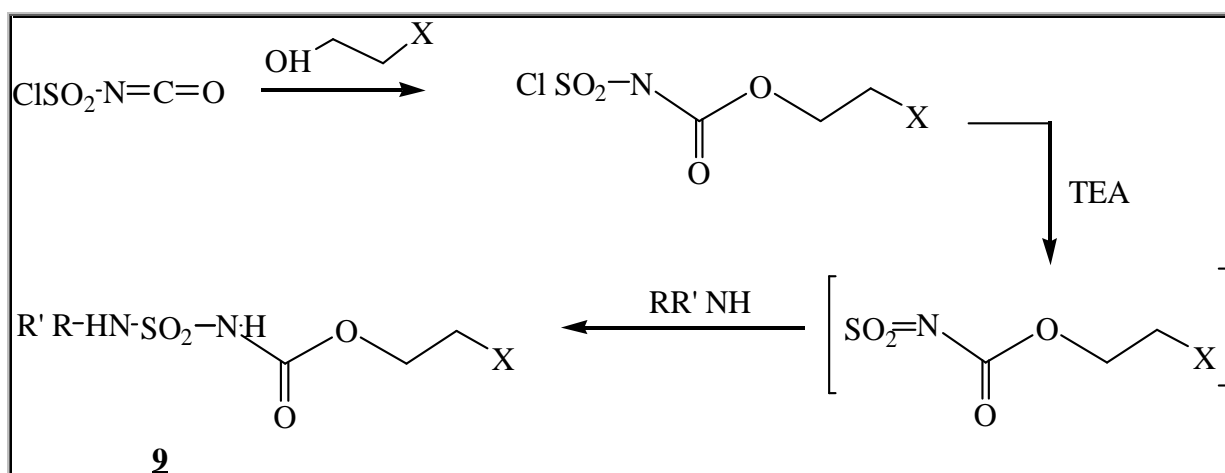


Schéma -11 : synthèse des -halogéno thoxycarbonyl sulfamides.

II-2) Accès aux N-[N'-alkyl oxycarbonyl sulfamides]

Les sulfamides **10** sont obtenus en deux étapes avec des rendement élevés selon le schéma réactionnel suivant [23] (Schéma -12).

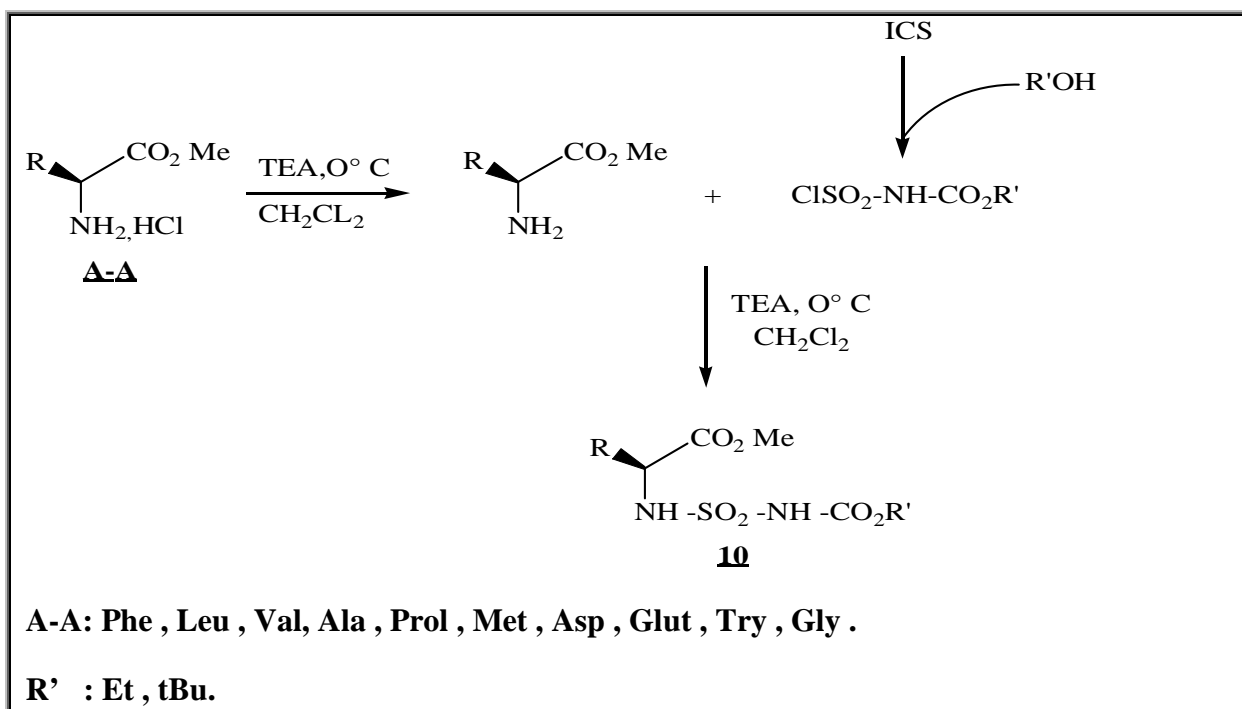


Schéma -12 : synthèse aux N-[N'-alkyloxycarbonylsulfamides] aux sulfamides dérivés d'acides aminés.

II-2-b) Accès aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires :

Une nouvelle approche a été mise au point par notre groupe, nous a permis d'accéder à une suite de Boc- sulfamides **11** par addition de tertiobutanol sur l'ICS suivie d'une sulfamoylation [24] (Schéma-13).

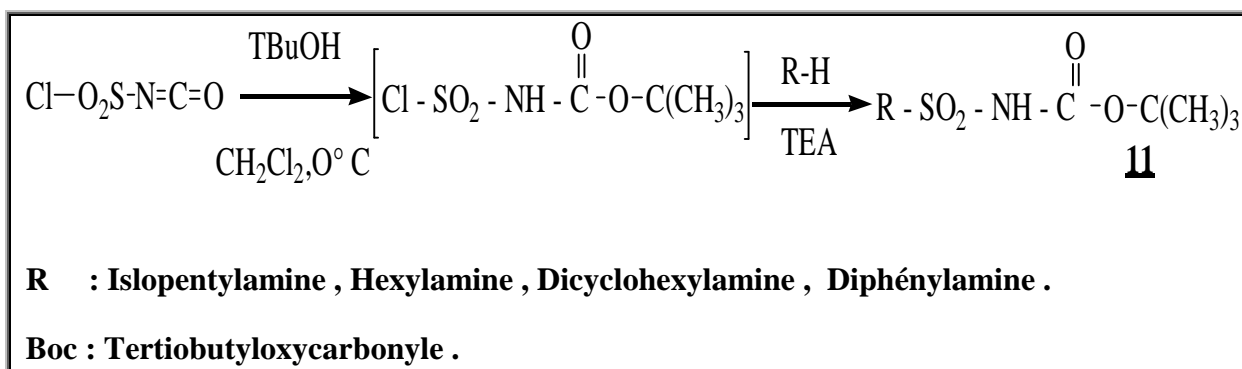


Schéma -13 : synthèse aux N-[N'-alkyloxycarbonylsulfamides] aux sulfamides dérivés d'amines primaires et secondaires.

Le choix de l'alcool tertibutylique est motivé par le fait qu'il deviant protecteur après la réaction de carbamylation, activateur après sulfamoylation. Le Boc exerce un effet électrattracteur qui augmente la réactivité de l'azote adjacent, qui peut être par la suite alkylé selon la réaction de Mitsunobu par le chloroéthanol. Après décarboxylation, on accède à des composés d'insertion de sulfamoylation qui seront par la suite nitrosés.

II-3) Accès aux carboxylsulfamides dérivés d' -hydroxyesters :

L'addition de l'hydroxyesters sur le site isocyanate et la substitution d'une amine primaire

sur le site chlorosulfonyle permet l'accès aux composés **12** avec des rendements élevés [25] (Schéma -14).

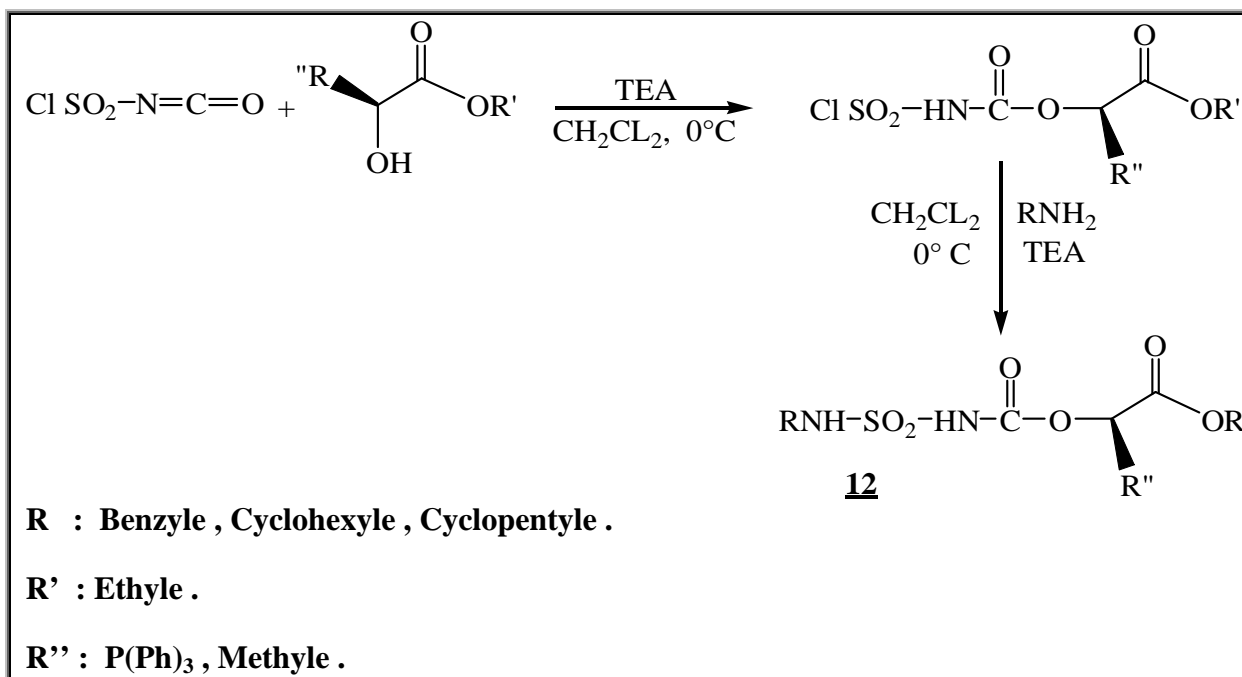


Schéma -14 : synthèse aux carboxylsulfamides dérivés d' -hydroxyesters.

II-4) Accès aux analogues des 5`-O- sulfamoyl uridines :

José - Fiandor et Coll [26 – 27] ont décrit les analogues sulfamoylés de l'uridine glucose 5'-diphosphate UDPG 3 dont le groupement diphosphate a été remplacé par un groupe isostère O-CO-NH-SO₂-O .

Les 5`-O-sulfamoyl uridines sont préparés par réaction de divers alcools sur l'isocyanate de chlorosulfonyle , le produit intermédiaire instable réagit avec la 2',3',O-isopropylidène uridine pour conduire aux dérivés **13-18** [28] (Schéma-15).

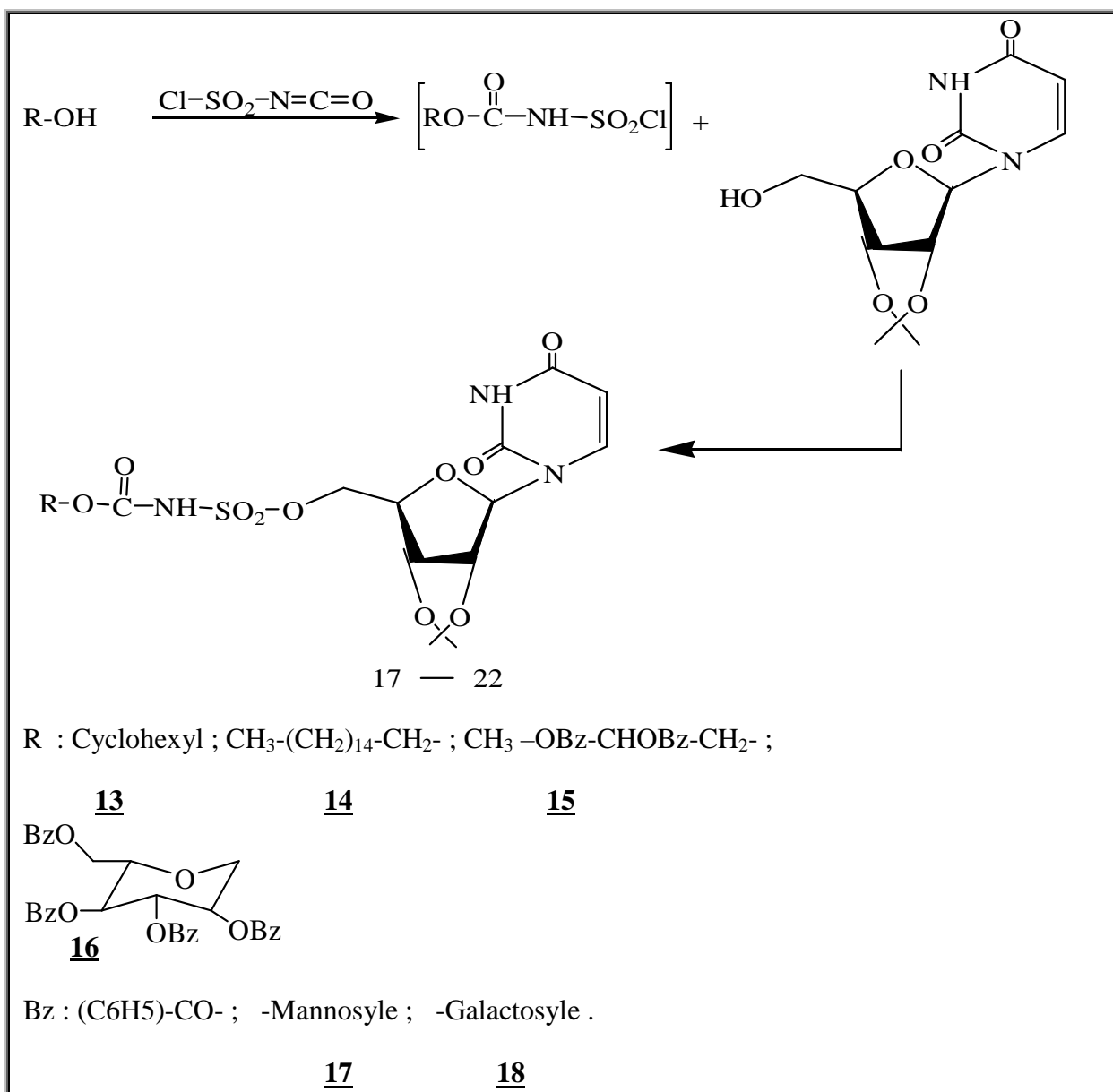


Schéma -15 : synthèse aux N-[N-alkil oxycarbonyl sulfamides] aux analogues des 5` - O- sulfamoyl uridines.

Conclusion

Il est montré dans les exemples décrits précédemment que l'ICS , est un réactif intéressant pour l'élaboration de structures contenant le motif sulfonyle . Ce caractère est dû à la différence de réactivité entre les sites chloro sulfonyle et isocyanate. Cette réactivité nous a permis d'accéder aux différents composés tels que les analogues des sulfamoyl uridines , les carboxyl sulfamides etc .

B) AMENAGEMENT TRIFONCTIONNEL DE L'ICS

Introduction

L'obtention des N-carboxyl sulfamides trisubstitués repose sur la différence de réactivité entre les deux sites électrophiles de l'ICS.

La forte acidité du proton porté par l'azote carbamique est induite par les groupements électroattracteurs adjacents [29].

La nucléophile de cet azote peut être mise à profit dans des réaction de substitution, de condensation et de cyclisation. Cette dernière peut être possible via la réaction de Mitsunobu par réaction intramoléculaire à partir de composés contenant un proton mobile et une fonction alcool primaire selon le schéma réactionnel suivant [25] (**Schéma -16**).

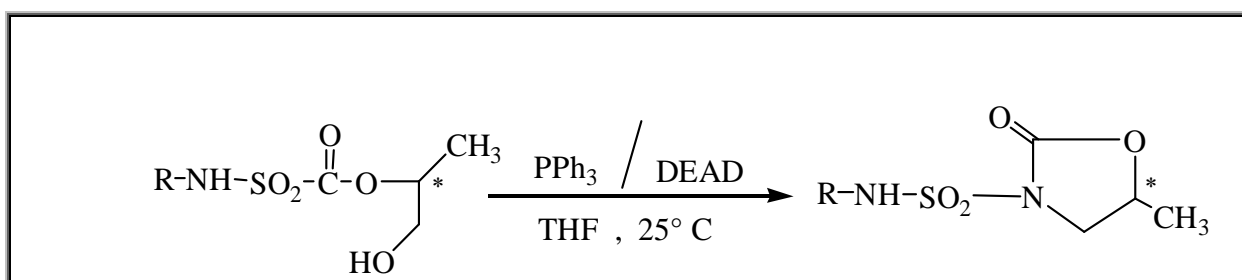


Schéma -16 : synthèse aminagement trifonctionnel de l'ICS.

I) Réaction de Mitsunobu

I-1) Réaction :

Le produit **23** est obtenu à partir de la réaction d'un alcool primaire ou secondaire avec un acide en présence du triphénylphosphine **19** qui est oxydée en oxyde de triphénylphosphine **21** et diéthylazodicarboxylate (DEAD) **20** qui est réduit en hydrazine **22**.

D'autres couples redox sont également utilisés dans cette réaction (DIAD : diéthyl-diisopropylazodicarboxylate, (RO)₃P Trialkylphosphine) entre autre (**Schéma-17**).

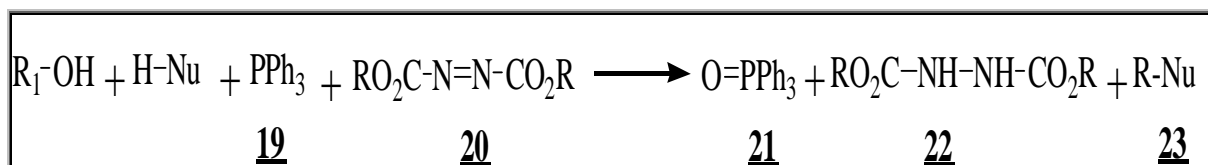


Schéma -17 : synthèse de Mitsunobu.

Cette méthode appliquée à des composés hydroxylés chiraux entraîne l'inversion de configuration [30].

Une grande variété d'acide a été utilisée : les acides phosphorique (mono ou diesters) , des oximes , des méthylènes actives , des sulfonamides et des phtalimides [31-32] .

Trois mises au point sur l'application de cette réaction pour la transformation des biomolécules des ont été effectuées par Mitsunobu en 1981 [31] , castro 1983 [33] et Hughes en 1992 [34] .

I-2) Mécanisme proposé pour la réaction de Mitsunobu :

Cette réaction se déroule en trois étapes :

La première étape : Formation de l'ion alk oxy triphenyl phosphonium intermédiaire (la bentaine) **24** par l'addtion PPh₃ sur le DEAD (**Schéma -18**). .

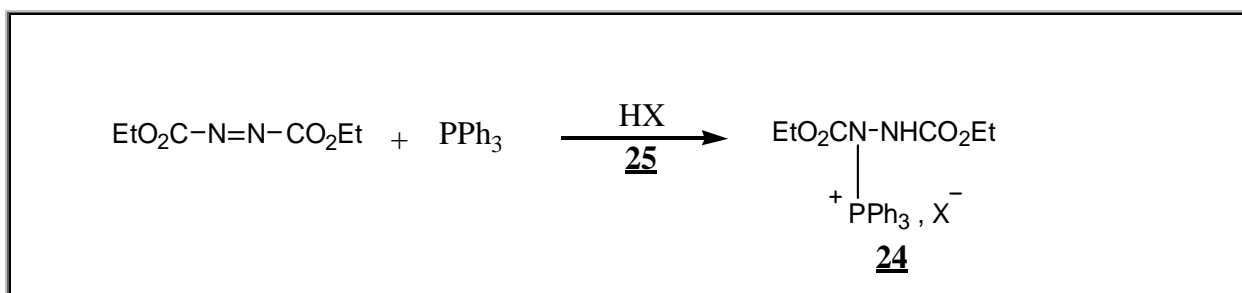


Schéma -18 : Mécanisme proposé pour la réaction de Mitsunobu Formation de l'ion alk oxy triphenyl phosphonium interméddiaire.

La deuxième étape : Activation de l'alcool :

L'ajout de Nu-H 25 et l'alcool conduit respectivement à la bétaine protonée 26 et au sel triphényl-phosphonium 27 (Schéma -19).

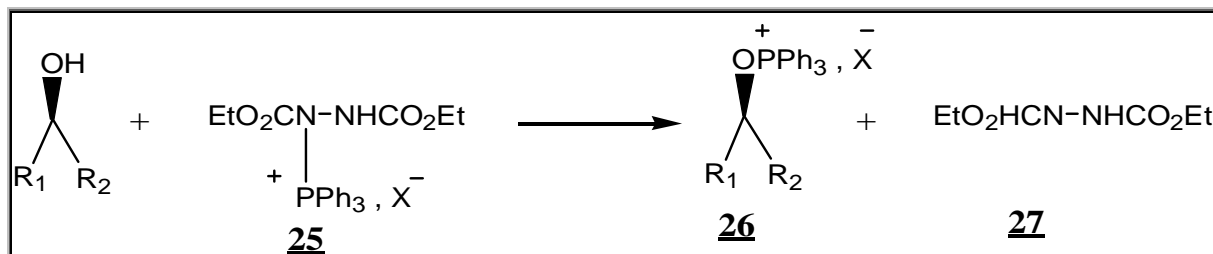


Schéma -19 : Réaction de l'activation de l'alcool.

La troisième étape : Substitution nucléophile S_N2 (Schéma-20).

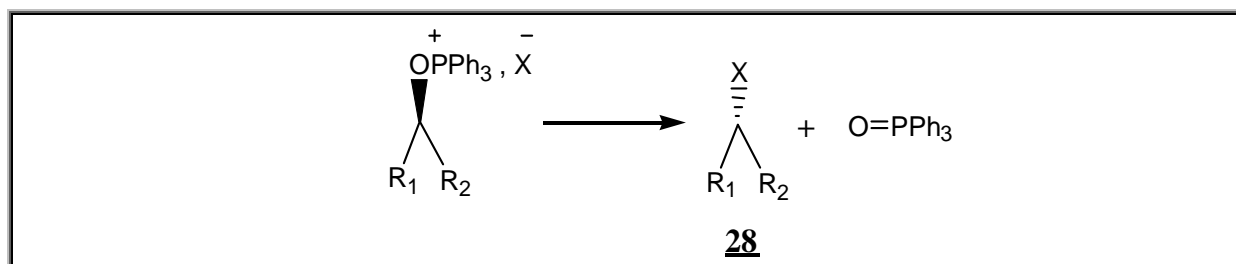


Schéma -20 : Réaction de substitution nucléophile S_N2.

II) Exemples d'application de la réaction de Mitsunobu

II-1) Exemples d'alkylation sur l'azote :

II-1-a) Conversion d'un alcool en amine primaire :

La réaction de carbamate N - diéthoxy phosphoryle) de tertio-butyle avec un alcool primaire ou secondaire en présence du PPh_3 / DEAD dans le benzène permet d'accéder à des amines primaires chirales [32] (**Schéma -21**) .

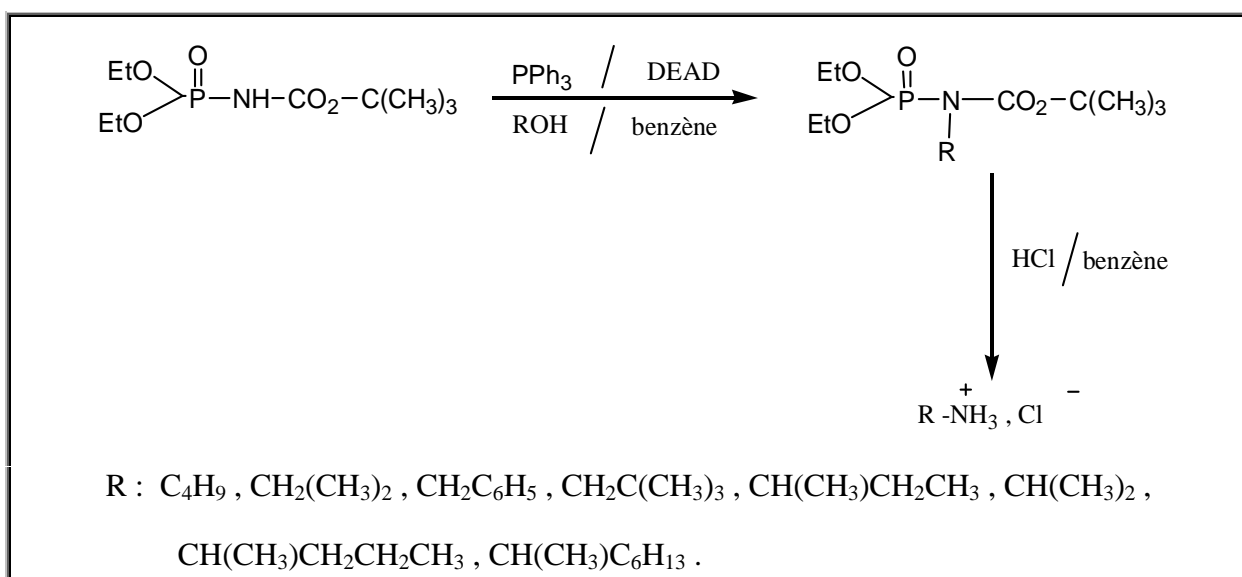


Schéma -21 : synthèse de Mitsunobu (conversion d'un alcool en amine primaire.

II-1-b) Alkylation de dipeptide contenant le motif azaglycine :

Dans les memes condition (PPh₃/DEAD), les dipeptides contenant le motif azaglycine réagissent avec le méthanol pour donner le régioisomère **29** (Schéma -22). La régiospécificité a été montrée en RMN du proton [35].

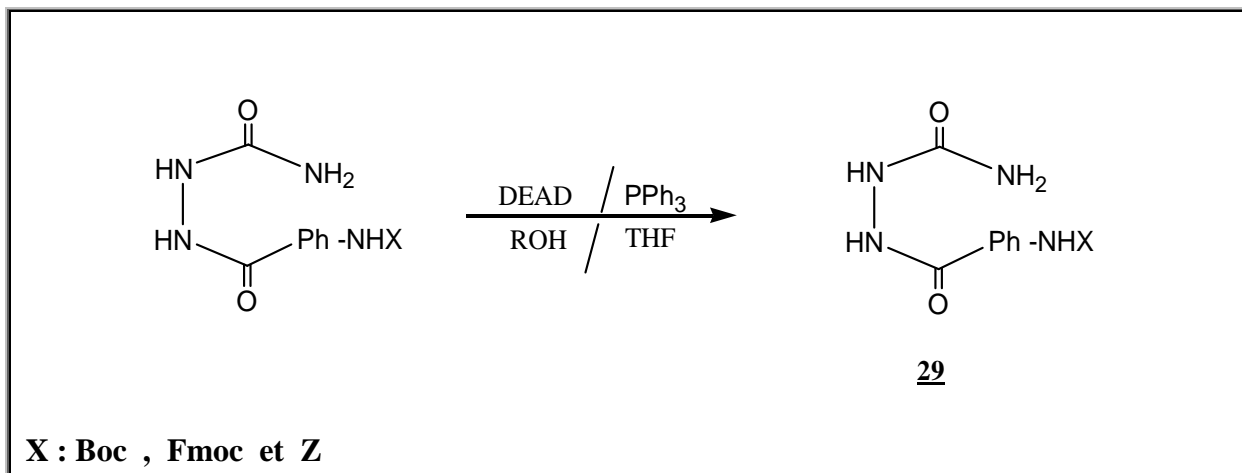


Schéma -22 : synthèse de mitsunobu (alkylation de dipeptide contenant le motif azaglycine.

II-2) Préparation de sulfamides symétriques et dissymétriques :

L'action de la benzyl amine sur le chlorosulfonyl carbamate de tertibutyle donne le N-Boc-N'-benzyl sulfamide **30**. Les deux NH présentent une différence de réactivité très marquée et la régiospécificité de l' alkylation par l'alcool benzylique est totale pour donner le produit **31** [36](Schéma-23).

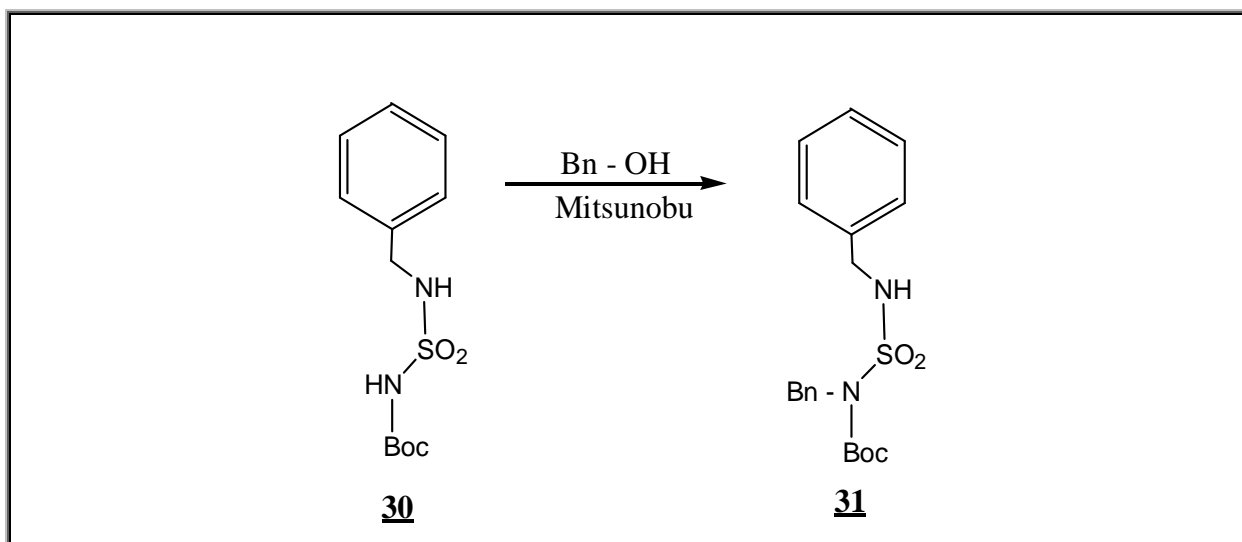


Schéma-23 : synthèse de sulfamides symétriques et dissymétriques.

Une suite réactionnelle analogue à partir cyclohexyl amine et du 2-chloroéthanol fournit successivement le Boc sulfamide **32**, le N-Boc-N-(2-chloroéthyl) N'-cyclohexyl sulfamide **33** puis le sulfamide disubstitué **34** [37-38] (Schéma-24).

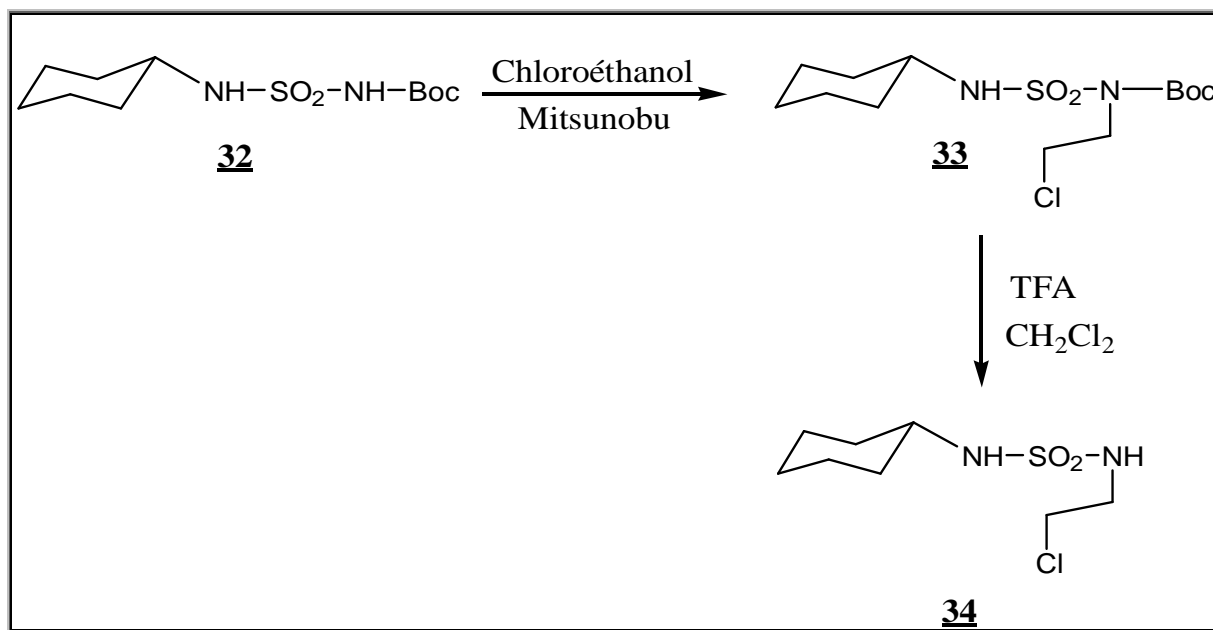


Schéma-24 : synthèse de Mitsunobu aux cyclohexyl amine aux analogues de 2-chloroéthanol.

La réaction du composé **35** N-Fmoc-toluylsulfamide avec le géraniol dans les conditions de la réaction Mitsunobu conduit au composé térapénoaromatique **36** [39] (Schéma25).

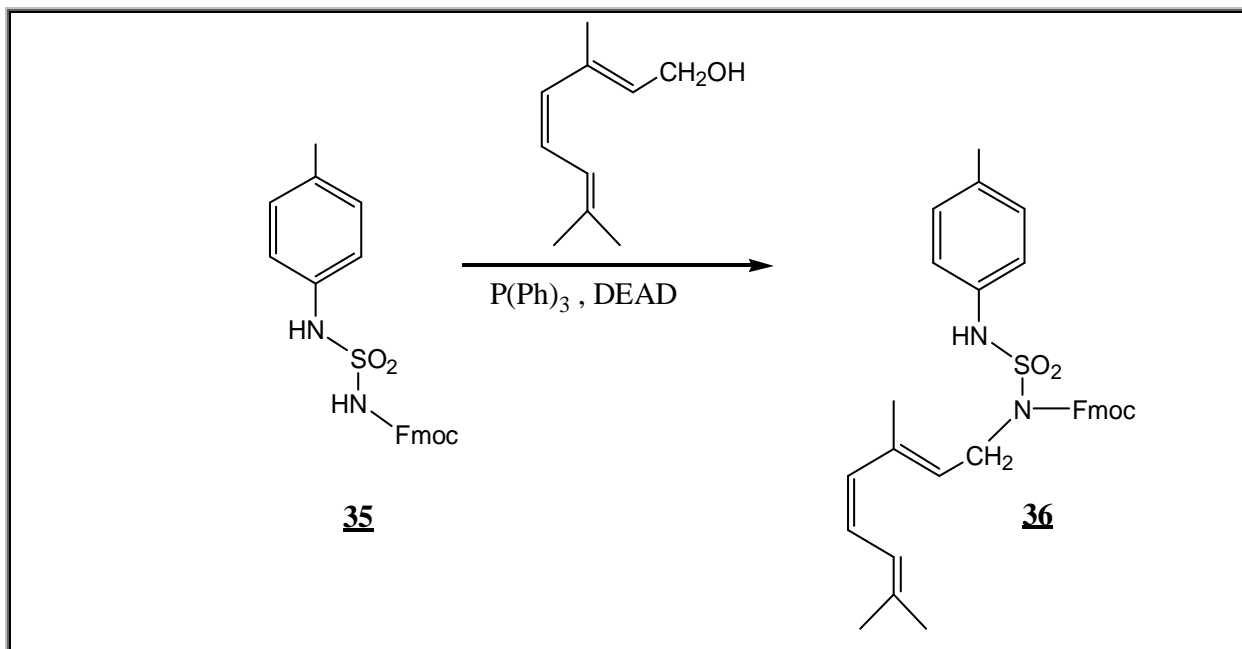


Schéma -25 : synthèse de Mitsunobu aux N-Fmoc-toluylsulfamide.

II -3) Accès aux carboxysulfamides dérivés d'amoesters :

La sulfamoylation d'amoesters naturels par le chlorosulfonyl carbamate de tertio-butyle conduit aux N-(N'-Boc)-sulfamoyl iminoesters tels que **37 a** et **b** issus respectivement de la phényl alanine et de l'acide aspartique. Par benzoylation de **37 a**, on accède au carboxyl sulfamide **38** [40] (Schéma-26).

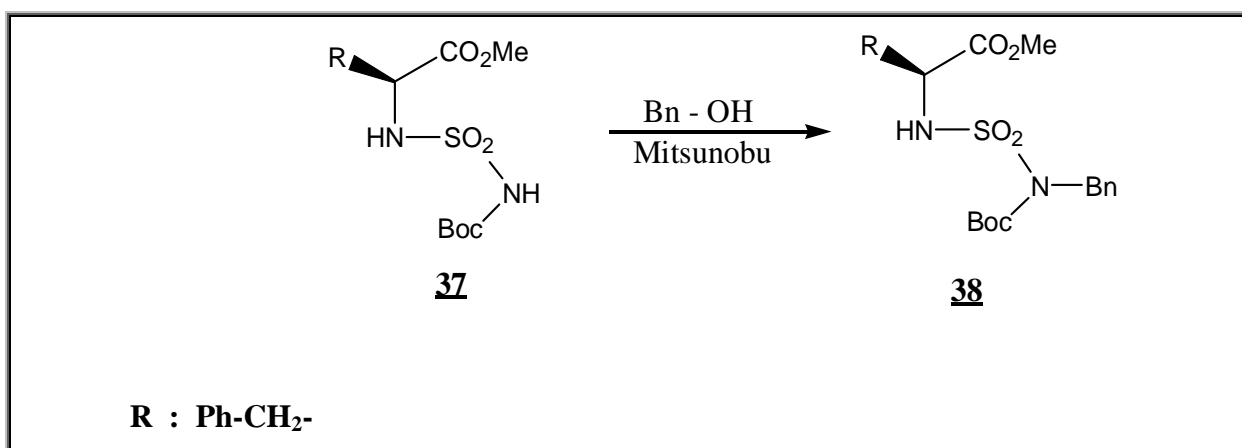


Schéma -26 : Synthés de Mitsunobu (accès aux carboxysulfamides dérivés d'amoesters).

Le couplage du dérivé **37 b** avec la triéthylamine permet la substitution régiospécifique en position 5' sur le nucléoside [41-42] et l'accès à un type d'interface nucléopéptidique **39** compatible avec le greffage de l'extrémité N'terminale d'un peptide avec l'extrémité 5' terminale d'un oligonucléotide (Schéma-27).

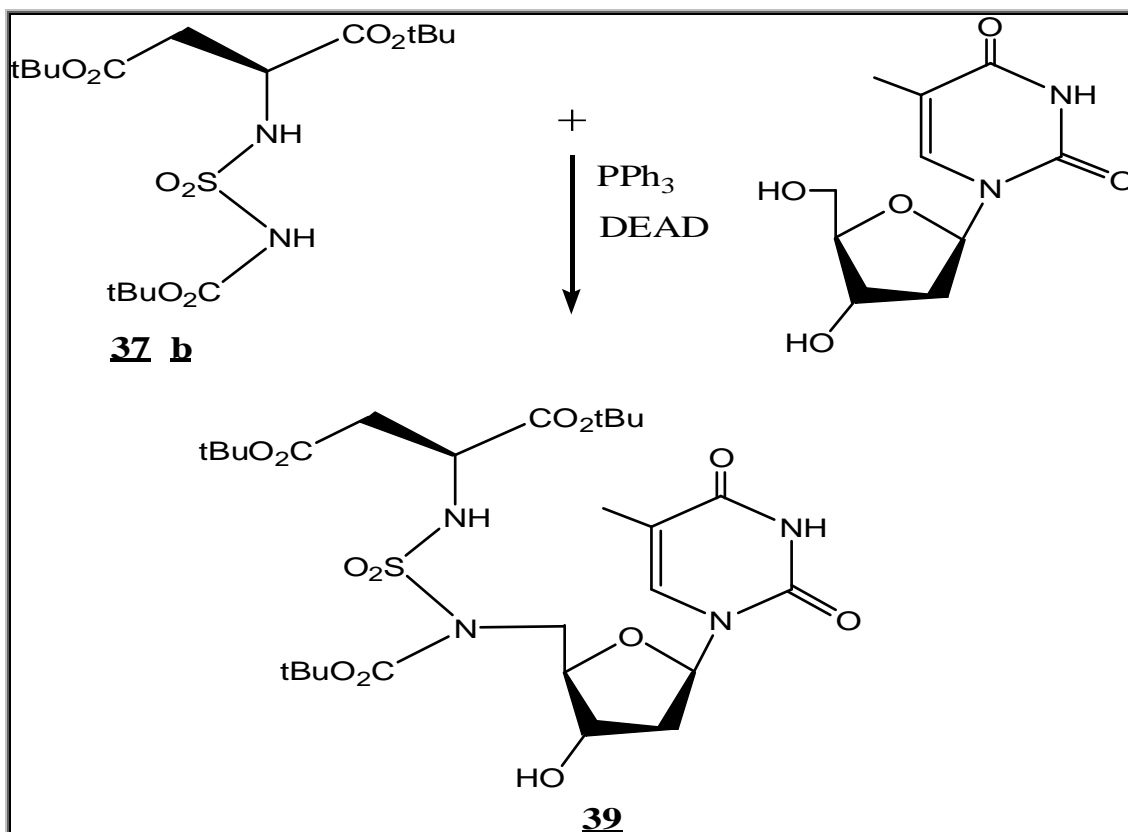


Schéma – 27 : synthèse de Mitsunobu (Accès aux carboxysulfamides dérivés la triéthylamine) .

II - 4) Analogues oligonucléotidiques à pont sulfamate :

L'homologie structural entre les motifs phosphate et sulfamate a été déjà évoquée dans un certain nombre de travaux [43-46] mais, à l'exception d'un brevet [47], il n'a jamais été décrit de composés qui possèdent un lien internucléotidique de cette nature.

La thymidine protégée en position 5', est traitée par le chlorure de N-(z) sulfamoyle en milieu pyridimique. Le synthon **A** est condensé sur le 3'-benzoylthymidine **B** dans le THF et le dimère **40** est recueilli avec un rendement de 55 % (Schéma-28).

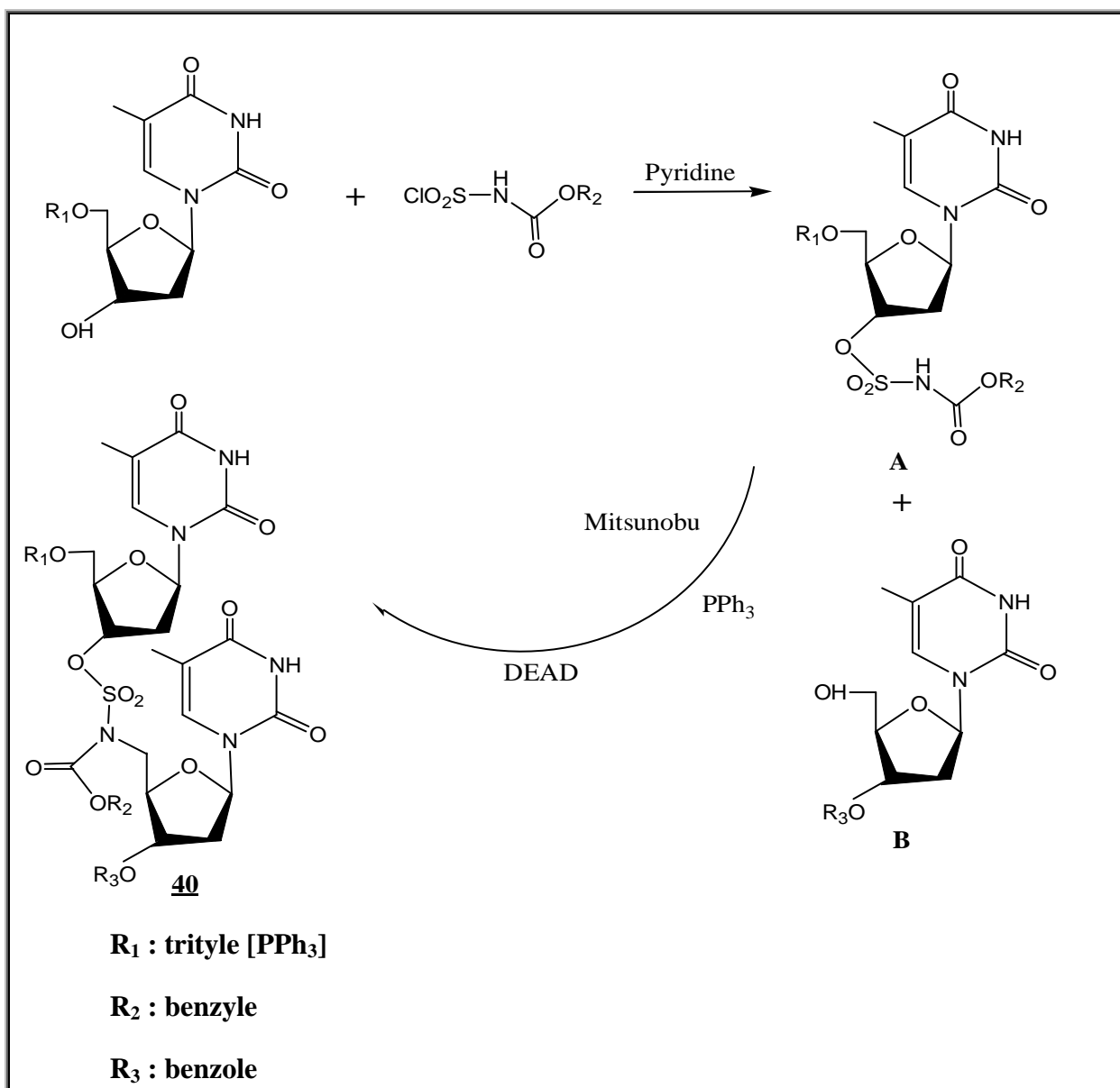


Schéma -28 : synthèse de Mitsunobu (analogues oligonucléotidiques à pont sulfamate).

II - 5) Selectivité vis à vis des hydroxyls primaires :

Cette réaction est selective pour les hydroxyls primaires, ce phénomène peut être expliqué par le fait que l'intermédiaire correspond au alk oxy triphényl phosphonium de l'alcool primaire est thermodynamiquement stable que celui de l'alcool secondaire .

En revanche , il y a quelques exception [48] , c'est le cas des benzylations des 1,2 propane – diols **41** et correspond à l'estérification de l'alcool secondaire **42** (**Schéma -29**)

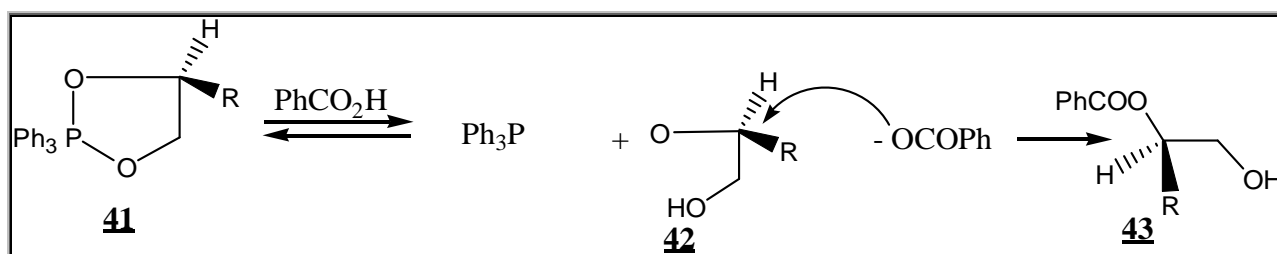


Schéma -29 : Synthés Mitsunobu (selectivité vis-à-vis des hydroxyles primaires) .

Le produit **43** est obtenu par substitution nucléophile de type S_N2 du carboxylate sur le sel d'alk oxy triphényl phosphonium . Les réactions compétitives conduisant à des réactions de -élimination de type E_2 (**Schéma -29**) peuvent être évitées par l'utilisation d'anions carboxylates moins basique .

Conclusion

L'aménagement bi fonction de sélectif de biomolécules porteuses de plusieurs groupements réactifs est envisageable en utilisant la réaction de Mitsunobu . Cette réaction est applicable dans de nombreux cas de couplage (alkylation sur des hétéroatomes) . Dans des conditions douces et sans protection préalable.

INTRODUCTION

Les protides sont les composés organiques les plus abondants dans la cellule (plus de 50% du poids sec). Ils jouent un rôle prédominant dans le fonctionnement cellulaire. Ils sont constitués de molécules élémentaires [Acides Aminés (AA)]. un assemblage tridimensionnel d'acides aminés forme les protéines, omniprésentes dans nos organismes. Elles assurent une multitude de fonctions biologiques (régulation des gènes, structure des cellules, rôle de catalyseur des processus biologiques.....).

II-1) Définition :

Les AA ou aminoacides sont des molécules qui possèdent : -COOH une fonction acide carboxylique. - R CH une fonction amine NH₂ Portées par un même atome de carbone: le carbone α ou C₂ : ce sont des acides aminés Ils diffèrent par la nature de la chaîne latérale R (radical) **Figure 3**.

Seulement 21 acides α-aminés L sont utilisés pour produire les protéines (il existe un 22ème, la pyrrolysine, chez les bactéries méthanogènes).

Il existe quelques rares exceptions:

- - Dans les protéines de la membrane bactérienne qui contiennent quelques acides aminés de la série D (D-Alanine et D-glutamine)[49] .
- - Des acides aminés modifiés comme l'hydroxylysine ou l'hydroxyproline dans le collagène.

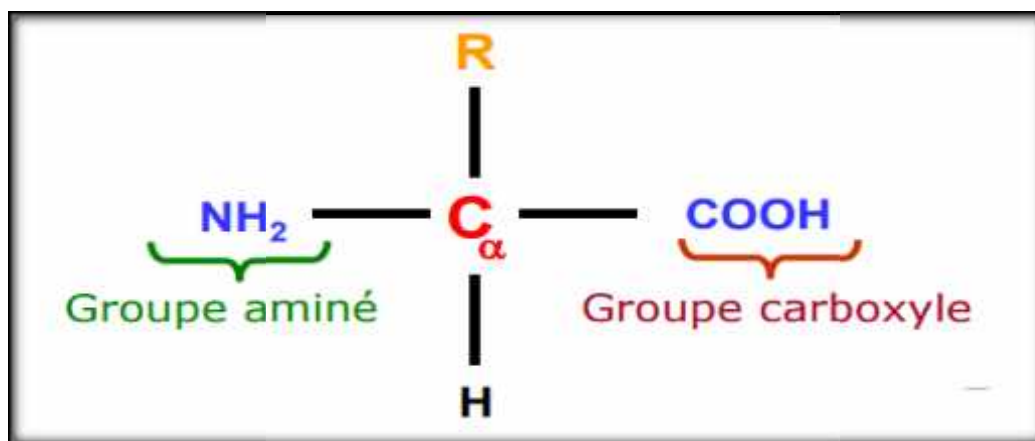


Figure -3 : structure d'un acide aminés.

II-2) Importance des acides aminés

Le rôle des acides aminés est multiples :

II- 2- 1) Structural

Les acides aminés sont les monomères des protéines: leur nature , l'ordre dans lequel ils s'enchainent , leurs spatiaux mutuels sont les déterminants de la structure et de la fonction des protéines.

II-2-2) Energétique:

Les acides aminés peuvent être, comme le glucose, les acides gras et les corps cétonique, substrats énergétiques.

II-2-3) Métabolique

Les acides aminés sont des précurseurs plus ou moins directe de molécules d'intérêt, leur catabolisme fournissant des atomes et groupement d'atomes utilisés lors de réactions de synthèse (exemple: histidine et histamine)

II-2-4) Fonctionnel:

Certains acides aminés ont en soi des propriétés biologiques importantes tel que la transmission de l'influx nerveux par la glutamine [49].

II-3) Classification

Ils peuvent être classés:

II-3-1) Selon la structure de la chaîne latérale :

II-3-1-a) Aliphatique:

1-a₁)- hydrocarbonée 5AA: -linéaire : glycolle-alanine -ramifié, valine, leucine, isoleucine .

1-a₂)- fonction alcool 2AA: sérine, thréonine.

1-a₃)- fonction soufrée 2AA: cystéine, méthionine 2.

1-a₄)-fonction acide et amide correspondante 4AA: Ac aspartique, Asparagine, Ac glutamique, Glutamine

1-a₅)- fonction basique 3AA: lysine, arginine, histidine.

II-3-1-b) Cyclique:

1-b₁) - Aromatique 3AA: phénylalanine, tyrosine, tryptophane.

1-b₂) - hétérocycle 1AA: proline.

II-3-2) Selon la polarité la chaîne latérale R:

II-3-2 - a) Polaires:







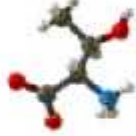

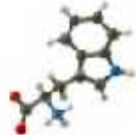
2-a₁) non chargée ou non ionisable 6AA: sérine, thréonine, asparagine, glutamine, cystéine, tyrosine.

2-a₂) chargée ou ionisable 5AA: Ac aspartique, Ac glutamique, lysine, arginine, histidine.

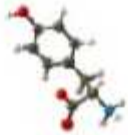
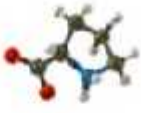
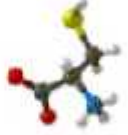
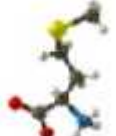
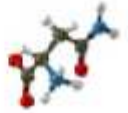
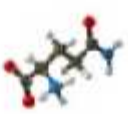
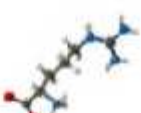
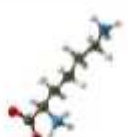
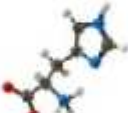

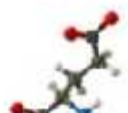
II-3-2-b) Non polaire:

9AA: glycocolle, alanine, leucine, valine, isoleucine, méthionine, phénylalanine, tryptophane, proline.

II : Tableau -1: les 20acides aminés[51]

Nom de l'acide aminé	Code à 3 lettres	Code à 1 lettre	Structure
Leucine*	Leu	L	
Glycine	Gly	G	
Alanine	Ala	A	
Isoleucine*	Ile	I	
Valine*	Val	V	
Sérine	Ser	S	
Thréonine*	Thr	T	
Phénylalanine*	Phe	F	
Tryptophane*	Trp	W	

CHAPITRE II : CHIMIE DES ACIDES AMINES

Tyrosine	Tyr	Y	
Proline	Pro	P	
Cystéine	Cys	C	
Méthionine*	Met	M	
Asparagine	Asn	N	
Glutamine	Gln	Q	
Arginine	Arg	R	
Lysine	Lys	K	
Histidine	His	H	
Acide Aspartique	Asp	D	
Acide Glutamique	Glu	E	

Alanine (A ou ALA) :

Chaîne latérale méthyle

AA non essentiel dans l'alimentation chez l'homme (**Figure 4**).

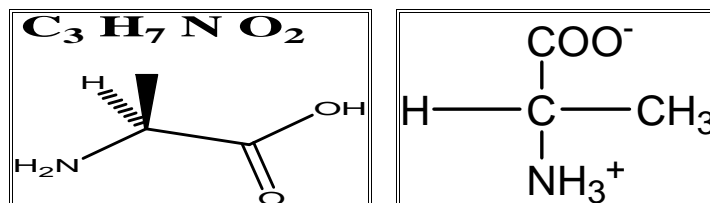


Figure -4 : structure de l'acide aminé Alanin.

Valine (v ou val) :

Chaîne latérale isopropyle

Acide aminé généralement à l'intérieur des protéines solubles dans l'eau ou dans les hélices membranaires en contact avec les lipides .

AA essentiel dans l'alimentation chez l'homme (**Figure 5**).

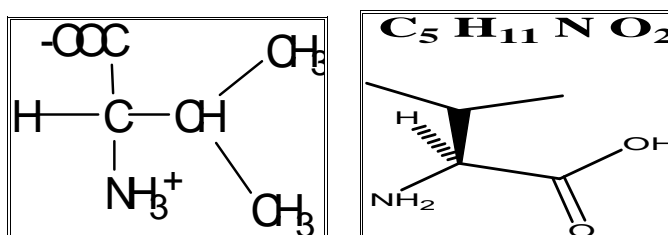


Figure -5 : structure de l'acide aminé Valin.

Leucine (L ou LEU) :

Chaîne latérale isobutyle

Acide aminé généralement à l'intérieur des protéines solubles dans l'eau ou dans les hélices membranaires en contact avec les lipides .

AA essentiel dans l'alimentation chez l'homme (**Figure 6**).

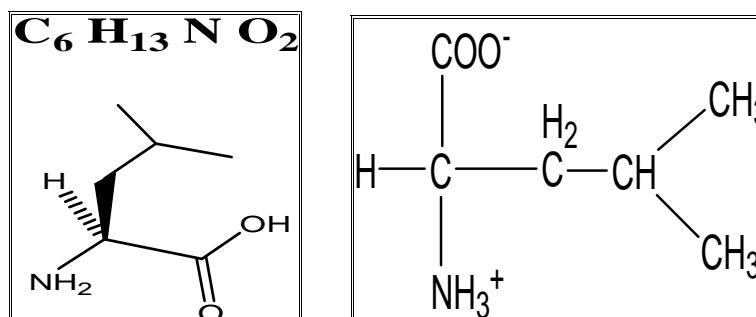


Figure -6 : structure de l'acide aminé L -leucine.

Série D et L:

Il existe 2 isomères de configuration le D-AA et le L-AA selon que le groupement amine porté par C α est à droite ou à gauche de la chaîne carbonée.

D et L sont l'image de l'un par rapport à un miroir. D et L font référence au D et L glycéraldéhyde (**Figure 7**)[50].

Nb: seuls les L-AA sont présents dans les protéines naturelles COOH, COOH, H, C, NH₂
NH₂, C, H, R D-AA, R L-AA

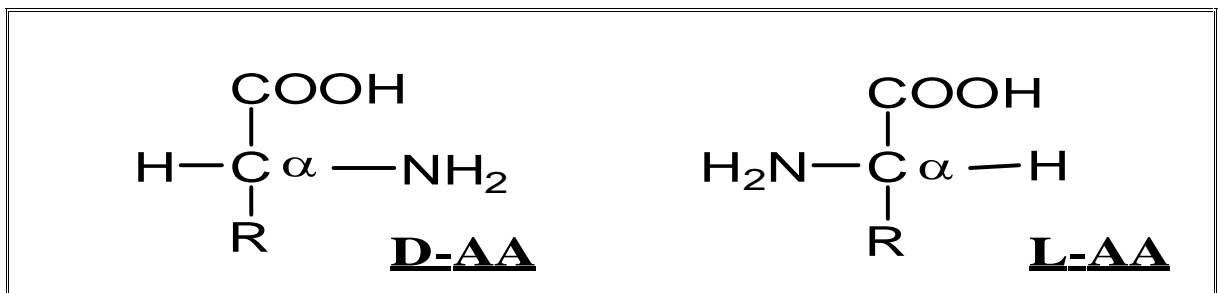


Figure -7 : structure des séries D et L.

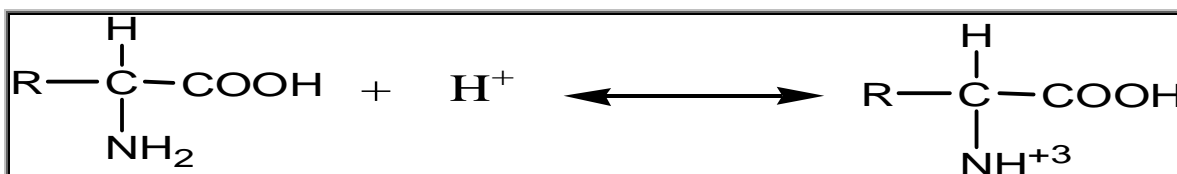
II-4) Stéréochimie des acides α -aminés:

La plupart des acides aminés sont des molécules chirales car ils contiennent un carbone asymétrique. Ce carbone, centre de la chiralité est lié à quatre substituants différents. Seule la glycine ne comporte pas de carbone asymétrique et n'est donc pas une molécule chirale.

II-4 -1) Ionisation des AA:

Les AA possèdent au moins 2 groupements ionisable le groupement COOH et NH₂ primaire ils sont amphotères et existent sous différentes formes ionisées selon le PH.

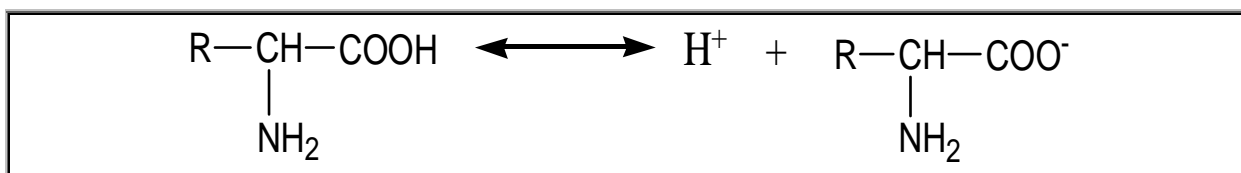
à PH acide (Schéma - 30) :



cation

Schéma -30 : synthèse de l'ionisation des acides aminés au milieu acide.

à PH alcalin (Schéma -31) :



anion

Schéma -31 synthèse de l'ionisation a Ph alcalin.

En allant du PH très acide au PH alcalin (Schéma -32) :

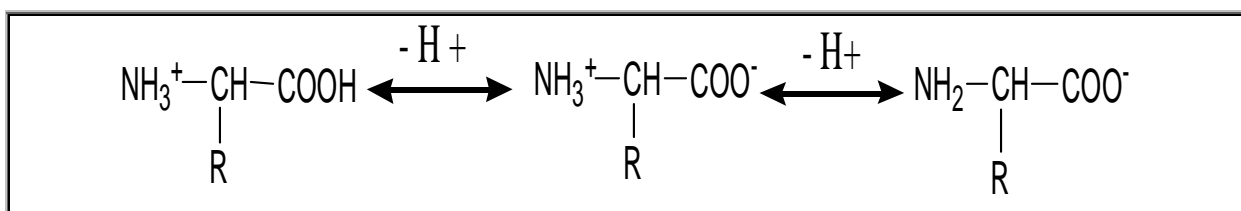


Schéma -32 : synthèse d'ionisation a milieu acide et à Ph alcalin.

II-4-2) Zwitterion :

Les acides aminés existent à l'état de zwitterions, c'est à dire qu'il peuvent contenir des charges positives et négatives par leurs groupement carboxylique chargé négativement et aminé, chargé positivement et par les groupements inionisables de leurs chaines latérales.

Par définition: le zwitterion est une forme neutre qui possède autant de charges positives que de charges négatives (**Figure 8**) .

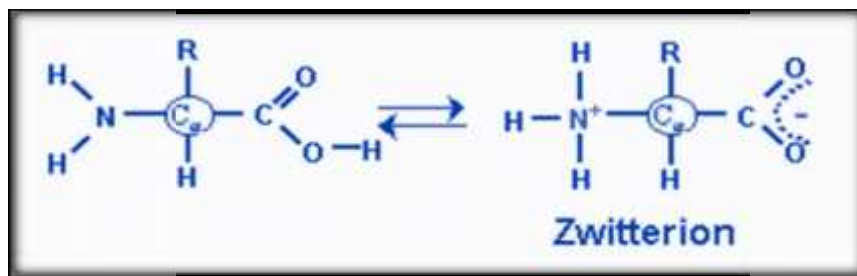


Figure -8 : Structure zwitterion .

II-5) Propriétés physiques des acides aminés

II-5-1) Solubilité des acides aminés :

Les acides aminés sont solubles dans l'eau, mais très faiblement à un pH autour de leur P_{Hi} , plus fortement en milieu alcalin (formation de sels)

- Ils sont plus faiblement solubles dans l'alcool
- La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale

II-5-2) Coloration et absorption de la lumière :

- Les solutions d'acides aminés sont incolores.
- La plupart des AA absorbent à une $\lambda < 230$ nm.
- Les AA aromatiques absorbent vers 280 nm (ultraviolet)
- Utile pour repérer la présence de protéines.
- Le tryptophane est fluorescent 240 nm 260 nm 280 nm Longueur d'onde Absorbance.

II-6) Propriétés chimiques des acides aminés

II-6-1) Réactions du groupe -COOH :

Estérification : analyse chimique (butyl-TFA) intermédiaire de synthèse peptchimique

(Schéma -33) .

Acidification : synthèse peptidique (liaison peptidique)

Décarboxylation : synthèse amines biogènes (ex : histamine)

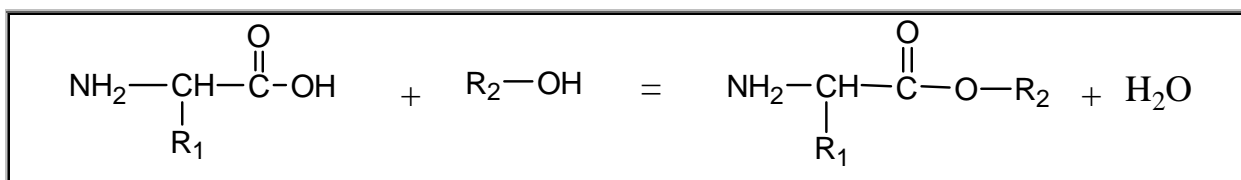


Schéma -33 : Réaction de groupe -COOH .

II-6-2) Réactions du NH₂ :

- **N-alkylation** : méthylés (ex: bétaïne) .
- **N-arylation** : analyse (DNP avec fluorodinitrobenzène) .
- **N-acylation** : synthèse peptidique Analyse Anhydride, halogénure (Schéma -34).

Formation de bases de Schiff : réaction avec aldéhyde Désamination, transamination
réaction globale Ninhydrine (colorimétrie des acides aminés).



Schéma -34 : Reaction de groupe -NH₂ N – Alkilation .

réaction à la ninhydrine (désamination ou oxydatize)

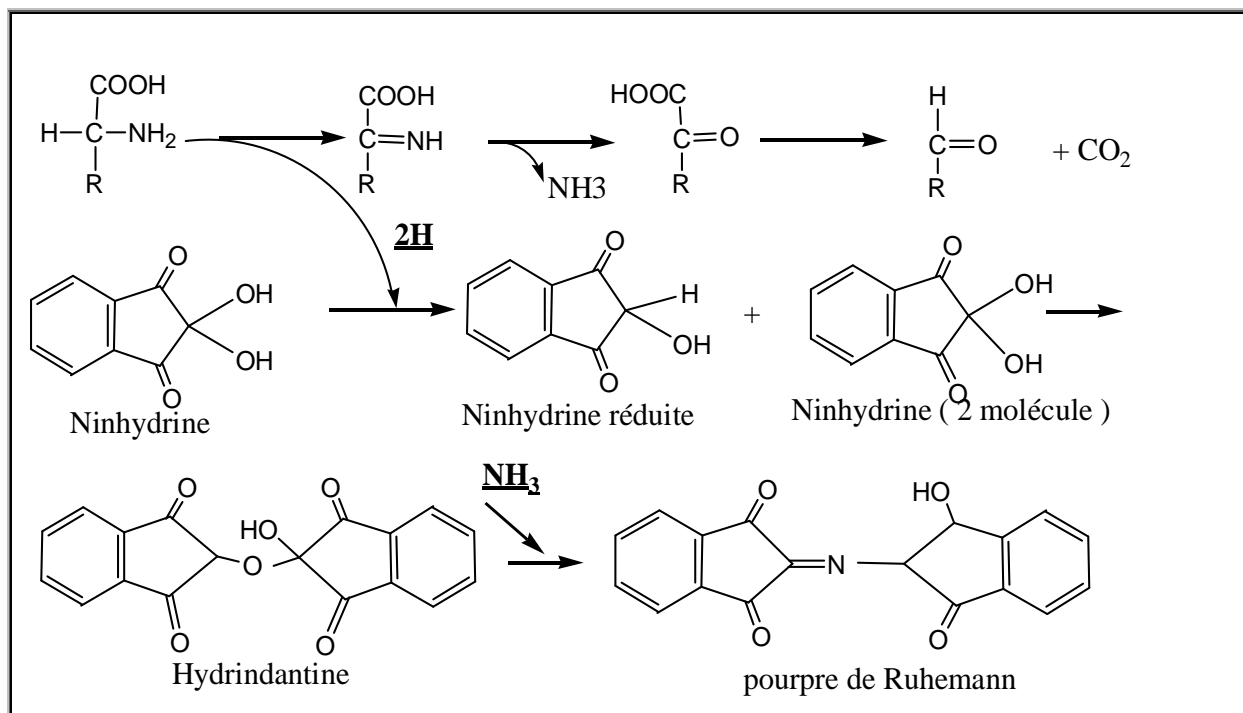


Schéma -35 : Réaction à la ninhydrine (désamination ou oxydatize).

II-7) Synthèse in vitro

II-7- 1) Synthèse d'un dipeptide : nécessité de la protection

La synthèse d'un dipeptide Ala-Gly passe par la réaction entre le groupe-COOH d'une molécule de glycine et le groupe-NH₂ d'une molécule d'alanine. Toutefois si les deux acides aminés sont introduits dans le milieu réactionnels, le dipeptide souhaité n'est pas le seul obtenu. En effet l'enchaînement entre les acides aminés peut être inversé, par la réaction entre le groupe-NH₂ d'une molécule de glycine et le groupe -COOH d'une molécule d'alanine. Les molécules de glycines et celle d'alanine peuvent également réagir entre elle le tableau ci-dessous donne les dipeptides obtenus dans le mélange considéré.

II : Tableau -2 :

Dipeptide	Equation de la réaction
Ala-Gly	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$
Gly-Ala	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$
Ala-Ala	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$
Gly-Gly	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} \longrightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$

Par ailleurs, le dipeptide possède également des groupes $-\text{COOH}$ et $-\text{NH}_2$ à ses extrémités et peut donc continuer à réagir pour conduire à la formation de tripeptide ou, en présence de suffisamment de quantité de matière, de polypeptides. Sans précaution, un mélange de deux acides α -aminés aussi simples que l'alanine et la glycine peut ainsi conduire à une multitude de produits. Pour des raisons évidentes de purification et de rendement, cette situation est à éviter. Une stratégie de synthèse doit ainsi être mise en place.

Le cas considéré ici est volontairement simple. Il devient nettement plus compliqué lors de la synthèse de polypeptides, voire de protéine, ayant une séquence déterminée plus longue, ainsi que lors de la mise en jeu d'acides α -aminés possédant des chaînes latérales fonctionnalisées et donc susceptibles de réagir à leur sélectivité atteinte par ribosomes dans les organismes doit être dupliqué en laboratoire par la mise en place d'une stratégie efficace [50].

II-7- 2) Protection et dé protection :

II-7- 2-a) Stratégie :

la stratégie adoptée pour la synthèse peptidique utilise la protection et diprotection de fonction. ainsi les groupes susceptibles de conduire à des réactions parasites doivent voir leur nature chimique modifiée pour bloquer les réactions non-voulues au cours d'une réaction dite de protection.

cette réaction de protections doit être renversable afin de libérer le groupe protégé en fin de réaction, au cours d'une étape dite de dé protection (**Schéma -36**).

Synthèse sélective du dipeptide Ala-Gly

*Alanine protégée sur sa fonction aminée.

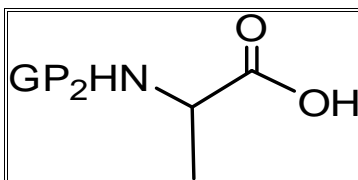


Figure- 9 : Structure d'alanine protégée sur sa fonction amine.

* Glycine protégée sur sa fonction acide carboxylique

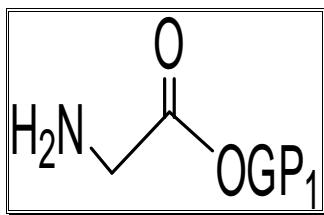


Figure-10 : Structure d'un glycine protégée sur sa fonction acide carboxylique .

Formation de la liaison péptidique

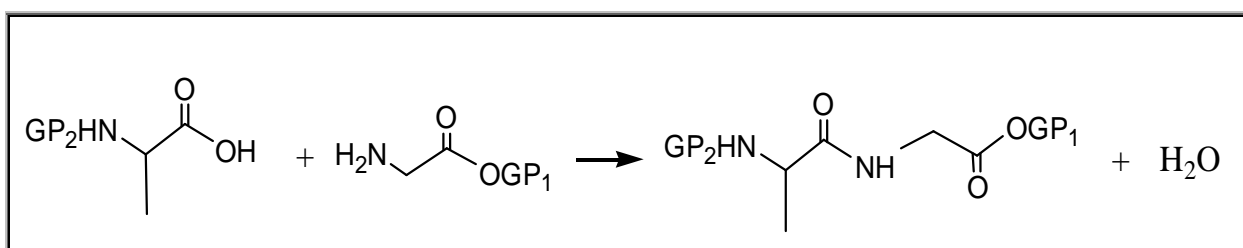


Schéma -36 : Formation de liaison péptidique .

déprotégé dipeptique

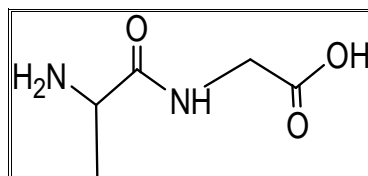


Figure-11 : Structure d'un dipeptique déprotégé .

Une limitation sévère de cette technique est à relier à la chute de rendement qu'elle peut engendrer : les réactions –déprotection introduisent deux nouvelles étapes dans la synthèse et doivent toutes deux être réalisables avec d'excellents rendements pour ne pas abaisser le rendement total de la formation de liaison peptidique.

Une stratégie supplémentaire est nécessaire pour les acides -aminés possédant des chaînes latérales fonctionnalisées. une synthèse utilisant des protections orthogonales est mise en place. Une protection est dite orthogonale S'il est possible d'effectuer les étapes de protection- déprotection d'un groupe d'atome sans influencer les étapes de protection- déprotection d'un autre groupe d'atome, ce qui par exemple possible en utilisant des conditions de déprotection différente (**Schéma - 37**)

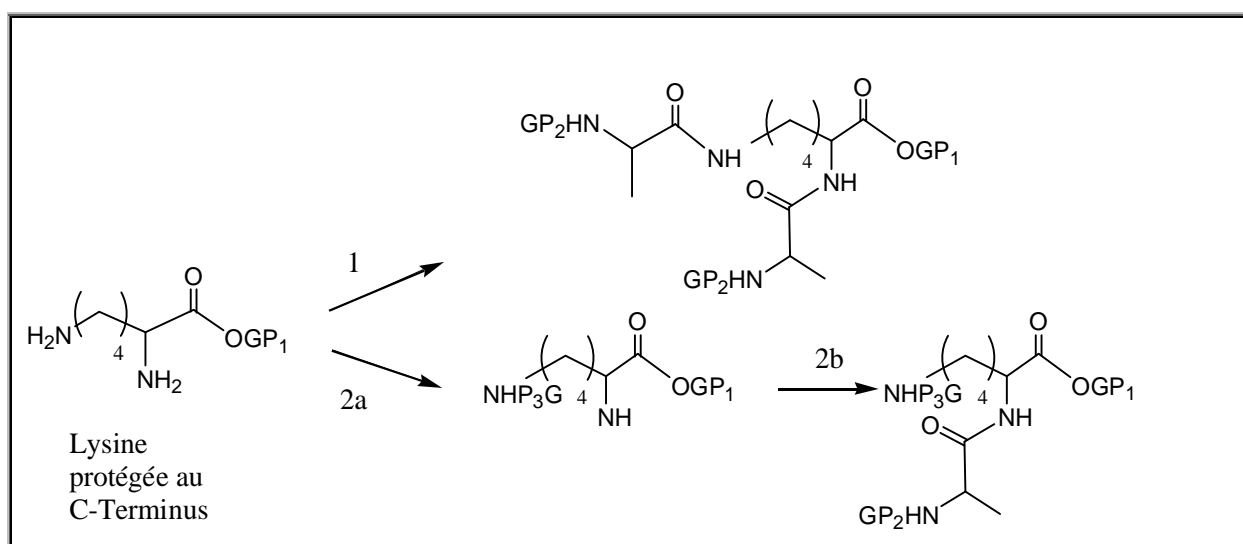


Schéma –37 : Protection et di protection.

Conclusion

La connaissance des acides aminés est importante car ils sont à la base de la construction des protéines, classe majeure parmi les macromolécules du vivant. Cependant, les propriétés individuelles peuvent être plus ou moins fortement modifiées en fonction de leur environnement. À l'extrême, les fonctions, acides carboxyliques et amine portées par le carbone alpha sont presque toutes mobilisées par les liaisons peptidiques. S'il est donc essentiel de connaître le répertoire en acides aminés pour comprendre la biochimie, cette connaissance ne saurait dispenser de l'étude des nombreux cas particuliers qui constituent les sulfamides et cyclosulfamides synthétisés à partir des acides aminés.

Introduction

Les sulfamides en général constituent une classe importante d'antibiotiques, ayant pour formule générale $R-NH-SO_2-NH_2$. Une modification structural introduite par voie chimique sur les molécules modèles tels que les médicament ou les biomolécules. Par exemple, les sulfanilamides sont utilisées pour l'abaissement de la glycémie, les chlorosulfamides utilisées comme antiseptique d'usage externe. Ces molécule préparées sur ces modèles peuvent générer une amélioration des propriétés pharmacologiques déjà établies.

Dans ce chapitre, il nous a semblé intéressant de synthétiser des sulfamides inédits à visée antibactérienne potentielle à partir de l'ICS, d'un aminoester et d'une entité chirale introduite via un -hydroxyester.

III-1) Synthèse

III-1-1) Préparation des aminoesters chlorhydrates :

Les dérivés d'acides aminés Protogénès ayant une structure et une configuration de produits naturels peuvent présenter une activité biologique .

En effet , les esters d'acides aminés possèdent les propriétés normales d'un corps organique , ils sont distillables et solubles dans les solvants organiques (méthanol , dichlorométhane etc).

L'estérification des amino acides suivants , a été menée selon le procédé de BRUNNER et HUBER [52 – 53] (**Figure 12**).

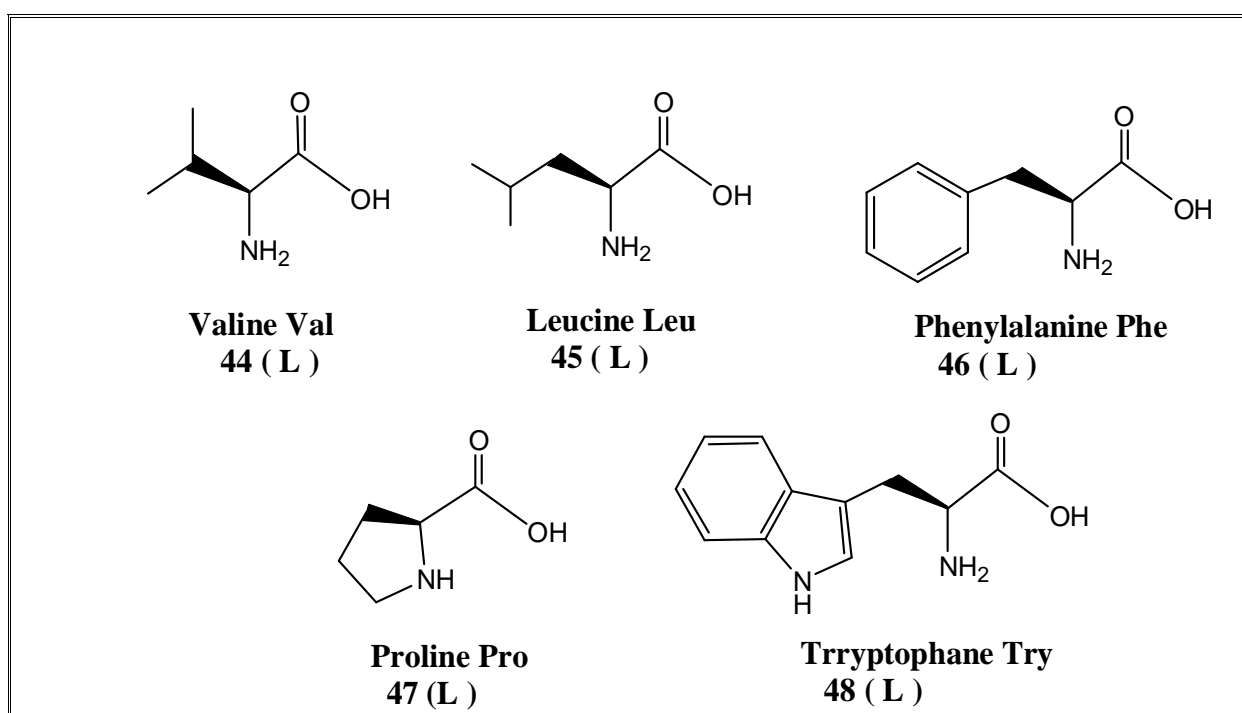


Figure -12 : Structure des acide aminés .

On fait réagir le chlorure de thionyle SOCl_2 sur l'acide aminé dans le méthanol en excès ; la solution est laissée à 0°C sous agitation , puis portée à reflux pendant deux heures .

Le chlorure d'acide , intermédiaire réactionnel , subit une attaque nucléophile pour conduire à l'acide aminé protégé (**Schéma -38**).

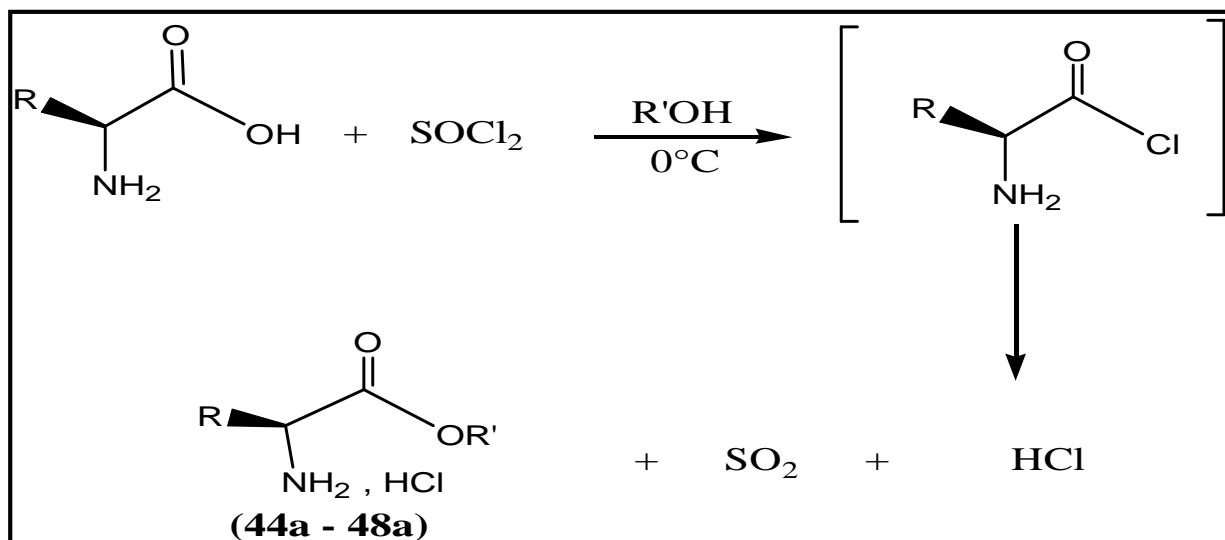


Schéma -38 : synthèse des aminoesters chlorohydrates .

L- Valinate de méthyle , chlorhydrate **44a** , L-Leucinate de méthyl , chlorhydrate **45a** , L- Phenylalaninate de méthyle , chlorhydrate **46a** , L-Prolinate de méthyle **47a** , L-Tryptophénate de méthyle , chlorhydrate **48a** .

Tableau 3 : Aminoesters méthylique

Ref	44a	45a	46a	47a	48a
IR (c=O) cm ⁻¹	1754	1740	1752	1748	1755
F (°C)	168 - 169	150 – 152	160 - 161	150 - 152	130 - 132
Rdt %	90	78	95	73	92

Des résultats du travail de notre groupe , nous a permis d'accéder aux bisaminoesters sulfone , en mettant à profit la réactivité du chlorure de sulfuryle [54] (**Schéma – 39**) .

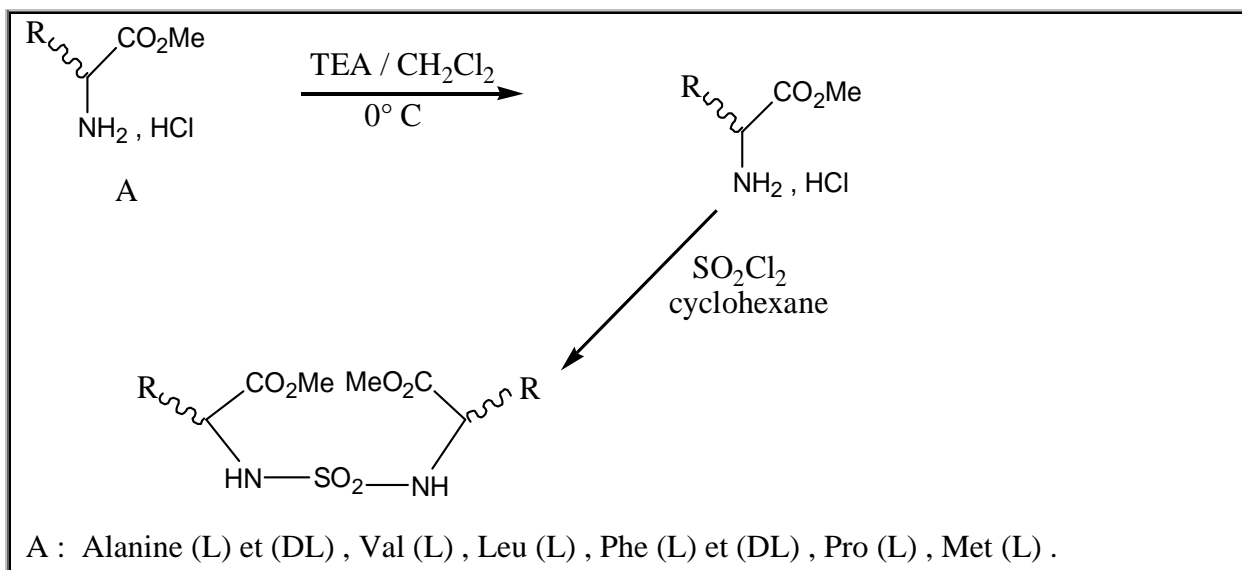


Schéma - 39 : synthèse des aminoesters méthyliques .

III-1-2) synthèse des carboxylsulfamides :

Les carboxylsulfamides chiraux que nous avons synthétisés sont obtenus avec des rendements élevés dans les conditions suivantes:

Solvant : Dichlorométhane anhydre

Température: 0°C et à quantité équimolaire

L'hydroxyester réagit avec l'ICS par le site isocyanate donnant le carbamate sulfochlorure (**I**). Ce carbamate est opposé in situ à l'aminoester déprotégé en présence de triéthylamine. Cette amine tertiaire permet la formation d'un intermédiaire de type (**II**) décrit pour des chlorures de tertio-butyle sulfamoyle [55] selon le schéma réactionnel suivant (**Schéma-40**).

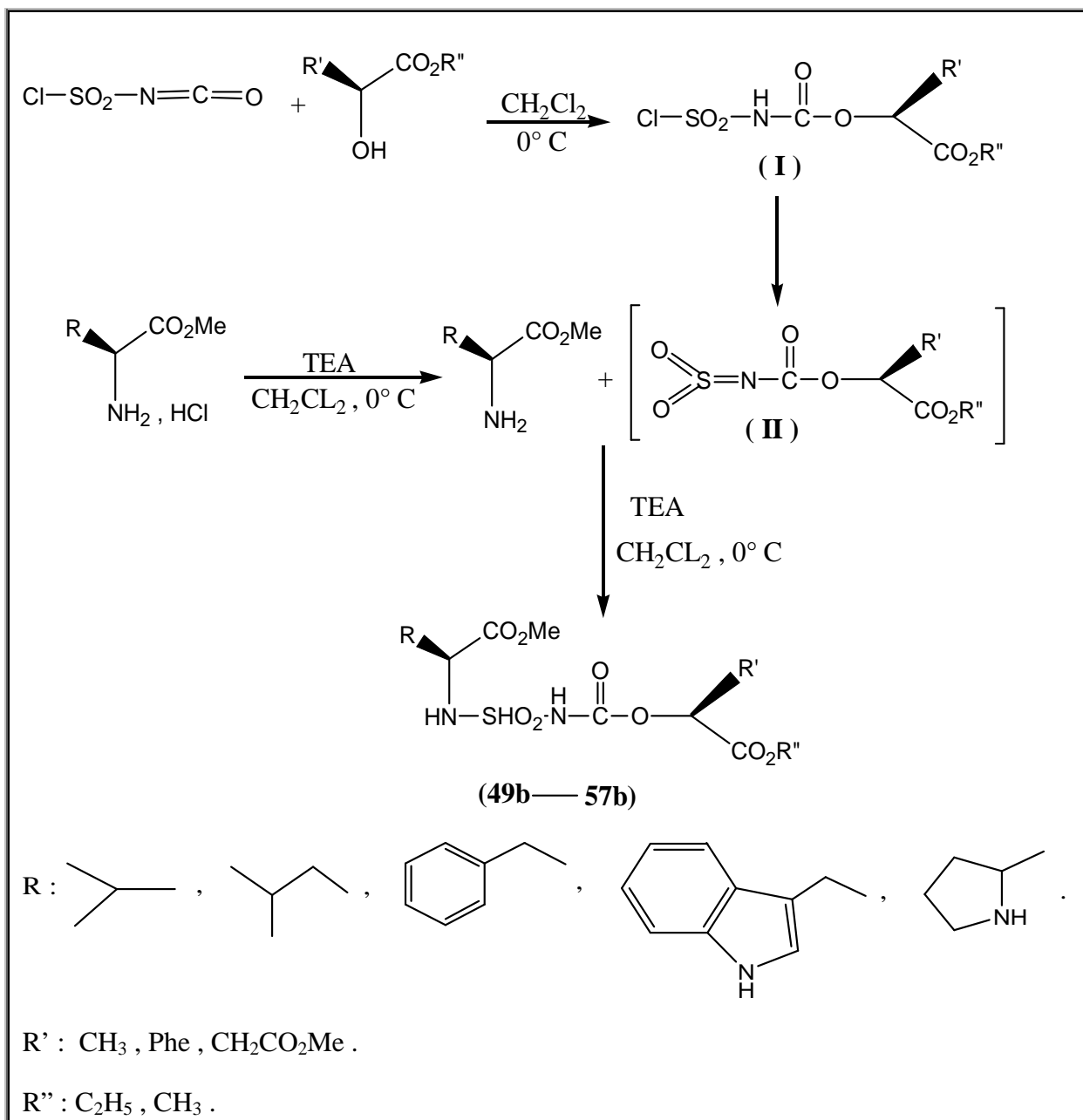


Schéma -40 : synthèse des carboxylsulfamides .

III-2) Réactivité et caractéristiques spectroscopiques et physico-chimiques

III-2-1) Réactivité :

Les composés synthèses se présentent sous les deux formes : solides et huile avec des rendement élevés . Les solides ont des point de fusion compris entre 140 -160 °C.

Ces composés sont soluble dans différent solvants polaires tels que L'acétate d'éthyle , chloroforme et dichloromethane . Ils sont révélés à la ninhydrine .

Le caractère acide particulier du proton porté par l'azote carbamique du aux effets électro-attracteurs cumulés des groupements SO₂ et CO₂, mais aussi en absence de forme céto-énolique qui délocaliserait ce proton . Cette structure particulière favorise la formation d'un anion en du carbonyle SO₂-N-CO₂R` qui peut alors faciliter la décomposition de l'ester carbamique (**Schéma - 41**) .

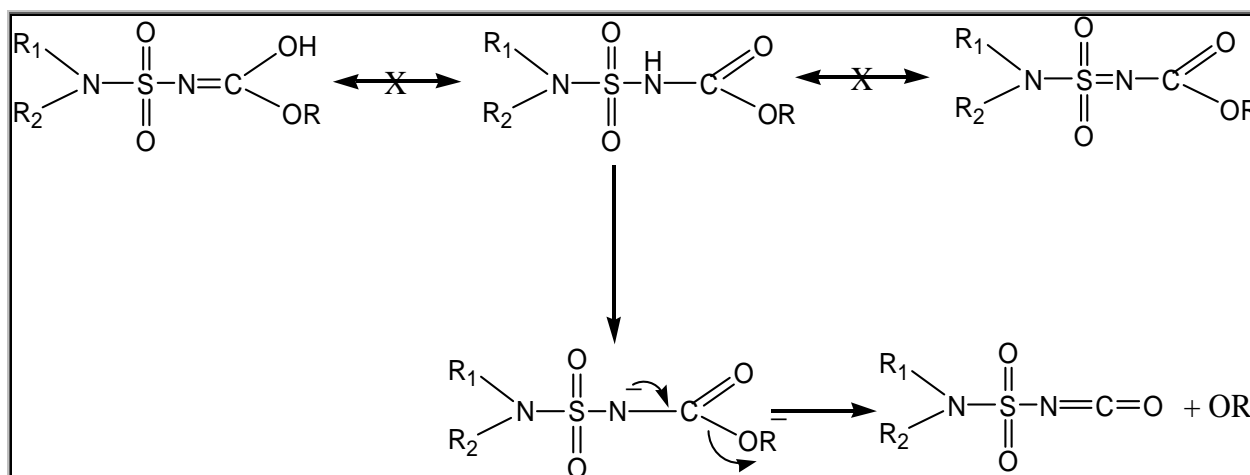


Schéma - 41 : Réactivité et caractéristiques spectroscopiques et physico - chimiques.

III-2-1-a) Caractéristique physico-chimiques des carboxylsulfamides :

Les carboxylsulfamides préparés sont moins polaires que les aminoesters précurseurs. Les caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées dans le **tableau -4**.

Tableau -4 :

Ref	R	R'	R''	M	Formule brute	F ° C	Rdt %	R _f
49b	Isopropyle	Me	Et	354	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₈ S	Huile	65	0,69
50b	Isobutyle	Me	Et	368	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₈ S	Huile	70	0,66
51b	Benzyle	Me	Et	402	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₈ S	142- 144	95	0,75
52b	Méthylène-2 indole	Me	Et	440	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₈ S	140- 145	90	0,78
53b	Aza cyclo pentyle	Me	Et	352	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₈ S	Huile	50	0,68
54b	Isopropyle	CH ₂ CO ₂ Me	Et	386	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₁₀ S	Huile	70	0,80
55b	Benzyle	CH ₂ CO ₂ Me	Et	446	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₁₀ S	148- 150	92	0,86
56b	Benzyle	Phe	Et	464	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₈ S	150- 152	94	0,87
57b	Méthylène-2indole	CH ₂ CO ₂ Me	Et	484	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₈ S	158- 160	88	0,82

Pour tous ces composés , l' éluant utilisé est l' acetate d' éthyle .

III-2-1) Caractéristiques spectroscopiques:

La structure des sulfamides dérivés d'hydroxyesters a été élucidée par des méthodes spectroscopiques : infrarouge, résonance magnétique nucléaire (^1H).

a-Résonance magnétique nucléaire ^1H :

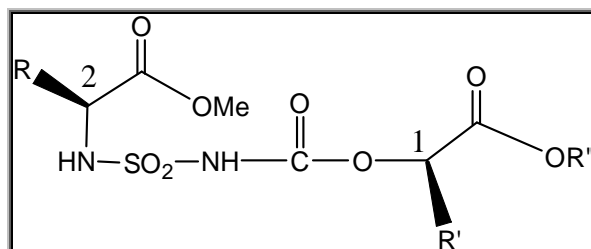


Figure -13: structure des carboxylsulfamides

Les composés dérivés du lactate d'éthyle sont caractérisés par un triplet et un quadruplet du groupe d'éthyle respectivement vers 1.1 et 4.2 ppm.

Le signal des protons du groupe méthoxy résonne sous forme d'un singlet vers 3.60 ppm et le proton porté par le carbone asymétrique apparaît sous forme d'un signal complexe vers 4.5 ppm (couplage avec le proton azoté et les protons adjacents).

Le deuxième proton porté par le carbone asymétrique généré par le lactate d'éthyle est légèrement déblindé (4.95 – 5.39 ppm) et apparaît sous forme d'un quadruplet.

b- Spectroscopie dans l'infrarouge :

Le motif commun est identifié par la bande de l'ester carbamique et éthylique vers ($1700 - 1720 \text{ cm}^{-1}$) et la bande de l'ester méthylique vers ($1730 - 1740 \text{ cm}^{-1}$). Les groupes NH sont responsables d'une absorption vers ($3250 - 3280 \text{ cm}^{-1}$) et les bandes d'absorption de vibration d'élongation symétrique et antisymétrique du SO_2 absorbent respectivement vers ($1150 - 1170 \text{ cm}^{-1}$) et ($1310 - 1350 \text{ cm}^{-1}$).

III-3) Méthode de synthèse :

III-3-a) En utilisant la soude aqueuse NaOH(4N,6N):

Le traitement de ces carboxylsulfamides par la soude aqueuse (4N,6N) en milieu éthanol ou dichlorométhane entraîne la saponification des esters méthylique et éthylique avec épémirisation partielle ;ce qui peut s'expliquer par le phénomène de fermeture – réouverture du aux effets électro attracteurs des groupements adjacents(**Schéma-42**).

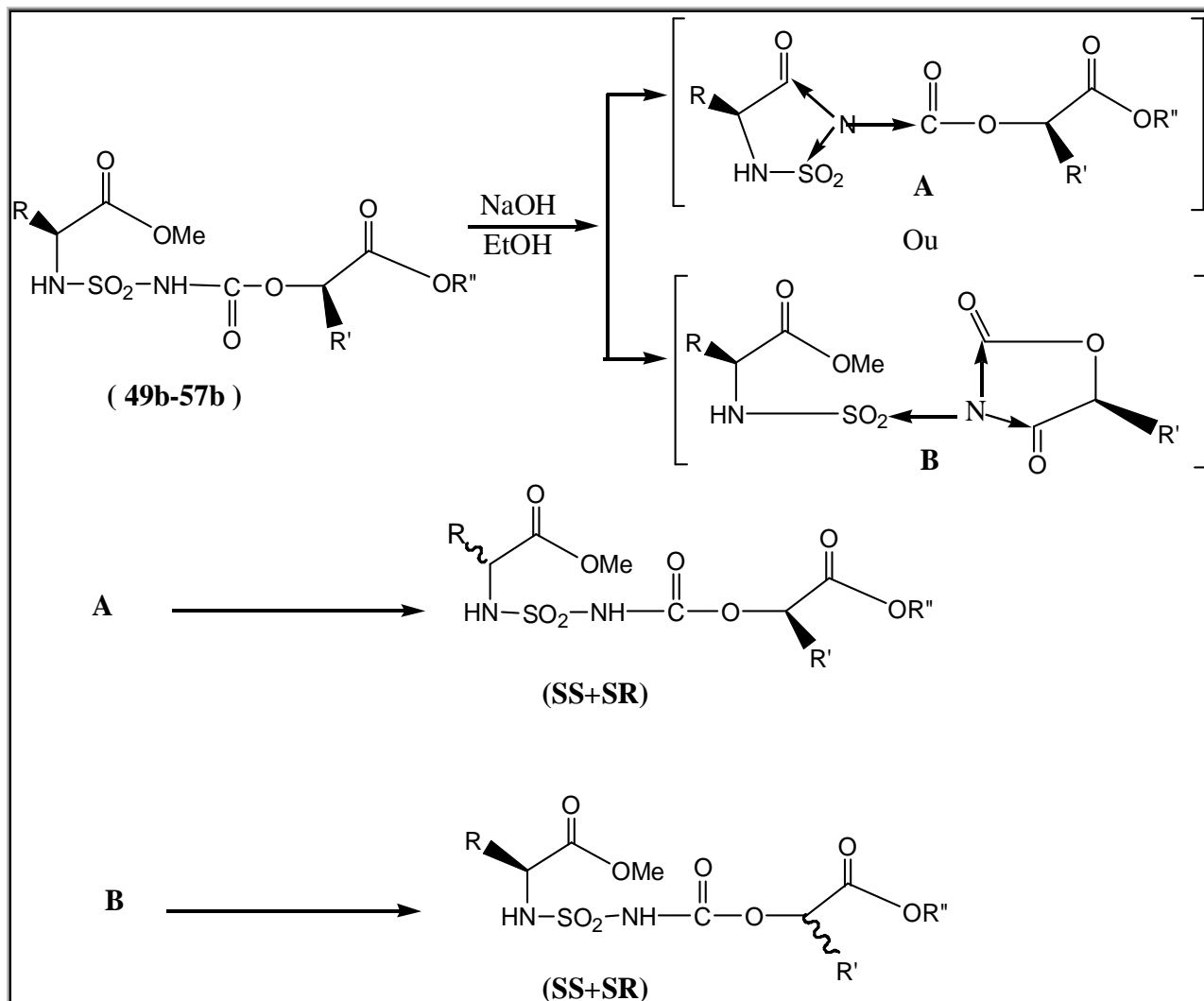


Schéma-42 : Méthode de synthèse (utilisant la soude aqueuse Na OH (4N,6N) .

Ces composés sont très peu solubles dans les solvants organiques (dichlorométhane, acétate d'éthyle, chloroforme, éther,.....etc), mais solubles dans l'eau.

III-3-b) En utilisant le méthanolate de sodium MeONe :

le traitement de ces composés par le méthanolate de sodium dans le méthanol à reflux conduit au produit de transformation.

L'effet du MeONa sur le produit **51b** issu de la L-Phényl alanine et lactate d'éthyle provoque une coupure au niveau de la liaison NH-CO...O pour donner l'ester méthylique (**Schéma-43**).

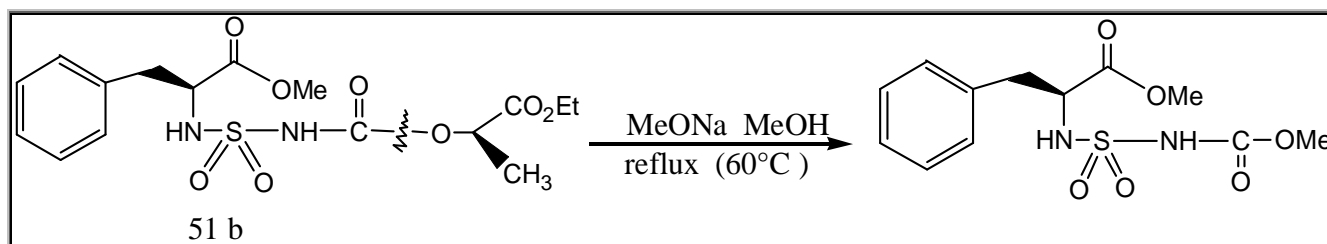


Schéma-43 : Méthode de synthèse (utilisant le méthanolate de sodium MeONa) .

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons développé la synthèse d'une nouvelle famille de sulfamides inédits sur le modèle de ceux utilisés en clinique, à partir des trois -hydroxyesters .

D'après leur structures, ces carboxylsulfamides peuvent être utilisés comme intermédiaires dans différentes réactions pour donner d'autres produits intéressants tels que: les produits réduits et les acides correspondants, des produits N-alkylés, des produits de substitution,....etc.

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX:

Conditions générales:

Les chromatographie sur couche mince (c.c.m) ont été réalisées sur plaques de silice Merk 60 F 254 (Art.5554), la visualisation des produits selon leur absorbance U.V (254 nm) est suivie soit par pulvérisation de ninhydrine dans le méthanol sur les plaques puis chauffage, soit par visualisation à l'iode.

Les chromatographies sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec de la silice Merk 60H (Art.9385).

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire sur un appareil électrothermie.

Les spectres infrarouges ont été relevés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-1600.

Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil 360WB ou AC 250(BRUKER).les déplacements chimique (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal du TMS fixé à 0.0 ppm ou du DMSO d_6 fixé à 2.49 ppm ou du $CDCl_3$ fixé à 7.24 ppm pris comme référence internet.

La multiplicité des signaux est indiquée par une (ou plusieurs) lettre(s) minuscules(s).

m	multiplet
q	quadruplet
t	triple
d	doublet
s	singulet

les constantes de couplage sont exprimées en Hertz .

Tableau des abréviations :

t_-Bu	Teriobutyl
Boc	Tertiobutyl oxacarbonyle
Z	Benzyl oxacarbonyle
Fmoc	Flurorényl méthanol
TEA	Triéthyl amine
TFA	Acide trifluoro acétique
DEAD	Diéthyl azodi carboxylate
P(Ph) ₃	Triphenyl phosphorphine
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle
AA	Acides aminés
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle

PREPARATION DES AMINOESTERS CHLOROHYDRATES

Procédé général:

A une suspension d'acide aminé en série L dans le méthanol anhydre (en excès), on additionne, sous agitation magnétique et à 0° C , goutte à goutte par le biais d'une ampoule à brome 2.5 équivalents de chlorure de thionyle.

Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 30 minutes. il est ensuite porté à reflux durant deux heures. Après évaporation sous vide le solvant et l'excès de chlorure de thionyle , le produit brut (sous forme d'huile ou du poudre) est reprise dans le minimum de méthanol et recristallisé dans l'éther afin d'obtenir une poudre de chlorhydrate d'acide aminé.

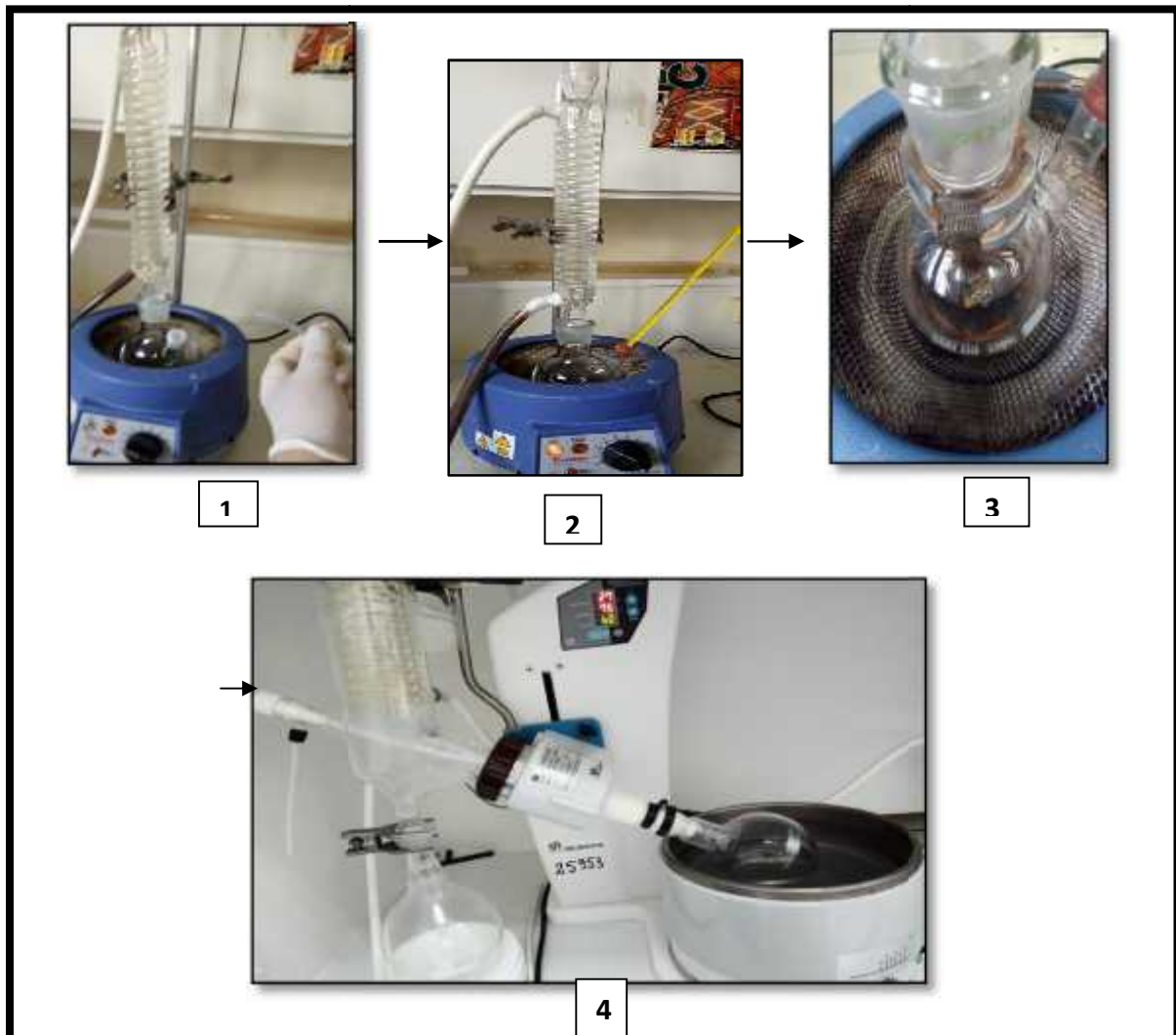


Figure -14 : PREPARATION DES AMINOESTERS CHLOROHYDRATES .

L-Valinate de méthyle, chlorhydrate 44a:

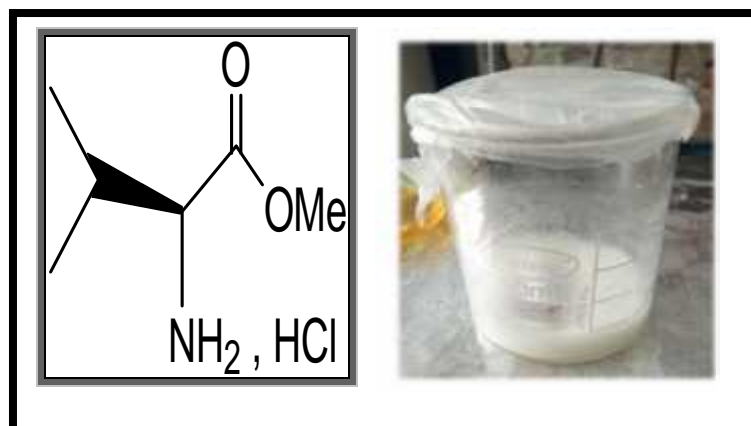


Figure-15 : Structure de L- valinate de méthyle , chlorhydrate

Obtenu selon le procédé général à partir de :

L-Valine : 10g (0.085mole)

Chlorure de thionyle SOCl₂ :15.50ml (0.212mol)

Méthanol :(Large excès)

On obtient 10.57g du composé **44a** sous forme de poudre blanche.

Rdt =90%

F =166-167°C

IR (v en cm⁻¹) : 1754(C=O)

L-Leucinat de méthyle,chlorhydrate 45a

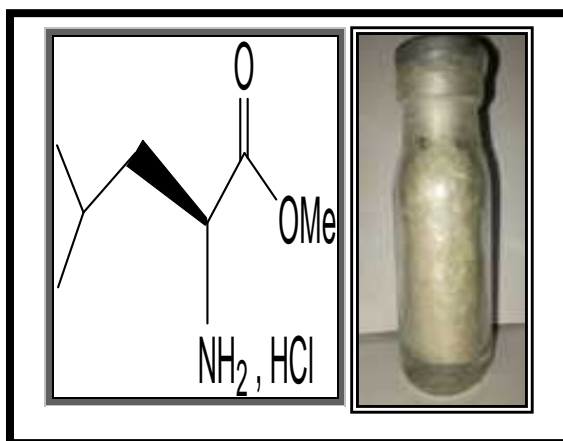


Figure- 16 : Structure de L-leucinate de méthyle , chlorhydrate

Le produit **45a** est obtenu sous forme de poudre blanche (10.76g) selon le mode opératoire décrit précédemment à partir de:

L-Leucinat : 10g(0.076mole)

Chlorure de thionyle : 11.1ml (0.15mole)

MeOH en excés

Rdt = 78%

F = 150-152°C

IR (v en cm⁻¹) : 1740(C=O)

L-Phényl alaninate de méthyle, chlorhydrate 46a

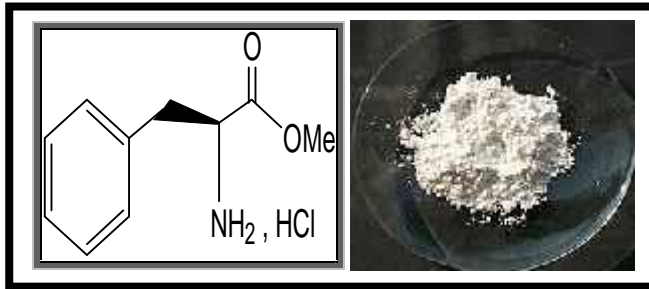


Figure -17 : Structure de L-phényl alaninate de méthyle , chlorhydrate

A partir de :

L-Phénylalanine : 10g(0.060 mole)

SOCl₂ : 9.09 ml (0.16 mole)

MeOH en excès

On obtient le composé **46a** sous forme de poudre blanche de masse égale à 10.11g

Rdt = 85%

F = 165-166°C

IR(v en cm⁻¹) : 1752(C=O).

L-Tryptophénate de méthyle, chlorhydrate47a

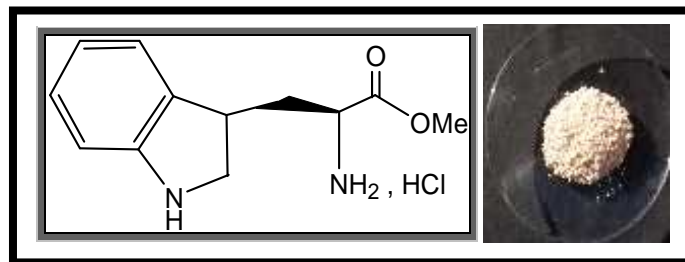


Figure -18 : Structure de L-Tryptophénate de méthyle, chlorhydrate

Dans les mêmes conditions, l'optension de 12.52g du produit **47a** sous forme poudre blanche après évaporation et précipitation à l'éther éthylique à partir de :

L-Tryptophane : 10g (0.051 mole)

SOCl₂ : 9.045ml (0.13 mole)

MeOH en excès

Rdt = 95%

F = 130-132°C IR (v en cm⁻¹) : 1775 (C=O).

L- Prolinate de méthyle, chlorhydrate 48a

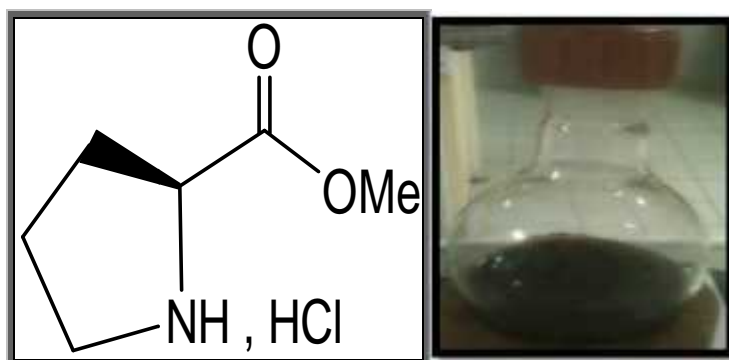


Figure -19 : Structure de L- Prolinate de méthyle, chlorhydrate

Obtension de 10.48 g de **48a** sous forme d'huile à partir de :

L-Proline : 10 g (0.00826mole)

SOCl₂ : 15.83 ml (0.215mole)

MeOH en excés

Rdt = 73%

F = 50.52°C (litt =68-71 °C)

IR (v en cm⁻¹) : 1748 (C=O)

PROCEDE GENERAL DE LA SYNTHESE DES SULFAMIDES

A une solution d'aminoester chlorhydrate (5g) dans 20 ml de dichlorométhane anhydre, est ajouté 1.1 équivalent de triéthylamine diluée dans 10 ml du même solvant à 0°C sous agitation magnétique .

Parallèlement et en quantité équimolaire, l'hydroxyester (lactate d'éthyle, Malate de méthyle et Mandélate de phényle) est ajouté goutte à goutte une solution d'isocyanate de chlorosulfonyl dans les même conditions. la sulfamoylation est conduite in situ par addition du carbamate préparé sur l'aminoester libre en présence d'une solution de (1.1 équivalent) de triéthylamine dans 10 ml de CH_2Cl_2 à 0°C.

L'évolution de la réaction est suivie par C.C.M qui monter l'apparition d'un produit révélé à la ninhyrine .La réaction est complète au bout de 90 mn, le milieu est dilué audichlorométhane, lavé par deux fraction d'acide chlorhydrique0.1N puis à l'eau distillée jusqu'à neutralité. La solution est séchée sur sulfate de sodium, concentrée et chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluée à l'acétate d'éthyle). Après évaporation sous pression réduite, les produits sous les formes, solide blanc et huile.

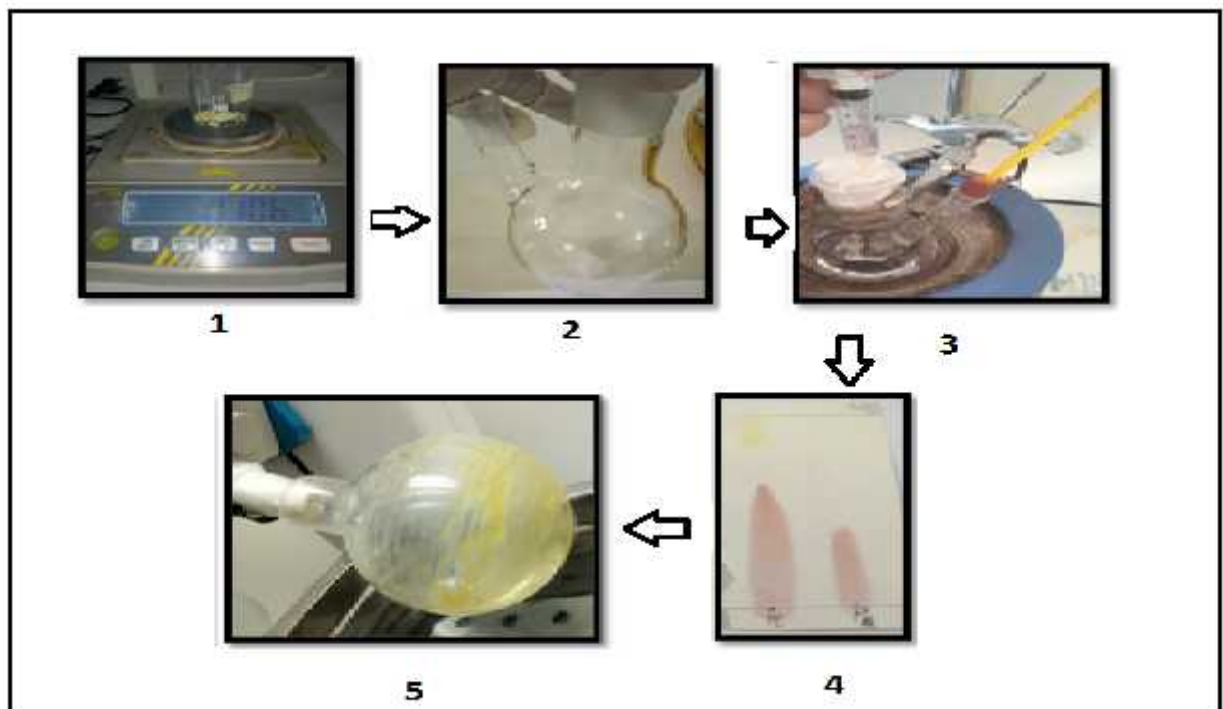


Figure -20 : PROCEDE GENERAL DE LA SYNTHESE DES SULFAMIDES.

N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl valinate de méthyle 49b

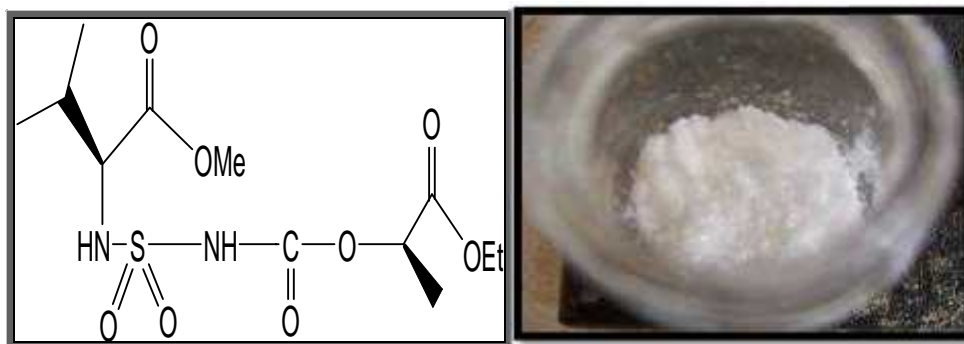


Figure -21 : Structure de N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl valinate de méthyle

A une solution de valinate de méthyle chlorhydrate (5g, 0.030 mole) dans 20 ml de dichloro méthane anhydre, est ajoutée (1.1 éq, 1.968ml) de triéthyl amine dans 10 ml du même solvant à 0°C sous agitation magnétique.

Dans les mêmes conditions et en parallèle, le chloro sulfonyle carbamate est préparé par l'addition du 1eq (3.54g) de L – lactate d'éthyle sur une solution de 1eq (2.62 ml) de l'isocyanate de chloro sulfonyle dans 20 ml de CH₂Cl₂.

Après 30 minutes, le carbamate est ajouté in situ sur la valinate de méthyle déprotégée en présence de la même quantité de triéthyl amine. Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 0°C pendant une heure. la c. c.m .

Indique l'apparition d'un produit révélé à la ninhydrine . le milieu réactionnel est lavé par deux fractions d'HCl 0.1N puis à l'eau .la solution est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation, on obtiens 8.87g d'huile.

$$M = [C_{12}H_{22}N_2O_8S]$$

$$Rdt = 65\%$$

$$Rf = 0.69 \text{ (AcOEt)}$$

IR (CCl₄,v en cm⁻¹) : SO₂ (1140, 1350 cm⁻¹), C=O (1717,1720 (carbamique et éthylique), 1730 cm⁻¹ (méthylique), NH (3250, 3260 cm⁻¹).

RMN ¹ H : (CDCl₃, & en ppm) : 8.30 (s, 1H, NH'); 5.96 (d,1H, NH); 5.02 (q, 1H, C*H); 4.18 (m, 1H, C*H_{IPr} et CH₂_{ET}); 3.20(s, 3H, OCH₃); 2.10(m, 1H, CH_{IPr}); 1.45 (d, 3H, CH₃); 1.22 (t, 3H, CH₃) 0.93-0.83 (2d, 6H, CH₃).

N-(Ethyl L lactate carbonyle) sulfamoyl leucinate de méthyle 50b

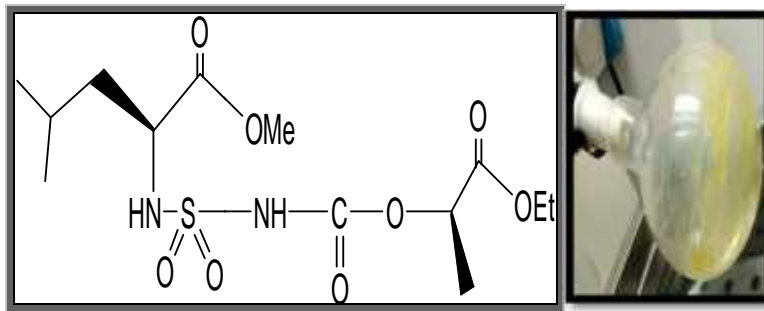


Figure -22 : Structure de N-(Ethyl L lactate carbonyle) sulfamoyl leucinate de méthyle

Préparé dans les conditions identique que **50b** à partir de :

L –Leucinate de méthyle chlorhydrate : 5g (0.027 mole)

L-Lactate d'éthyle : 1éq (2.75g)

Isocyanate de chloro sulfonyl : 1 eq (3.82g)

On obtient 6.95g du composé 54b sous forme d'huile

M = 368 [C₁₈ H₂₄N₂O₈S]

Rdt = 70%

Rf = 0.66 (AcOEt)

IR (CCl₄ , v en cm⁻¹) : SO₂ (1130, 1340 cm⁻¹),C=O (1690, 1719 , 1745cm⁻¹) NH (3220 , 3230 cm⁻¹)

RMN 1H : (CDCl₃ , en ppm) : 7.4 (s, 1H ,NH) ; 6.05 (d, 1H, NH') ; 5.10 (q, 1H , C*H) ; 4.2 (q,1H , C*H _{Tbu} et 2H , CH₂O) ; 3.80 (s, 3H , OCH₃) , 1.90(m,1H,CH) ; 1.50(m, 2H ,CH₂) ; 1.30(t,3H , CH₃) ; 0.59 (t , 6H , 2CH₃).

N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl phényl alaninate de méthyle 51b

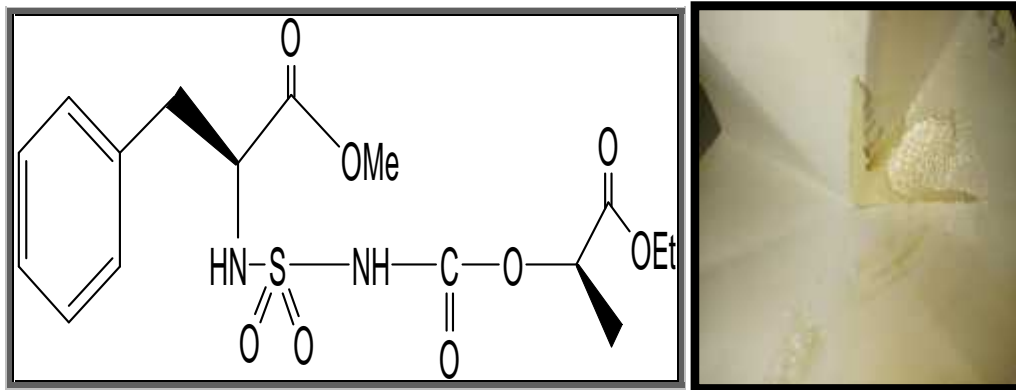


Figure -23 : Structure de N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl phényl alaninate de méthyle .

A partir de :

L-Phénylalaninate , chlorhydrate : 5g (0.0323 mole)

L-Lactate d'éthyle : 1eq (3.30 g)

ICS : 1 eq (4.57g)

On obtient **51b** sous forme de poudre blanche (8.86g)

$M = 402[\text{CH}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}]$

Rdt = 95%

RF=0.75(AcOEt)

F = 142-144°C

IR(KBr , ν en cm^{-1}) :SO₂ (1165 ,1310 cm^{-1}), C= O (1715,1720, 1750 cm^{-1})

NH(3263, 3528 cm^{-1}) .

RMN 1H : (CDCl₃ , en ppm) : 8.20 (s , 1H :NH) ; 7.22-7.10 (m,5H , ArH);5.30 (d, 1H ,NH') ; 5.05(q, 1H , C*H) ; 4.45(t, 1H, C*H_{Bn}) ; 4.10(t,2H ,CH, CH-O) ; 3.65 (s,3H, OCH₃) ; 3.10 (d,2H ,CH_{2Bn}) ; 1.40(d, 3H, CH₃) ; 1.20(t,3H , CH_{3Et} .

N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl tryptophénate de méthyle 52b

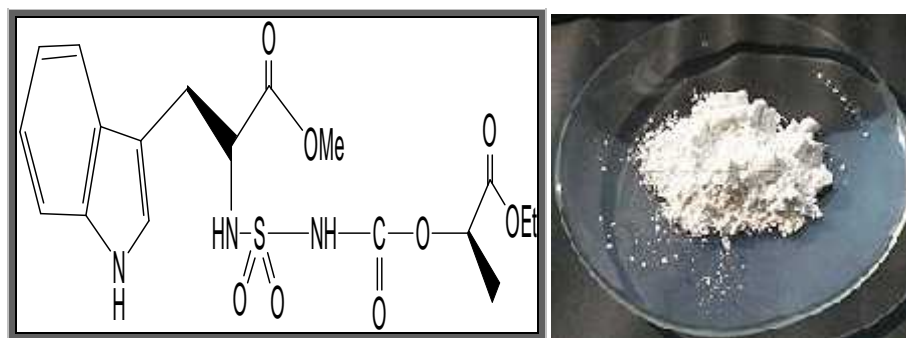


Figure -24 : Structure de N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl tryptophénate de méthyle

Le composé **52b** est obtenu sous forme de poudre blanche et de masse égale à 7.81g à partir de :

L-Tryptophénate de méthyle, chlorhydrate : 5g (0.0197 mole)

L-Lactate d'éthyle : 1eq (2.00 g)

ICS : 1eq (2.79g)

M = 440[C₁₂H₂₂N₃O₈S]

Rdt = 90 %

Rf = 0.78 (AcOEt)

F = 140-145°C

IR = (KBr , v en cm⁻¹) : SO₂ (1165 – 1311cm⁻¹) , C=O (1700,1720, 1735 cm⁻¹) NH(3737 , 3720 , 3651 cm⁻¹) .

RMN : 1H (CDCl₃ en ppm) : 8.6 (s, 1H ,NH_{cycle}) ; 8.20(s, 1H , NH) 7.6-7.0 (m, 4H , ArH) ; 5.80 (d, 1H , NH) 4.95(q, 2H , C *H₂Try) ; 4.60 (t, 1H, C*H) ; 4.20(q,2H , CH₂-O) ; 3.75 (d,2H , CH₂Try) ; 3.70 (s,3H , OCH₃) ; 1.42 (d, 3H,CH₃) 1.20(t,3H,CH₃) .

N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl proline de méthyle 53b

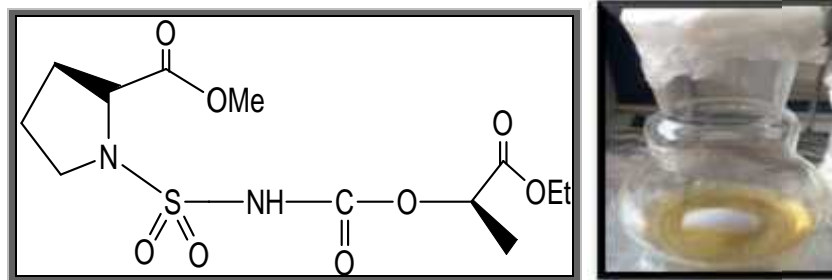


Figure -25 : Structure de N-(Ethyl L lactate carbonyl) sulfamoyl proline de méthyle .

Obtenu dans les mêmes condition que précédemment à partir de :

L-Proline de méthyle, chlorhydrate : 5g (0.0302 mole)

L-Lactate d'éthyle : 1eq (3.08g)

ICS : 1eq (4.27g)

$M = 352[C_{12}H_{20}N_2O_8S]$

Rdt = 50%

Rf = 0.68 (AcOEt)

IR = CCl_4 , ν en cm^{-1}) : SO_2 (1140 – 1360 cm^{-1}) , C=O (1717,1720,1735 cm^{-1}) , NH (3220, 3250 cm^{-1}).

RMN 1H : ($CDCl_3$, en ppm) : 8.15(s,1H, NH); 5.00 (q, 1H, C*H) ; 4.72(m,1H,C*H_{Pro}) ;4.20(q,2H,CH₂-O) ;3.70(s,3H ,OCH₃);3.40(t,2H,CH, CH₂) ; 2.15(m,2H,CH₂); 2.10(m,2H , CH_{2Et}) ;1.42(d,3H,CH₃) ;1.20(t,3H,CH₃).

N-(Diméthyl L mala dtcarbonyl) sulfamoyl valinate de méthyle 54b

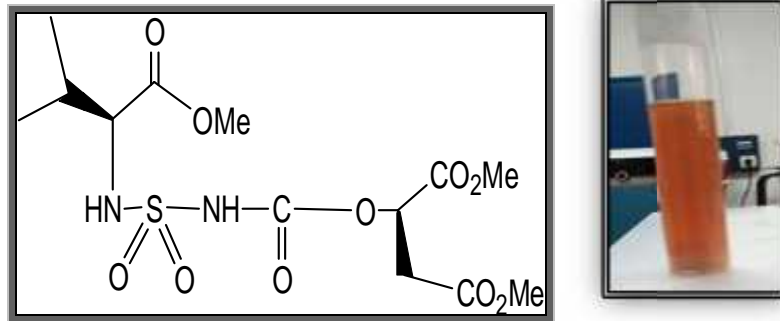


Figure -26 : Structure de N-(Diméthyl L maladtcarbonyl) sulfamoyl valinate de méthyle

Obtenu selon le procédé général précédemment décrit à partir de :

L-Valinate de méthyle, chlorhydrate : 5g (0.03 mole)

L- Malate de méthyle : 1eq (4.86g)

ICS : 1eq (4.25g)

Conduit à 8.65g du composé **54b** sous forme d'huile

M = 386 [C₁₂H₂₂O₁₀S]

Rdt =70%

Rf = 0.80(AcOEt)

IR;(CCl₄,v en cm⁻¹) :SO₂ (1135 , 1325cm⁻¹) , C=(1720, 1748cm⁻¹),

NH (3220,3250cm⁻¹).

RMN¹H: (CDCl₃, en ppm) : 7.20 (s,1H , NH) ; 6.20(d,1 H ,NH) ; 5.38 (t , 1 H , C*H) ; 3.99(m,1 H , C*H ipr) ; 3.75-3.65(3s,9H ,OCH₃) ;2.89 (d,2H ,CH₂) ;2.08(m,1H ,CH_{ipr}) ;0.92-0.82(2d,6H, Ipr).

N-(-Diméthyl L malatacarbonyl) sulfamoyl phènyl alninate de méthyle 55b

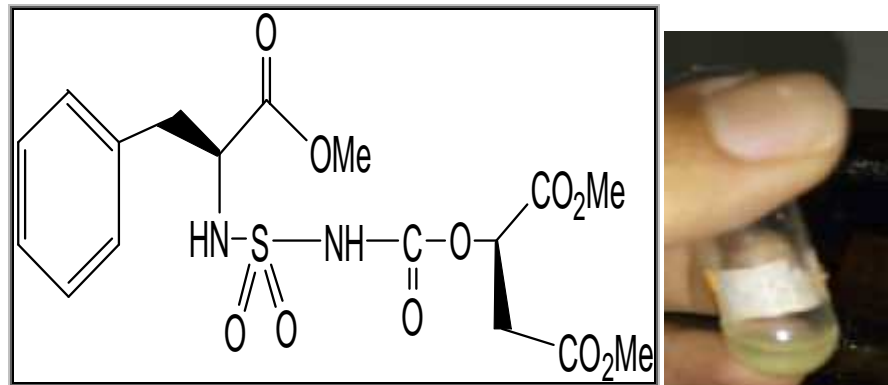


Figure -27 : Structure de N-(-Diméthyl Lmalatacarbonyl) sulfamoyl phènyl alninate de méthyle

A partir de :

L-Phénylalaninate de méthyle, chlorhydrate 5g : (0.0232 mole)

L-Malate de méthyle : 1eq (3.76g)

ICS :1eq (0.076g)

On obtient Comme **55b** sous forme d'huile d une masse égale à 9.52g.

M=446 [C₁₇H₂₂O₁₀S]

Rdt = 92%

Rf = 0.86 (AcOEt)

F= 148-150°C

IR: (KBr , v en cm⁻¹) : SO₂ (1120, 1330cm⁻¹), C=(1717, 1735 cm⁻¹), NH (3220 , 3230cm⁻¹) .

RMN 1H: (CDCl₃ , en ppm) : 8.05 (s,1H , NH) ; 7.25-15 (m, 5H , ArH) : 5.95 (d,1H , NH) ; 5.39 (t,1H , C* H) ; 4.45 (t, 1H , C*H_{Bn}) : 3.75-3.70 (3s , 9H , OCH₃) ; 3.10 (d,2H ,CH₂) ; 2.90 (d, 2H , CH₂_{Bn}) .

N-(Ethyl L mandélate carbonyl) sulfamoyl phényl alaninate de méthyle 56b

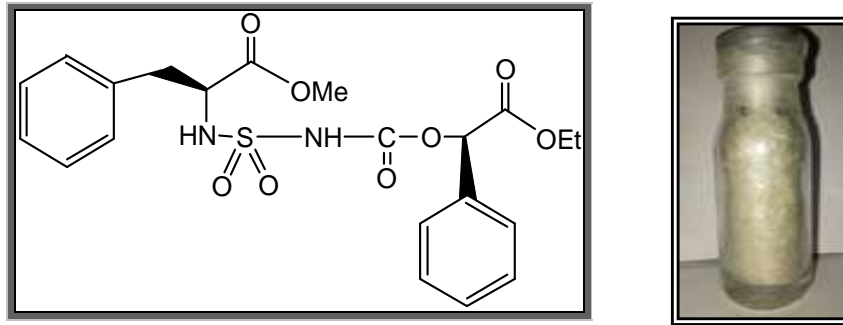


Figure -28 : Structure de N-(Ethyl L mandélate carbonyl) sulfamoyl phénylalaninate de méthyle .

Dans les mêmes conditions et à partir de :

L_ phénylalaninate de méthyle, chlorhydrate : 5g (0 .0232 mole)

L-Mandélate d'éthyle : 1 eq (3.39 g)

ICS : 1eq (3.28)

On obtient 10.12g du **56b** sous forme de solide blanc

M = 464[C₁₂H₂₄N₂O₈S]

Rdt = 94%

Rf = 0.87 [AcOEt]

F = 150-152°C

IR (KBr , v en cm⁻¹) : SO₂ (1165 , 1319 cm⁻¹) ; C=O (1680 , 1717 , 1738 cm⁻¹) ; NH (3254 , 3386 cm⁻¹)

RMN : ¹H (CDCl₃ , v en ppm) : 7 ,5 – 7.10 (m, 10H , ArH) ; 5 ,90 (s,1H , NH) ; 5 ,75(d, 1H , NH') ;4 .55(s,1H , C*H) ; 4.20 (q,2H , CH₂ Et) ; 3 ,70 (s,3H , OCH₃) ; 3.1 (d ,2H , CH₂) ; 1.19 (t,3H , CH₃) .

N-(Diméthyl L malatecarbonyl) sulfamoyl tryptophénate de méthyle 57b

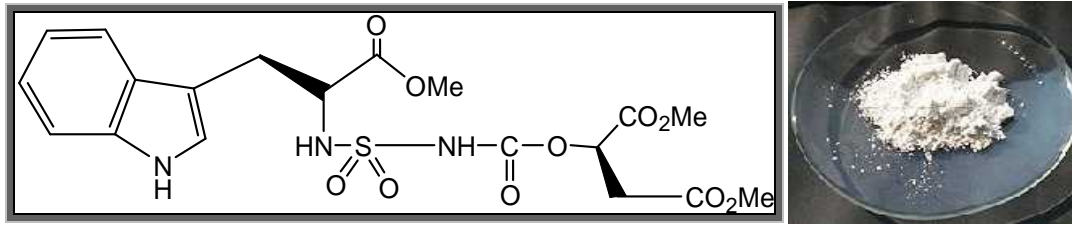


Figure -29 : Structure de N-(Diméthyl L malatecarbonyl) sulfamoyl tryptophénate de méthyle .

Ce composé est obtenu sous forme de solide blanc et de masse égale à 7.83g à partir de :

L-Tryptophénate de méthyle, chlorhydrate : 5g(0 .0197mole)

L- Malate de méthyle : 1eq (3.19g)

ICS : 1eq(2.79g)

M = 484 [C₁₉H₂₂N₃O₁₀S]

Rdt = 88%

Rf = 0.82 [AcOEt]

F = 158 -160°C

IR(KBr, ν en cm^{-1}) : SO₂ (1160 , 1320 cm^{-1}) , C= O (1717 ,1740 cm^{-1}) , NH(3720 , 3735, 3650 cm^{-1}) .

RMN ¹H: (DMSO d₆, en ppm) : 8 .60(s,1H ,NH) ;7 .10-7 .50 (m,4H , Tryp) ;6 .80(s,1H ,NH') ;6 .10(d,1H ,NH'') ; 5.20(m,1H ,C*H) ;4.40 (m,1H ,C*H_{Try}) ; 3 .70-3.60 –3.50(3s,9H ,OCH₃) ; 3.10(d,2H , CH₂ Try) ; 2 ,90 (d,2H , CH₂) .

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail, nous avons préparé des carboxyle sulfamides dérivés d'acide aminés et d' -hydroxy esters et les alcools correspondants mettant à profit la bi fonctionnalisation de l'isocyanate chlorosulfonyle.

Ces carboxylsulfamides ont été synthétisés sur la base de l'analogie structure fonctionnelles sulfonyle et carbonyle, ce dernier motif existe dans les biomolécules (Urée, Acides nucléiques) et dans beaucoup de médicaments de synthèse. L'accès a ces composés a été réalisé en deux étapes, carbamylation et sulfamoylation avec des rendements élevés.

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles : Résonance magnétique nucléaire ^1H et **Infrarouge**.

Perspectives

Les composés dissymétrique synthétisés présentent plusieurs sites qui peuvent subir des réactions d'alkylation, de substitution et de substitution et de cyclisation (deux sites nucléophiles et deux esters).

Ils peuvent servir également de vecteur biologique.

Ce travail peut être compléter par une étude toxicologique, une cinétique de décomposition en milieu physiologique et d'autres évaluations pharmacologiques.

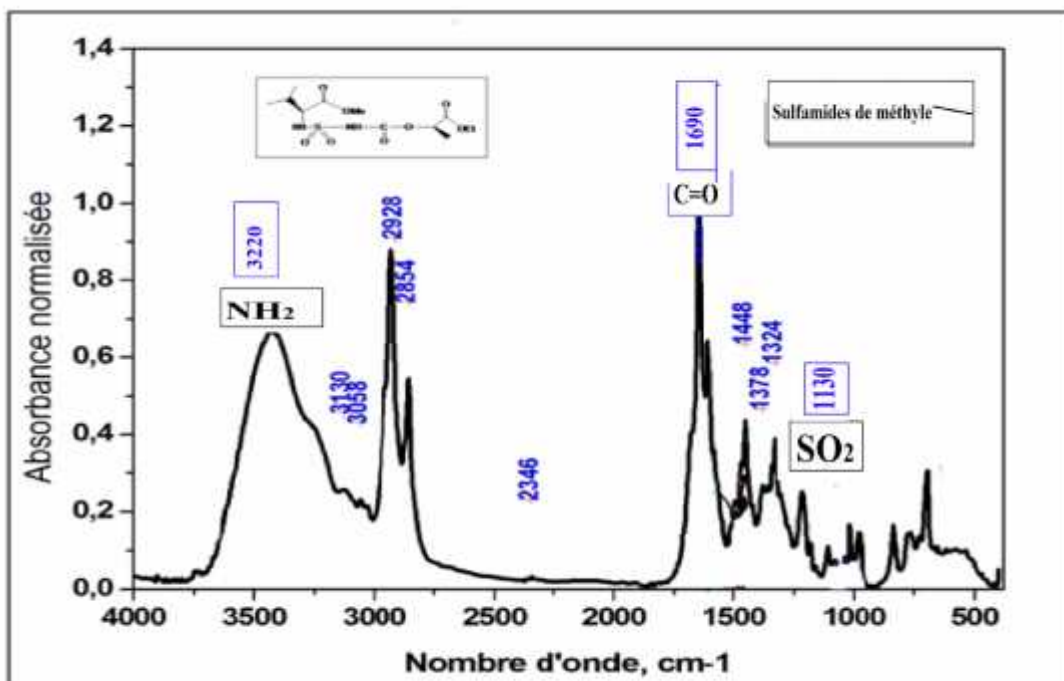


Figure I : Spectre IR H¹ des composés des sulfamides de méthyle .

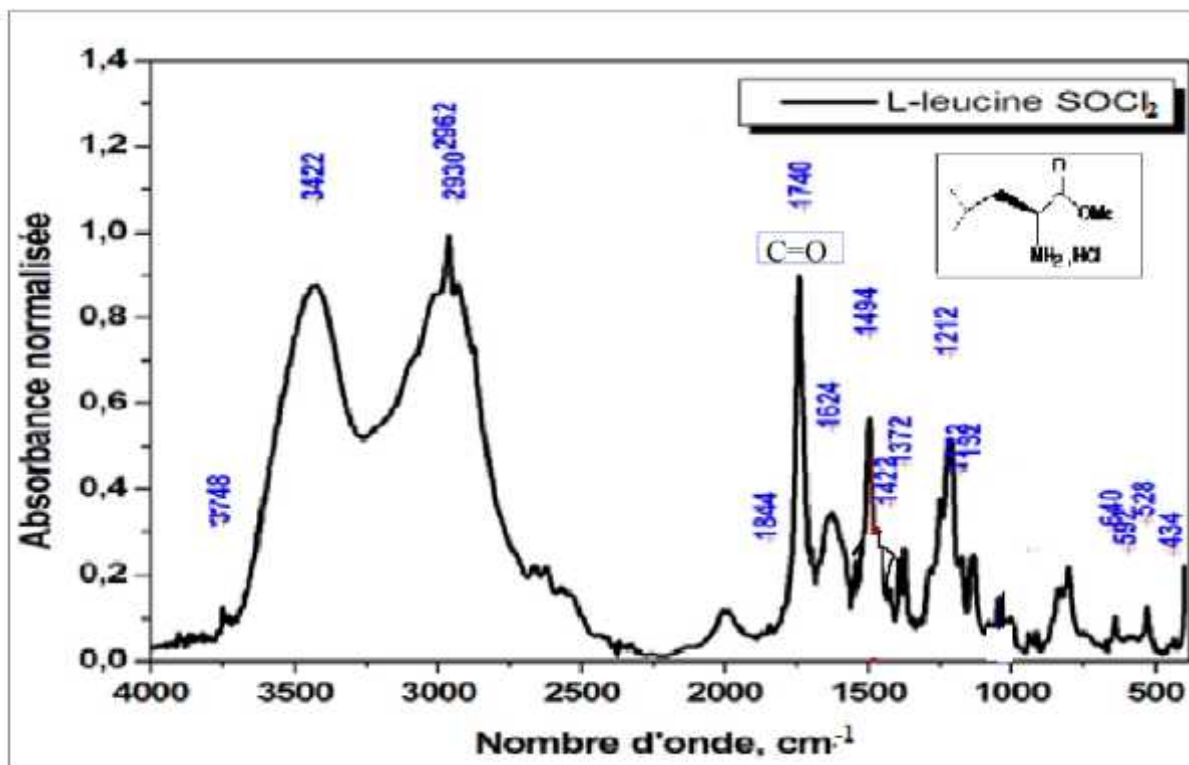


Figure VI : Spectre IR H¹ de composé N° = 45

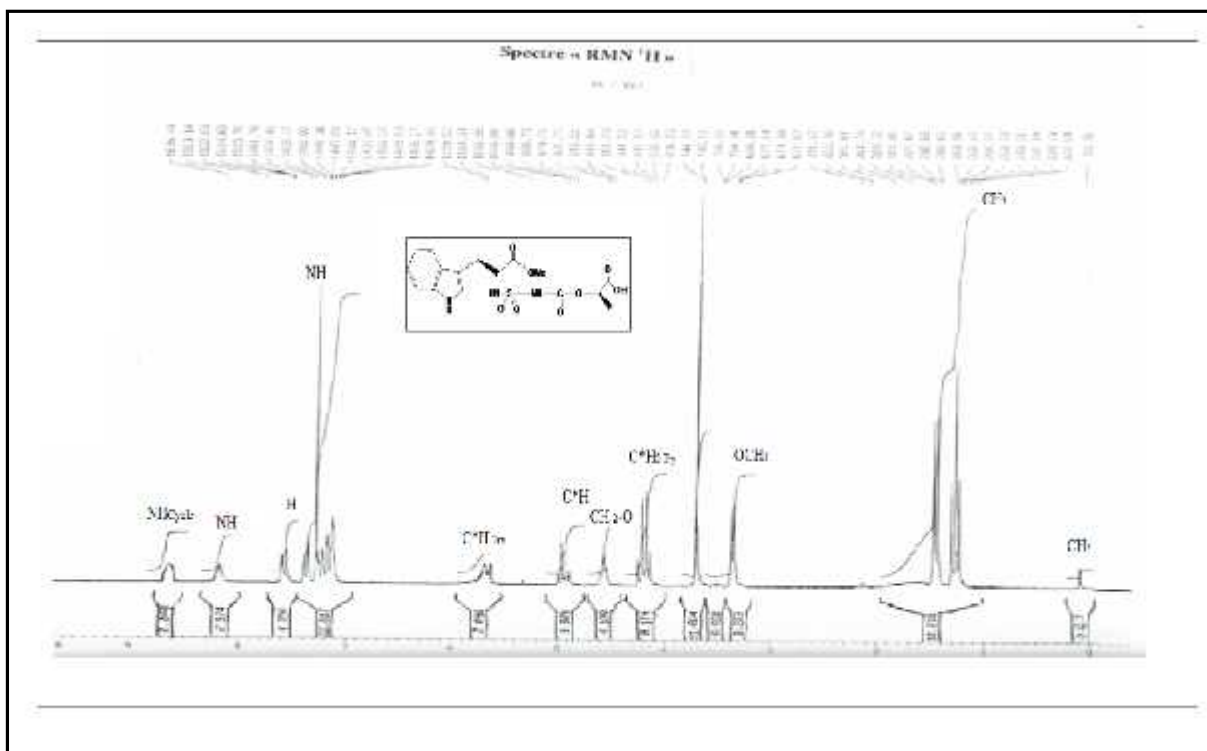


Figure VI : Spectre RMN H¹ de composé N° = 44

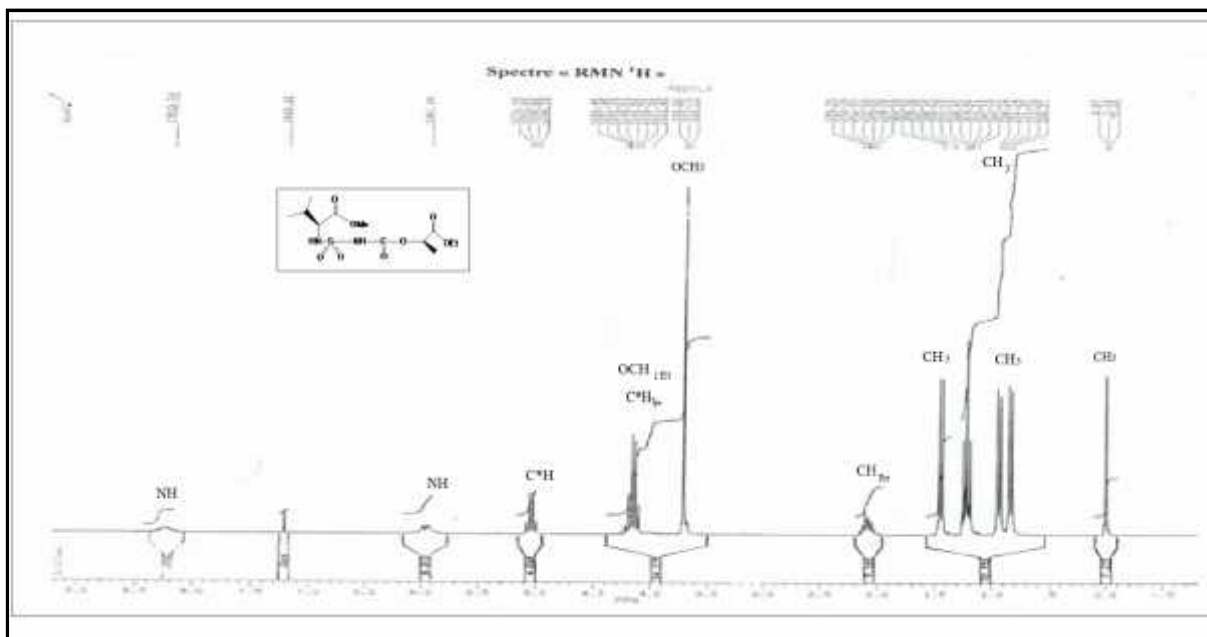


Figure VI : Spectre RMN H¹ de composé N° = 47

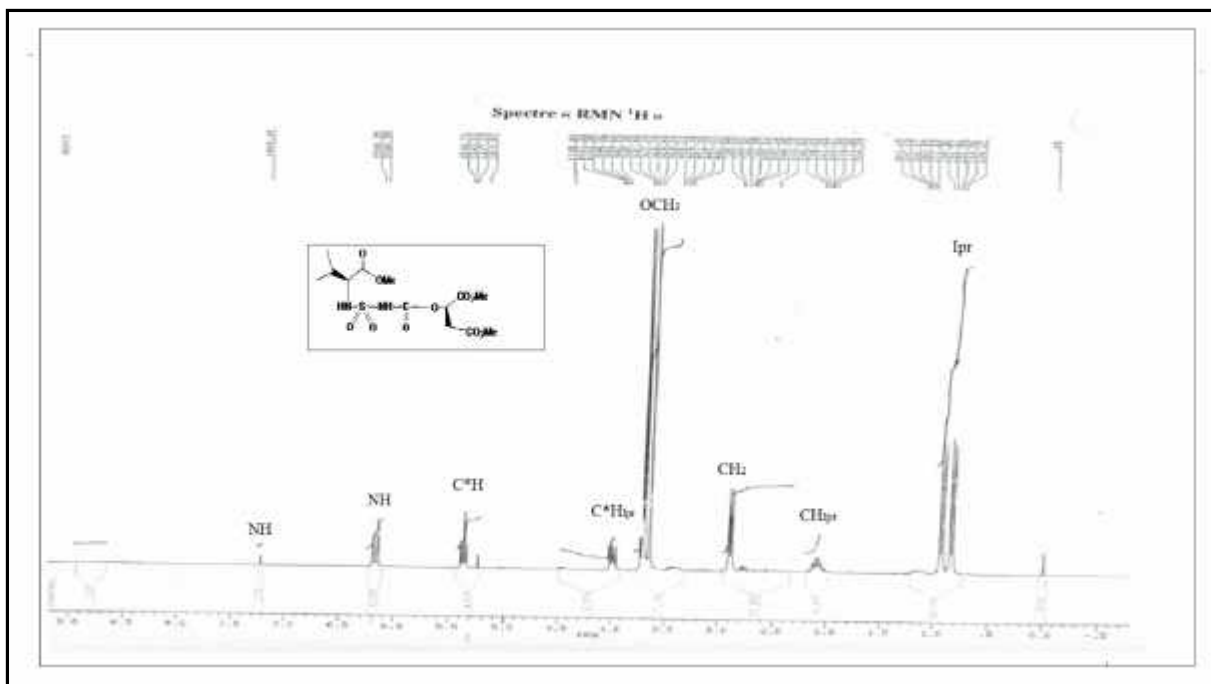


Figure VI : Spectre RMN H^1 de composé N° = 54

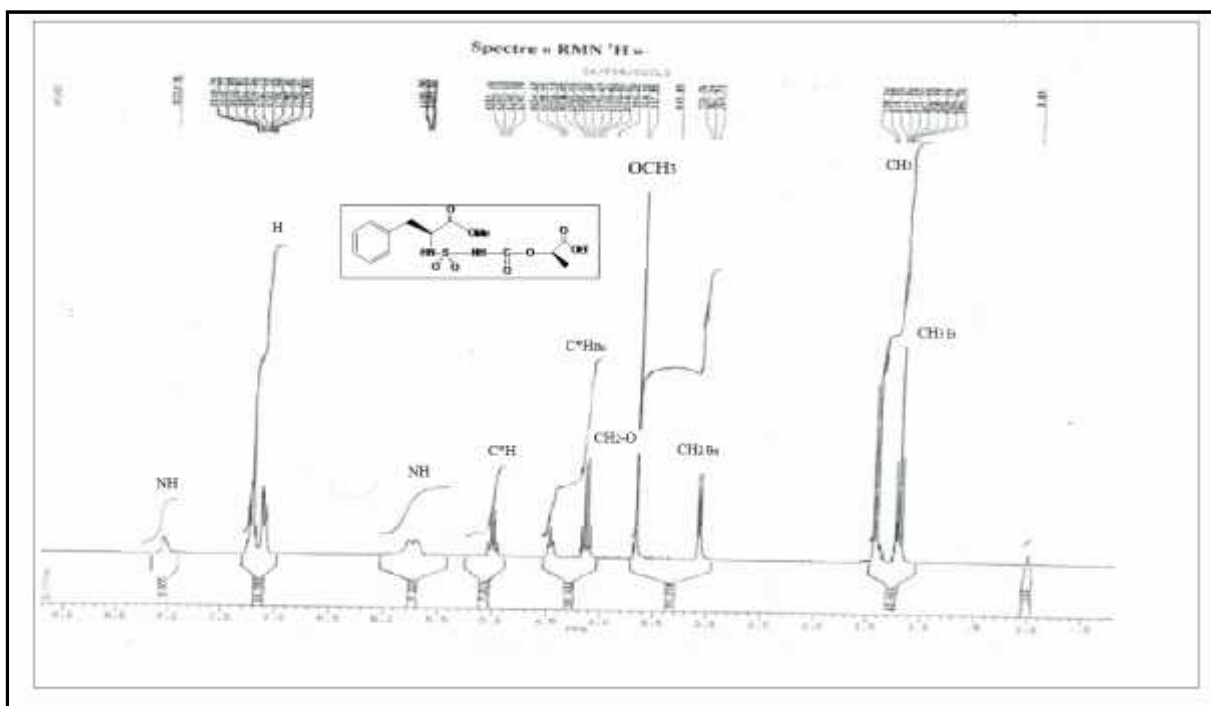


Figure VI : Spectre RMN H^1 de composé N° = 51

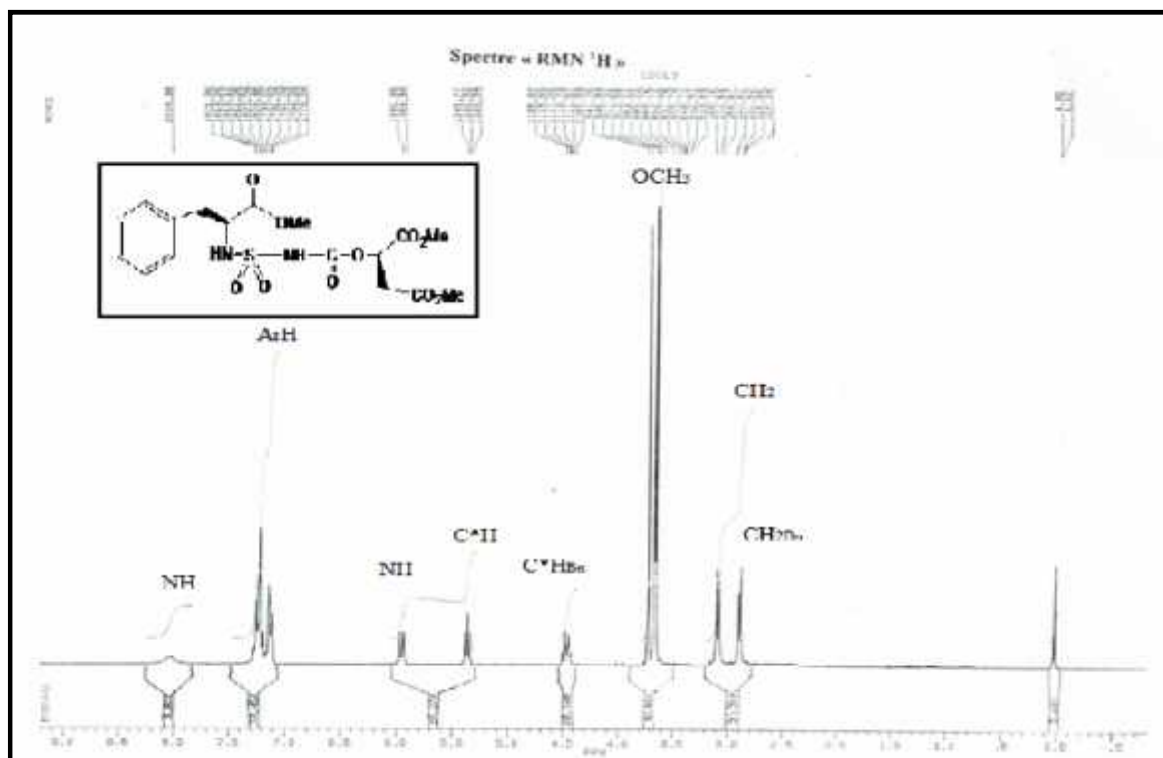


Figure VI : Spectre RMN H¹ de composé N° = 55

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dewynter G, Aouf D, Regainia Z. *Tetrahedron* (1996) 52, 993-1004.
- [2] Casadei MA, Cesa S, Inesi A. *Tetrahedron* (1995) 51, 5891-5900.
- [3] (a) Ubich H. *Chem. Rev.* (1965), 65, 369.
- (b) < Réaction de cyclisation d'hétérocumulères >. Academic press. New York. N.Y. (1967), 135-141.
- [4] Graf R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1968), 7, 172.
- [5] Moniconi E.J. < Mécanismes des réactions de composés sulfurés >, Inha-Science Research Foundation. Santa M. Calif. (1968), 131.
- [6] Graf R. *Chem. Abst.* (1975) 51, 2816.
- [7] Graf R. *Org. Synth.* (1966) 46, 23.
- [8] Rasmussen JK, Hassner A. *Chem. Rev.* (1975), 389.
- [9] Graf R. *Ber.* (1959) 92, 509.
- [10] Roesky HW, Jarssen. *Naturforsch. Z., Teil B* (1974), 29, 174.
- [11] Witmann H, Butel P, Ziegler E. *Monatsh. Chem.* (1969), 100, 162.
- [12] (a) Hoft E, Ganschow S, Prakh J.J. *Am. Chem. Soc.* (1974) 316, 569.
- (b) Hendrikson JB, Joffe I.J. *Org. Chem.* (1973) 95, 4083.
- [13] Rasmussen JK, Hassner A. *J. Org. Chem.* (1973) 38, 2114.
- [14] Graf R. *Justus Liebig's Ann. Chem.* (1963) 661, 111.
- [15] Moniconi EJ, Meyer WC. *J. Org. Chem.* (1971) 36, 281.
- [16] Woodman RB, Hoffman R. *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* (1969), 8781.
- [17] Moniconi EJ, Shnokawa Y. *J. Org. Chem.* (1979) 37, 196.
- [18] (a) Nasser ud din, Riegl J, Skattebol LJ. *Chem. Commun.* (1973), 271.
- (b) Walrond RE, Suschitzky. *ibid.* (1973), 570.
- [19] Suschitzky, Walrond ER. *J. Chem. Commun.* (1973), 600.
- [20] Hoechst AG, German patent 2,327,304 [2] an v (1975) ca 82, 17097.
- [21] Dhar DN, Murthy KSK. *Synth.* (1986), 437.

- [22] Dewynter G ,Doctorat es-science,Université Montpellier II , Sciences et Techniques (septembre 1984).
- [23] Aouf N, Dewynter G, Montero JL . Tetrahedron lett (1991) 32,6545.
- [24] Abdaoui M, Thèse de Doctorat d'état «Chimie bio-organique » Université de Annaba (1997).
- [25] Berredjem M , Thèse de Magister «Chimie bio- organique » Université de Annaba (1997).
- [26] Fiandor J, Lopez MTG, delastteras FG, Mendez Castrillon PP, fernandez CJ, Perez S , Villas P , Perez C ,Cancedo AG .Nucleosides Nucleotides (1989) 8,257.
- [27] Camarasa MJ, Resa PF , Lopez MTG, Delastteras FG, Mendez Castrillon PP,Alcon B , Carazol LJ .Med Chem(1985) 28,20.
- [28] Fiondor J ,Lopez MTG , Delastters FG,Mendez Castrillon PP, Felix AS, Alarcon B,carazol LJ .Med Chem (1987)22,59-65.
- [29] Kim MJ,Hennen WJ, Sweerst M ,Warg CL.J Am,Chem,Soc(1988) 110,6481.
- [30] Wada M, Mitsunobu O .Tetrahedron lett (1972),1279.
- [31] Henry KR,Marcin LR, Intosch MC, Scoli PM, Haris GD, Weirred SM.Tetrahedron lett (2000)30,5079.
- [32] Vorosi M,Walker KAM,Madodox ML.J Org Chem (2000) 52,4235.
- [33] Castro BR.Org Reaction (2013) 29,1.
- [34] Hughes LD .Org Reactions (2005) 42,335.
- [35] Talarga P,Koing W.Tetrahedron lett (1991) 33,609.
- [36] Dewynter G,Montero JL , CRA cad Sci ,paris, t 315,serie II (1992) , 1675.
- [37] Benson GA , Spillane W. J Chem , Rev (2013) 80,51.
- [38] Hamprecht G , Koing KH, Stubenrauch G , Angew , Chem, INT ,ED, Engl (1981)20,51.
- [39] Keller RK ,Tips (2015),434.
- [40] Aouf N , Thèse de Doctorat , Montpellier II(2016).
- [41]Montero JL, Dewynter Gn Agohb B ,Deluanary B , Imbach JL. Tetrahedron lett (1983) 24.

- [42] (a) Mitsunobu O. *Synthesis* (1981) 1.
- (b) Kim MJ, Henssen WJ, Sweers HM, Wong GH. *J Am Chem Soc*, (1988) 110,6481.
- (c) Koppel I. *J Org Chem*(1991) 56,7172.
- [43] Harmon EH, Robins RK, Townsend B. *Chemistry and Biology of nucleosides and nucleopeptides*. Academic Press, N, Y (1987).
- [44] Bluckburn GM, *Nucleic acids in chemistry and biology* I.R.L Press, Oxford (1990).
- [45] Shuman MG, Robins MG. *J Am Chem Soc*(1970) 92,3434.
- [46] Herranz R, Castro-Pichel J, Garcia Lopez T, Balzarini J, Dclereq E. *J Chem Soc Perkin Trans* (1991),43.
- [47] Huie E, Trainor MCD et G.L, *Oligonucleotide analogs*, Brevet Int, Wo 91/15500(Du Pont-de-Nemocus)(1991).
- [48] Camp D, Jenkrist D, *Aut J Chem* (1982) 45,47.
- [49] A. Cherouanea (2004), thèse d'état. Département de chimie faculté des sciences. université Mentouri Costantine.
- [50] B, MAHAN "MAHAN chimie". Ed Dunod, 1969.
- [51] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/poly.chp.11.20.html>.
- [52] Brenneb M, Hubber W. *Helv Chim Acta* (1953)36,1114.
- [53] Boissunas RA, Guttman ST, Jaquenn A, Waller JP. *Helv Chim Acta* (1955) 38,1491.
- [54] Attoui YAHIA O, Thèse de magister «Chimie bio-organique» (1997).
- [55] Catt JD, Matiere L. *J Org Chem* (1974)39,566-568.