

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LE
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de JIJEL

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Magister en chimie

Option : Chimie organique

Présenté par

Mr. Bachir DOUARA

**Thème : Synthèse de quelques hétérocycles et
couplage peptidique**

Soutenu publiquement le : **23 Janvier 2011**

Devant les membres du jury :

Mr S. KHELLILI	Pr	Université de Jijel	Président
M ^{me} N. BOURAOUI-MERABET	MCA	Université de Jijel	Rapporteur
Mr A. BOUDJERDA	MCA	Université de Jijel	Examineur
Mr M. BELGHOBSI	MCA	Université de Jijel	Examineur
Mr K. MESBAH	MCB	Université de Constantine	Invité

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LE
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de JIJEL

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Magister en chimie

Option : Chimie organique

Présenté par

Mr. Bachir DOUARA

**Thème : Synthèse de quelques hétérocycles et
couplage peptidique**

Soutenu publiquement le : **23 Janvier 2011**

Devant les membres du jury :

Mr S. KHELLILI	Pr	Université de Jijel	Président
M ^{me} N. BOURAOUI-MERABET	MCA	Université de Jijel	Rapporteur
Mr A. BOUDJERDA	MCA	Université de Jijel	Examineur
Mr M. BELGHOBSI	MCA	Université de Jijel	Examineur
Mr K. MESBAH	MCB	Université de Constantine	Invité

Je dédie ce travail à mes parents.

Ce travail a été réalisé à l'Université de Jijel, au sein du Laboratoire de Chimie, de la Faculté des sciences et au laboratoire de recherche de Pharmacologie et de Phytochimie.

Je tiens à remercier Madame Naima MERABET pour avoir accepté de diriger ce travail. Je la remercie pour son soutien, sa confiance et ses conseils judicieux.

Je tiens à remercier le Professeur S.KHELLILI d'avoir accepté de présider le jury, Docteur M.BELGHOSI et Docteur A.BOUDJERDA, Maîtres de Conférences à l'Université de Jijel d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que Docteur K.MESBAH Maître de Conférences à l'Université de Constantine d'honorer de sa présence la soutenance de cette thèse.

Mes sincères remerciements vont aussi à M^{me} BELFERDI Fatiha pour sa présence au laboratoire durant la préparation de ce mémoire, son aide constante et ses conseils.

Je remercie le personnel du Laboratoire de Chimie industrielle qui m'ont soutenu, le personnel du Laboratoire de Chimie générale pour m'avoir facilité la réalisation de ce travail, le personnel du Laboratoire de Biologie pour l'amitié qu'ils m'ont toujours témoignée.

Un grand merci à M^r BOUBALLOUT Riad pour son la réalisation des spectres IR et à M^r DESDOUS Rachid pour les essais CG/MS qu'il a bien voulu réaliser.

Je tiens à remercier Dr. Sandrine ONGERI responsable du laboratoire BioCis (Molécules Fluorée et Chimie Médicinale) de la faculté de Pharmacie de l'Université Paris Sud de m'avoir accueilli dans son laboratoire lors de mon stage, et je remercie également Monsieur Jean-Louis SOULIER pour les discussions fructueuses que nous avons eues.

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées au cours de ces dernières années à l'Université de JIJEL. Je remercie Mohamed, Kamel, Riad, Tarik, Samir, Moussa, Yahia, Ziad, Karima, Djamila, pour leur soutien et leurs bons conseils.

Je remercie tous ceux qui m'on soutenu à tout moment, de m'avoir supporté, d'avoir toujours su m'écouter et m'avoir encouragé.

Liste des abréviations

AA : acide aminé

Ac : acétyl

Alk: alkyle

aq : aqueuse

Ar : aryle (aromatique)

BDMP : 5-(1H-benzotriazol-1-yloxy)-3,4-dihydro-1-méthyl 2*H*-pyrrolidium
hexachloroantimonate

Boc : *tert*-butyloxycarbonyl

BOMI: benzotriazol-1-yloxy-*N,N*-diméthyl-méthaniminium hexachloroantimonate

BOP: Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate

BPMP: 1-(1H-benzotriazol-1-yloxy)phényl-méthylène pyrrolidinium hexachloroantimonate

CCM : chromatographie sur couche mince

Con : concentré

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

DCM : dichlorométhane

DIEA : diisopropyl-éthylamine

DIPC : diisopropylcarbodiimide

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

EDC : chlorhydrate de *N,N'*-diméthylaminopropyl-éthylcarbodiimide

Et : éthyl

EP : éther de pétrole

F : température de fusion

Fmoc : 9-Fluorène méthylène oxycarbonyl

HAPyU O-(7-azabenzotriazol-1-yl)oxybis-(pyrrolidino)-uronium hexafluorophosphate

HBPyU : O-(benzotriazol-1-yl)oxybis-(pyrrolidino)-uronium hexafluorophosphate

HBTU : hexafluorophosphate de 2-(1*H*-benzotriazolyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

HDTU : O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
hexafluorophosphate

HOAt : 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole

HOBt : 1-hydroxybenzotriazole

IR : infra-rouge

Me : méthyl

PyAOP : [(7-azabenzotriazol-1-yl)oxy]tris-(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate

PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-tris(pyrrolidino)phosphonium

PyBrOP : hexafluorophosphate de tris pyrrolidino-bromophosphonium

Rf : rapport frontal

RMN : résonance magnétique nucléaire

TA : température ambiante

TBTU : O-benzotriazol-1-yl-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate

TDBTU: 2 - (3, 4 - dihydro - 4 - oxo - 1, 2, 3 - benzotriazin - 3-yl)-1, 1, 3, 3
tetramethyluronium tetrafluoroborate

TFA: acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

Tr : trityle

TsCl : chlorure de *para*-toluène sulfonyle

Z : Benzyl carbamate

Liste des figures

Figure	titre	Page
1	Schéma générale de la structure des quinoléines synthétisées : Volet 1	3
2	Schéma générale de la structure des quinoléines issues de la réaction de Vilsmeier-Haack : Volet 2	3
3	Schéma générale de la structure de l'imidazole synthétisée : Volet 3	4
4	Structure du brin peptidomimétique synthétisé : Volet 4	4
5	Structure de la quinoléine	6
6.a	Schéma de la réaction de Combes	7
6.b	Mécanisme de la réaction de Combes	7
7.a	Schéma de la réaction de Knorr	8
7.b	Mécanisme de la réaction de Knorr	8
8.a	Schéma de la réaction de Conrad-Limpach	9
8.b	Mécanisme de la réaction de Conrad-Limpach	9
9.a	Schéma de la réaction de Gould-Jacobs	9
9.b	Mécanisme de la réaction de Gould-Jacobs	10
10.a	Schéma de la réaction de Skraup	10
10.b	Mécanisme de la réaction de Skraup	11
11.a	Schéma de la réaction de Döbner	11
11.b	Mécanisme de la réaction de Döbner	12
12.a	Schéma de la réaction de Döbner-Von Miller	12
13.a	Schéma de la réaction de Friedlander	13
13.b	Mécanisme de la réaction de Friedlander	14
14.a	Schéma de la réaction de Pfitzinger	14
14.b	Mécanisme de la réaction de Pfitzinger	15
15	Schéma de la réaction de Walther	15
16	Schéma de la réaction de Halberkann	15
17.a	Schéma de la réaction de Camps	16
17.b	Mécanisme de la réaction de Camps	16
18	Schéma de la réaction de Niementowski	16
19	Schéma de la réaction de Zhou	17
20.a	Schéma de la réaction de Baeyer-Drewsen	17

Figure	Titre	page
20.b	Mécanisme de la réaction de Baeyer-Drewsen	17
21	Schémas de la transformation de l'indole en quinoléine	18
22	Schéma de la réaction de Povarov	
23	Schéma de la cyclisation des acryloylanilines en quinoléine	19
24	Schéma de la réaction de Riehm	20
25	Schéma de la réaction de Riehm à partir d'imines	20
26	Structure de l'imidazole	21
27	Schéma de la réaction de Brederick	22
28	Schéma de la synthèse de l'imidazole à partir de l'urée ou de la thio-urée	22
29	Schéma de la réaction de Debus-Radziszewski	22
30	Schéma de la réaction de Weidenhagen	23
31	Schéma de la réaction de Maquenne	23
32	Schéma de la réaction de Wohl-Marckwald	24
33	Mécanisme de la synthèse de 2-aminoimidazoles à partir de cyanamides	24
34	Schéma de la synthèse d'imidazoles à partir d'iminoether et d'aminocétales	25
35	Schéma de la réaction de Wallach	25
36	La synthèse d'imidazoles à partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates	27
37	Schéma de la synthèse d'imidazoles à partir de La tosylméthylisocyanure	26
38	Schéma de la synthèse d'imidazoles à partir des dérivés de la guanidine	27
39	Schéma de la synthèse de Griffiths	27
40	Schéma de la synthèse de Brackeen	27
41	Structure des acides aminés	30
42	Spectre d'adsorption des aminoacides aromatique dans l'ultra-violet	33
43	Spectre de fluorescence de Tyrosine et du Tryptophane	34
44	Schéma des propriétés de la fonction COOH	36
45	Schéma des propriétés de la fonction NH ₂	37
46	Schéma de la synthèse linéaire	37
47	Schéma de la synthèse convergente	38
48	Schéma de la réaction du couplage peptidique	38
49	Schéma général du couplage peptidique selon le principe activation-couplage.	42

Figure	Titre	Page
50	Couplage peptidique via un chlorure d'acyle.	43
51	Formation de l'oxazolone et racémisation du produit activé.	43
52	Couplage peptidique via un azidure d'acyle.	44
53	Couplage peptidique via un anhydride carboxylique-carbonique.	44
54	Les carbodiimides les plus utilisés dans les réactions de couplage peptidique.	45
55	Réaction du carboxylate sur l' EDC et formation de l'intermédiaire	45
56	Les alcools additifs les plus utilisés dans les réactions de couplage peptidique	46
57	La molécule d'HOBt et sa réaction sur le complexe O-acylurée.	46
58	Réaction d'aminolyse sur l'ester activé.	46
59	Structures de quelques sels de phosphonium	47
60	Activation par BOP et génération d'une entité toxique.	47
61	Réaction d'aminolyse sur l'ester activé.	48
62	Structures de PyBroP	48
63	Exemples de sels Uronium.	48
64	Exemples de sels Immonium.	49
65.a	Schéma rétrosynthétique de 7-méthoxy quinoléine	53
65.b	Mécanisme de la synthèse de Skraup	54
66.a	Schéma rétrosynthétique de 4-hydroxy-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde	54
66.b	Schéma de la synthèse de Zhou	55
66.c	Schéma rétrosynthétique de 2-amino-7-hydroxy-6-methoxyquinoline-3-carbonitrile	55
67.a	Schéma rétrosynthétique de 2-methylquinoléine-4-carboxylique	55
67.b	Mécanisme de la synthèse de l'acide 2-methylquinoléine-4-carboxylique	56
68.a	Schéma rétrosynthétique de l'acide 7-methoxyquinoline-5-carboxylique	56
68.b	Mécanisme de la synthèse de l'acide 7-methoxyquinoline-5-carboxylique	57
69.a	Schéma rétrosynthétique de 7-hydroxyquinolin-2-(1 <i>H</i>)-one	57
69.b	Mécanisme de la synthèse de (E)-N-(3-methoxyphenyl)cinnamamide	58
69.c	Mécanisme de la synthèse de 7-hydroxyquinolin-2-(1 <i>H</i>)-one	58
70.a	Schéma rétrosynthétique de 1,2-dihydro-7-methoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle	59

Figure	Titre	Page
70.b	Mécanisme de l'estérification l'acide 3-amino-5-methoxybenzoïque	60
70.c	Mécanisme de la synthèse de 3-cinnamamido-5-methoxybenzoate	60
70.d	Mécanisme de la synthèse de 1,2-dihydro-7-methoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle	61
71.a	Schéma rétrosynthétique de N-(3-methoxyphenyl) acétamide	61
71.b	Mécanisme de la synthèse de 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde par la méthode de Vilsmeier-Haack	62
72.a	Schéma rétrosynthétique de 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde	64
72.b	Schéma de la synthèse de 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde	64
73.a	Schéma rétrosynthétique de 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbonitrile	64
73.b	Schéma de la synthèse de 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbonitrile	65
74.a	Schéma rétrosynthétique de (2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl)méthanol	65
74.b	Schéma de la synthèse de (2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl)méthanol	66
75	Schéma rétrosynthétique de 2-chloro-3-(hydroxyméthyl)quinolin-7-ol	66
76	Schéma rétrosynthétique de 3-(hydroxyméthyl)quinoline-2,7-diol	67
77	Schéma rétrosynthétique de 3-bromo-7-hydroxyquinolin-2(1H)-one	67
78.a	Schéma rétrosynthétique de N3,N5-bis(1-carbamoyl-3-méthylbutyl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide	69
78.b	Schéma de la synthèse 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle	69
78.c	Mécanisme de l'oxydation nitrique de 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyl	70
78.d	Schéma de l'hydrolyse de 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyl	70
78.e	Schéma du couplage de la leucinamide hydrochloride sur l'acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyl	71
79.a	Schéma rétrosynthétique du benzyle	71
79.b	Schéma de la synthèse du benzyle	71
80.a	Schéma rétrosynthétique du 2,4,5-triphényl-1H-imidazole	72
80.b	Schéma de la synthèse du 2,4,5-triphényl-1H-imidazole	72
81.a	Schéma rétrosynthétique du 2-méthyl-4,5-diphényl-1H-imidazole	72
81.b	Schéma de la synthèse du 2-méthyl-4,5-diphényl-1H-imidazole	73

Figure	Titre	Page
82.a	Schéma rétrosynthétique de Tert-butyl 2- (2-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-ylcarbamoyle) hydrazinecarbonyl) hydrazinecarboxylate	74
82.b	Mécanisme de la synthèse de 1-tert-butyl 2-phenyl hydrazine-1,2-dicarboxylate	74
82.c	Mécanisme de la synthèse de Tert-butyl 2-(hydrazinecarbonyl) hydrazinecarboxylate	75
82.d	Mécanisme de la synthèse de Tert-butyl 2-(2-(phénoxycarbonyl) hydrazinecarbonyl)hydrazinecarboxylate	75
82.e	Mécanisme de la synthèse de tert-butyl 2-(2-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-ylcarbamoyle) hydrazine- carbonyl) hydrazinecarboxylate	76
83.a	Schéma rétrosynthétique de N'-(5-amino-2-méthoxybenzoyl) hydrazinecarboxylate de tert-butyl	76
83.b	Schéma de la synthèse de l'acide 2-méthoxy-5-nitrobenzoïque	77
83.c	Mécanisme de l'activation de l'acide 2-méthoxy-5-nitrobenzoïque par EDC.HCl et HOBt	77
83.d	Mécanisme de l'aminolyse de l'ester activé	78
83.e	Schéma de la réduction de N'-(2-méthoxy-5-nitrobenzoyl) hydrazinecarboxylate de tert-butyl	78

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Noms, structures et quelques propriétés physiques des 20 AA	32
2	Domaines d'ionisation des fonctions des AA	35
3	Les principaux groupements protecteurs de la fonction amine et les méthodes de déprotection correspondantes.	39
4	Les principaux groupements protecteurs de la fonction α -carboxyl, et les méthodes de déprotection correspondantes	41
5	Les résultats de la synthèse des dérivés de la quinoléine	63
6	Les résultats des transformations sur la quinoléine issue de la réaction de Vilsmeier-Haack	68
7	Les résultats des synthèses sur la pyridine et l'imidazole	73
8	Les résultats des réactions de couplage peptidique	79
9	Les résultats des réactions	103

Introduction générale

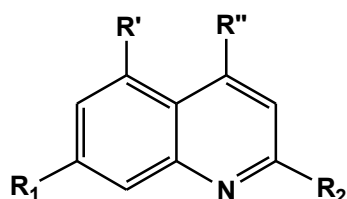
Les hétérocycles sont des composés organiques cycliques qui comportent au moins un hétéroatome (azote, oxygène, soufre, etc..), ils peuvent être saturés ou aromatiques et sont très présents dans les composés naturels, ils constituent les bases (adenine, cytosine, guanine, thymine, uracile) de l'ADN et de l'ARN chez tous les êtres vivants et sont utilisés dans différents domaines particulièrement dans l'industrie pharmaceutique où ils ont trouvé des applications dans le traitement de nombreuses maladies, en effet, on les trouve comme anti-VIH^(1,2), anti-histaminiques⁽³⁾, tranquillisants⁽⁴⁾, anti-parkinsoniens⁽⁵⁾, anti-muscarines⁽⁶⁾, antiarthriques⁽⁷⁾, cardiotoniques⁽⁸⁾... Vu, la demande croissante de l'industrie chimique et pharmaceutique de ces composés hétérocycliques, les chimistes organiciens se sont penchés sur le développement de molécules aux propriétés de plus en plus intéressantes et aux modes de préparation de plus en plus convenables.

Par ailleurs, le caractère peptidique ou peptidomimétique est souvent intensivement étudié lors de l'élaboration d'une molécule bioactive ⁽⁹⁾, selon l'objectif des recherches, soit pour mimer les molécules biologiques soit dans un but d'amélioration de certaines propriétés.

Vu l'importance de ces deux sujets, nous en avons fait l'objet de ce mémoire de magistère comme l'indique l'intitulé: **Synthèse de quelques hétérocycles et couplage peptidique**. Le travail réalisé, se divise en **cinq chapitres**, dont **le premier** est consacré aux méthodes de synthèse de la quinoléine et de l'imidazole. Notre intérêt a été particulièrement porté sur la quinoléine. Les méthodes de synthèse les plus courantes des dérivés de la quinoléine et de l'imidazole classées par auteurs et par produits de départ ainsi que les modifications qui ont été apportées à ses méthodes y sont exposées.

Le deuxième chapitre traite du couplage peptidique ⁽¹⁰⁾, qui est une réaction entre deux acides aminés ou entre deux analogues chimiques d'acides aminés, pour donner respectivement les peptides ou les peptidomimétiques reliés entre eux par une fonction amide nommée aussi liaison peptidique, les principaux groupements protecteurs de la fonction acide et ceux de la fonction amine ainsi que leurs modes de clivage y sont étudiés. Les agents de couplage les plus importants et les plus utilisés en synthèse peptidique font aussi l'objet de ce chapitre.

Le troisième chapitre de ce mémoire constitue l'étape clef de ce travail, en effet, il rassemble l'analyse rétrosynthétique des molécules cibles ainsi qu'une discussion des résultats de synthèse obtenus. Il est réparti en quatre volets (dont les trois premiers concernent la synthèse d'hétérocycles et le quatrième le couplage peptidique) : Dans le premier volet nous avons synthétisé des quinoléines portant des groupements polaires soit par la synthèse de Skraup⁽¹¹⁾, la synthèse de Wang⁽¹²⁾, ou bien par la synthèse de Pfitzinger⁽¹³⁾.



$R_1 = \text{OMe}, \text{OH}$.

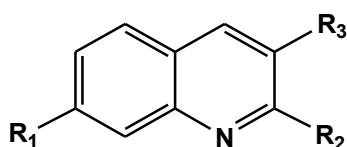
$R_2 = \text{OH}, \text{CH}_3$.

$R' = \text{H}, \text{COOH}, \text{COOMe}$.

$R'' = \text{H}, \text{COOH}$

Figure 1: Schéma général de la structure des quinoléines synthétisées : Volet 1

Dans le deuxième volet de la synthèse des hétérocycles, et en vue d'améliorer la solubilité des dérivés de la quinoléine, par l'augmentation de leur polarité, nous avons réalisé des transformations sur les groupes fonctionnels de la 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldehyde synthétisée dans le cadre des travaux de notre équipe⁽¹⁴⁾, selon la méthode de Vilsmeier-Haack⁽¹⁵⁾.



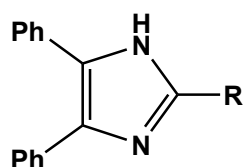
$R_1 = \text{OMe}, \text{OH}$.

$R_2 = \text{OMe}, \text{OH}, \text{Cl}$.

$R_3 = \text{CHO}, \text{CN}, \text{CH}_2\text{OH}$

Figure 2: Schéma général de la structure des quinoléines issues de la réaction de Vilsmeier-Haack : Volet 2

Dans le troisième volet nous avons effectué une transformation sur la pyridine dans le but de procéder à un couplage peptidique qui, malheureusement, n'a pas été fructueux. Nous avons synthétisé des imidazoles par la méthode de Debus-Radziszewski⁽¹⁶⁾.



R : Ph, CH₃.

Figure 3: Schéma générale de la structure de l'imidazole synthétisée : Volet 3

Enfin, le quatrième volet consiste à réaliser la synthèse d'un brin peptidomimétique, en phase liquide en utilisant le phényl chloroformate ⁽¹⁷⁾, le EDC.HCl et le HOBT comme groupement activateur et le ter-Butyl carbamate (Boc) comme groupement protecteur. Ces expériences ont été réalisées lors d'un stage au laboratoire BioCis (Molécules fluorées et chimie médicinale) de la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris Sud. Les réactions ont été menées sous atmosphère inerte d'argon en utilisant des solvants anhydres et après chaque étape les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne.

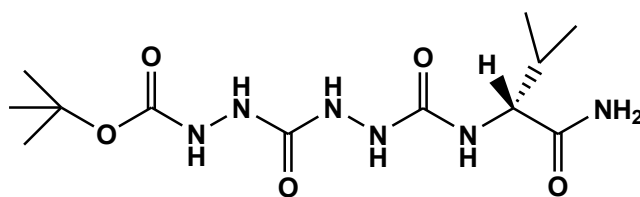


Figure 4.a : Structure du brin peptidomimétique synthétisé : Volet 4

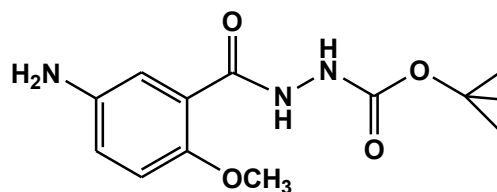


Figure 4.b : Structure du N'-(5-amino 2-méthoxybenzoyl) hydrazinecarboxylate de tert-butyl synthétisé : Volet 4

Le quatrième chapitre de ce mémoire contient les protocoles expérimentaux suivis, ainsi que les résultats de la caractérisation des molécules obtenues : Points de fusion , IR, RMN¹H et ¹³C (Cosy, NOesy, HMBC...). **Le dernier chapitre** contient les références ayant servi de base dans ce travail et **une annexe** contenant les spectres réalisés vient compléter ce mémoire.

Chapitre I

Méthodes de synthèse de la quinoléine et de l'imidazole

I. Méthodes de synthèse de la quinoléine

Introduction

La quinoléine, également nommée leucoline, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzo[b]pyridine, est un [composé organique aromatique hétérocyclique](#) de [formule chimique](#) C₉H₇N.

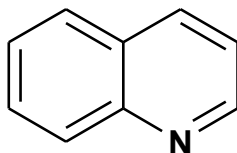


Figure 5 : Structure de la quinoléine

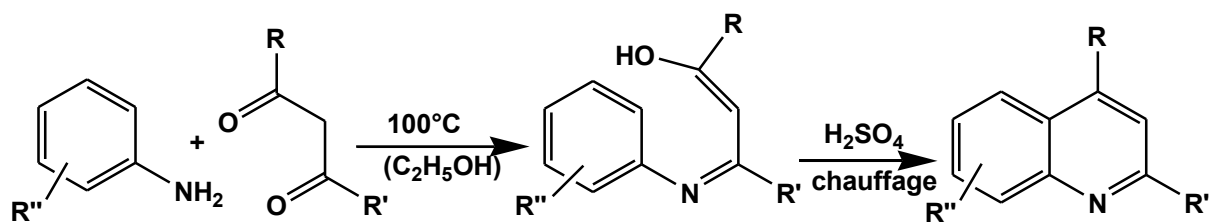
La quinoléine et ses dérivés sont utilisés dans l'industrie chimique, agrochimique et principalement dans le domaine pharmaceutique. On les trouve dans la structure de certains inhibiteurs de la dimérisation de la protéase, enzyme responsable de la duplication du VIH-1^(18, 19), dans le traitement de la malaria⁽²⁰⁾, dans les médicaments antimicrobiens^(21,22), dans le traitement de l'allergie et de l'asthme⁽²³⁾, dans les médicaments antidépresseurs⁽²⁴⁾ et antihypertenseurs⁽²⁵⁾.

Il existe plusieurs méthodes de synthèse de la quinoléine et ses dérivés⁽²⁷⁻³²⁾ mais elles présentent l'inconvénient d'avoir des conditions opératoires drastiques et parfois violentes, par conséquent, les chercheurs n'ont pas cessé de développer de nouvelles méthodes de synthèse réalisables dans des conditions plus douces, avec les rendements souhaités et répondant au besoin de synthétiser des structures de plus en plus complexes et diversifiées.⁽²⁶⁾ Dans la suite de ce chapitre, seront exposées, les méthodes de synthèse les plus courantes des dérivés de la quinoléine, classées par auteurs et par produits de départ ainsi que les modifications qui ont été apportées à ces méthodes.

I. 1. A partir des amines aromatiques et des composés 1,3-dicarbonylés

I. 1. 1. Synthèses de Combes⁽²⁷⁾

C'est une méthode de préparation des quinoléines substituées par condensation des amines aromatiques avec les β-dicétones (ou les aldéhydes β-cétoniques), par chauffage à 100° C, et par cyclisation ultérieure des β-aminoénones formés par chauffage dans l'acide sulfurique.



R= alkyl ou aryl.

R'= H, alkyl ou aryl.

R''= H, alkyl, OCH₃, Cl,

Figure 6.a : Schéma de la réaction de Combes

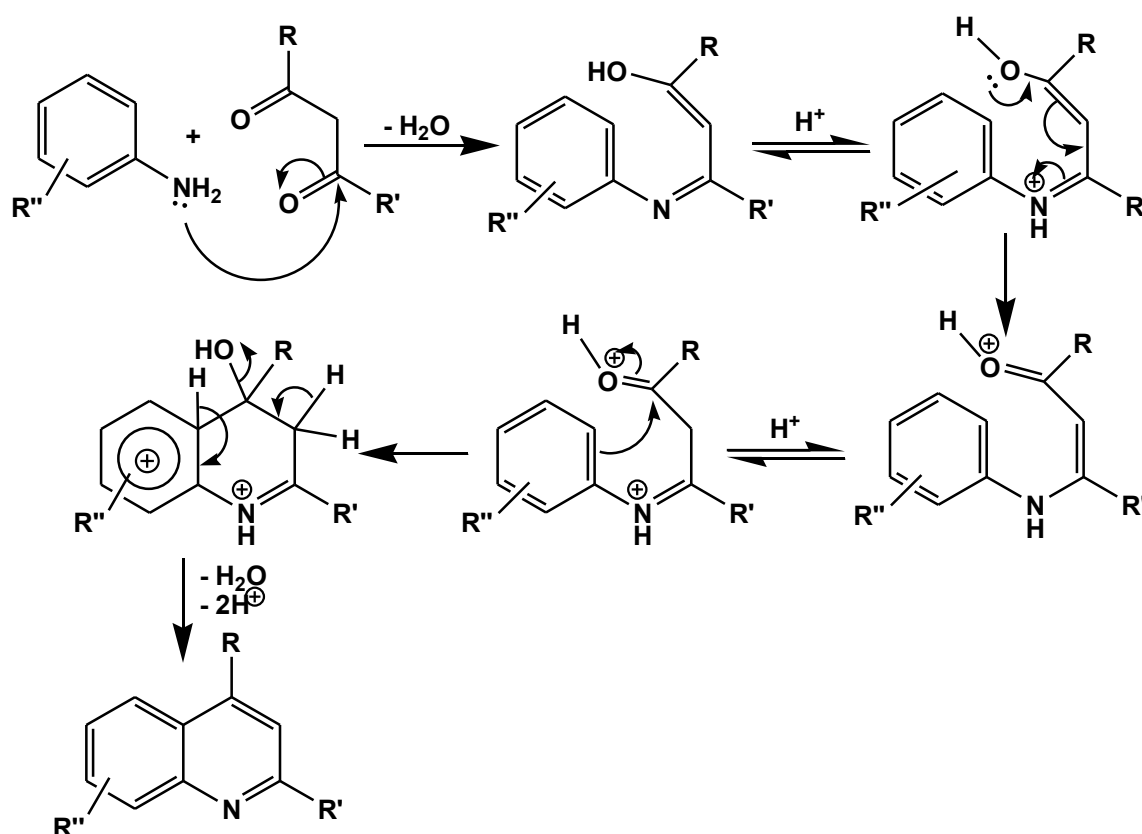
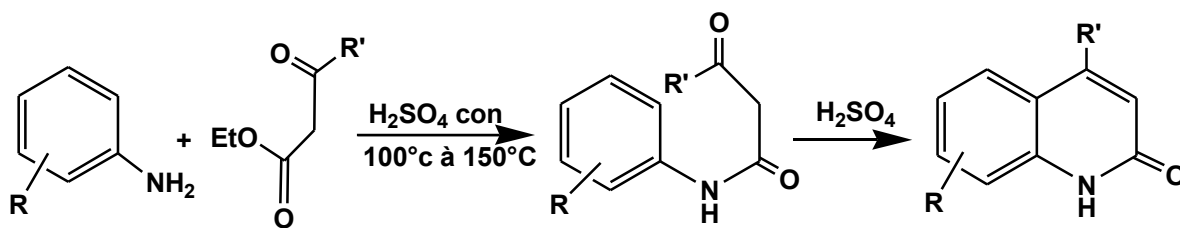


Figure 6.b : Mécanisme de la réaction de Combes

La présence de substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique en position méta, favorise cette réaction.

I. 1. 2. Synthèses de knorr⁽²⁸⁾

La condensation des β -cétoesters avec les arylamines suivie d'une cyclisation sous l'action de l'acide sulfurique du β -cétoanilide formé, donne lieu à la formation des quinolones-2.



R=H, NH₂, OH. R'=H, alkyl ou aryl.

Figure 7.a : Schéma de la réaction de Knorr

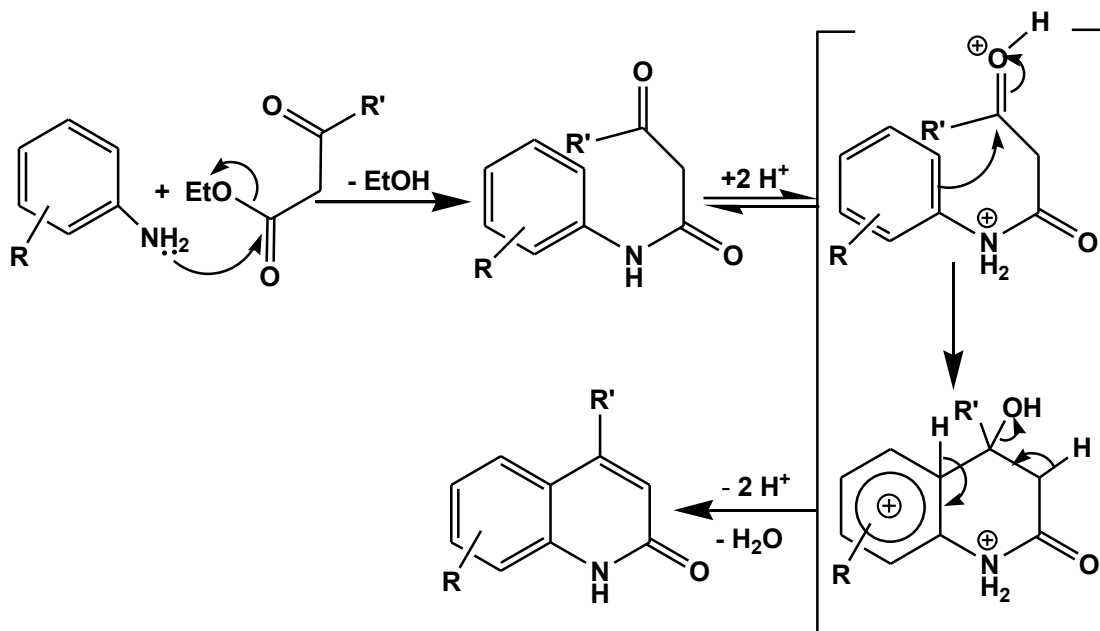
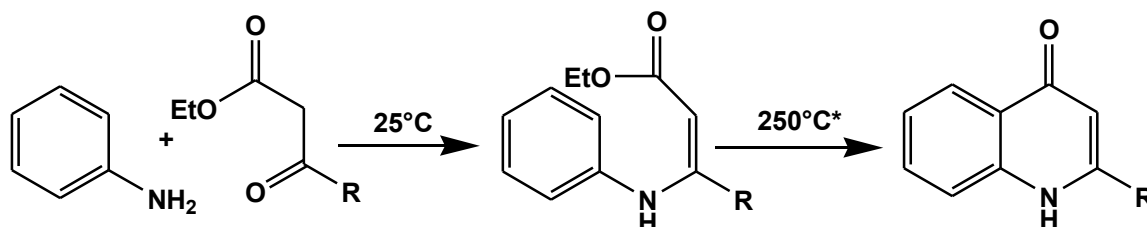


Figure 7.b : Mécanisme de la réaction de Knorr

I. 1. 3. Synthèse de Conrad-Limpach⁽²⁹⁾

Les 4-quinolones sont obtenues par condensation des β -cétoesters avec les amines aromatique à 25°C pour donner un β -arylaminoacrylate, qui se cyclise à 250°C.



R=H, CH₃, COOalk, Oalk.

*Ebullition avec HCl ou H₂SO₄, chauffage avec l'acide polyphosphorique

Figure 8.a : Schéma de la réaction de Conrad-Limpach

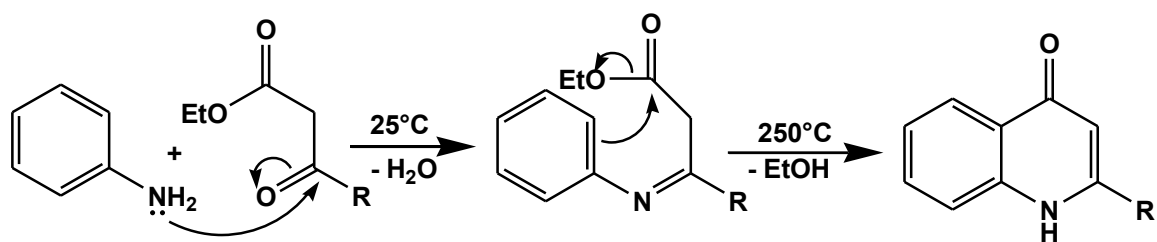
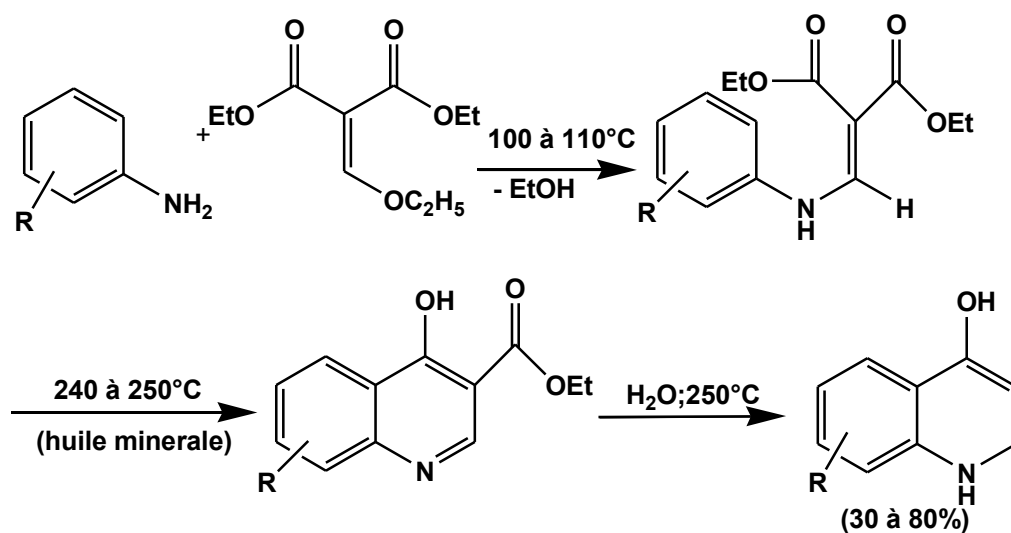


Figure 8.b : Mécanisme de la réaction de Conrad-Limpach

I. 1. 4. Synthèse de Gould-Jacobs ⁽³⁰⁾

Les 4-hydroxyquinoléines sont préparées par condensation des amines aromatiques avec l'ester éthylique de l'acide éthoxyméthylène malonique et cyclisation thermique, avec hydrolyse et décarboxylation.



$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_6\text{H}_5, \text{NO}_2, \text{Cl}, \text{NH}_2$.

Figure 9.a : Schéma de la réaction de Gould-Jacobs

Les anilines métra substituées donnent principalement des hydroxy-4 quinoléines substituées en 7.

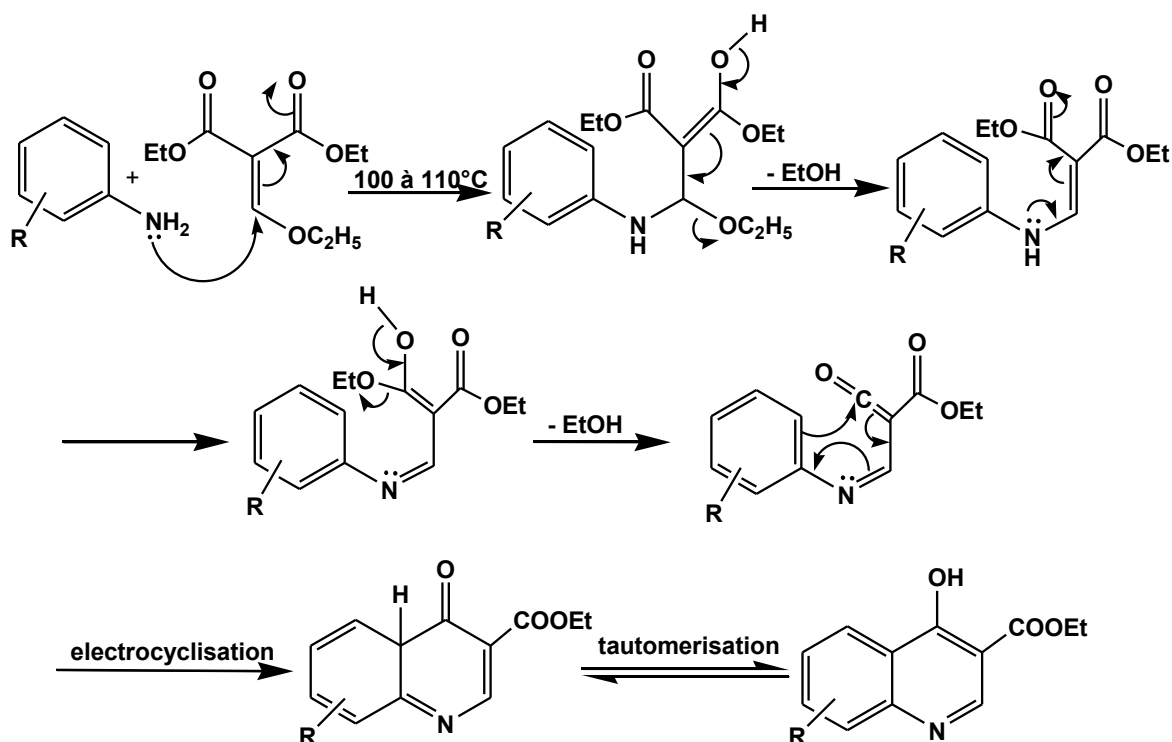
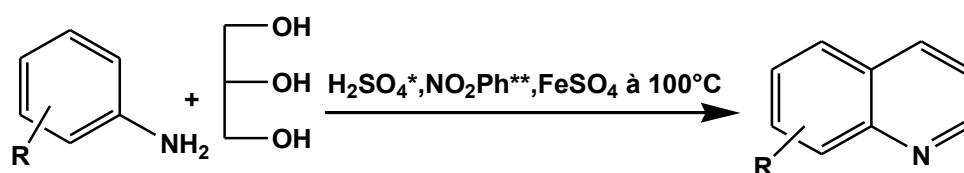


Figure 9.b : Mécanisme de la réaction de Gould-Jacobs

I. 2. A partir d'arylamine et de composés carbonylés α, β insaturés

I. 2. 1. Synthèse de skraup⁽¹¹⁾

C'est la méthode la plus utilisée dans l'industrie pour la préparation des quinoléines, par chauffage des amines aromatiques primaires avec le glycérol qui est transformé en acroléine, en présence d'un oxydant et d'un déshydratant .



R=H, Hal, NO₂, OH, OR', NR'₂ . *H₂SO₄(conc.), H₃PO₄

** As₂O₅, I₂, SnCl₄, m-O₂NC₆H₄SO₄ .

Figure 10.a : Schéma de la réaction de Skraup

La synthèse de Skraup est applicable à un grand nombre d'anilines substituées : Le pentoxyde d'arsenic est l'oxydant habituel, car le nitrobenzène une fois réduit en aniline, conduirait à la

formation accessoire de la quinoléine elle-même qui contaminerait le produit attendu. L'addition du sulfate ferreux rend la réaction moins violente.

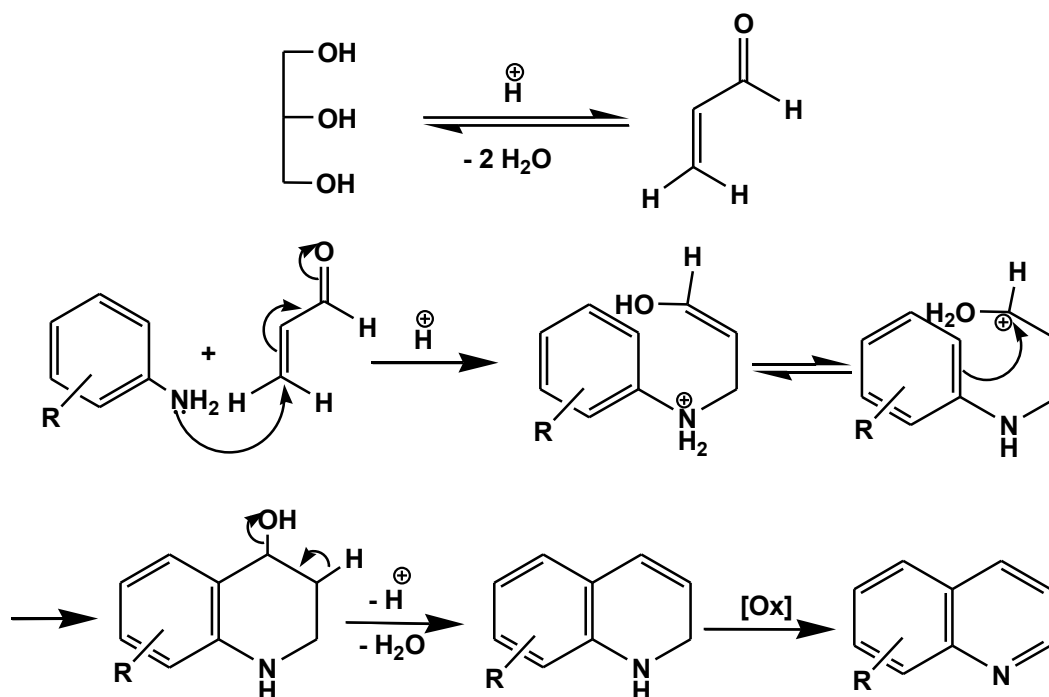
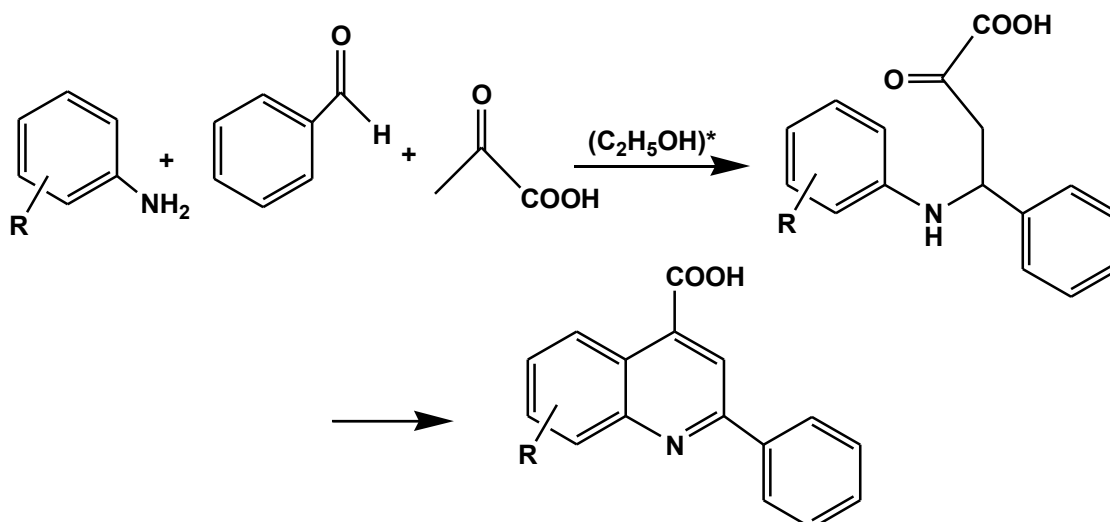


Figure 10.b : Mécanisme de la réaction de Skraup

I. 2. 2. Synthèse de Doebner ⁽³¹⁾

Doebner a réussi la préparation des acides quinoléinecarboxyliques par condensation des amines aromatiques avec les aldéhydes et l'acide pyruvique.



R=H, CH₃, OCH₃, OH, COO, Cl, I, NO₂. * CH₃COOH.

Figure 11.a : Schéma de la réaction de Doebner

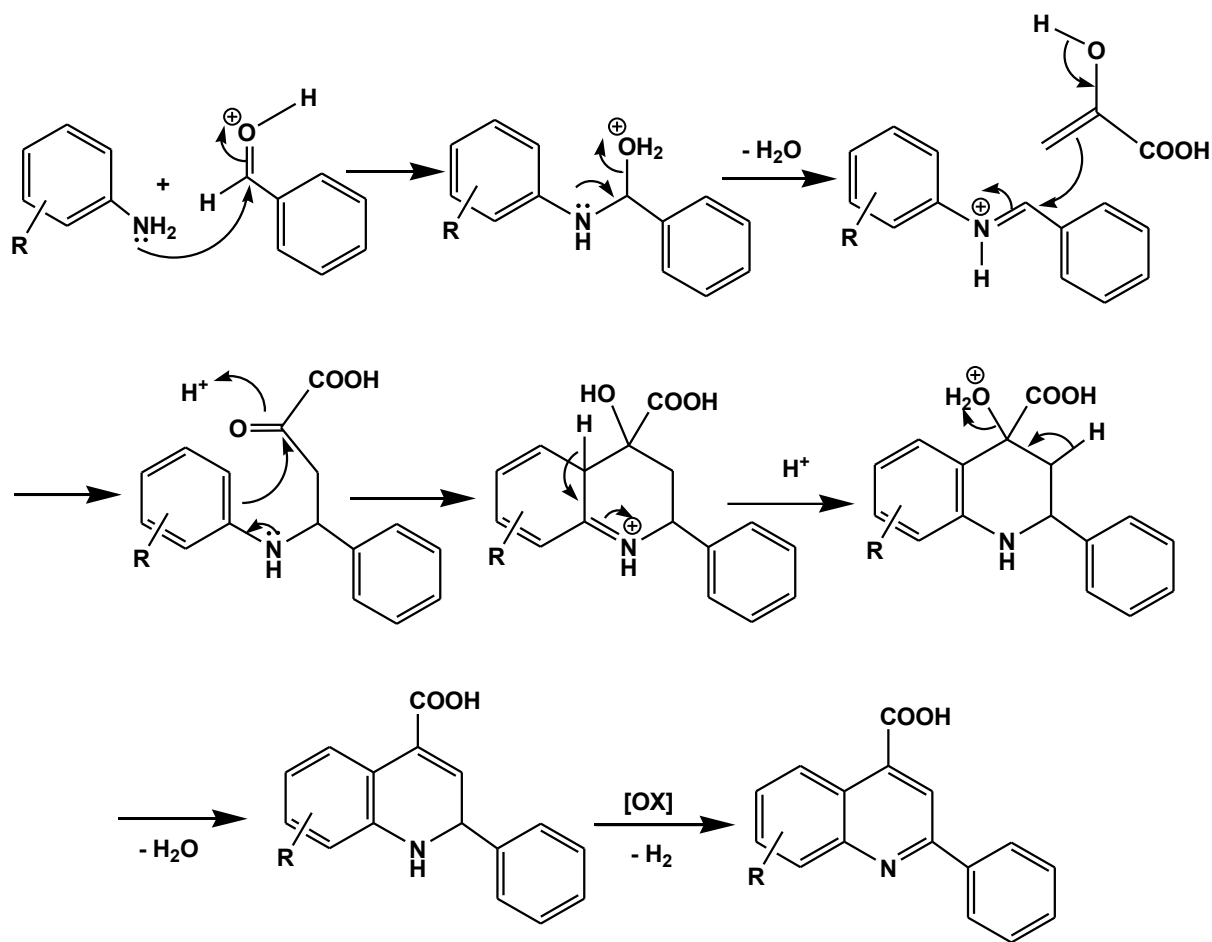
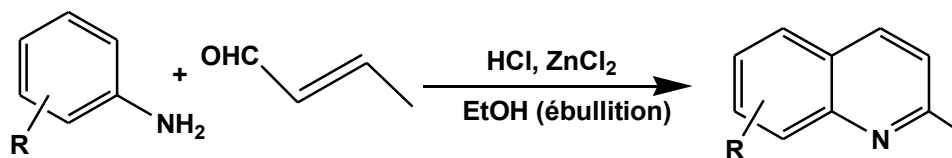


Figure 11.b : Mécanisme de la réaction de Doebner

I. 2. 3. Synthèse de Doebner-von Miller ⁽³²⁾

Les aldéhydes ou les cétones α, β insaturés sont directement mis en réaction avec l'aniline ou ses dérivés en présence de l'acide chlorhydrique et le chlorure de zinc dans l'éthanol à l'ébullition.



R= H, Alk, NO₂

Figure 12 : schéma de la réaction de Doebner-Von Miller

Les arylamines substituées en méta par des groupes attracteurs donnent des quinoléines substituées en position 7⁽³³⁾. Et celles substituées en méta par des groupes donneurs donnent des quinoléines substituées en position 5⁽³⁴⁾.

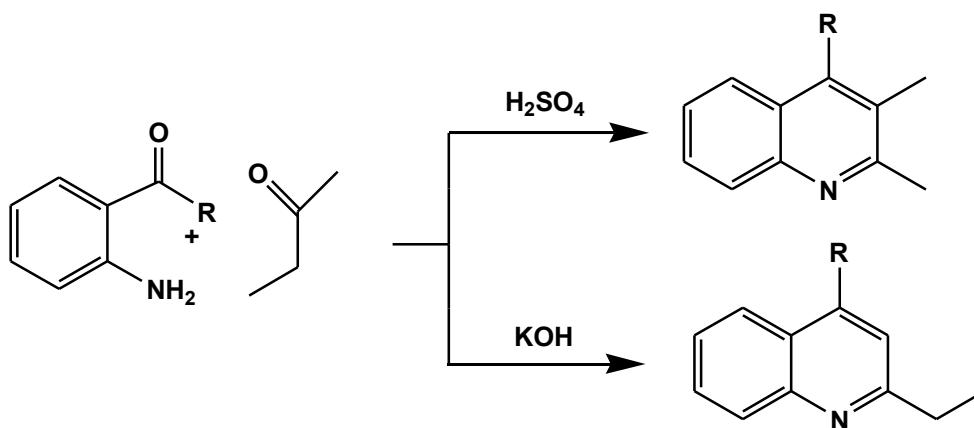
La réaction de Doebner-von Miller a le même mécanisme réactionnel que la réaction de Skraup.

I. 3. A partir d'o-acylanilines et de composés carbonylés ayant un groupe méthylène en α

I. 3. 1. Synthèse de Friedlander⁽³⁵⁾

Selon les conditions expérimentales, et le milieu utilisé (basique ou acide), la réaction des o-acylanilines avec la 2-butanone conduit à des produits différents :

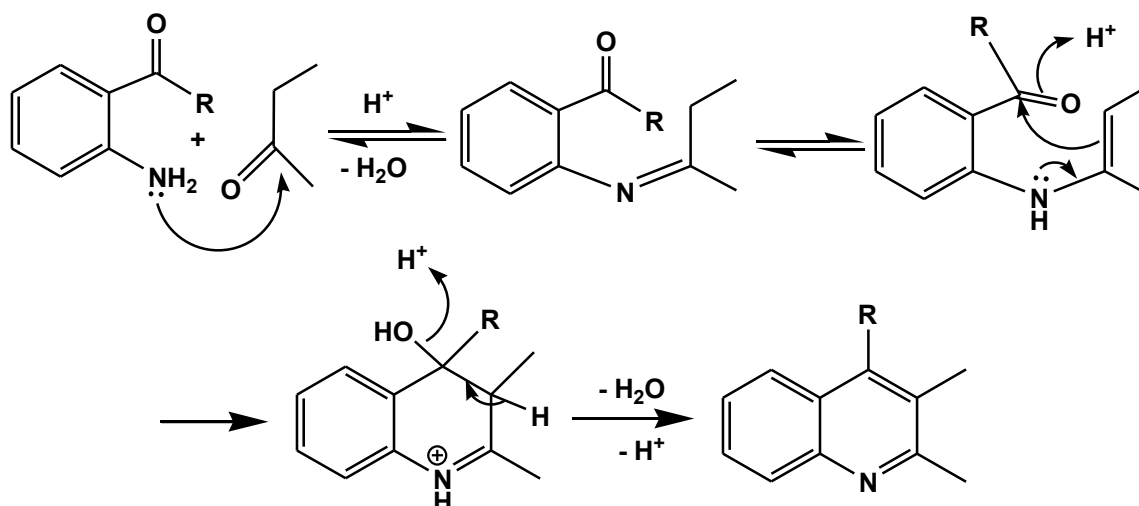
- 2,3-diméthylquinoléine en milieu acide (via la formation d'énol).
- 2-éthylquinoléine en milieu basique (via la formation d'énolate).



R= Alk, Ar, OH, COOH, COOEt.

Figure 13.a : Schéma de la réaction de Friedlander

En milieu acide



En milieu basique

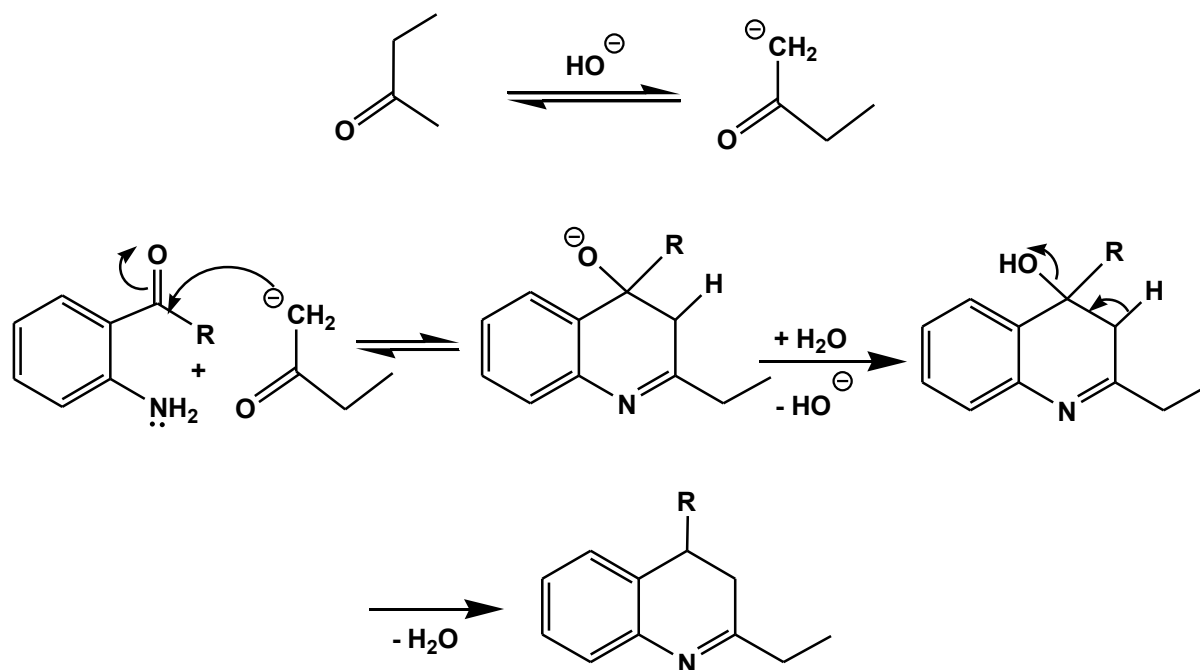


Figure 13.b : Mécanisme de la réaction de Friedlander

I. 3. 2. Synthèse de Pfitzinger⁽¹³⁾

Cette réaction permet la formation des acides cinchoniniques par condensation de l'isatine ou de l'acide isatinique avec les composés carbonylés ayant un groupe méthylène en α . Les aldéhydes sont habituellement utilisés sous forme d'oximes.

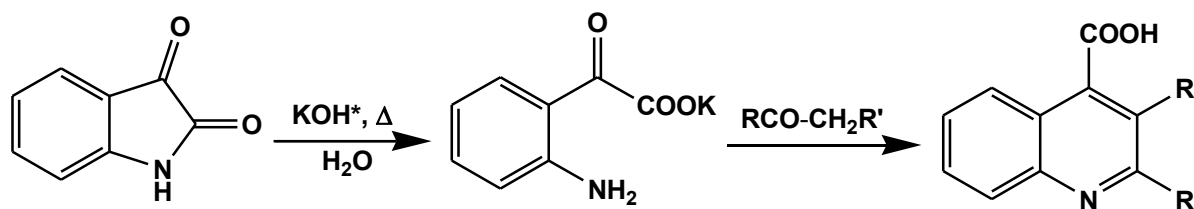


Figure 14.a : Schéma de la réaction de Pfitzinger

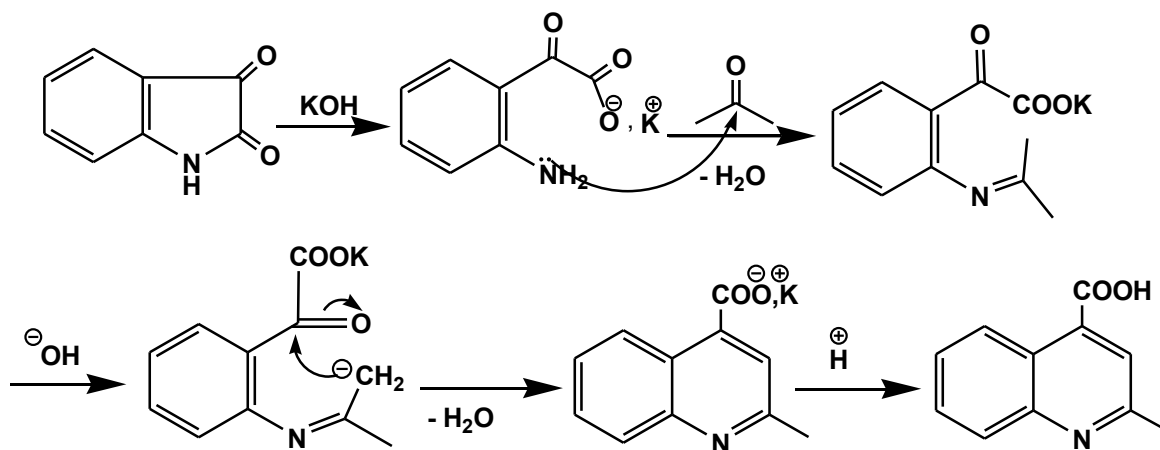


Figure 14.b : Mécanisme de la réaction de Pfitzinger

a. Modification de Walther⁽³⁶⁾

Dans cette modification Walther a remplacé des composés carbonylés par les iminonitriles :

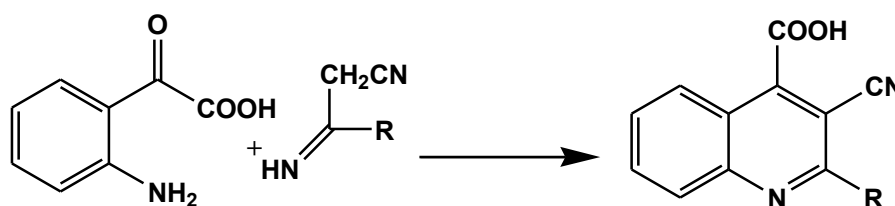


Figure 15 : Schéma de la réaction de Walther

b. Variation de Halberkann⁽³⁷⁾

Le chauffage des N-acétylisatines dans une solution alcaline conduit à la formation de l'acide cinchoninique.

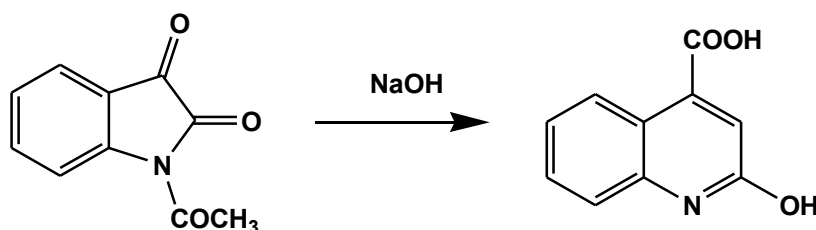
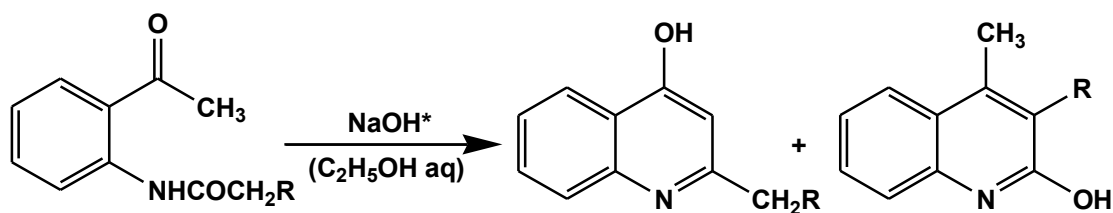


Figure 16 : Schéma de la réaction de Halberkann

I. 3. 3. Synthèse de Camps⁽³⁸⁾

La cyclisation des O-acylaminoacétophénones sous l'action d'alcalins donne lieu à la formation des hydroxyquinoléines :



C₂H₅ONa dans l'alcool.

Figure 17.a : Schéma de la réaction de Camps

Le rendement total en produit est proche de 90 %, les proportions relatives des isomères sont déterminées par la nature de R, en effet dans le cas de R=H, C₆H₅, COC₆H₅ il y a prépondérance de α-hydroxy-quinoléines.

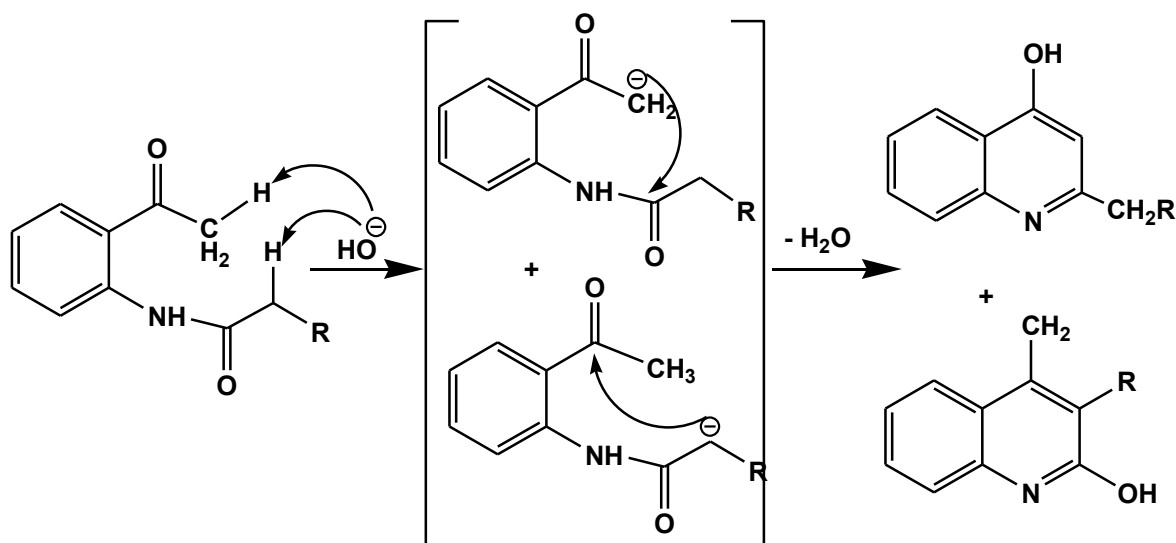
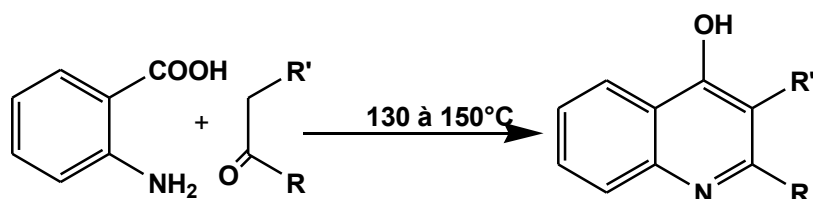


Figure 17.b : Mécanisme de la réaction de Camps

I. 3. 4. Synthèse de Niementowski⁽³⁹⁾

Les hydroxy-4-quinoléines sont obtenues par cyclocondensation de l'acide anthranilique avec les composés carbonylés contenant un groupe méthylène.



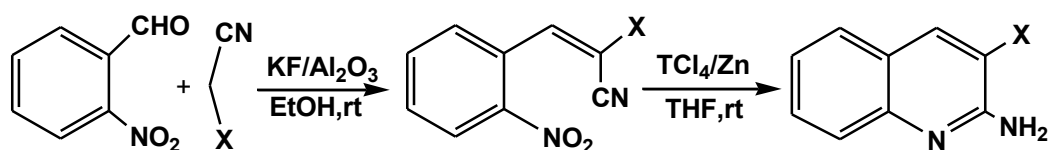
R=H, Ar; R'=H, Alk.

Figure 18 : Schéma de la réaction de Niementowski.

I. 4. A partir des dérivés nitres ortho substitués

I. 4. 1. Synthèse de Zhou⁽⁴⁰⁾

La 2-aminoquinoléine 3-substituée est préparée par réaction de l'o-nitrobenzaldéhyde avec l'acétonitrile en présence d'un complexe KF/Al₂O₃ dans l'éthanol, et cyclisation ultérieure du produit intermédiaire sous l'effet du complexe réducteur (Zn/TiCl₄) à la température ambiante dans le THF.

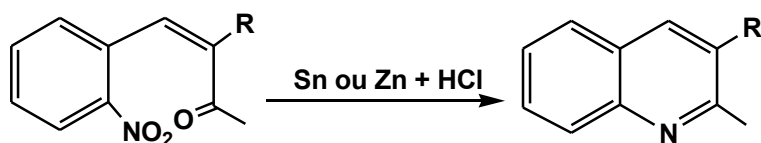


X=CN, CO₂Me, CO₂Et.

Figure 19 : Schéma de la réaction de Zhou

I. 4. 2. Synthèse de Baeyer-Drewsen⁽⁴¹⁾

La réduction des o-nitrobenzylidèneacétones par l'étain ou le zinc dans l'acide chlorhydrique conduit aux o-aminobenzylidèneacétones, ces derniers se cyclisent et donnent lieu à la formation des quinoléines.



R=H, CH₃.

Figure 20.a : Schéma de la réaction de Baeyer-Drewsen

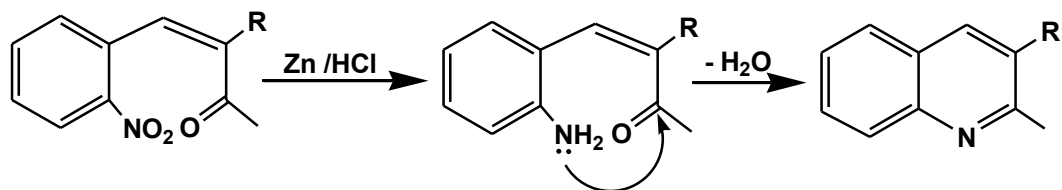


Figure 20.b : Mécanisme de la réaction de Baeyer-Drewsen

I. 5. Par transformation d'autres hétérocycles

La réaction du dichlorocarbène sur l'indole peut conduire à la formation de la quinoléine même si elle est accompagnée d'autres produits dérivés de l'indole c'est une réaction d'expansion de cycle⁽⁴²⁾. L'indole conduit au 3-formylindole par action d'un dichlorocarbène mais il est accompagné de 3-chloroquinoléine. Dans les mêmes conditions le 2,3-diméthylindole conduit à un mélange de 3-chloro-2,4-diméthylquinoléine et de 3-dichlorométhyl-3H-indolenine, cela s'explique par l'existence de deux structure possibles du carbène : singulet (a) ou triplet (b). Le chauffage de la 2-méthylindole conduit à la quinoléine. Une 2-quinolone est produite lorsqu'un 3,3-diméthyl oxindole N-substitué est chauffé à haute température.

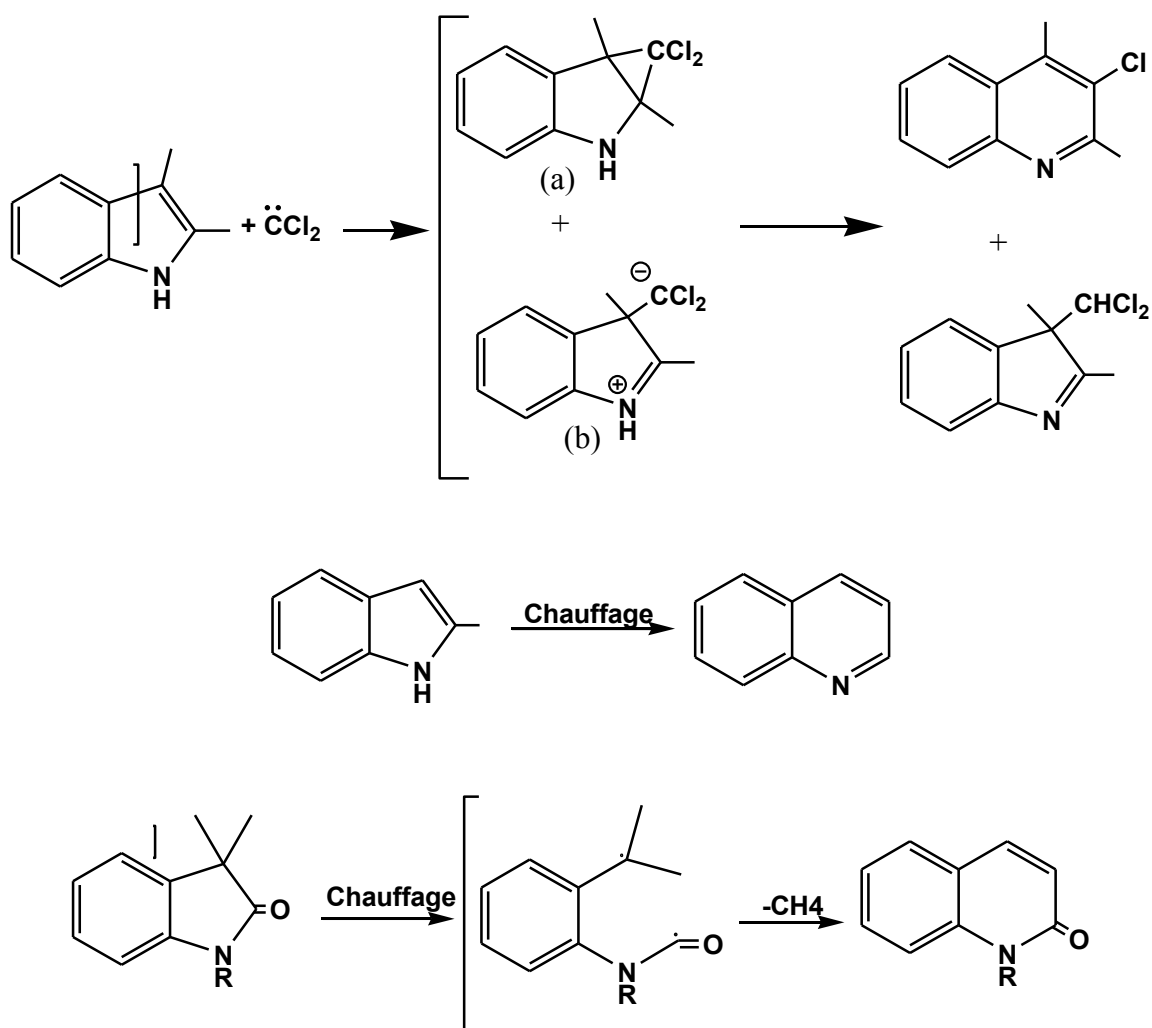
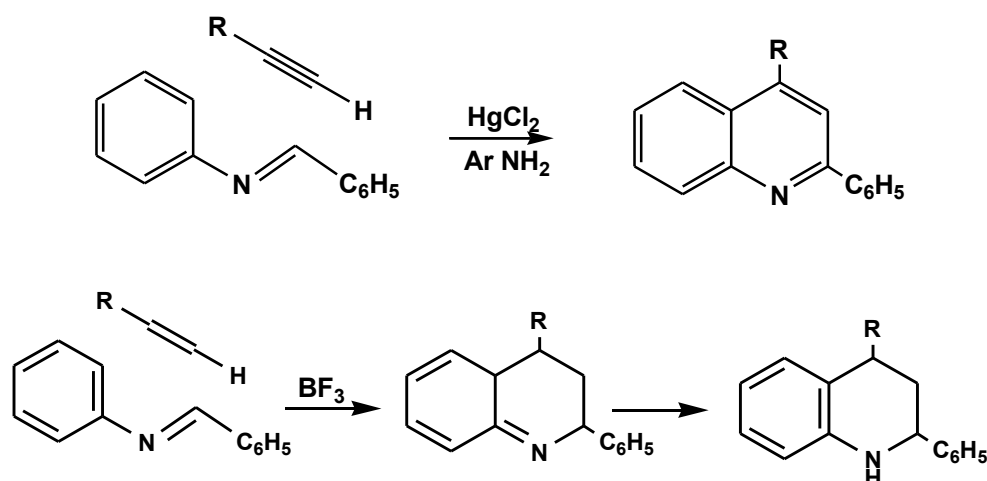


Figure 21 : Schémas de la transformation de l'indole en quinoléine

I. 6. Réaction de Povarov⁽⁴³⁾

La réaction de Povarov débute par la condensation d'un dérivé d'aniline sur le benzaldéhyde, et se termine par une cycloaddition entre l'imine aromatique (bases de Schiff) formée et les alcynes ou les alcènes activés par un électrodonneur, la réaction catalysée par un acide de Lewis.

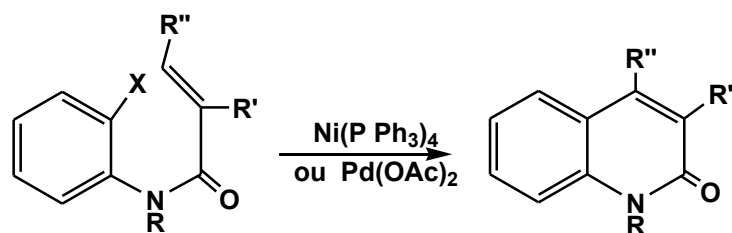


R = H, Ar, OEt.

Figure 22 : Schéma de la réaction de Povarov

1. 7. Par cyclisation des acryloylanilines⁽⁴⁴⁾

Les acryloylanilines peuvent être cyclisées en 2-quinolones par des complexes de nickel ou palladium, dans ce cas, il y a aussi formation de composés secondaires dérivés de l'oxindole.



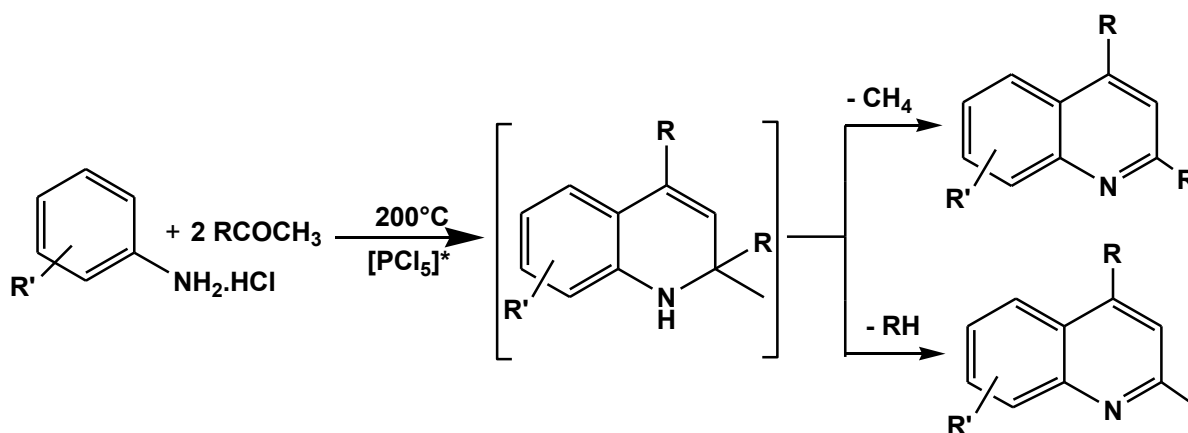
X= Cl, R=CH₃, R'=H, R''=H, COOCH₃ ou Ph.

X= Br, R=R'=H, R''=CH₃ ou Ph.

Figure 23 : Schéma de la cyclisation des acryloylanilines en quinoléine

I. 8. Synthèse de Riehm⁽⁴⁵⁾

La cyclocondensation des chlorhydrates d'amines aromatiques avec les méthylcétone à 200 °C et catalysée par un acide de Lewis donne des quinoléines 2,4-disubstituées.

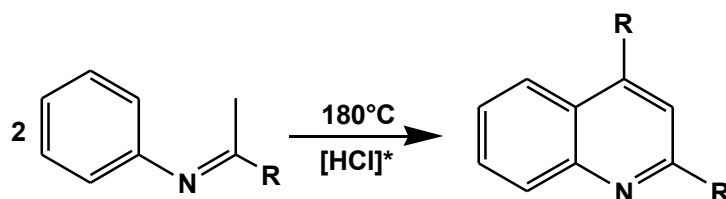


$\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{H}, \text{CH}_3$.

* AlCl_3 ou sans catalyseur.

Figure 24 : Schéma de la réaction de Riehm

Les imines peuvent remplacer les amines et les cétones, elles sont chauffées à 180 °C avec l'acide chlorhydrique.



$\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$.

* Phosphore, HI (ou AlCl_3).

Figure 25 : Schéma de la réaction de Riehm à partir d'imines

La formation d'un mélange d'isomères et les conditions opératoires rudes délimitent sensiblement le domaine de l'emploi de cette réaction.

II. Méthodes de synthèse de l'imidazole

Introduction

L'imidazole est un composé organique aromatique hétérocyclique à 5 chaînons de formule brute $C_3H_4N_2$ nommés tout au début glyoxaline parce qu'il a été synthétisé la première fois à partir de glyoxal et d'ammoniac.

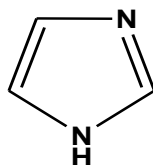


Figure 26 : Structure de l'imidazole

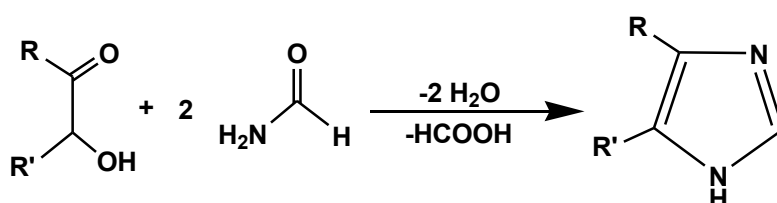
Chimiquement amphotère et susceptible de subir des attaques électrophiles et nucléophiles, l'imidazole présente une grande stabilité aux conditions acides, basiques, à l'oxydation, à la réduction et les hautes températures, et peut former des liaisons hydrogènes intermoléculaire. Il est très présent dans les composés naturels tels que la biotine (Vitamine B8), Vitamine B12, l'histidine qui figure parmi les 20 acides aminés codés génétiquement dans l'ADN, l'histamine qui est un neurotransmetteur, la purine et ses dérivés (adénine, guanine) qui constituent les bases de l'ADN et de l'ARN.

L'imidazole est présent dans la structure de nombreuses molécules qui ont des activités biologique ⁽¹⁻⁸⁾, on le retrouve aussi comme antifongique ⁽⁴⁶⁾, anti-cancereux ⁽⁴⁷⁾, antibiotique ⁽⁴⁸⁾. Les méthodes de synthèse les plus courantes des dérivés de l'imidazole, classées par auteurs et par produits de départ ainsi que les modifications qui ont été apportées à ses méthodes seront exposées ci-après.

II. 1. A partir d' α -hydroxycétones

II. 1. 1. synthèse de Bredereck (α -hydroxycétones et formamide ⁽⁴⁹⁾)

Elle consiste à faire réagir les α -hydroxycétones avec le formamide pour donner des imidazoles non substitués en position 2.



R, R' = Alk.

Figure 27 : Schéma de la réaction de Bredereck

II. 1. 2. A partir d' α -hydroxycétone de l'urée ou de la thiourée⁽⁵⁰⁾

Les α -hydroxycétone réagissent avec l'urée ou la thiourée pour donner respectivement l'imidazol-2(3*H*)-one, l'imidazol-2(3*H*)-thione en équilibre avec les formes tautomères correspondantes imidazol-2-ol et imidazol-2-thiol.

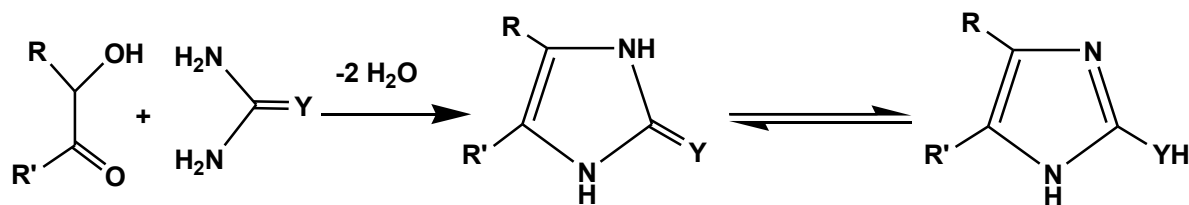
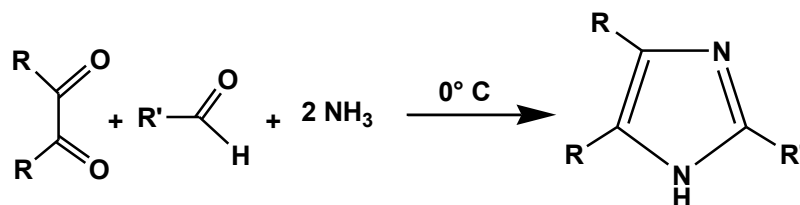


Figure 28 : Schéma de la synthèse de l'imidazole à partir de l'urée ou de la thio-urée

II. 2. A partir d' α -dicétones, d'ammoniac, et d'un aldéhyde

II. 2. 1. Synthèse de Debus⁽⁵¹⁾

Elle consiste à faire la condensation des α -dicarbonylés avec les aldéhydes et l'ammoniac. Cette réaction est appelée aussi la réaction de Radziszewski.



R, R' =H, Alk, Ar.

Figure 29 : Schéma de la réaction de Debus-Radziszewski

II. 2. 2. Modification de Weidenhagen⁽⁵²⁾

L'emploi des acétoïnes comme une source des composés α -dicarbonylés permet de préparer les imidazoles avec des rendements beaucoup plus élevés allant jusqu'à 60 %.

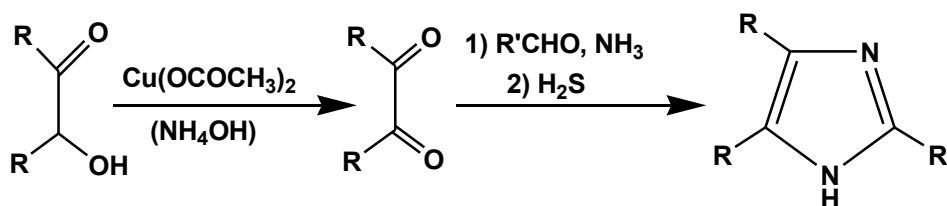


Figure 30 : Schéma de la réaction de Weidenhagen

II. 2. 3. Modification de Maquenne⁽⁵³⁾

Maquenne a réussi à préparer les acides imidazolmonocarboxyliques substitués en position 2 à partir de l'acide tartrique.

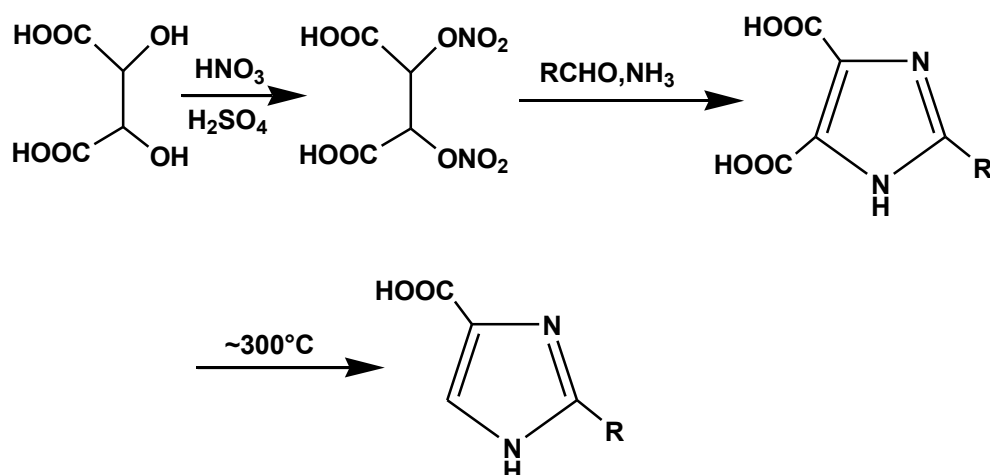
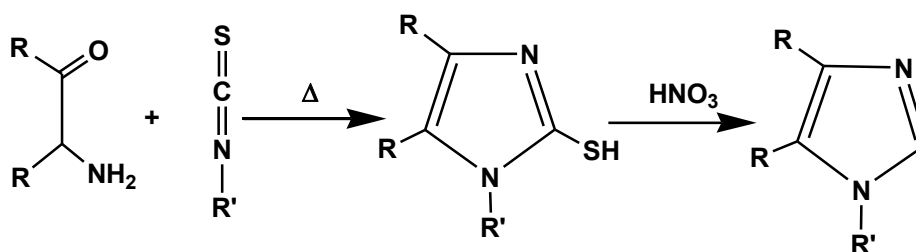


Figure 31 : Schéma de la réaction de Maquenne

II. 3. A partir d' α -aminocétones et d'isothiocyanates : Réaction de Wohl-Marckwald⁽⁵⁴⁾

L'imidazole est obtenu par oxydation à l'acide nitrique du produit de la condensation des α -aminocétones (ou α -aminoaldehydes) avec les isothiocyanates.



R= H, Alk, Ar; R'= Alk, Ar

Figure 32 : Schéma de la réaction de Wohl-Marckwald

Les α -aminocétones ou les α -aminoaldehydes réagissent avec les cyanamides pour former les 2-aminoimidazoles. Le groupe amino de l' α -aminocétone s'additionne sur le groupe CN de la cyanamide ce qui forme un dérivé de la guanidine, la condensation

intramoléculaire entre une fonction amine et la fonction cétone donne après cyclisation et prototropie ultérieure la 2-aminoimidazole.

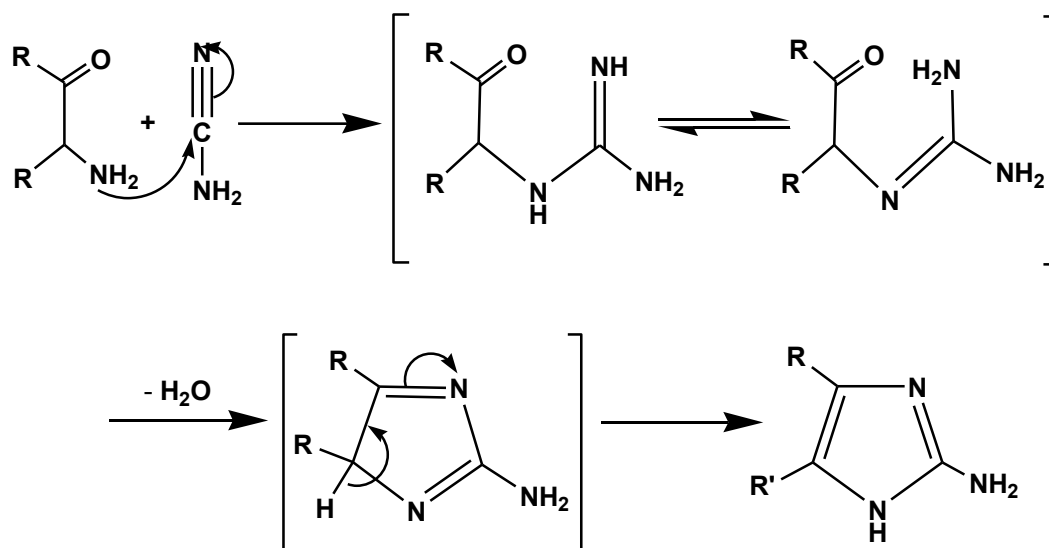


Figure 33 : Mécanisme de la synthèse de 2-aminoimidazoles à partir de cyanamides

II. 4. A partir d'ainoethers et d'ainoacétales⁽⁵⁵⁾

La 2,2-diméthoxyéthylamine réagit avec un iminoether pour donner une amidine qui, en milieu acide, se cyclise en imidazole par élimination de deux molécules de méthanol.

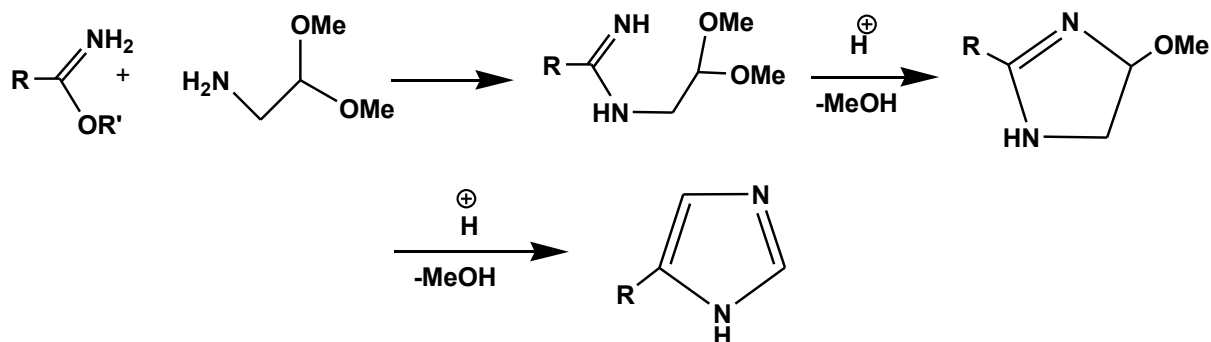
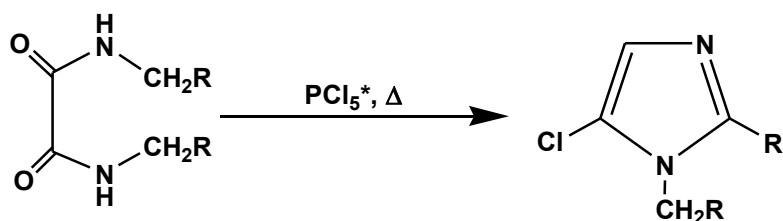


Figure 34 : Schéma de la synthèse d'imidazoles à partir d'iminoether et d'ainoacétales

II. 5. Synthèse de Wallach⁽⁵⁶⁾

C'est la synthèse de la 5-chloroimidazole par cyclisation des N, N'-dialkylamides de l'acide oxalique avec chloration simultanée par le pentachlorure de phosphore.



R= H, CH₃. * PBr₃.

Figure 35 : Schéma de la réaction de Wallach

II. 6. A partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates⁽⁵⁷⁾

Les 2-isocyano-3-bromoacrylates réagissent avec les amines pour former des imidazoles selon une addition de Michael du groupe amino de l'amine suivie d'une cyclisation par attaque nucléophile du groupe isocyanure, de l'élimination d'une molécule de bromure d'hydrogène et d'une prototropie. Les 2-isocyano-3-bromoacrylates réagissent avec les benzyloxycarbonyl-hydrazine pour donner des 1-aminoimidazoles.

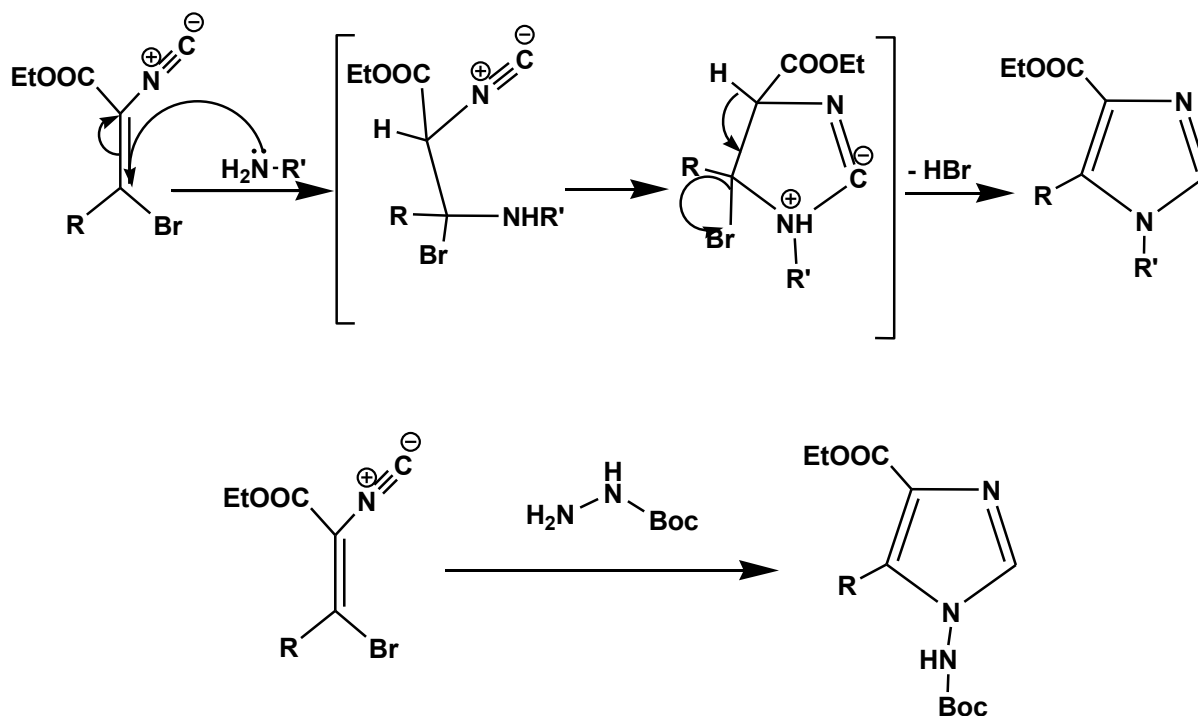


Figure 36 : Schéma de la synthèse d'imidazoles à partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates

II. 7. A partir d'isocyanures et d'amine⁽⁵⁸⁾

La tosylméthylisocyanure (TOSMIC), s'additionne sur les amines après la formation d'un carbanion sous l'effet d'un carbamate alcalin puis se cyclise, et perd une molécule de toluène sulfinate par chauffage avec formation de l'imidazole.

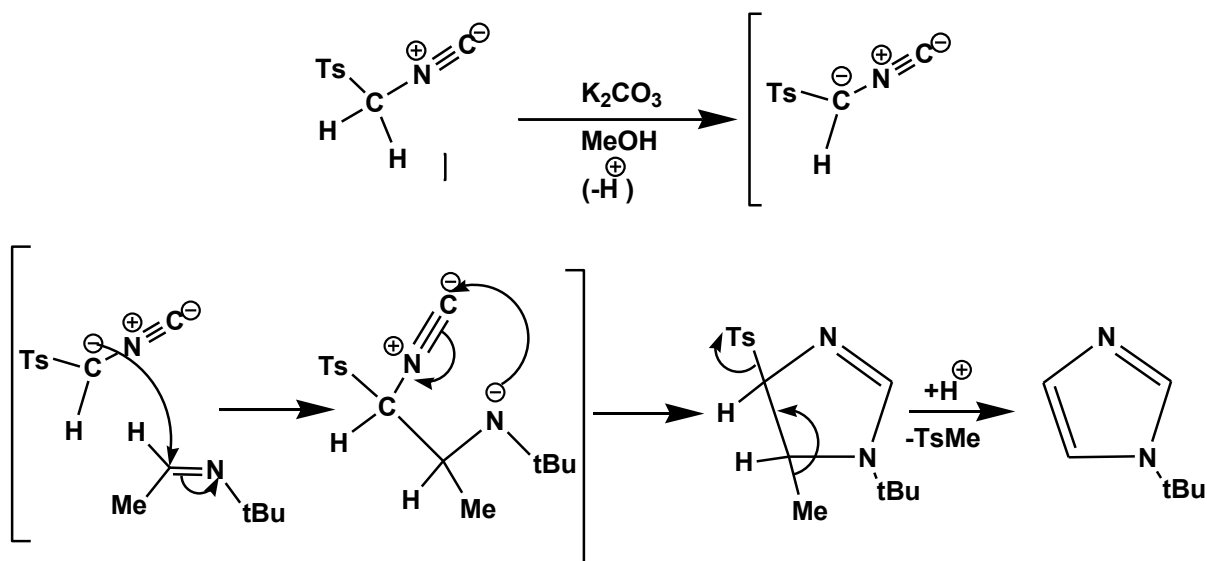


Figure 37 : Schéma de la synthèse d'imidazoles à partir de La tosylméthylisocyanure

II. 8. A partir d' α -halogénocétone et des dérivés de la guanidine⁽⁵⁹⁾

Les cétones α -halogénées réagissent avec les dérivés de la guanidine pour former les 2-aminoimidazoles.

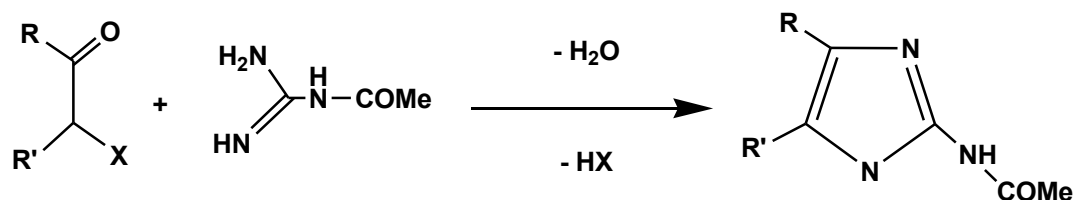


Figure 38 : schéma de la synthèse d'imidazoles à partir des dérivés de la guanidine

II. 9. La synthèse de Griffiths⁽⁶⁰⁾

La glycine réagit avec un imido ester et l'intermédiaire résultant est converti en 5-chloro imidazole-4-carbaldéhyde substitué en position 2.

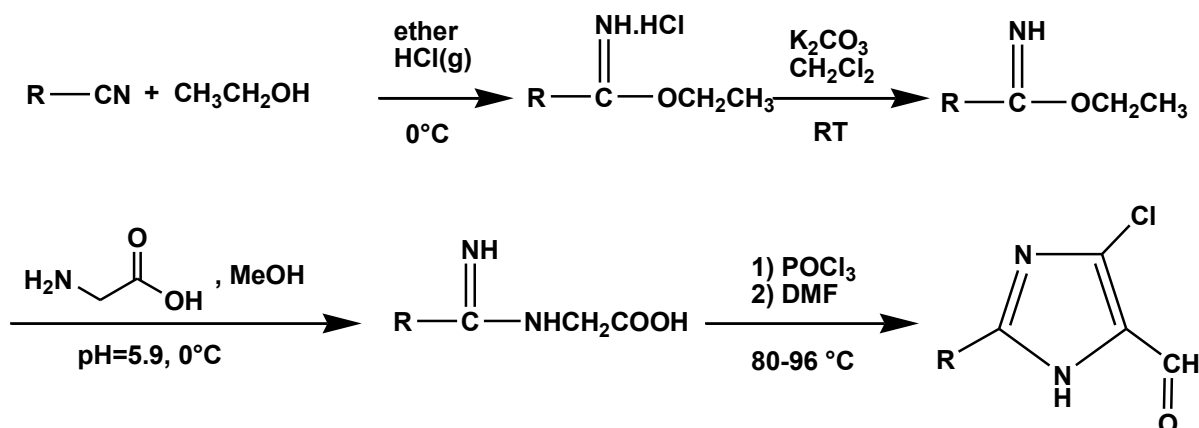


Figure 39 : Schéma de la synthèse de Griffiths

II. 10. Synthèse de Brackeen⁽⁶¹⁾

La condensation des composés 1, 2, 3-tricarbonylés et d'aldéhydes avec l'ammoniac donne des imidazoles 2,4,5-trisubstitués.

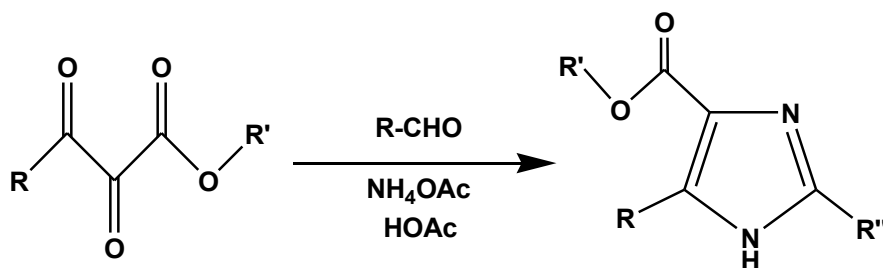


Figure 40 : Schéma de la synthèse de Brackeen

Conclusion

Les dérivés de la quinoléine et de l'imidazole, comme beaucoup d'autres hétérocycles sont très présents dans les composés présentant des activités biologiques diverses, c'est pourquoi, ils sont source d'attention et sujet de plusieurs recherches.

Il découle de notre présent exposé, des méthodes de synthèse, que la majorité des dérivés de la quinoléine peuvent être synthétisés à partir d'amines aromatiques (dont la plus simple est l'aniline) qu'on fait réagir avec une grande gamme de composés, comme les composés 1,3-dicarbonylés dans la synthèse de Combes, Gould-Jacobs, Knorr et Conrad-Limpach ses deux dernières partent du même produit de départ (β -cétoester) et aboutissent, après cyclisation, à des produits différents selon les conditions opératoires. A la place des dérivés 1,3-dicarbonylés, les composés carbonylés α,β -insaturés sont utilisés dans la synthèse de Skraup, Döbner et celle de Döbner-von Miller. Dans la synthèse de Pfitzinger et ses variantes (Walther, Halberkann, Camps), la synthèse de Niementowski et de Friedlander ce sont les composés o-acylanilines qui ont été utilisés, cette dernière réaction donne deux

produits différents en fonction des conditions opératoires utilisées (milieu acide ou basique). Certains chercheurs sont partis des dérivés nitrés ortho-substitués comme lors de la synthèse de Zhou et de Bayer-Drewsen, tandis que d'autres sont parvenus à synthétiser les dérivés de la quinoléine par transformation d'hétérocycles comme l'isatine ou l'indole.

Pour l'imidazole les synthèses les plus courantes utilisent les composés 1,2-dicarbonylés, l'ammoniac et un aldéhyde comme dans les synthèses de Debus- Radziszewski , Weidenhagen et Maquenne, tandis que Brederick utilise une α -hydroxycétone et le formamide. Les α -aminocétones réagissent avec les isothiocyanates dans la synthèse de Wohl-Marckwald et les α -halogénocétones réagissent avec la guanidine ou ses dérivées pour former les 2-aminoimidazole. C'est ainsi que le choix des produits de départ et des conditions opératoires oriente la synthèse des dérivés de la quinoléine et de l'imidazole.

Chapitre II

Synthèse peptidique

I. Les acides aminés

I.1. Introduction

Les acides aminés ⁽⁶²⁾ sont à la base de la constitution des protéines et autres peptides, même s'ils n'en sont pas les uniques constituants. Un acide aminé est un composé organique possédant une fonction acide et une fonction basique qui est aminée. Autrement dit, chaque acide aminé possède un groupement **acide carboxylique** (-COOH) et un **groupement amine** (-NH₂). La fonction amine peut être primaire secondaire ou tertiaire. Un acide aminé peut porter une fonction amine ou autre (alcool, thiol, amide) en position α, β, ω... Les acides aminés naturels sont tous porteurs du groupe amino en α du groupe carboxyle, c'est à dire que la fonction amine primaire (-NH₂) est portée par le carbone α donc de la forme :

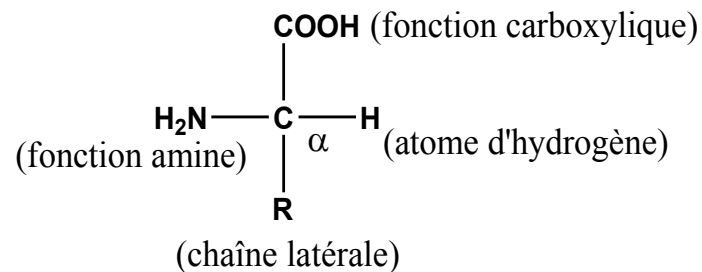
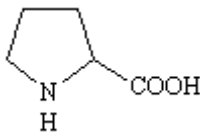


Figure 41 : structure des acides aminés

Il existe plus de 300 acides aminés (AA) à l'état naturel. Parmi eux, 20 AA, dits standards participent à la synthèse des protéines de l'organisme vivant. Ils sont également les précurseurs des glucides, de certaines hormones et parfois des lipides. Les AA diffèrent les uns des autres par leur chaîne latérale R qui varie par sa structure, sa taille, sa charge électrique et sa solubilité dans l'eau.

Les 20 AA standards, leurs noms, structures, pKa, et les symboles représentant chacun d'eux sont regroupés dans le tableau suivant.

Nom	Formule	Symbole	pKa - COOH	pKa -NH ₃	pt iso elect
Glycine ou glycolle	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Gly	2,4	9,8	6,06
Alanine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ala	2,4	9,9	6,1
Valine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Val	2,3	9,7	6,0
Leucine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Leu	2,3	9,7	6,03
Isoleucine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Ile	2,3	9,7	6,04
Sérine	$\begin{array}{c} \text{HOH}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ser	2,2	9,4	5,7
Thréonine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Thr	2,1	9,1	5,6
Méthionine	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Met	2,2	9,3	5,7
Cystéine	$\begin{array}{c} \text{HS}-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	CySH	1,9	10,3	5,1
.Proline		Pro	2	10,6	6,3

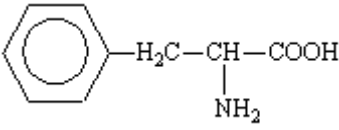
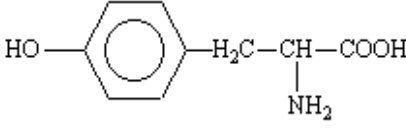
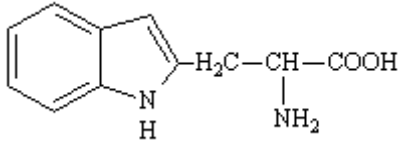
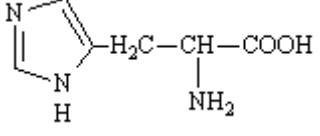

Phénylalanine		Phe	2,6	9,2	5,9
Thyrosine		Tyr	2,2	9,1	5,6
Tryptophane		Try	2,4	9,4	5,9
Acide Aspartique	$\text{HOOC}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Asp	2,0	10	2,8
Acide Glutamique	$\text{HOOC}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Glu	2,1	10	3,2
Lysine	$\text{H}_2\text{N}-(\text{H}_2\text{C})_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Lys	2,2	9,2	9,6
Arginine	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{HN}-(\text{H}_2\text{C})_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Arg	1,8	9,0	11,2
Histidine		His	1,8	9,2	7,6
Asparagine	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{H}_2\text{C}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Asn	2,0	8,8	
Glutamine		Gln	2,2	9,1	

Tableau 1 : Noms, structures et quelques propriétés physiques des 20 AA.

I. 2. Propriétés des acides aminés

I. 2. 1. Propriétés physiques

a. Solubilité

Les AA sont des solides blancs cristallisés qui se décomposent avant de fondre. La différence de solubilité entre les acides aminés est utilisée à des fins analytiques dans des techniques de séparation (chromatographie sur couche mince, sur colonne ou électrophorèse). Cette solubilité dépend du pH, du milieu et de la concentration des ions présents.

b. Pouvoir rotatoire

A l'exception de la glycine, tous les acides aminés ont une activité optique, c'est à dire qu'ils peuvent faire tourner le plan de la lumière polarisée dans une direction ou dans une autre car ils ont un carbone asymétrique. En effet, le carbone α est un centre chiral. Tous les AA naturels ont la configuration L, certains sont lévogyres, d'autres dextrogyres.

c. Absorption des rayonnements U.V.

Alors qu'aucun des 20 AA trouvés dans les protéines n'absorbe la lumière dans le visible, trois aminoacides aromatiques (Trp, Tyr, Phe) absorbent fortement dans l'UV. Le Trp pour son noyau indole ($\lambda=280$ nm) ; Tyr pour son noyau phénol ($\lambda=275$ nm) ; Phe pour son noyau phényle ($\lambda=258$ nm). Cette propriété permet de doser les AA aromatiques et les protéines par spectrophotométrie à 280nm (méthode non dénaturante).

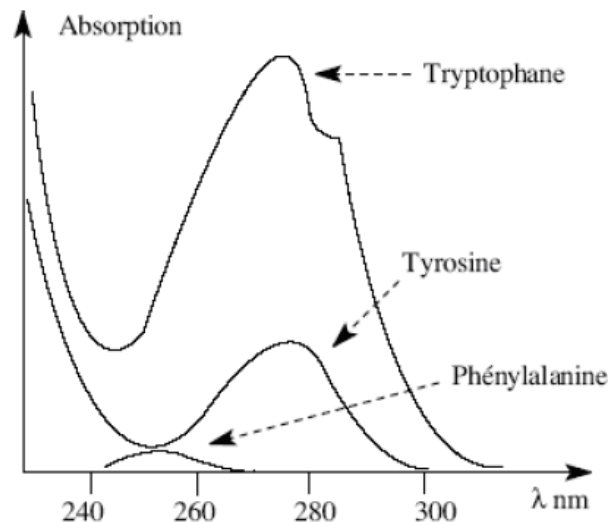


Figure 42 : spectre d'adsorption des aminoacides aromatique dans l'ultra-violet

d. Fluorescence

Certaines molécules, lorsqu'elles sont excitées par une lumière incidente à une longueur d'onde où elles absorbent ce rayonnement émettent une lumière de longueur d'onde plus grande : c'est le phénomène de fluorescence qui est maximum pour une longueur d'onde égale à leur maximum d'absorption.

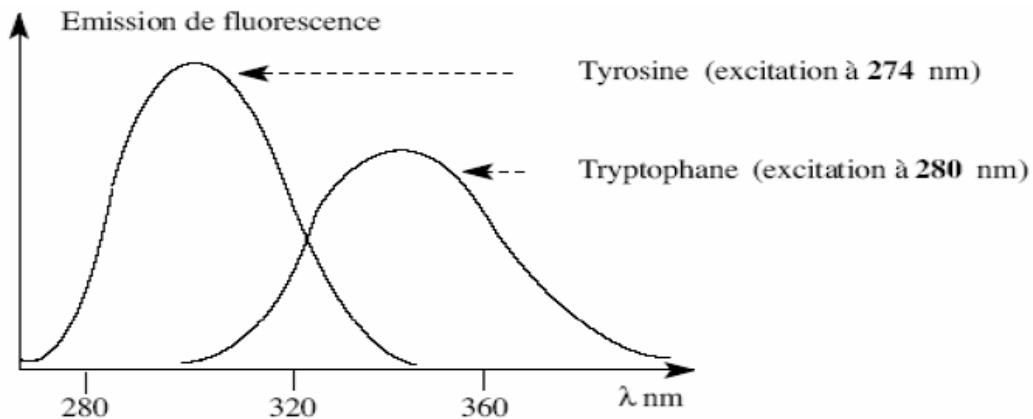


Figure 43 : spectre de fluorescence de Tyrosine et du Tryptophane

e. Hydrophilicité

La structure et la fonction chimique éventuelle portée par les AA permet leur classification en fonction des interactions avec l'environnement, c'est-à-dire les liaisons faibles autres que les interactions de Van der Waals : liaisons électrostatiques ; liaison hydrogène, interaction hydrophobes. On distingue quatre classes d'AA basées sur le critère de la polarité de la chaîne latérale (R) :

1. Les acides aminés hydrophobes à groupement R apolaire : Alanine (Ala, A), Valine (Val, V), Leucine (Leu, L), Isoleucine (Ile, I), Méthionine (Met, M), Phénylalanine (Phe, F), Tryptophane (Trp, W) et Proline (Pro, P).

2. Les acides aminés hydrophiles à groupement R polaire : Sérine (Ser, S), Thréonine (Thr, T), Cystéine (Cys, C), Tyrosine (Tyr, Y), Asparagine (Asn, N) et Glutamine (Gln, Q).

3. Les acides aminés à groupement R chargé négativement, au pH neutre : Acide aspartique (Asp, D) et Acide glutamique (Glu, E).

4. Les acides aminés à groupement R chargé positivement, au pH neutre (aa Basiques) : Lysine (Lys, K), Arginine (Arg, R) et Histidine (His, H).

f. Ionisation

En solution aqueuse, les AA sont ionisés et peuvent agir comme des acides ou des bases: forme zwitterion, cette forme est hypothétique. En réalité les deux fonctions ionisables existent sous différentes formes ioniques en fonction du pH. Ces formes sont définies par les pKa de chacune des fonctions ionisables. L'étude des formes des fonctions ionisables en fonction du pH, permet de dresser le tableau suivant.

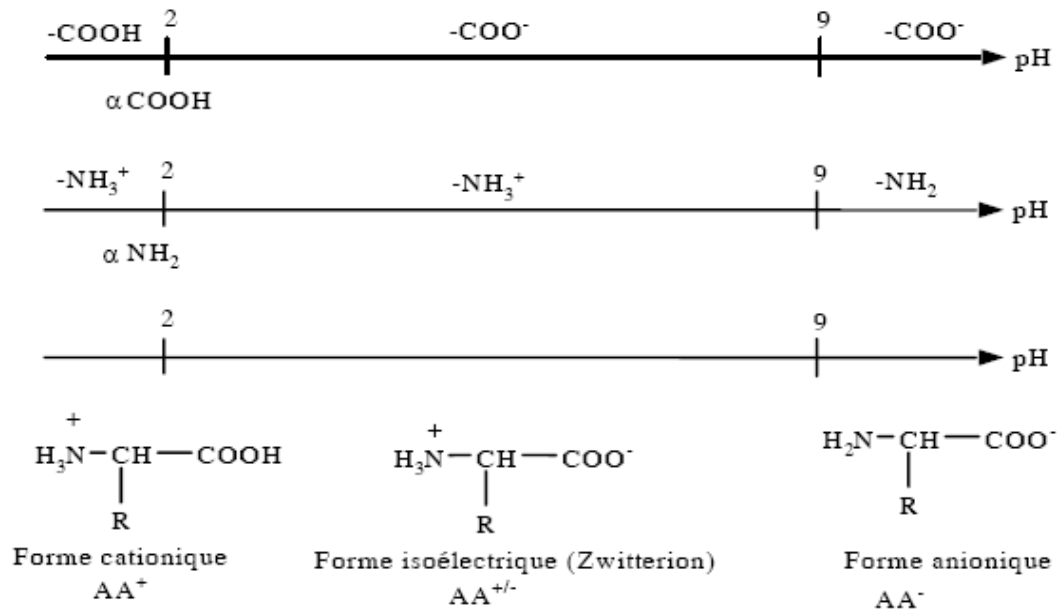


Tableau 2 : Domaines d'ionisation des fonctions des AA

I. 2. 2. Propriétés chimiques des acides aminés

a- Propriétés dues au $-\text{COOH}$

La fonction COOH des AA peut subir une décarboxylation qui peut se faire par voie chimique, par chauffage de l'AA dans une solution inerte, ou par voie enzymatique c'est-à-dire sous l'action d'enzymes (les décarboxylases). Ils peuvent aussi subir une estérification, les esters d'acides aminés sont des liquides distillables sous pression réduite, On peut réaliser des esters méthyliques, éthyliques ou autres. Ils peuvent aussi subir une amidification lors de la formation de la liaison peptidique.

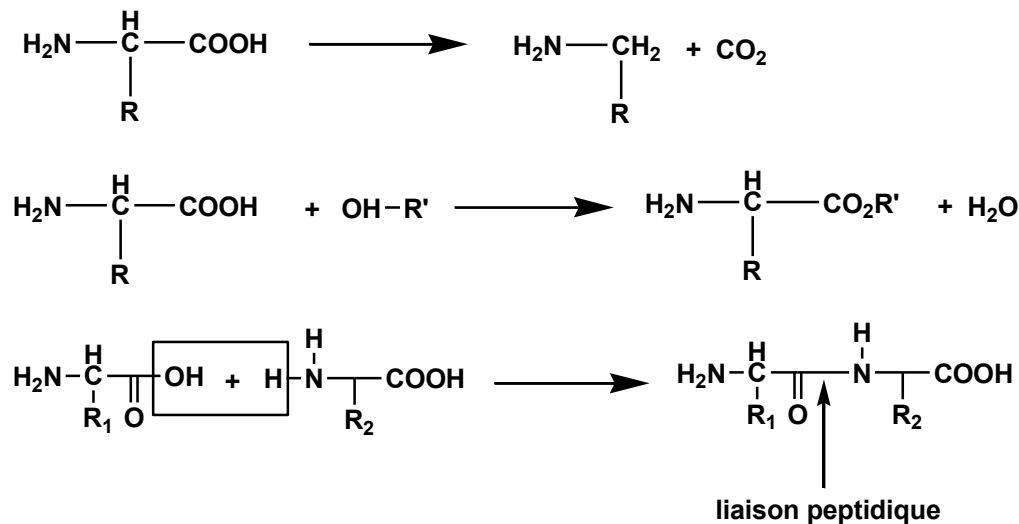


Figure 44 : Schéma des propriétés de la fonction COOH

b- Propriétés dues au NH₂

La désamination chimique des acides aminés par l'acide nitreux constitue une méthode de dosage des acides aminés appelée méthode de Van Slyke, l'azote N₂ est libéré sous forme de gaz et est proportionnel à la quantité d'acide aminé présent dans le milieu. Il est quantifiable par gazométrie. La désamination enzymatique des acides aminés est effectuée par l'enzyme désaminase et se traduit par le dégagement de l'ammoniac. La fonction amine réagit avec les aldéhydes aliphatiques, par exemple avec le formol, et conduit à la formation d'un dérivé diméthylol. Elle réagit aussi avec les aldéhydes aromatiques pour donner des bases de Schiff (fonction imine) et avec les dérivés acylés pour former des amides.

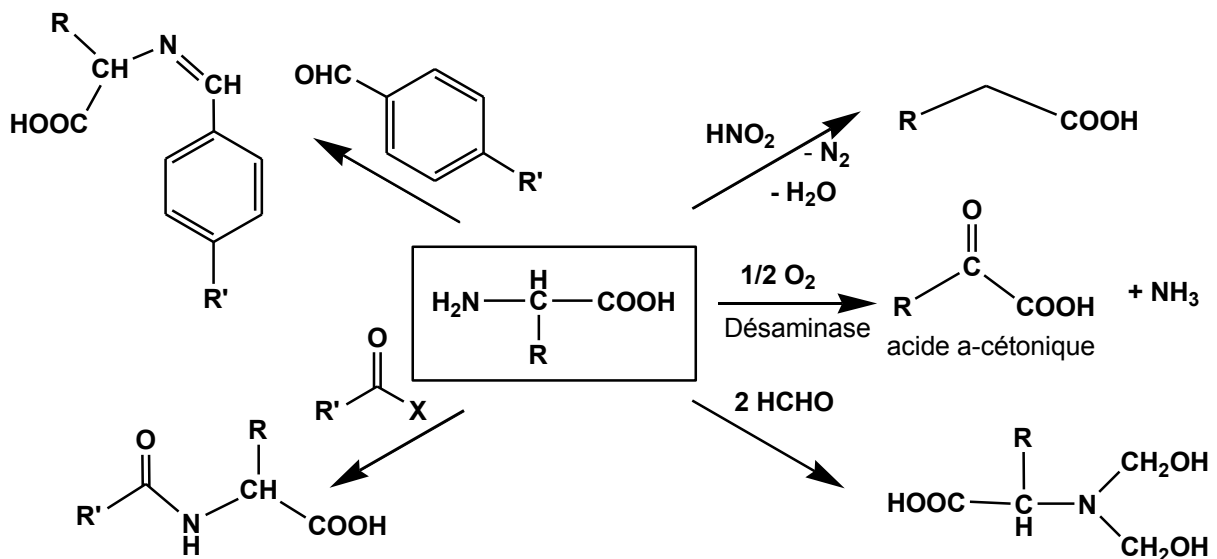


Figure 45 : Schéma des propriétés de la fonction NH₂

II. Les peptides

II. 1. Introduction

Les peptides sont des polymères d'AA reliés entre eux par une **liaison peptidique**, c'est à dire la formation d'un amide entre la fonction acide d'un premier AA et la fonction amine d'un deuxième. On distingue 3 types de peptides : les peptides formés d'une seule chaîne (monocaténaire) et linéaire, les peptides formés d'une seule chaîne (monocaténaire) et cyclique où une liaison covalente intra-chaîne (pont S-S) est présente et réalisée par l'oxydation de 2 fonctions thiol de 2 cystéines et les peptides formés de plusieurs chaînes (polycaténaire), caractérisés par la présence d'une liaison covalente (pont S-S) entre deux chaînes, réalisée par l'oxydation de 2 fonctions thiol de 2 cystéines appartenant à 2 chaînes peptidiques différentes.

II. 2. Types de synthèse peptidique

La synthèse peptidique peut se réaliser de deux manières différentes

II. 2. 1. La synthèse linéaire

C'est la construction de la chaîne peptidique par une succession de couplage des AA constitutifs de cette chaîne un par un, suivant le schéma :



Figure 46 : Schéma de la synthèse linéaire

Cette méthode nécessite la purification des produits a la fin de chaque étape.

II. 2. 2. La synthèse convergente

La construction de la chaîne peptidique dans ce genre de synthèse se fait par condensation de fragments de la chaîne, préalablement préparés, les uns aux autres suivant le schéma ci-dessous (Figure 39). Cette méthode offre de meilleurs rendements.

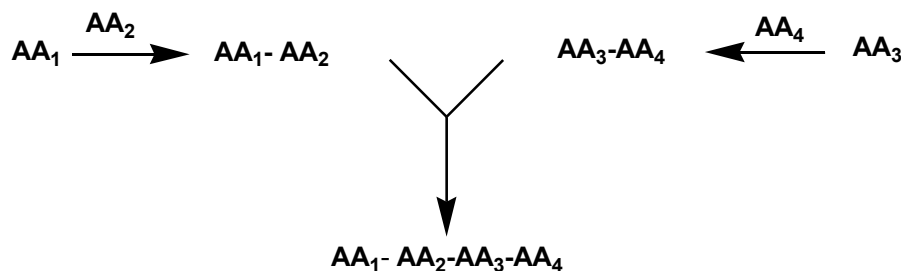


Figure 47 : Schéma de la synthèse convergente

II.3. La réaction du couplage peptidique

Une réaction de couplage peptidique est une réaction de synthèse de peptides, à partir d'acides aminés. Théoriquement la réaction entre deux acides aminés AA_1 et AA_2 apparaît très simple avec un mode opératoire ordinaire

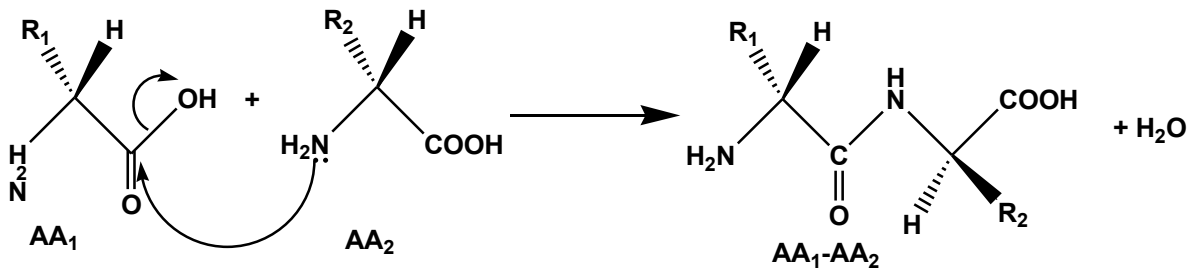


Figure 48 : Schéma de la réaction du couplage peptidique

Mais pratiquement et si on ne protège pas la fonction amine primaire de AA_1 et la fonction carboxyle de AA_2 , il se formera aussi bien $AA_2 - AA_1$, $AA_1 - AA_1$, $AA_2 - AA_2$ ainsi que des peptides avec une chaîne plus longue. Il n'y a aucune raison que la réaction s'arrête à un dipeptide. Par conséquent la réaction de couplage peptidique doit se faire sur plusieurs étapes :

La Protection de la fonction amine de l' AA_1 , ainsi que la fonction acide de l' AA_2 , l'activation de la fonction acide de l' AA_1 par agent de couplage, puis la formation de la liaison peptidique et enfin le clivage des groupements protecteurs adéquats pour un autre éventuel couplage peptidique.

II. 4. Groupements protecteurs ⁽⁶³⁾

Pour assurer une meilleure régiosélectivité lors de la réaction de couplage peptidique et pour exclure la formation de produit indésirable il fallait protéger les fonctions qui ne devraient pas réagir.

Les principaux groupements protecteurs de la fonction amine ainsi que leurs conditions de stabilités sont exposés dans les tableaux suivants :

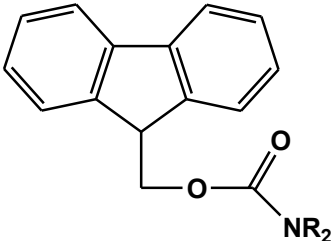
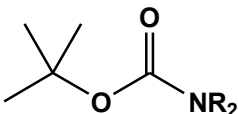
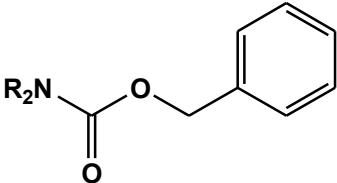
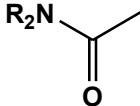
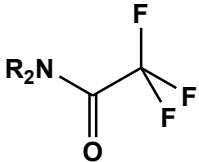
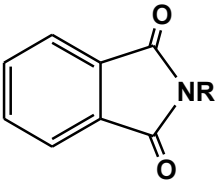
Nom et structure	Déprotection (condition de clivage)
9-fluorenylméthylcarbamate(FMOC) 	1- pipéridine, RT. ⁽⁶⁴⁾ 2- Bu ₄ N ⁺ F ⁻ , DMF, RT. ⁽⁶⁵⁾ 3- pipérazine attaché à un polymère. ⁽⁶⁶⁾
t-butylcarbamate (BOC) 	1-HCl, EtOAc. ⁽⁶⁷⁾ 2-AcCl, MeOH. ⁽⁶⁸⁾ 3- CF ₃ COOH, PhSH. ⁽⁶⁹⁾
Benzyl carbamate (cbz /Z) 	1- H ₂ /Pd-C. ⁽⁷⁰⁾ 2- Me ₃ SiI, CH ₃ CN. ⁽⁷¹⁾⁽²²⁾ 3- AlCl ₃ , PhOCH ₃ . ⁽⁷³⁾
Acétamide (Ac-NR₂) 	1- HCl reflux ⁽⁷⁴⁾ 2- NH ₂ NH ₂ ⁽⁷⁵⁾ 3- Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻ ⁽⁷⁶⁾
trifluoroacétamide 	1- K ₂ CO ₃ , MeOH ⁽⁷⁷⁾⁽⁸⁸⁾ 2- Ba(OH) ₂ , MeOH. ⁽⁸⁹⁾ 3- NaBH ₄ , EtOH ⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾
phthalamide 	1- NH ₂ NH ₂ , EtOH, H ⁺ ⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾ . 2- PhNHNH ₂ , nBu ₃ N reflux ⁽⁸⁴⁾ 3- Na ₂ S.H ₂ O, THF. ⁽⁸⁵⁾

Tableau 3: Groupements protecteurs de la fonction amine et les méthodes de déprotection.

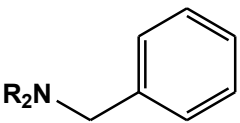
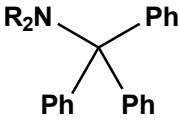
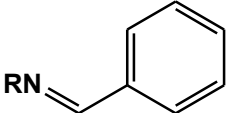
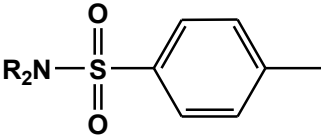
Nom et structure	Déprotection (condition de clivage)
Benzylamine (Bn) 	1- PD-C, HCOOH, MeOH. ⁽⁸⁶⁾⁽⁸⁷⁾ 2- Na, NH ₃ . ⁽⁸⁸⁾ 3- CCl ₃ CH ₂ OCOCl, CH ₃ CN. ⁽⁸⁹⁾
Triylamine (Tr-NR₂) 	1-HCl, Acétone. ⁽⁹⁰⁾ 2-H ₂ , Pd, EtOH. ⁽⁹¹⁾ 3- Na, NH ₃ . ⁽⁹²⁾
Benzylidene amine 	1-HCl. ⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾ 2-H ₂ , Pd-C, MeOH. ⁽⁹⁵⁾ 3- NH ₂ NH ₂ , EtOH reflux ⁽⁹⁶⁾
Tosylamide (Ts-NR₂) 	1- HBr, AcOH. ⁽⁹⁷⁾ 2- HBr, P reflux. ⁽⁹⁸⁾ 3-HF-Pyr, anisole. ⁽⁹⁹⁾

Tableau 3 (suite): Groupements protecteurs de la fonction amine et les méthodes de déprotection.

Les principaux groupements protecteurs de la fonction α -carboxyl, et les méthodes de déprotection correspondantes sont exposés dans le tableau suivant :

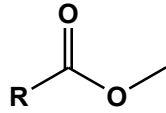
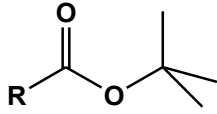
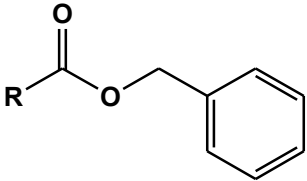
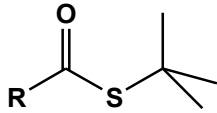
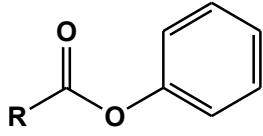
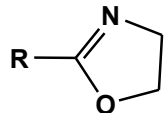
Nom et structure	Déprotection (condition de clivage)
Ester méthylique 	1- LiOH, MeOH, H ₂ O ⁽¹⁰⁰⁾ 2- AlBr ₃ , tetrahydrothiophène. ⁽¹⁰¹⁾ 3- ScCO ₃ , PhSH, DMF. ⁽¹⁰²⁾
Ester t-buylique 	1- HCOOH. ⁽¹⁰³⁾ 2- CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ . ⁽¹⁰⁴⁾ 3-AcOH, HBr. ⁽¹⁰⁵⁾
Ester benzylique 	1- H ₂ /Pd-C. ⁽¹⁰⁶⁾ 2- Pd-C, Cyclohexène. ⁽¹⁰⁷⁾ 3- K ₂ CO ₃ , H ₂ O, THF. ⁽¹⁰⁸⁾
Ester S-t-butylque 	1- AgNO ₃ , H ₂ O, Dioxane. ⁽¹⁰⁹⁾ 2- ROH, Hg(O ₂ CCF ₃). ⁽¹¹⁰⁾ 3- MeI, t-BuOH ⁽¹¹¹⁾
Ester phénylique 	H ₂ O ₂ , H ₂ O, DMF, pH10.5. ⁽¹¹²⁾
2-Alkyl-1,3-oxazoline 	1- HCl, EtOH. ⁽¹¹³⁾ 2- a) MeI. B) NaOH. ⁽¹¹⁴⁾ 3-a) TFA, H ₂ O. b)Ac ₂ O, Pyr. c)tBuOK, H ₂ O, THF. ⁽¹¹⁵⁾

Tableau 4 : Les principaux groupements protecteurs de la fonction α -carboxyl, et les méthodes de déprotection correspondantes.

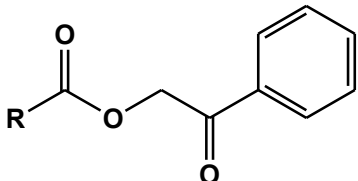
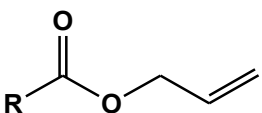
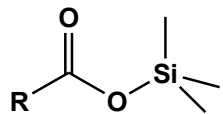
<i>Nom et structure</i>	<i>Déprotection (condition de clivage)</i>
Ester phénacylique 	1- Zn/AcOH. ⁽¹¹⁶⁾ 2- H ₂ /Pd-C, aq.MeOH. ⁽¹¹⁷⁾ 3- CuCl ₂ , O ₂ , DMF, H ₂ O. ⁽¹¹⁸⁾
Ester allylique 	1- (Ph ₃ P)RhCl, EtOH, H ₂ O. ⁽¹¹⁹⁾ 2- Pd(Ph ₃ P), EtOH, H ₂ O. ⁽¹¹⁹⁾ 3- TiCl ₄ , Mg-Hg, THF. ⁽¹²⁰⁾
Ester triméthylsilylique 	H ₂ O

Tableau 4 (suite) : Les principaux groupements protecteurs de la fonction α -carboxyl, et les méthodes de déprotection correspondantes.

II. 5. Agents de couplage peptidique ⁽¹²¹⁾

Le couplage peptidique, qui consiste en la création d'une liaison amide par activation thermique (température élevée), dégraderait les aminoacides. Par ailleurs, Une activation chimique (catalyse acide) diminuerait la disponibilité de la fonction amine qui est basique. On fait alors appel à des agents de couplage qui permettent en passant par des espèces activées, le déroulement de la réaction de couplage peptidique dans des conditions douces suivant le schéma réactionnel :

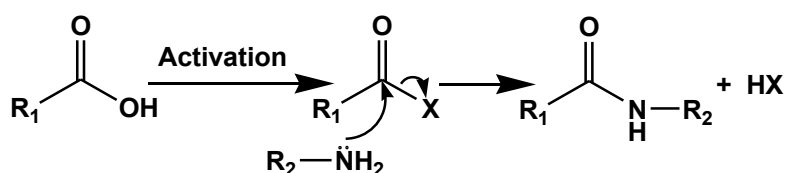


Figure 49 : Schéma général de couplage peptidique selon le principe activation-couplage.

On distingue trois types précis de procédures à partir de ce schéma général :

1- La réaction de l'acide carboxylique avec un agent activant, suivie immédiatement de la réaction avec l'amine.

2- L'isolation et la purification de l'acide carboxylique activé avant sa mise en contact avec l'amine.

3- L'intermédiaire acylant est généré en présence de l'amine, par addition d'un agent d'activation au mélange des deux composés (acide et amine) à coupler.

Dans ces trois modes de préparation, l'agent activant est généralement un électrophile qui agit sur l'acide soit par addition, soit par substitution.

II. 5- Quelques agents de couplage peptidique ⁽¹²²⁾

II. 5. 1. Les chlorures d'acyle ⁽¹²³⁾

La fonction carboxylique est activée par transformation en chlorure d'acyle, *via* PCl_5 ou SOCl_2 .

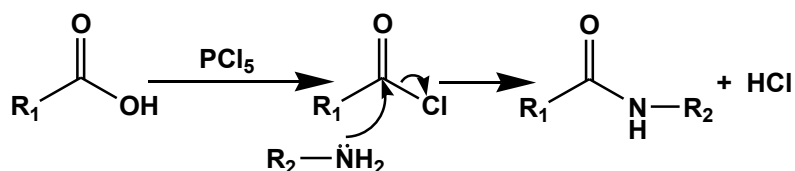


Figure 50 : Couplage peptidique via un chlorure d'acyle.

Cette méthode présente l'inconvénient d'avoir des réactifs isolables, mais instables et qui conduisent facilement à la racémisation du produit de départ via la formation d'un oxazolone.

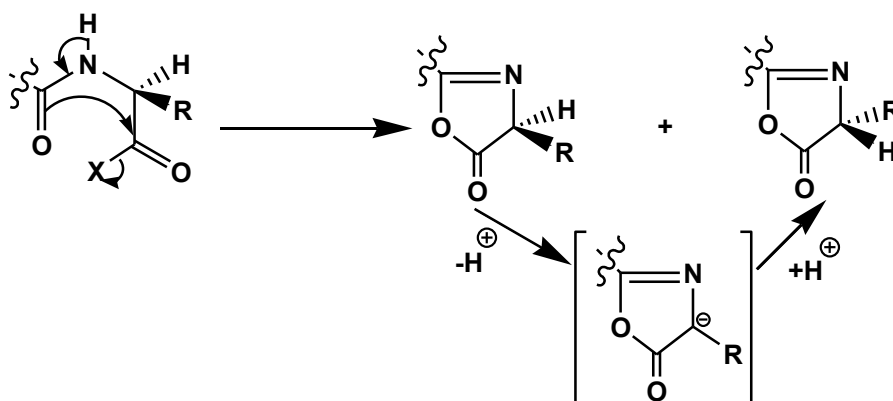


Figure 51 : Formation de l'oxazolone et racémisation du produit activé.

Pour minimiser la racémisation, les chimistes organiciens ont fait appel à d'autres agents activant plus stable et qui ont une bonne réactivité.

II. 5. 2. Les azidures d'acyle ⁽¹²⁴⁾,

Cette méthode consiste à préparer une hydrazide à partir de l'acide et de procéder à sa réduction en azidure, activant de ce fait l'aminolyse finale.

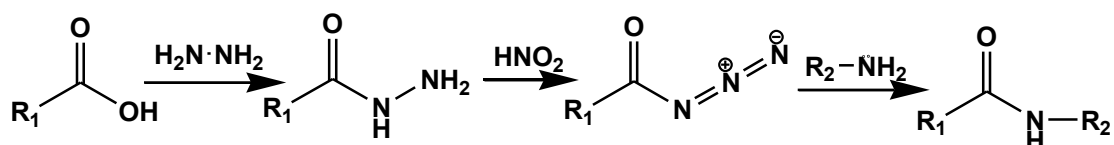


Figure 52 : Couplage peptidique via un azidure d'acyle.

Le couplage peptidique via un azidure d'acyle a comme inconvénient l'instabilité des produits intermédiaires sauf à basse température. Son avantage étant de minimiser le risque de racémisation.

II. 5. 3. Les anhydrides ⁽¹²⁵⁾,

L'utilisation d'anhydrides simples ou mixtes a été développée depuis longtemps. On peut citer, par exemple, la méthode de préparation puis l'aminolyse d'un anhydride carboxylique-carbonique. L'attaque nucléophile se fait préférentiellement sur le carbone ester que sur le carbonate, ce dernier étant un meilleur groupe partant.

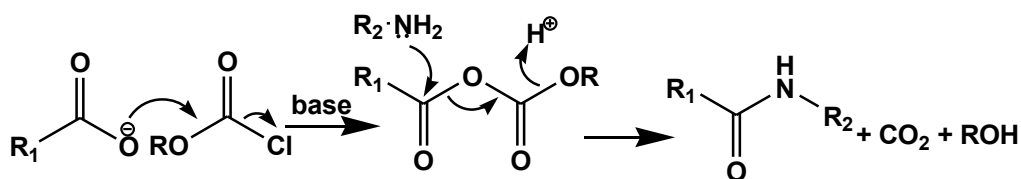
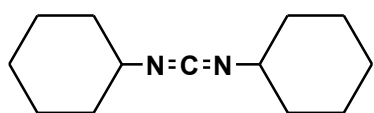


Figure 53 : Couplage peptidique via un anhydride carboxylique-carbonique.

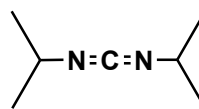
Pour cette réaction les bases utilisées sont la triéthylamine ou la N-méthyl morpholine qui sont des bases faibles.

II. 5. 4. Les carbodiimides ⁽¹²⁶⁾,

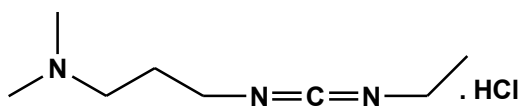
Les réactifs du type carbodiimides, qui doivent leurs noms à la fonction diimide $N=C=N-$ dont le carbone est très électrophile, sont considérés parmi les agents d'activation les plus pratiques en synthèse peptidique en solution quoiqu'ils présentent le risque de racémisation.



DCC
(dicyclohexylcarbodiimide)



DIPC
(diisopropylcarbodiimide)



EDC.HCl
(1-Ethyl-3-(3-dimethyl laminopropyl)
carbodiimide hydrochloride)

Figure 54 : Les carbodiimides les plus utilisés dans les réactions de couplage peptidique.

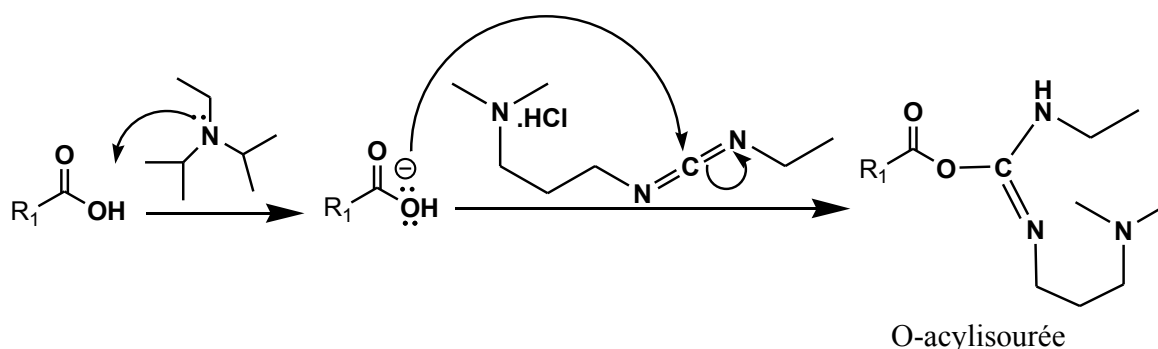


Figure 55 : Réaction du carboxylate sur la EDC et formation de l'intermédiaire O-acylisouree.

Le composé O-acylisouree n'est cependant pas isolable. De plus, si l'aminolyse est effectuée directement sur cet intermédiaire très réactif, il a été démontré que l'on obtient inévitablement des produits secondaires (en particulier la N-acylurée) par réaction entre l'urée et des anhydrides formés à cette occasion, en particulier dans des solvants tels que le DMF. Des problèmes de purification et de racémisation apparaissent. C'est pourquoi l'utilisation d'un nucléophile qui réagit très rapidement sur l'espèce activée O-acylisouree, avant que ces réactions secondaires n'interviennent, s'est imposée. Ces nucléophiles sont les alcools additifs.

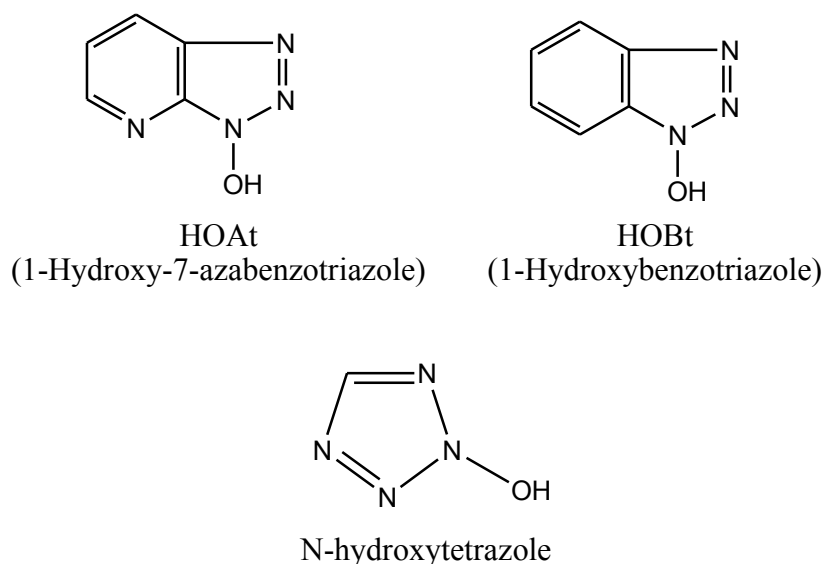


Figure 56 : Les alcools additifs les plus utilisés dans les réactions de couplage peptidique

Ces alcools additifs n'ont pas seulement le rôle de minimiser la racémisation vue leur stabilité, ils facilitent d'avantage la réaction de couplage (leur réactivité n'est pas moindre que celle des O-acylisourée).

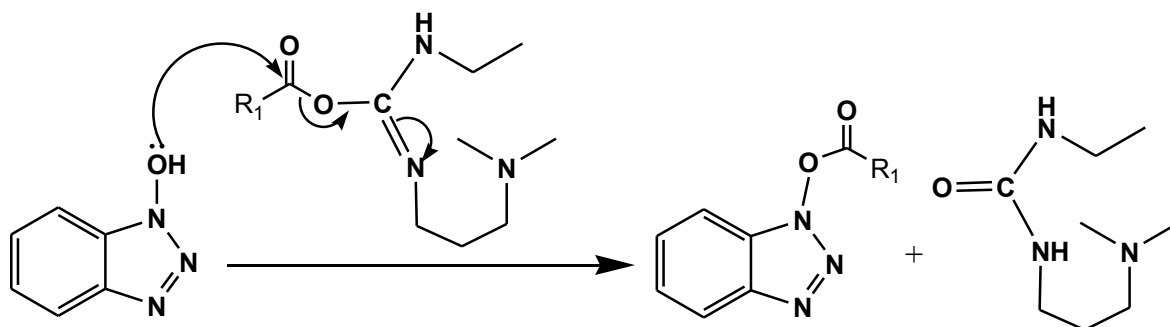


Figure 57 : La molécule d'HOBt et sa réaction sur le complexe O-acyluréé.

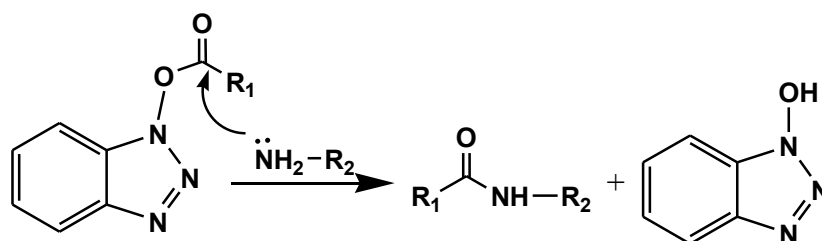


Figure 58 : Réaction d'aminolyse sur l'ester activé.

II. 5. 5. Les phosphoniums ⁽¹²⁷⁾

Pour tenter d'éviter la racémisation qui se produit avec l'utilisation des carbodiimides, les sels de phosphonium ont été utilisés comme générateur d'esters activés, qui subissent l'aminolyse pour fournir le peptide désiré. Parmi ces réactifs on peut citer :

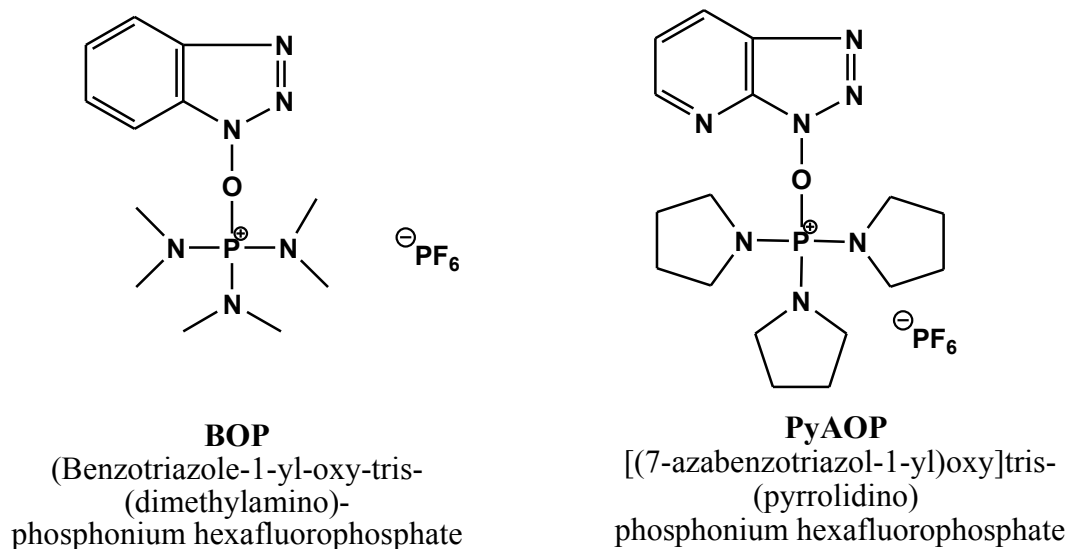


Figure 59 : Structures de quelques sels de phosphonium

Cependant, ces réactifs aux sels de phosphonium n'ont pas pu remplacer les carbodiimides, car ils présentent un risque non négligeable de racémisation, en plus de générer des coproduits toxiques.

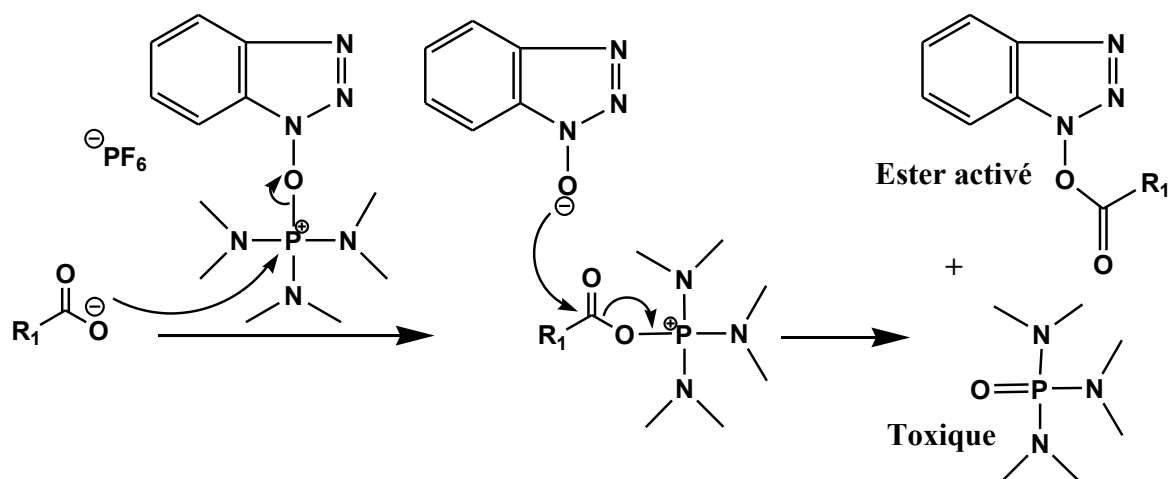


Figure 60 : Activation par BOP et génération d'une entité toxique.

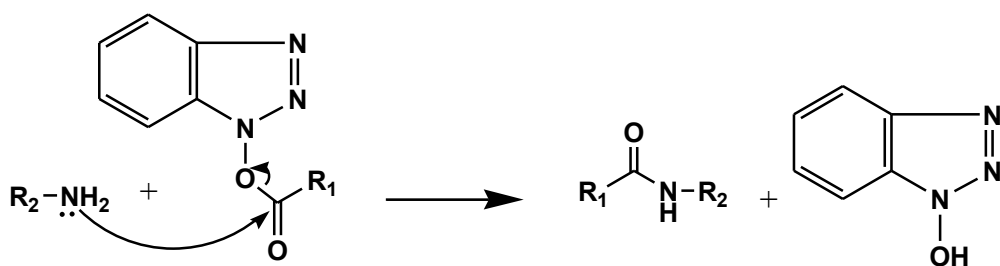
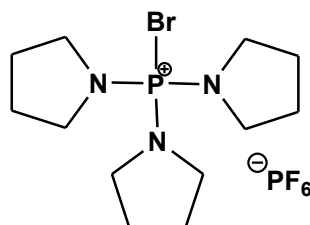


Figure 61 : Réaction d'aminolyse sur l'ester activé.

Le PyBroP a vu son apparition ces dernières années comme nouveau réactif activateur, améliorant la cinétique et le rendement des réactions de couplage, tout en diminuant les risques de racémisation.



PyBroP

bromotri(pyrrolidino)phosphonium hexa-fluorophosphate

Figure 62 : Structures de PyBroP

II. 5. 6. Les uroniums ⁽¹²⁸⁾

Connus pour avoir une structure proche de l'urée, très efficace autant qu'agents de couplage peptidique avec un taux de racémisation faible. Ils assurent une réaction de couplage complète dans un temps très court s'il est utilisé avec HOBt ou HOAt, dans ce cas la racémisation est réduite. Les agents les plus utilisés sont :

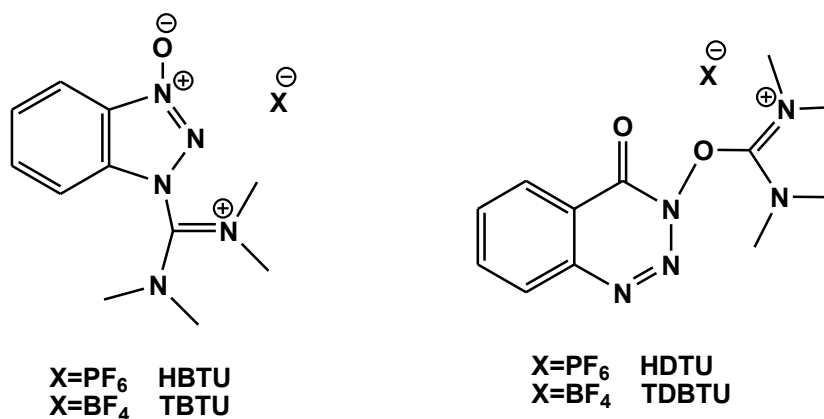


Figure 63 : Exemples de sels Uronium.

II. 5. 7. Les immonium ⁽¹²⁹⁾,

Les sels de d'immonium comme les plus rencontrés sont : BOMI, le BDMP, le BPMP, Ces réactifs de couplage s'utilisent généralement seuls en solution (sans auxiliaire). Ils améliorent la cinétique et le rendement des réactions de couplage, et présentent des risques de racémisation faibles.

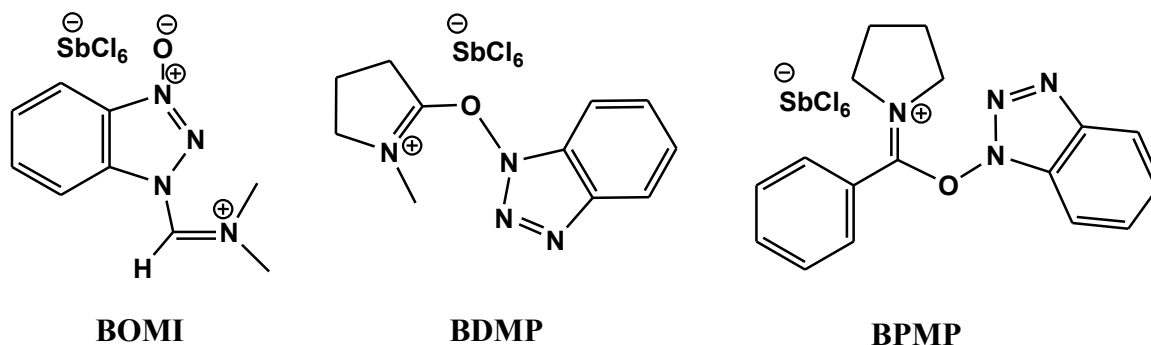


Figure 64 : Exemples de sels Immonium.

Dans le cas de couplages peptidiques avec des acides aminés standards les sels d'immonium donnent des résultats plus intéressants que les sels d'uronium tels que HAPyU et HBPyU. L'utilisation la 2,6-lutidine comme base dans le THF ou CH₃CN constitue les conditions réactionnelles idéales pour de ces agents.

Conclusion

Le couplage peptidique en phase aqueuse est une méthode de synthèse de peptides à petite échelle au laboratoire, par une réaction dite réaction de couplage peptidique. Ces dernières années, les réactions de couplage peptidique ont progressé considérablement en accord avec le développement de nouveaux réactifs de couplage peptidique en synthèse organique, la réaction de couplage se déroule entre deux acides aminés et se fait sur plusieurs étapes :

- Protection de la fonction amine de AA₁ et protection de la fonction acide de AA₂, et cela pour assurer une meilleure régiosélectivité lors de la réaction de couplage peptidique et pour exclure la formation de produit indésirable par des réactions secondaires.
- Activation de la fonction acide de l'AA₁ par un agent de couplage, pour faciliter la réaction en améliorant le rendement et minimisant la racémisation. Parmi les réactifs de couplage qui ont gagné une popularité importante les azodures, les halogénures d'acyles et les anhydrides

mixtes grâce à leur réactivité importante, mais ces réactifs donnent un taux de racémisation élevé, ce qui a réduit l'usage de ces réactifs, en dépit de leur réactivité et leur faible coût.

Les carbodiimides ont été largement utilisés dans la synthèse peptidique, car ils montrent une activité modérée et ne sont pas chers, leur champ d'application a été considérablement élargi avec l'utilisation de divers additifs tels que HOBt, HOAt, HODhbt. Ces additifs ont amélioré le rendement de la réaction et la réduction de la racémisation.

De nombreux autres réactifs ont été développés tels que les sels de phosphonium, le BOP par exemple est utile pour préparer des esters activés dans des conditions douces, toutefois, il doit être manipulé avec précaution car l'hexaméthylphosphoramidate qui est formé comme un sous-produit de réactions de couplage est considéré comme hautement cancérigène. Les sels d'uronium tel que le HBTU et le TBTU sont des réactifs de couplage peptidique très efficaces avec peu de racémisation, les réactions de couplage sont complètes en moins de six minutes et quand HOBt est ajouté, la racémisation peut être réduite à des stades insignifiants ce qui fait d'eux des réactifs de choix dans les applications critiques. Les réactifs immonium sont généralement utilisés sans auxiliaires, ils améliorent la cinétique et le rendement des réactions de couplage, tout en diminuant les risques de racémisation.

Enfin, s'il y a lieu, la réaction de couplage peptidique se termine par le clivage des groupements protecteurs. Contrairement à la synthèse en phase solide ⁽¹³⁰⁾ qui ne nécessite de purification qu'à la fin de la synthèse peptidique, le couplage peptidique en phase liquide présente l'inconvénient de devoir purifier des produits obtenus à chaque étape de la synthèse.

Chapitre III
Synthèse des molécules
cibles :
Résultats et discussion

Introduction

Avant tout travail expérimental au laboratoire et avant chaque synthèse à l'échelle industrielle, le chimiste organicien planifie son travail sur papier, ainsi il entrevoit les chemins de synthèse les plus courts, les moins coûteux et les plus accessibles en conditions opératoires et en produits de départ. A partir de cela l'analyse rétrosynthétique, qui comme son nom l'indique est un chemin opposé à celui de la synthèse, s'est imposée comme une solution à beaucoup de problèmes auxquels se confronte le chimiste organicien, la résolution de ces problèmes consiste en la décomposition des produit en sous-produits (synthons) les plus simples possibles, commerciaux de préférence et qui réagissent entre eux suivant des réactions simples, pour donner enfin le produit souhaité.

Comme nous avons expliqué dans l'introduction générale de ce mémoire, le travail que nous avons effectué est divisé en quatre volets :

Les quinoléines auxquelles nous nous sommes particulièrement intéressés sont celles qui proviennent des dérivés de la 3-méthoxyaniline (aniline méta-substituée), les synthèses ont été réalisées suivant trois méthodes différentes : Skraup ⁽¹¹⁾ , Wang ⁽¹²⁾, Pfitzinger ⁽¹³⁾ ainsi que Vilsmeier-Haack ⁽¹⁵⁾.

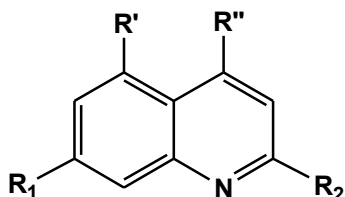


Figure 1: Schéma général de la structure des quinoléines synthétisées : Volet 1

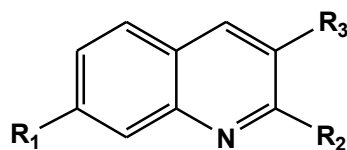
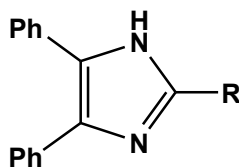


Figure 2: Schéma général de la structure des quinoléines issues de la réaction de Vilsmeier-Haack : Volet 2

Une transformation effectuée sur la 2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle, synthétisée par la méthode de Hantzsch ⁽¹³¹⁾, (dans le but était de l'utiliser dans un couplage peptidique qui s'est avéré non fructueux), ainsi que la synthèse de deux molécules de l'imidazole par la méthode de Debus-Radziszewski ⁽¹⁶⁾ ont été réalisées.



R : Ph, CH₃.

Figure 3: Schéma générale de la structure de l'imidazole synthétisée : Volet 3

La dernière étape consiste à préparer un brin peptidomimétique par la synthèse peptidique en phase liquide en utilisant les techniques de protection par le Boc et le mode de clivage correspondant ainsi que l'activation par EDC/HOBT ⁽¹²²⁾ pour assurer la régiosélectivité des réactions réalisées et éviter les produits secondaires indésirables (Fig.4)

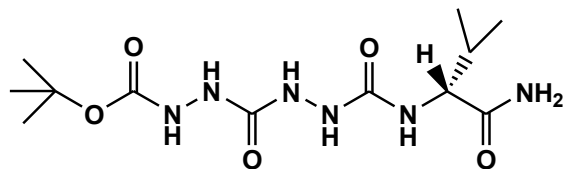


Figure 4.a : Structure du brin peptidomimétique synthétisé : Volet 4

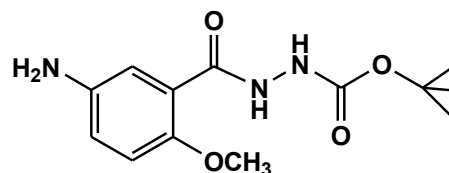


Figure 4.b : Structure du N'-(5-amino-2-méthoxybenzoyl) hydrazinecarboxylate de tert-butyl synthétisé : Volet 4

Dans ce chapitre, l'analyse rétrosynthétique ainsi que les mécanismes des réactions de chacune des synthèses réalisées ont été décrits, dans la limite du possible. Une éventuelle discussion sur les rendements, la réalisabilité de la manipulation ainsi que les modes de purification et de caractérisation des molécules finales a aussi été donnée.

Notre travail expérimental a été limité par le manque de produits et de solvants, nécessaires à la purification des produits, et la non-accessibilité aux conditions opératoires désirées.

I. Stratégie de synthèse des dérivés de la quinoléine

Le but de ce travail est de synthétiser des molécules cibles des quinoléines à partir de dérivés de la 3-méthoxyaniline (méta substituée) comme produit de départ pour former une quinoléine substituée en position 7, par trois méthodes différentes : Skrap ⁽¹¹⁾, Wang ⁽¹²⁾ et Vilsmeier-Haack ⁽¹⁵⁾, ou à partir de la vanilline pour synthétiser 2-amino-7-hydroxy-6-méthoxyquinoline-3-carbonitrile par la méthode de Zhou ⁽⁴⁰⁾ ou de l'isatine pour la synthèse de l'acide 2-méthyl-quinoléine-4-carboxylique par la méthode de Pfitzinger ⁽¹³⁾, ces quinoléines peuvent porter des groupements polaires soit sur le cycle benzénique, ou sur le cycle pyridinique, ou les deux.

I.1. Synthèse de 7-méthoxy quinoléine 1

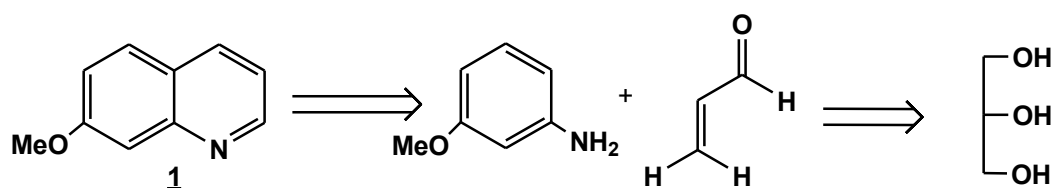


Figure 65.a : Schéma rétrosynthétique de 7-méthoxy quinoléine

Les 2 isomères 5-méthoxyquinoléine et 7-méthoxyquinoléine **1** sont préparés par la méthode de Skraup⁽¹³²⁾ à partir de la 3-méthoxyaniline et du glycérol transformé *in-situ* en acroléine en présence d'un oxydant et d'un déshydratant. Les anilines ortho-substitués donnent nécessairement des quinoléines 8-substituées⁽¹³³⁾ tandis que les anilines para-substituées donnent des quinoléines 6-substituées^(134, 135). La présence d'un groupement électrodonneur fort (OMe, OEt, NMe₂) en position méta favorise la formation de l'isomère 7-substitués (75-81%). La présence d'un groupement électrodonneur faible (Hal, Alk) en position méta donne un mélange de quinoléines avec un petit avantage à la formation de l'isomère 7-substitués(51-60%) , et la présence d'un groupement électroattracteur fort (NO₂) en position méta favorise la formation de l'isomère 5-substitués (78%)^{(33) (34)}. Dans cette réaction il est recommandé d'utiliser du FeSO₄ pour réduire le caractère exothermique de la réaction⁽¹³⁴⁾ et des oxydant non-organique pour éviter la formation de résine, le rendement de la réaction est de 21 %.

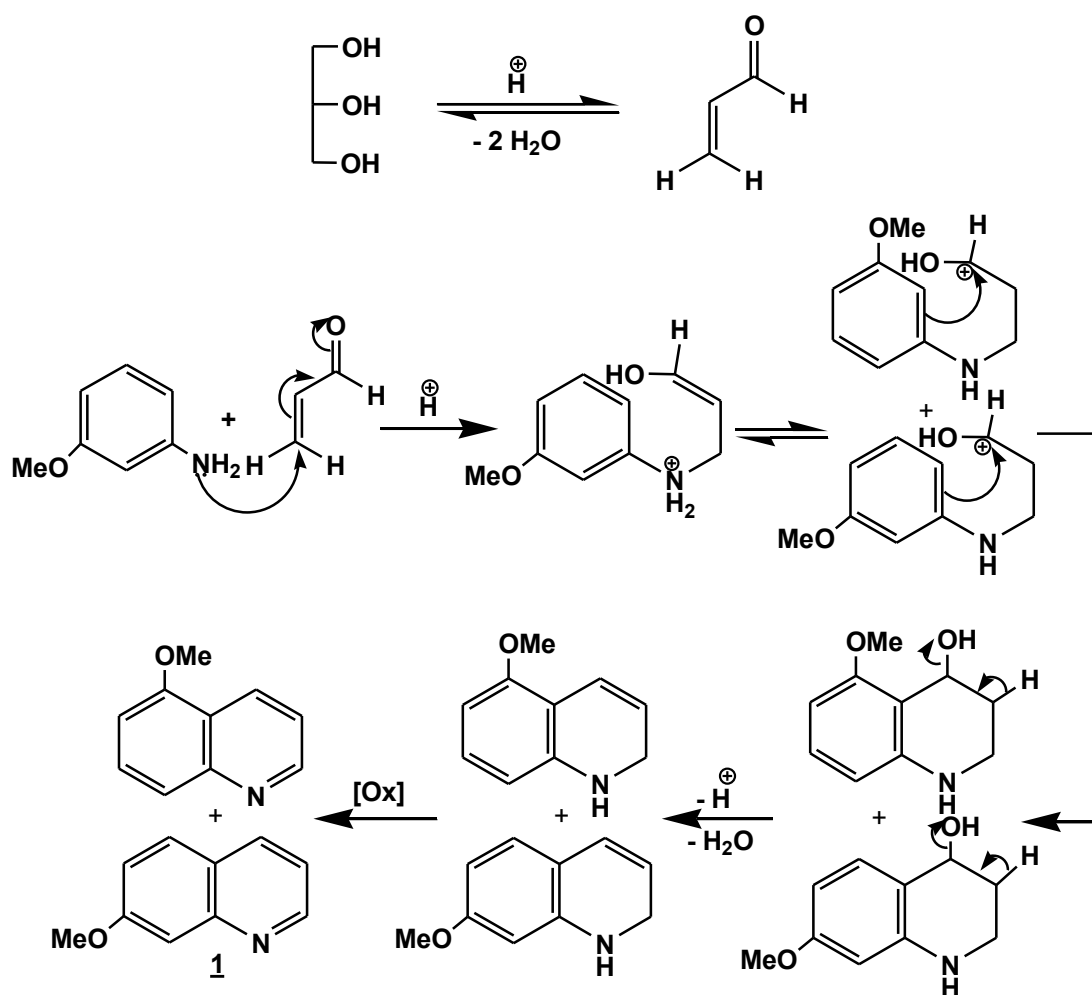


Figure 65.b : Mécanisme de la synthèse de Skraup

I.2. Synthèse de 4-hydroxy-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde 2

En partant de la vanilline commerciale nous voulions synthétiser 4-hydroxy-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde

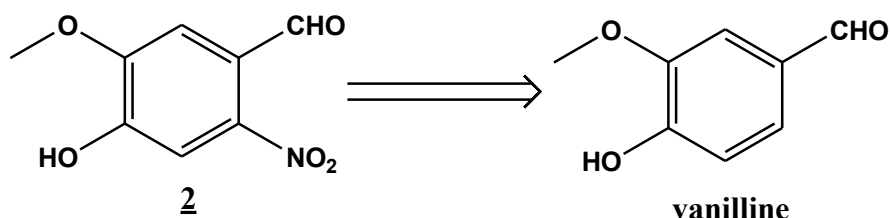
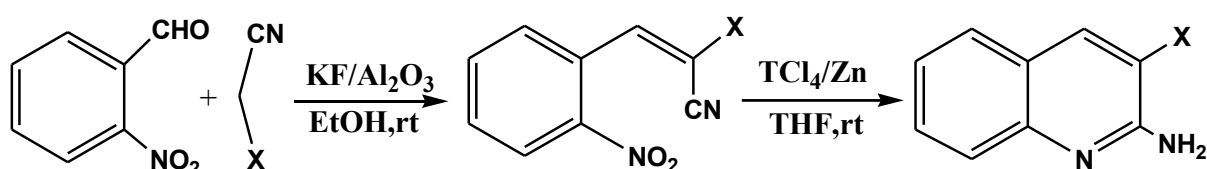
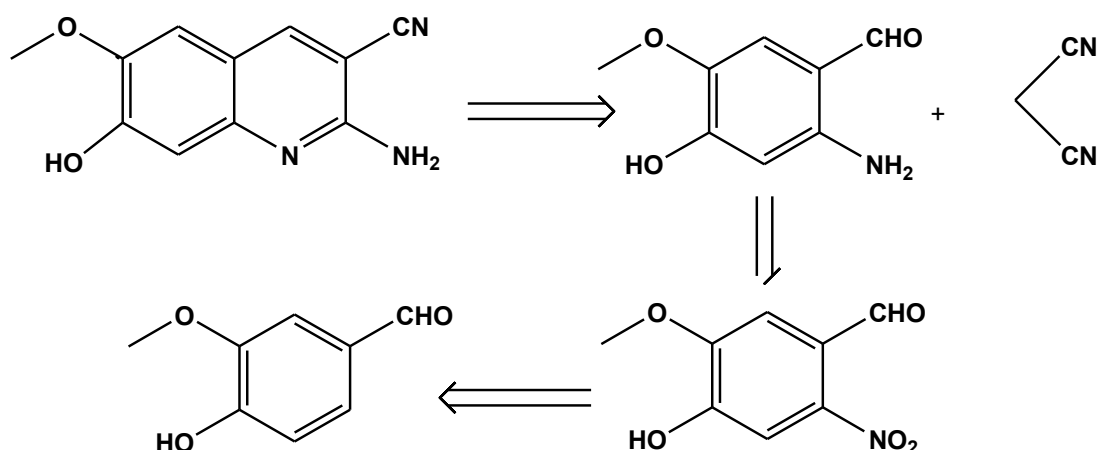


Figure 66.a : Schéma rétrosynthétique de 4-hydroxy-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde

La réaction a été réalisée par Charles A. Fetscher ⁽¹³⁶⁾ sur la veratraldéhyde (3,4-diméthoxybenzaldehyde) et a donné des rendements allant jusqu'à 79%.



Cette réaction nous aurait permis de préparer selon la synthèse de Zhou ⁽⁴⁰⁾ le 2-amino-7-hydroxy-6-méthoxyquinoline-3-carbonitrile. Selon le schéma rétrosynthétique simple suivant



Cependant la réaction de la nitration n'a pas marché à cause du manque de l'acide nitrique fumant nécessaire à la réaction, l'emploi de l'acide nitrique à 56 % n'a pas donné les résultats souhaités.

I.3. Synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique 3

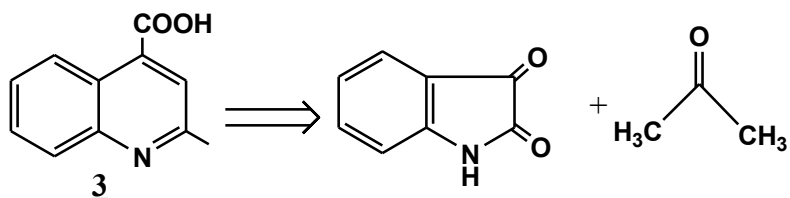


Figure 67.a : Schéma rétrosynthétique de 2-méthylquinoléine-4-carboxylique

La préparation de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique selon la méthode de Pfitzinger ⁽¹³⁷⁾ se fait par le chauffage au reflux pendant 8 heures de l'acétone avec l'isatine traité préalablement en milieu basique. Les rendements de cette réaction peuvent atteindre 94 %.

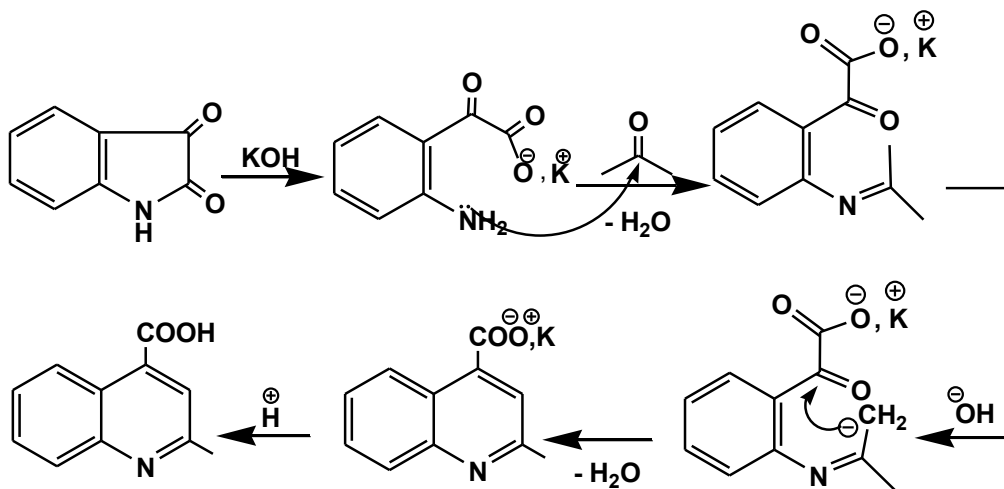


Figure 67.b : Mécanisme de la synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique

Pour des raisons techniques la réaction a duré 4 heures au lieu de huit et le rendement était faible (26% seulement).

I.4. Synthèse de l'acide 7-méthoxyquinoline-5-carboxylique 4

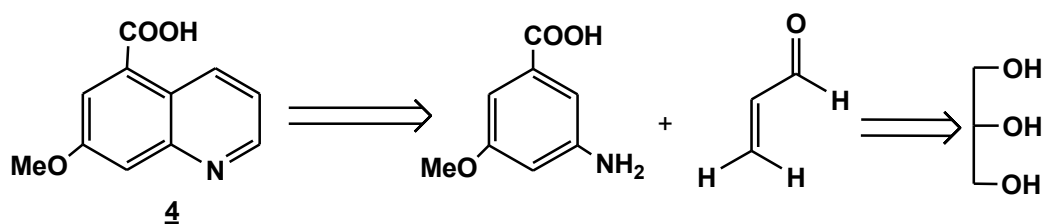


Figure 68.a : Schéma rétrosynthétique de l'acide 7-méthoxyquinoline-5-carboxylique

Par un mode opératoire similaire à celui utilisé lors de la synthèse de 7-méthoxyquinoléine 1 nous avons procédé à la préparation de l'acide 7-méthoxyquinolin-5-carboxylique.

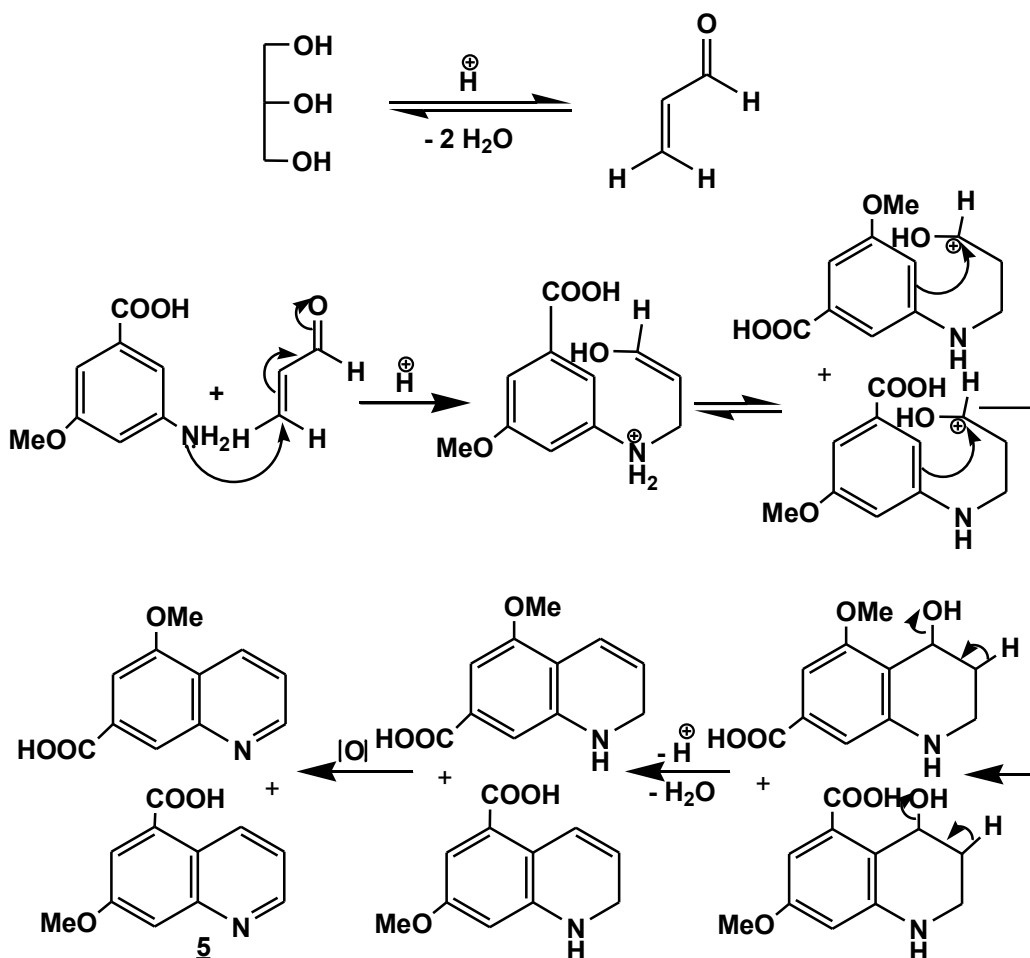


Figure 68.b : Mécanisme de la synthèse de l'acide 7-méthoxyquinoline-5-carboxylique

I.5. Synthèse de 7-hydroxyquinolin-2-(1*H*)-one **6**

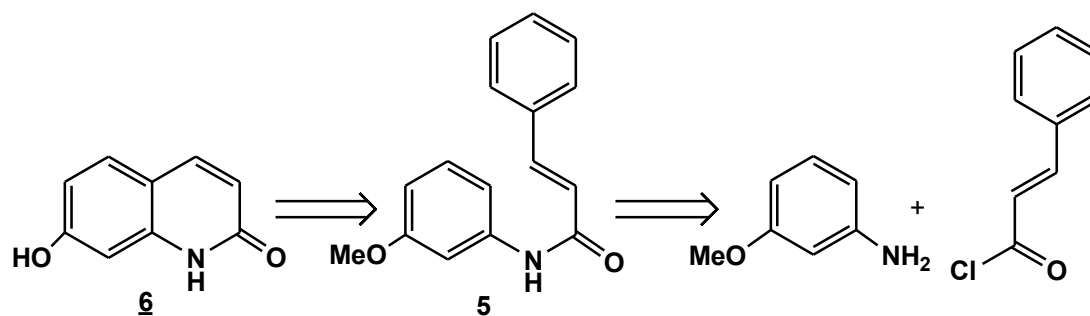


Figure 69.a : Schéma rétrosynthétique de 7-hydroxyquinolin-2-(1*H*)-one

La synthèse du 7-hydroxyquinolin-2-(1*H*)-one **6** a été réalisée par la réaction de Wang⁽¹²⁾ à partir de (E)-N-(3-méthoxyphényl)cinnamamide **5** via une cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Craft catalysée par un acide de Lewis (AlCl_3). Le composé **5** a été synthétisé à partir de 3-méthoxyaniline et du chlorure de cinnamoyl, tous deux des produits commerciaux.

Première étape

La première étape consiste à faire réagir 3-méthoxyaniline sur le chlorure de cinnamoyl, qui sont tous deux des produits commerciaux. Cette réaction dure 30 mn à 0°C et donne le produit **5** avec un rendement de 97 % de produit recristallisé.

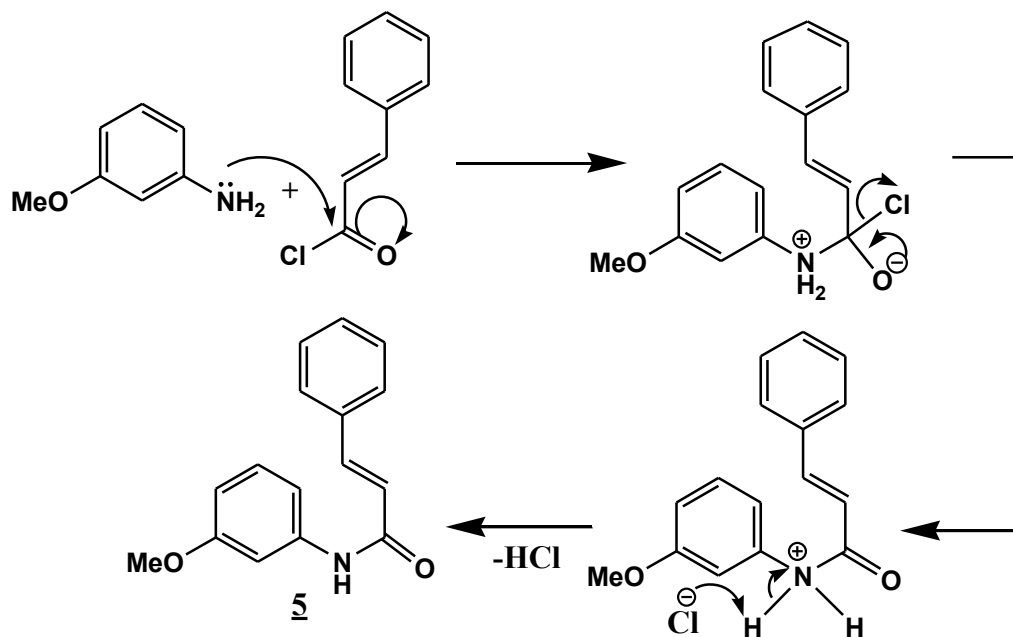


Figure 69.b : Mécanisme de la synthèse de (E)-N-(3-méthoxyphényl)cinnamamide

Deuxième étape

Le produit **6** est obtenu à partir de **5**, par une réaction de Friedel-Craft intramoléculaire catalysé par un acide de Lewis.

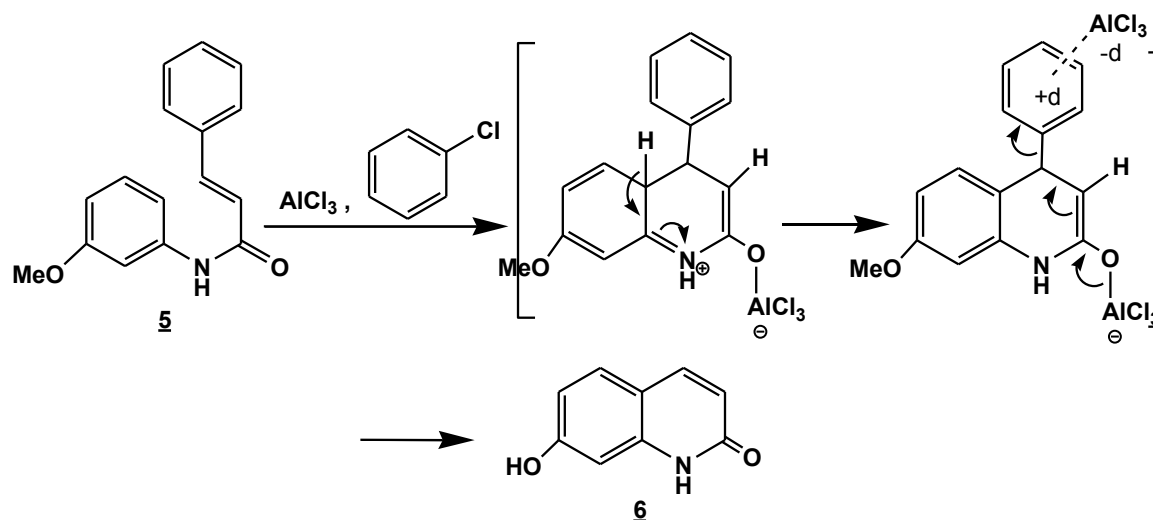


Figure 69.c : Mécanisme de la synthèse de 7-hydroxyquinolin-2-(1H)-one

La CCM a révélé que le produit de la deuxième étape n'est pas pur (présence de 6 taches). Après purification du produit sur colonne de gel de silice, le produit est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 30 %.

I.6. Synthèse de 1,2-dihydro-7-methoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle **9**

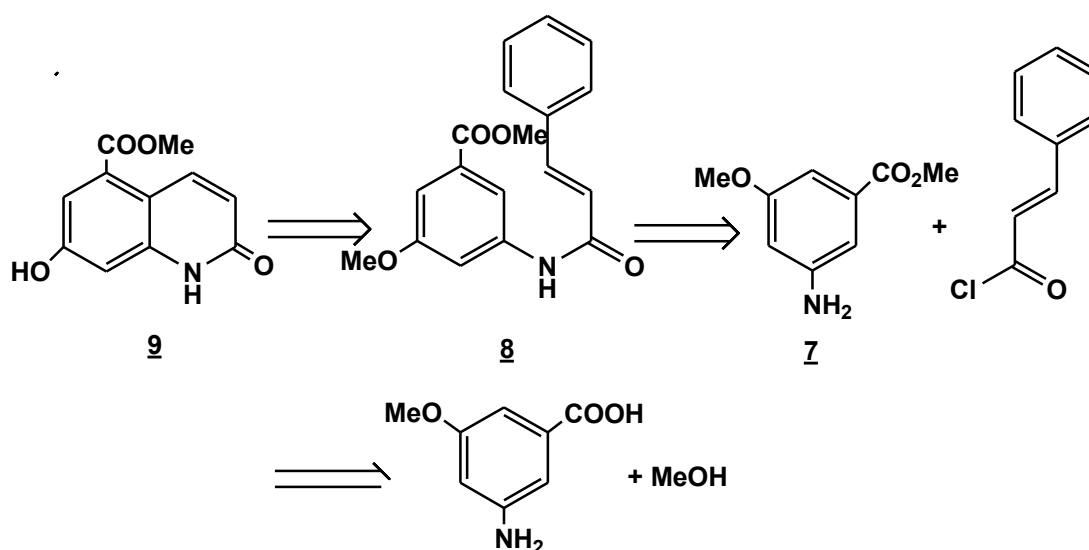


Figure 70.a : Schéma rétrosynthétique de 1,2-dihydro-7-methoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle

1,2-dihydro-7-methoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle **9** a été préparé à partir de 3-(cinnamamido)-5-méthoxybenzoate de méthyle **8** lui-même préparé à partir de 3-amino-5-méthoxybenzoate de méthyle **7** et de chlorure de cinnamoyle. 3-amino-5-méthoxybenzoate de méthyle **7** a été préparé par estérification du produit commercial l'acide 3-amino-5-méthoxybenzoïque.

Première étape

La préparation de 3-amino-5-méthoxybenzoate de méthyle selon la méthode de Fischer ⁽¹³⁸⁾ se fait par le chauffage au reflux du produit commercial, l'acide 3-amino-5-méthoxybenzoïque, avec un excès de méthanol pendant 5h en présence de H₂SO₄ comme catalyseur. Le rendement la réaction est de 92 %.

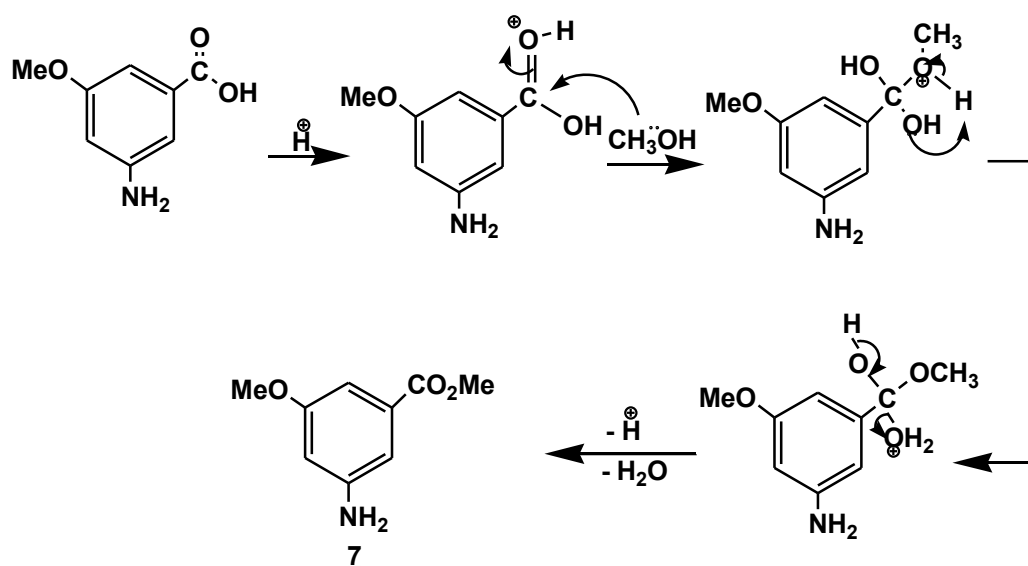


Figure 70.b : Mécanisme de l'estérification de l'acide 3-amino-5-méthoxybenzoïque

Deuxième étape

La préparation de 3-cinnamamido-5-méthoxybenzoate **8** de méthyle se fait par condensation du 3-amino-5-méthoxybenzoate de méthyle **7** sur le chlorure de cinnamoyle. Le rendement de cette réaction est de 98 % en produit recristallisé.

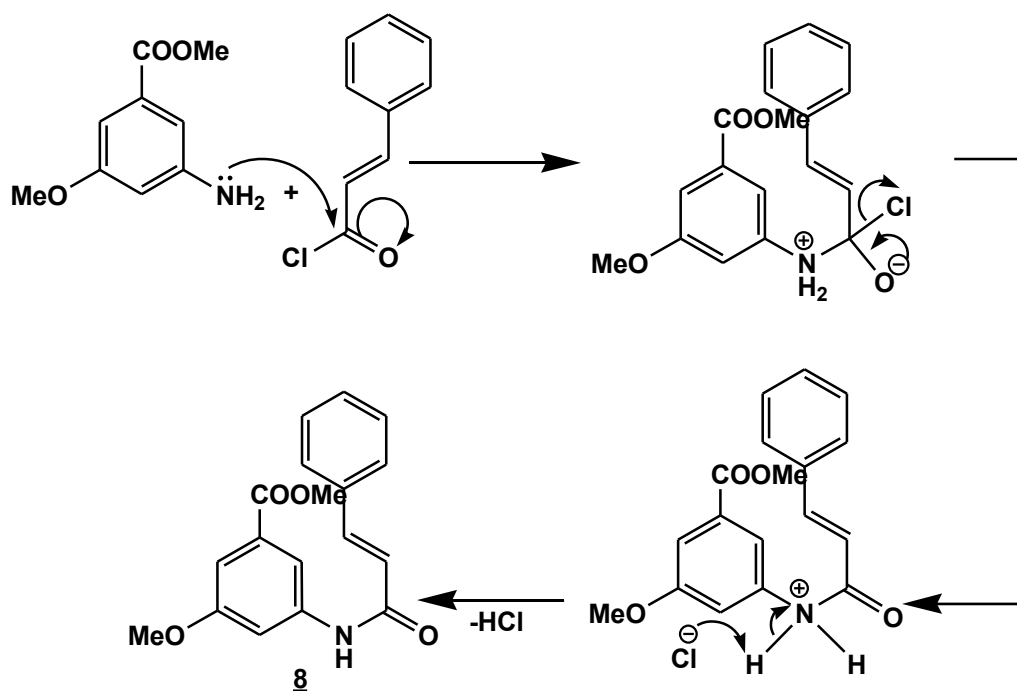


Figure 70.c : Mécanisme de la synthèse de 3-cinnamamido-5-méthoxybenzoate

Troisième étape

Le 1,2-dihydro-7-méthoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle **9** est obtenu à partir de 3-(cinnamamido)-5-méthoxybenzoate de méthyle **8** par une réaction de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Craft catalysé par un acide de Lewis (AlCl₃). Le rendement de la réaction est de 51 %.

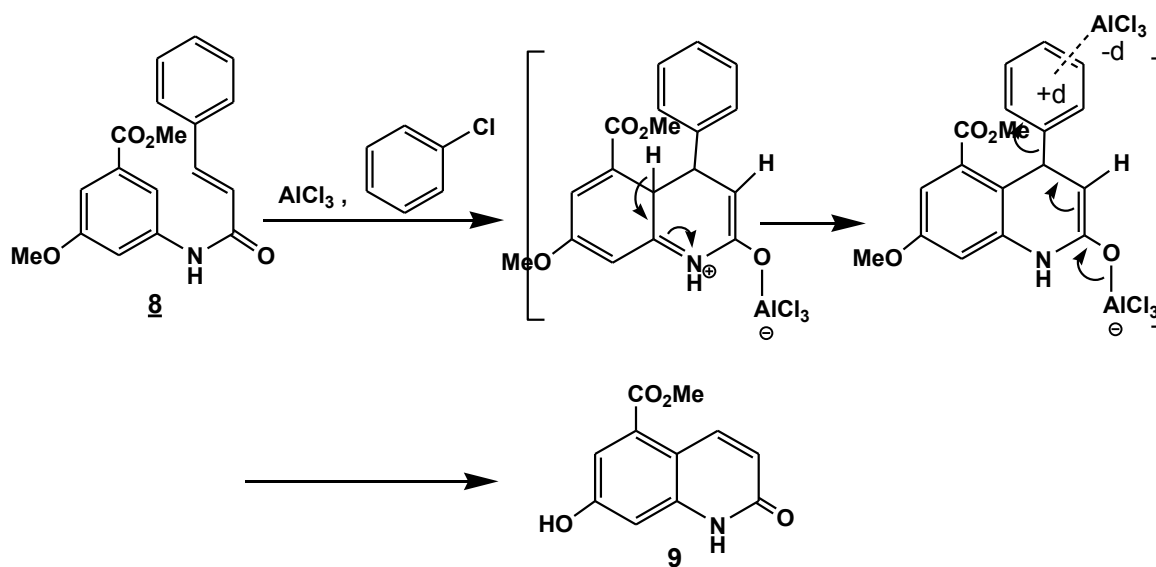


Figure 70.d : Mécanisme de la synthèse de 1,2-dihydro-7-méthoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle

I.7. Synthèse de N-(3-méthoxyphényl)-acétamide **10**

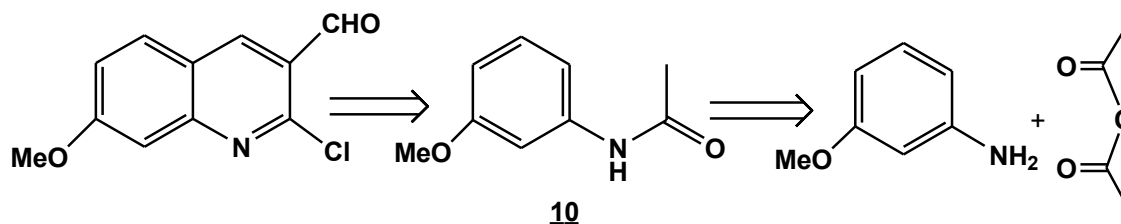


Figure 71.a : Schéma rétrosynthétique de N-(3-méthoxyphényl) acétamide

A partir de la 3-méthoxyaniline nous avons synthétisé N-(3-méthoxyphényl) acétamide **10**. La réaction a donné un rendement de 36%. Le produit **10** sera utilisé comme précurseur lors de la synthèse du 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldehyde par une réaction de Vilsmeier-Haack ⁽¹⁵⁾, mais le manque de POCl_3 dans notre laboratoire a rendu impossible la réalisation de cette étape. La même réaction a été réalisée dans notre équipe ⁽¹⁴⁾, en utilisant le SOCl_2 ^(14a) mais les rendements dans ce cas sont insignifiants ⁽¹³⁹⁾. La 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldehyde qui est utilisée par la suite a été synthétisée lors d'un stage en France ⁽¹⁴⁾. Notons que les produits utilisés dans ce cadre sont notés, dans la suite de notre travail **BF1**, **BF2** et **BF3**.

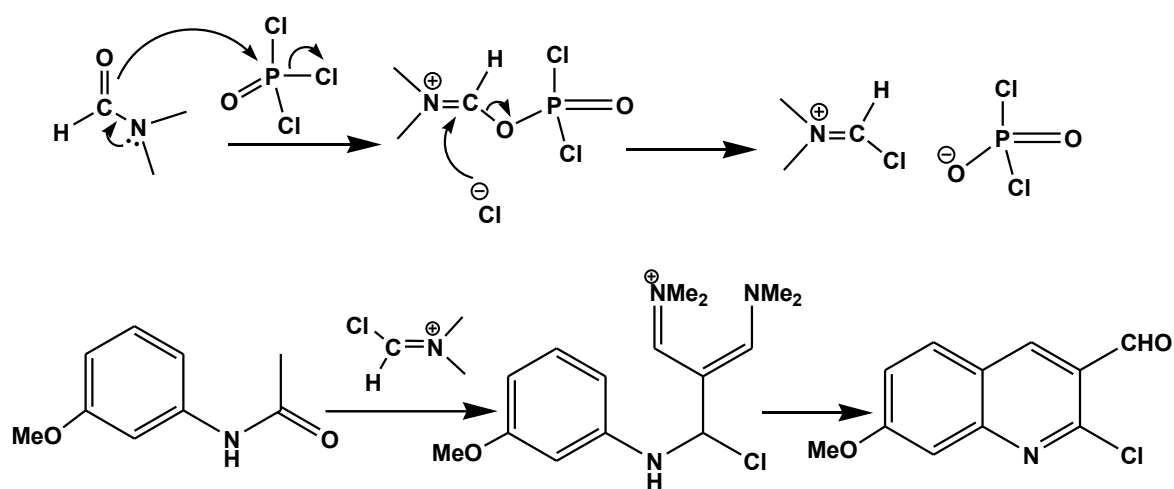


Figure 71.b : Mécanisme de la synthèse de 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde par la méthode de Vilsmeier-Haack

En résumé, les résultats des synthèses précédentes sont exposés dans le tableau ci-dessous, le détail des méthodes de caractérisation se trouve dans le chapitre IV, la partie expérimentale.

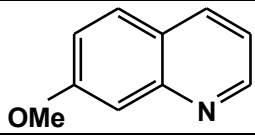
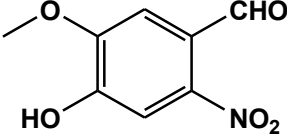
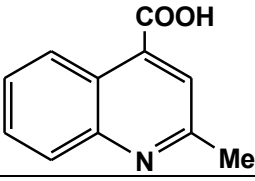
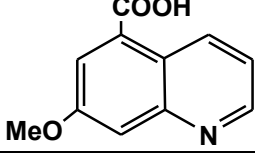
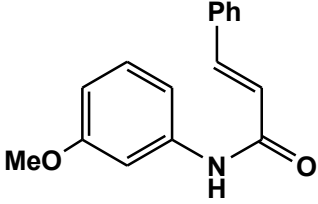
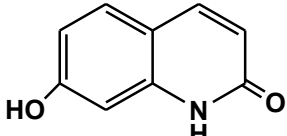
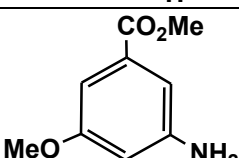
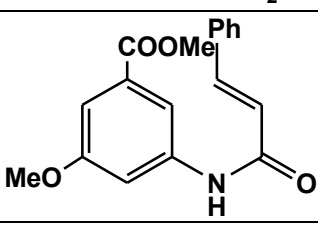
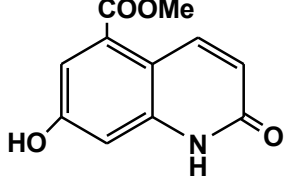
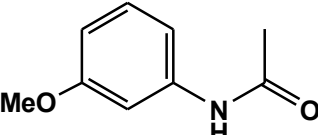
N°	structure	rendement	Caractérisation	observation
<u>1</u>		21 %	RMN ¹ H RMN ¹³ C	Produit huileux
<u>2</u>		0 %		La réaction doit se faire avec HNO ₃ fumant
<u>3</u>		26 %	F : 238 °C RMN ¹ H IR	
<u>4</u>		50%	F > 300 °C RMN ¹ H IR	Le produit purifié sur colonne de gel de silice
<u>5</u>		97 %	F : 118 °C RMN ¹ H IR	
<u>6</u>		30 %	F > 300 °C RMN ¹ H IR	Le produit purifié sur colonne de gel de silice
<u>7</u>		92 %	F : 78 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	
<u>8</u>		98 %	F : 128 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	
<u>9</u>		51 %	F : 153 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	Le produit purifié sur colonne de gel de silice
<u>10</u>		36 %	F : 155 °C RMN ¹ H IR	

Tableau 5 : Les résultats de la synthèse des dérivés de la quinoléine

I.8. Synthèse de 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde **11**

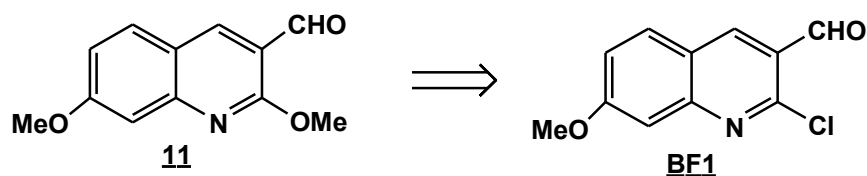


Figure 72.a : Schéma rétrosynthétique de 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde

La synthèse de la 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde **11** a été réalisée par substitution nucléophile du groupement chloro du 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldéhyde par un groupement méthoxy, ce dernier a été synthétisé à partir de N-(3-méthoxyphényl)acétamide **10** par une réaction de Vilsmeier-Haack^(14, 15). Le rendement de cette substitution est de 73 %.

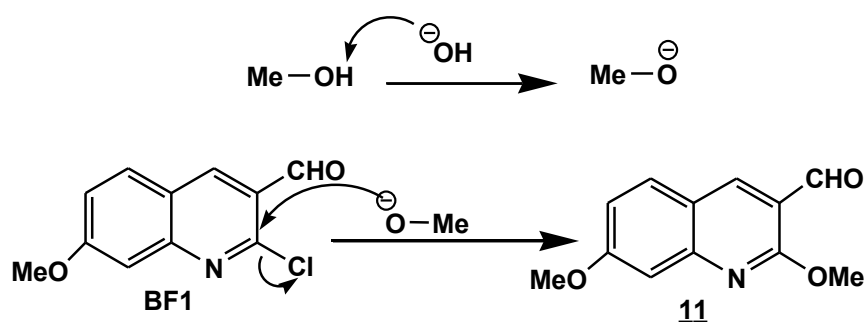


Figure 72.b : Schéma de la synthèse de 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde

I.9. Synthèse de 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbonitrile **12**

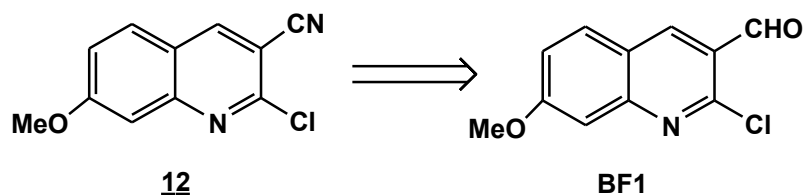


Figure 73.a : Schéma rétrosynthétique de 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbonitrile

La synthèse de 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbonitrile **12** a été réalisée par transformation du groupement carbaldéhyde du 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldéhyde

en groupement cyano en utilisant de l'ammoniac et du I₂ dans du THF ⁽¹⁴¹⁾. Le rendement de la réaction est de 75 %.

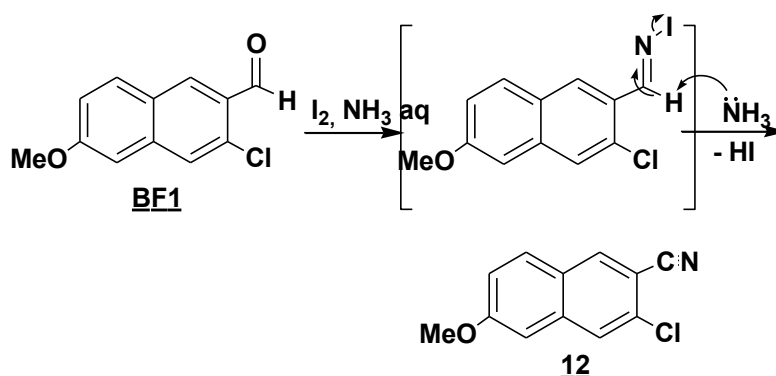


Figure 73.b : Schéma de la synthèse de 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbonitrile

I.10. Synthèse de (2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-méthanol **13**

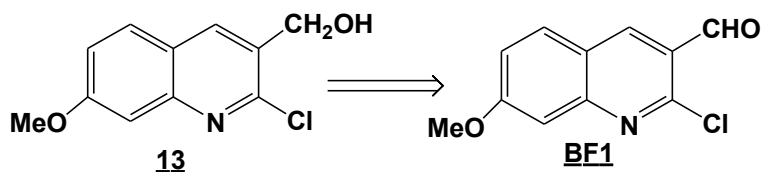


Figure 74.a : Schéma rétrosynthétique de (2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-méthanol

Le (2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-méthanol **13** a été synthétisé par la réduction du groupement carbaldehyde du 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldehyde par NaBH₄ dans du THF ⁽¹⁴²⁾. Le rendement de cette réaction est de 96 %.

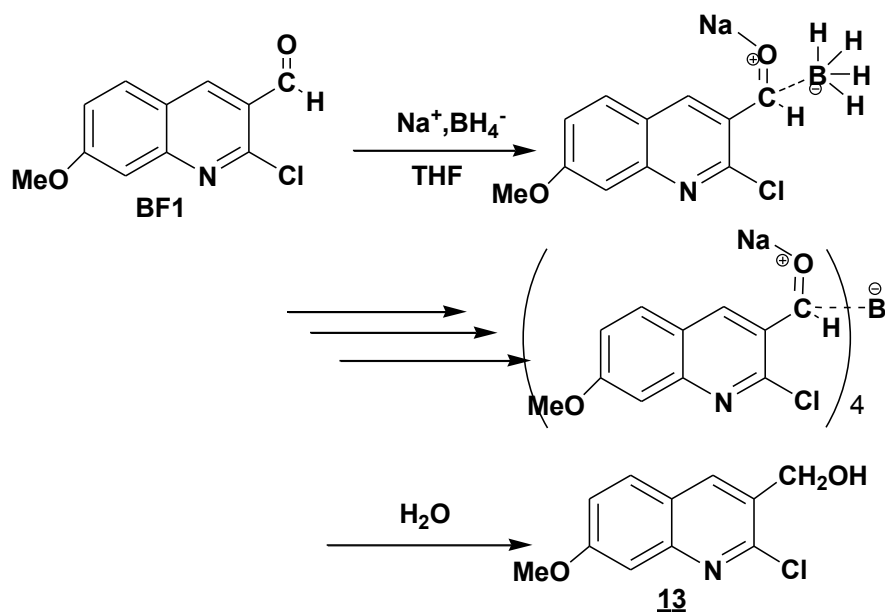


Figure 74.b : Schéma de la synthèse de (2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-méthanol

I.11. Synthèse de 2-chloro-3-(hydroxyméthyl)-quinolin-7-ol **14**

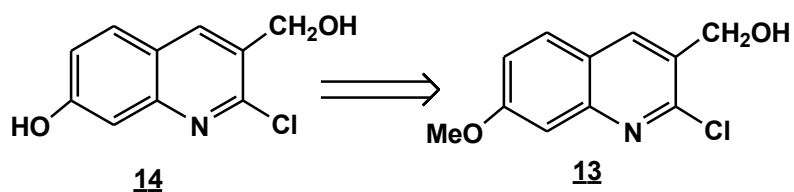


Figure 75 : Schéma rétrosynthétique de 2-chloro-3-(hydroxyméthyl)-quinolin-7-ol

Le 2-chloro-3-(hydroxyméthyl)-quinolin-7-ol **14** est synthétisé par la déméthylation du groupement méthoxy du (2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-méthanol **13** par deux voies différentes soit en utilisant l'iodure du cyclohexyle dans DMF soit en utilisant NaCN dans DMSO. Chacune des réactions a donné un mélange de 6 produits (6 taches sur CCM).

I.12. Synthèse de 3-(hydroxyméthyl)-quinolin-2,7-diol 15

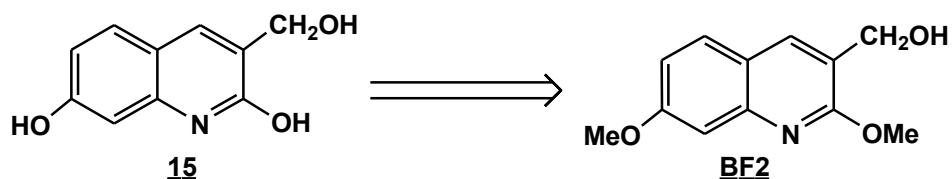


Figure 76 : Schéma rétrosynthétique de 3-(hydroxyméthyl)-quinoline-2,7-diol

La synthèse de 3-(hydroxyméthyl)-quinolin-2,7-diol **15** est effectuée par la déméthylation de 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde en utilisant l'iodure de cyclohexyle dans du DMF. La réaction a donné un mélange de 4 produits (4 taches sur CCM avec des R_f allant de 0,34 à 0,61 dans AcOEt/Ether de pétrole (70/30) comme éluant).

Les trois déméthylation n'ayant pas donné de résultats convenables (CCM multitaches), et vu le manque de possibilités matérielles pour procéder à une séparation par chromatographie liquide, nous avons tenté une identification par GC/MS qui est toujours en cours, et nous envisageons de procéder à une déméthylation par BBr₃ dès que ce produit commercial sera disponible.

I.13. Synthèse de 3-bromo-7-hydroxyquinolin-2(1H)-one 16

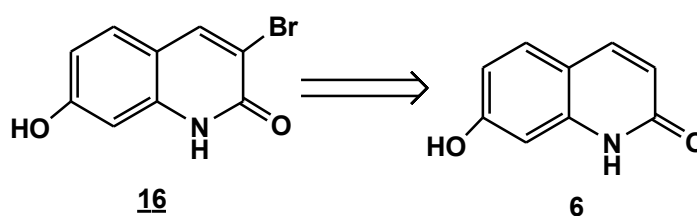


Figure 77 : Schéma rétrosynthétique de 3-bromo-7-hydroxyquinolin-2(1H)-one

Sur un échantillon du produit **6** nous avons tenté d'introduire un brome en position 3 par substitution électrophile. La aussi la réaction a donnée un mélange de 4 produits (4 taches distinctes sur CCM avec des R_f allant de 0,14 à 0,97). Dans ce cas une séparation par chromatographie, pour identifier les produits et comprendre les réactions ayant eu lieu, est envisageable dès que les moyens au laboratoire le permettront.

Les rendements, le mode de caractérisation du produit final (s'il y a lieu) et les résultats des réactions de transformations de groupements fonctionnels sur la quinoléine qui a

été synthétisé par la méthode de Vilsmeier-Haack ^(14,15) ainsi que la bromation de la 7-hydroxyquinolin-2-one sont exposés dans le tableau ci-dessous.

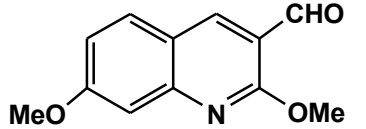
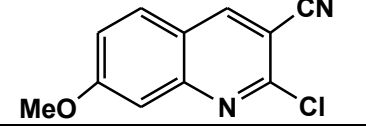
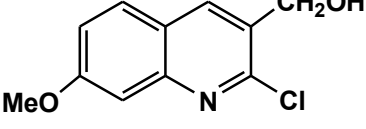
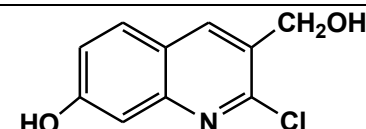
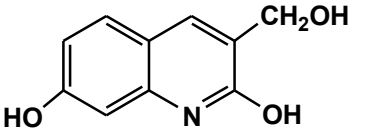
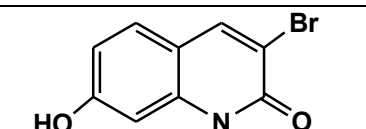
N°	structure	rendement	Caractérisation	observation
<u>11</u>		73 %	F : 156 °C RMN ¹ H IR	
<u>12</u>		75 %	F : 205 °C RMN ¹ H IR	
<u>13</u>		96 %	F : 130 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	
<u>14</u>				6 taches sur CCM Rf: 0,24-0,76
<u>15</u>				4 taches sur CCM Rf: 0,3-0,62
<u>16</u>				4 taches sur CCM Rf : 0,15-1

Tableau 6 : Les résultats des synthèses sur la quinoléine issue de la réaction de Vilsmeier-Haack

I.14. Synthèse de N3,N5-bis(1-carbamoyl-3-méthylbutyl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide 19

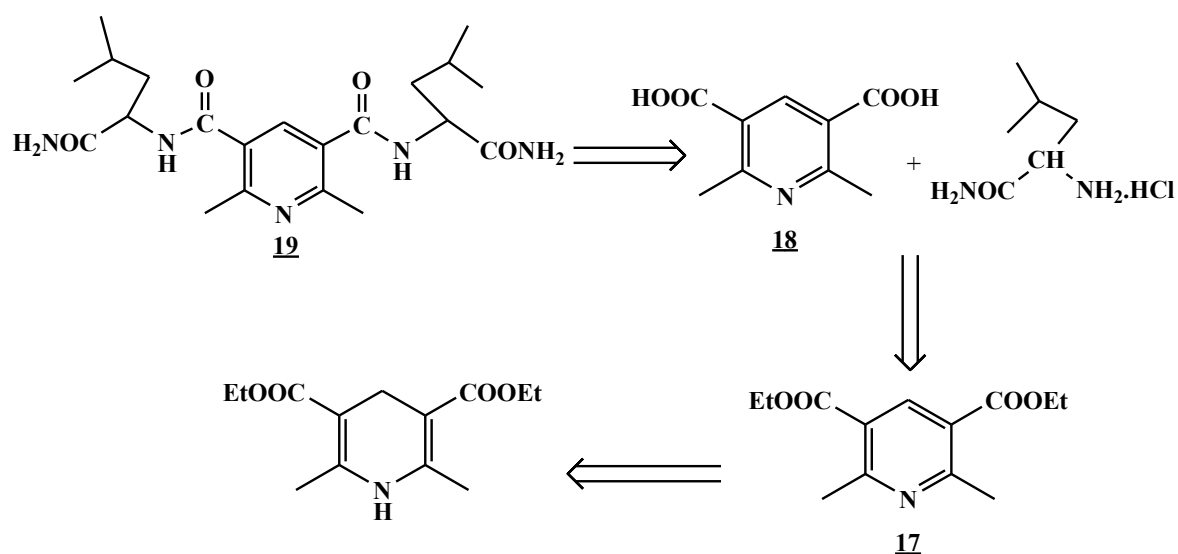


Figure 78.a : Schéma rétrosynthétique de N3, N5-bis(1-carbamoyl-3-méthylbutyl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide

La synthèse de N3,N5-bis(1-carbamoyl-3-méthylbutyl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide **19** a été obtenue par le couplage de l'acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylique **18** sur la leucinamide hydrochloride *via* le 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxyl dichlorure préparé *in-situ*, l'acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylique **18** a été synthétisé par hydrolyse de 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle **17** lui-même obtenu par oxydation nitrique du 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyl issu de la synthèse de Hantzsch⁽¹⁴²⁾ en utilisant l'acétoacétate d'éthyle, le formaldéhyde et l'ammoniac comme réactifs commerciaux.

Première étape

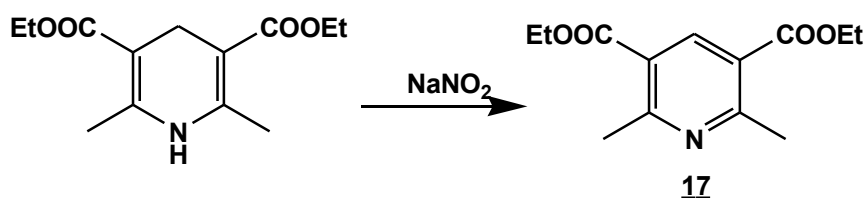


Figure 78.b : Schéma de la synthèse 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

L'oxydation nitrique du 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle se fait par le nitrite de sodium et en utilisant l'acide acétique glacial comme solvant ce qui conduit à l'aromatisation du cycle pyridinique pour donner le 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle **17** avec un rendement de 87 %.

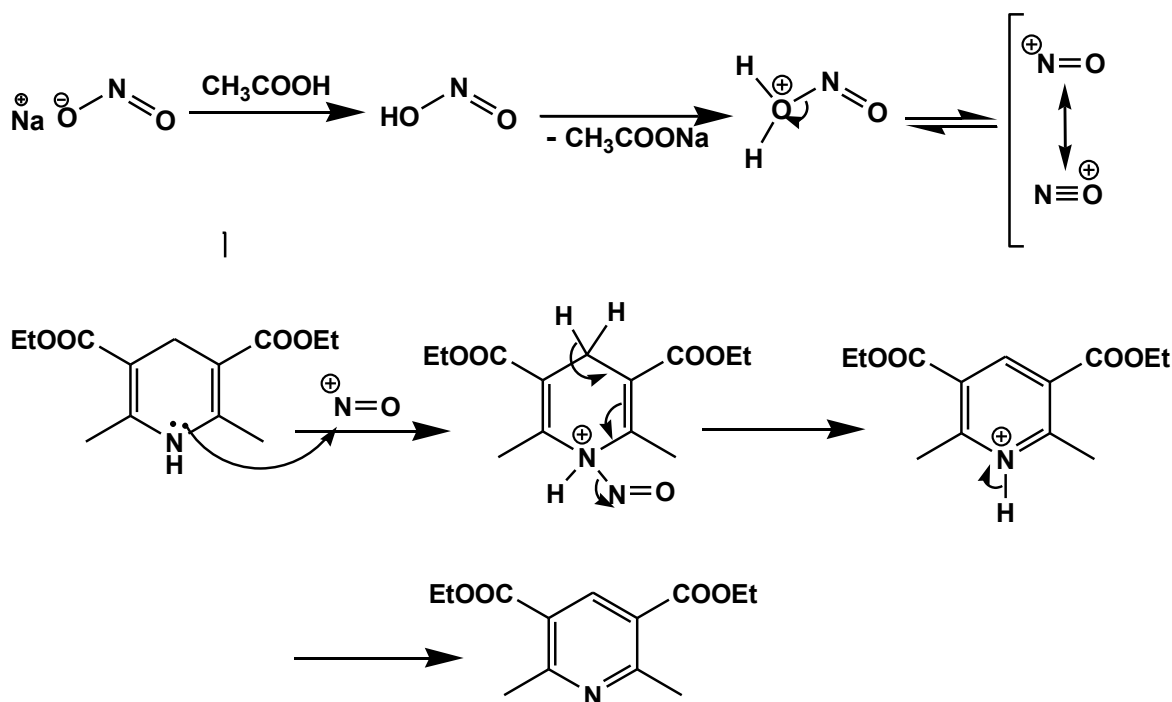


Figure 78.c : Mécanisme de l'oxydation nitrique de 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

Deuxième étape

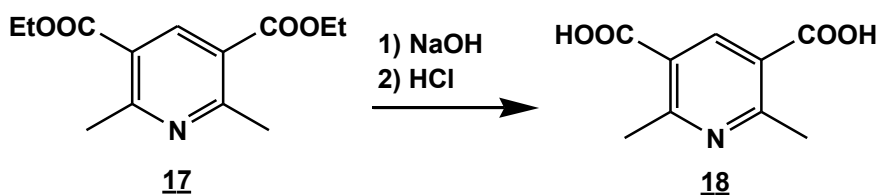


Figure 78.d : Schéma de l'hydrolyse de 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle

L'hydrolyse du 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle **17** est effectuée par traitement du produit avec NaOH suivi par une hydrolyse acide au moyen de HCl concentré pour donner l'acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylique **18** avec un rendement de 89 %.

Troisième étape

Le couplage de l'hydrochlorure de leucinamide sur l'acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylique **18** est effectué via le chlorure d'acyle correspondant préparé in-situ par traitement de l'acide par le chlorure de thionyle suivi du couplage de la leucinamide hydrochloride dans du CH_2Cl_2 anhydre pour donner N3, N5-bis-(1-carbamoyl-3-méthylbutyl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide **19**, la réaction du couplage est catalysée par la pyridine. Le suivi de la réaction par CCM n'a montré aucune tache correspondant au produit du couplage. Nous avons conclu que la réaction n'a pas marché et envisageons de refaire ce couplage en suivant d'autres modes opératoires.

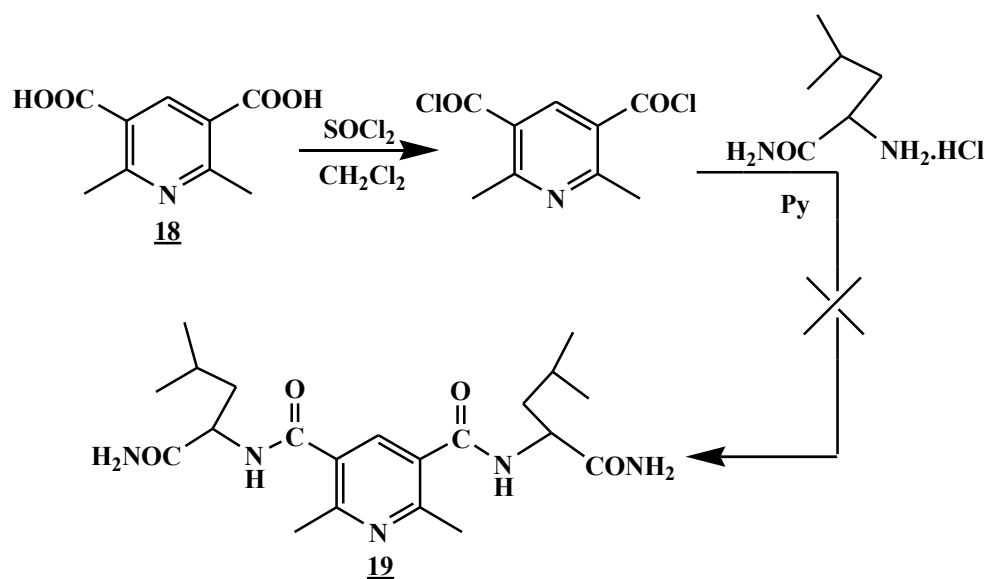


Figure 78.e : Schéma du couplage de l'hydrochlorure de leucinamide sur l'acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylique

I.15. Synthèse du benzyle **20**

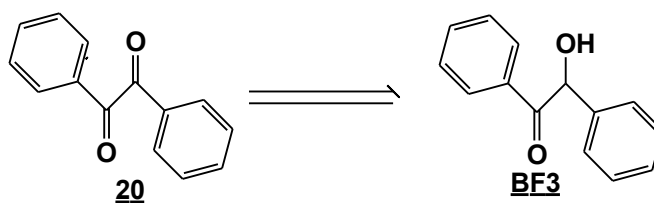


Figure 79.a : Schéma rétrosynthétique du benzyle

La synthèse du benzyle a été réalisée par le chauffage de la benzoïne avec l'acide nitrique concentré et l'acide acétique glacial à 100°C pendant 3 heures. Le rendement de la réaction est de 88 %.

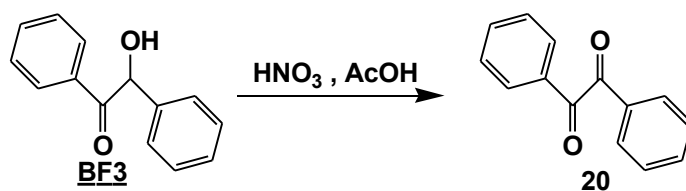


Figure 79.b : Schéma de la synthèse du benzyle **20**

I.16. Synthèse du 2, 4, 5-triphényl-1*H*-imidazole **21**

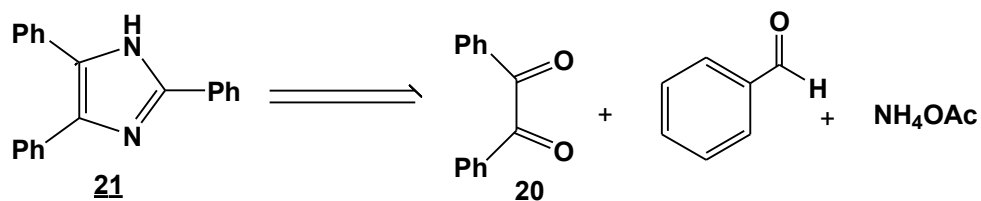


Figure 80.a : Schéma rétrosynthétique du 2, 4, 5-triphényl-1*H*-imidazole

La synthèse de 2,4,5-triphényl-1*H*-imidazole **21** a été réalisée par la méthode de Debus-Radziszewski ⁽¹⁶⁾ et cela par le chauffage au reflux du benzyle **20**, de l'acétate d'ammonium et du benzaldéhyde dans de l'acide acétique. Le rendement de la réaction est de 85 %.

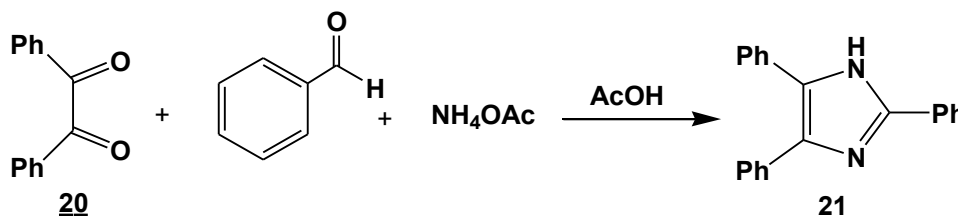


Figure 80.b : Schéma de la synthèse du 2,4,5-triphényl-1*H*-imidazole

I.17. Synthèse du 2-méthyl-4,5-diphényl-1*H*-imidazole **22**

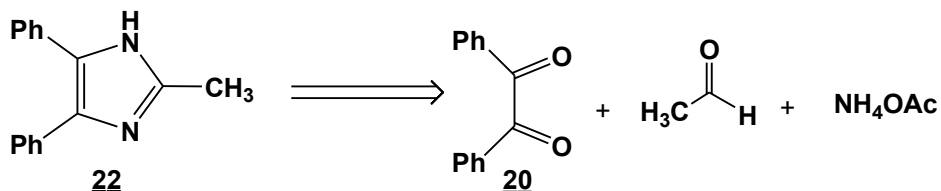


Figure 81.a : Schéma rétrosynthétique du 2-méthyl-4,5-diphényl-1*H*-imidazole

La synthèse de 2-méthyl-4,5-diphényl-1*H*-imidazole a été réalisée par la méthode de Debus-Radziszewski et cela par le chauffage au reflux du benzyle, de l'acétate d'ammonium et de l'acétaldéhyde dans de l'acide acétique. Le rendement de la réaction est de 35 %.

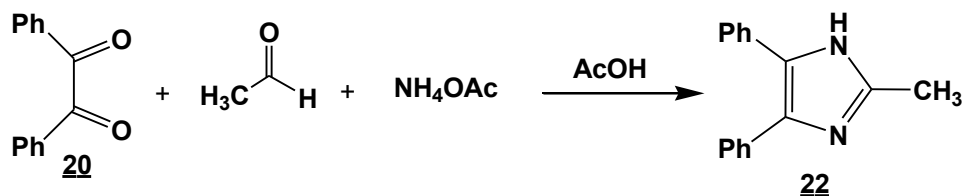


Figure 81.b : Schéma de la synthèse du 2-méthyl-4,5-diphényl-1*H*-imidazole

En résumé, les rendements et les résultats des réactions concernant la pyridine et l'imidazole sont portés dans le tableau suivant :

N°	structure	Rdt	Caractérisation	observation
<u>17</u>		87 %	F : 71 °C IR	
<u>18</u>		89 %	F > 300 °C RMN ¹ H IR	
<u>19</u>				La réaction n'a pas marché
<u>20</u>		88 %	F : 95 °C IR	
<u>21</u>		85 %	F : 278 °C IR	
<u>22</u>		35 %	F : 214 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	

Tableau 7 : Les résultats des synthèses sur la pyridine et l'imidazole

I.18. Synthèse de Tert-butyl 2-(2-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-ylcarbamoyle)hydrazine-carbonyl)hydrazinecarboxylate 26

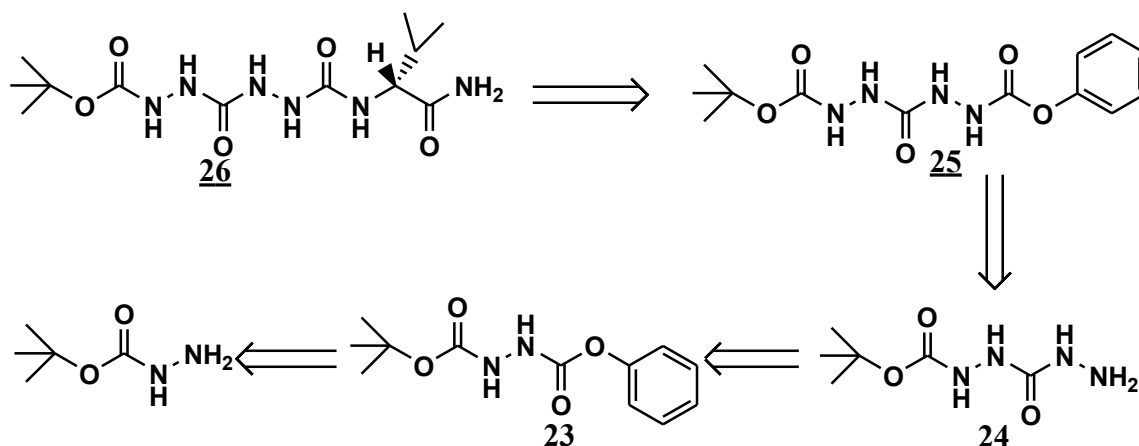


Figure 82a : Schéma rétrosynthétique de tert-butyl 2- (2-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-ylcarbamoyle)hydrazine-carbonyl)hydrazinecarboxylate

La préparation du brin peptidomimétique est faite par une succession de réactions de couplage et de déprotection des sites devant intervenir dans la réaction de couplage. Le brin peptidomimétique a été réalisé en 4 étapes.

Première étape

C'est le couplage du tert-butyl carbamate sur le phénylchloroformate dans CH_2Cl_2 et en utilisant la pyridine comme catalyseur et ainsi comme piège de HCl. Le rendement de la réaction est de 89%.

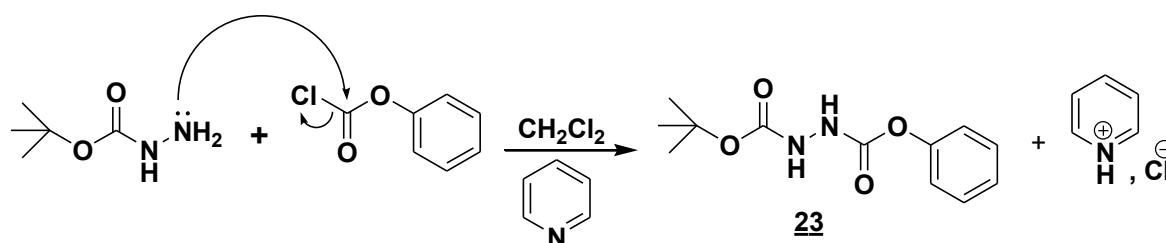


Figure 82b : Mécanisme de la synthèse de 1-tert-butyl 2-phényl hydrazine-1,2-dicarboxylate

Deuxième étape

Le couplage de l'hydrazine sur le 1-tert-butyl 2-phényl hydrazine-1,2-dicarboxylate a été réalisé dans du méthanol à 60 °C pendant 2h avec un rendement de 82 %.

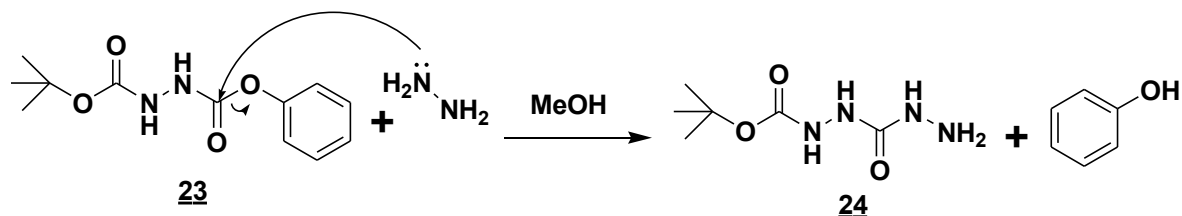


Figure 82c : Mécanisme de la synthèse de Tert-butyl 2-(hydrazinecarbonyl)hydrazinecarboxylate

Troisième étape

La réaction de couplage de la phénylchloroformate sur le tert-butyl 2-(hydrazinecarbonyl)hydrazine-carboxylate se fait dans le THF à 0 °C et en utilisant la pyridine comme catalyseur. Cette réaction ne dure que 15 mn et donne un rendement de 73 %.

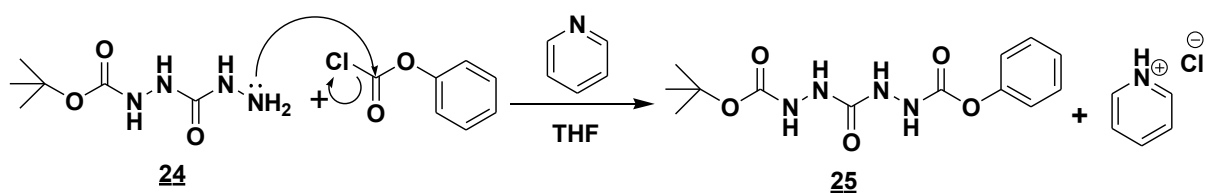


Figure 82d : Mécanisme de la synthèse de Tert-butyl 2-(2-(phenoxy carbonyl)hydrazinecarbonyl)hydrazinecarboxylate

Quatrième étape

Le couplage la valine hydrochloride sur le tert-butyl 2-(2-(phenoxy carbonyl)hydrazinecarbonyl)hydrazinecarboxylate dans l'acétonitrile et en utilisant la triéthylamine comme catalyseur dure 2 jours et donne un rendement de 78%.

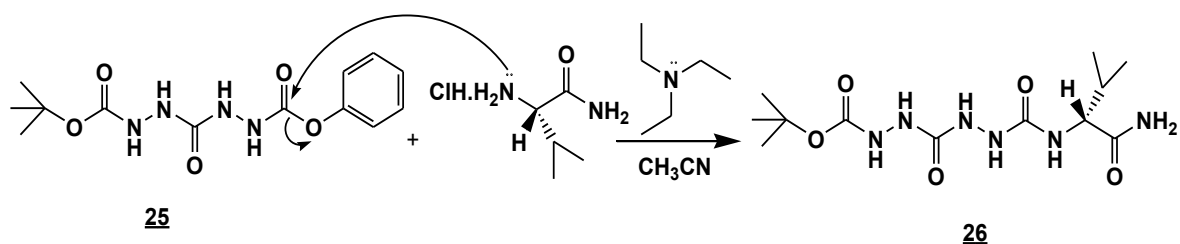


Figure 82e : Mécanisme de la synthèse de tert-butyl 2-(2-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl)hydrazine-1-carboxylate)hydrazine-1-carboxylate

I.19. Synthèse de N'-(5-amino-2-méthoxybenzoyl)hydrazinecarboxylate de tert-butyl **29**

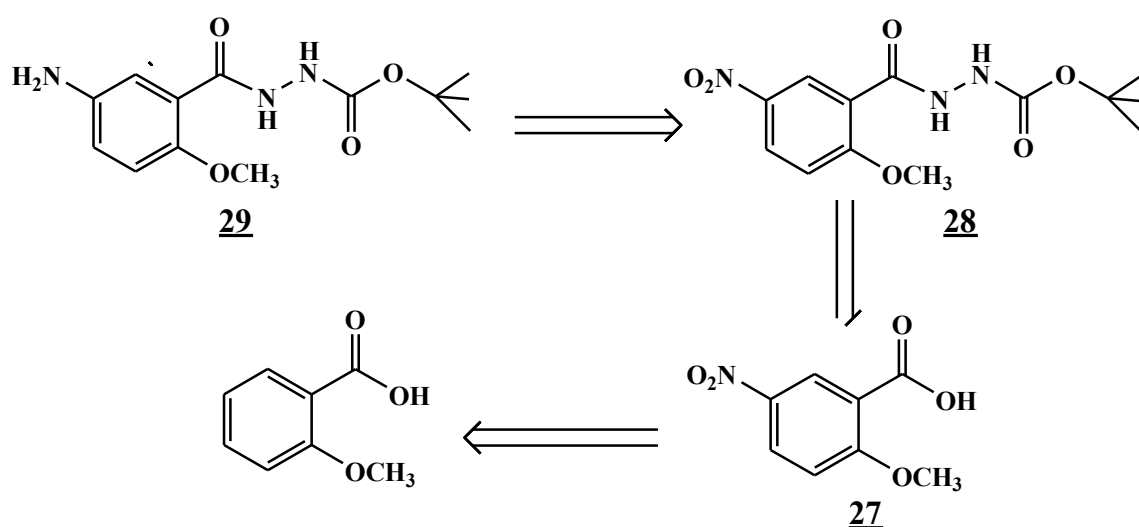


Figure 83a : Schéma rétrosynthétique de N'-(5-amino-2-méthoxybenzoyl)hydrazinecarboxylate de tert-butyl

N'-(5-amino-2-méthoxybenzoyl)hydrazinecarboxylate de tert-butyl **29** est préparé par la réduction du groupe amino de N'-(2-méthoxy-5-nitrobenzoyl)hydrazinecarboxylate de tert-butyl **28** lui-même préparé par le couplage de tertibutylloxycarbazide sur l'acide 2-méthoxy-5-nitrobenzoïque **27** ce dernier est synthétisé à partir du produit commercial l'acide 2-méthoxybenzoïque.

Première étape ⁽¹⁴³⁾

La substitution électrophile sur le cycle aromatique par un groupement nitro est réalisée à base de nitrate d'ammonium dans du H₂SO₄. Le rendement de la réaction est de 80%.

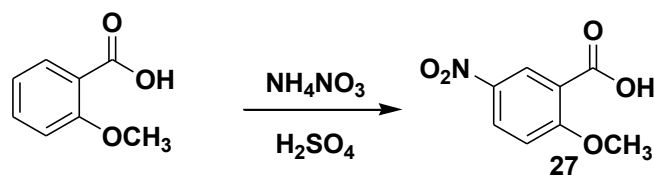


Figure 83b : Schéma de la synthèse de l'acide 2-méthoxy-5-nitrobenzoïque

Deuxième étape

Le couplage de tertibutylloxycarbamide sur l'acide 2-méthoxy-5-nitrobenzoïque a été réalisé en utilisant EDC.HCl et HOBT comme agent de couplage et DIPEA comme base. Après purification sur colonne (éluant : AcOEt/cyclohexane 60/40) la réaction a donné un rendement de 70%.

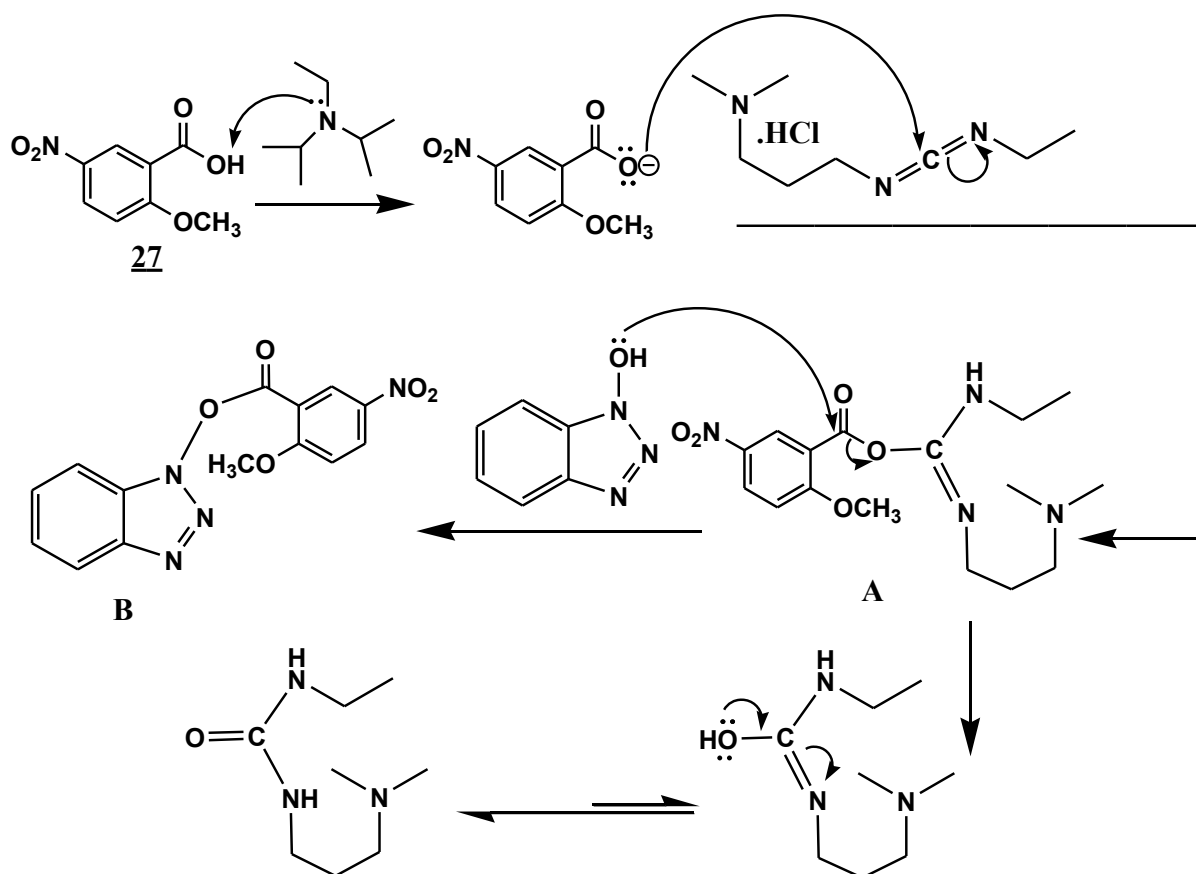


Figure 83.c : Mécanisme de l'activation de l'acide 2-méthoxy-5-nitrobenzoïque par EDC.HCl et HOBT

Les deux entités A et B coexistent dans le milieu. Le composé O-acylisourée (A) n'est pas isolable. De plus, si l'aminolyse est effectuée directement sur cet intermédiaire très réactif, il a été démontré ⁽¹⁴⁴⁾ que l'on obtient inévitablement des produits secondaires (en particulier la N-acylurée) par réaction entre l'urée et des anhydrides formés à cette occasion, en particulier

dans des solvants tels que le DMF. Des problèmes de purification et de racémisation apparaissent. C'est pourquoi l'utilisation de HOBt qui réagit très rapidement sur l'espèce activée O-acylisourée (A) pour former l'entité (B), avant que ces réactions secondaires n'interviennent, s'est imposée. Cet alcool additif n'a pas seulement le rôle de minimiser la racémisation vue ça stabilité, il facilite d'avantage la réaction de couplage.

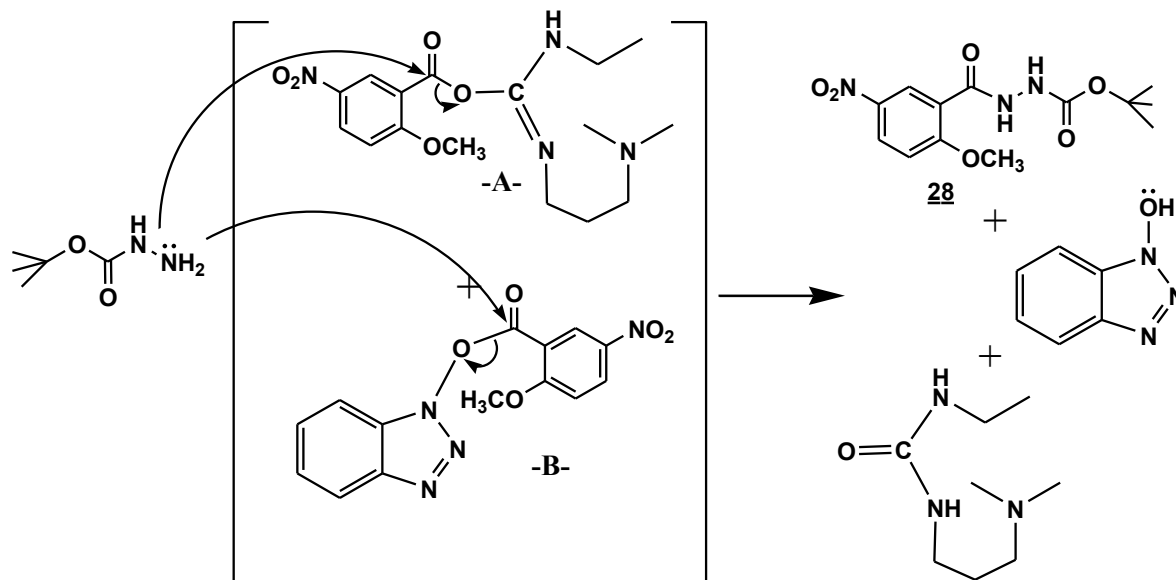


Figure 83.d : Mécanisme de l'aminolyse de l'ester activé

Troisième étape

La réduction du groupe nitro a été catalysée par le complexe Pd/C. Le rendement de la réaction est de 92%.

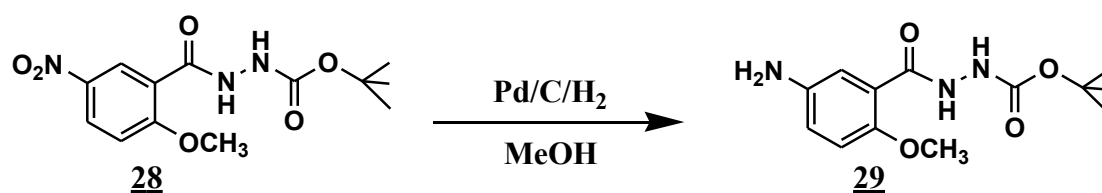


Figure 83.e : Schéma de la réduction de N¹-(2-méthoxy-5-nitrobenzoyl)hydrazinecarboxylate de tert-butyl

En résumé, les rendements et les résultats des réactions de couplage peptidique de protection et d'activation qui ont conduit à la préparation du brin peptidomimétique final sont exposés dans le tableau ci-dessous.

N°	structure	Rdt	Caractérisation	observation
<u>23</u>		89 %	F : 136 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>24</u>		82 %	F : 139 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>25</u>		73 %	F : 174 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>26</u>		78 %	F : 155 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>27</u>		80 %	F : 150 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>28</u>		70 %	F : 113 °C RMN ¹ H	
<u>29</u>		92%	RMN ¹ H RMN ¹³ C	

Tableau 8 : Les résultats des réactions de couplage peptidique

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exposé les différentes synthèses réalisées aussi bien au niveau du laboratoire de notre Faculté à l'Université de Jijel qu'au laboratoire de la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris sud. La description des rétrosynthèses, des mécanismes réactionnels des différentes synthèses, la réalisation des expériences au laboratoire ainsi que la caractérisation des molécules finales par les différentes méthodes d'analyse et l'interprétation des spectres obtenus (IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C , Cosy, HMBC...) constituent pour nous une bonne initiation à la recherche scientifique. Les résultats obtenus ont été reportés, au fur et à mesure, dans des tableaux et le détail des protocoles expérimentaux est reporté au chapitre IV.

Chapitre IV

Partie expérimentale

Appareillages et notes générales

La chromatographie sur couche mince (CCM) pour le suivi de l'avancement des réactions a été effectuée sur feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice (Merck) contenant un produit fluorescent, la révélation des produit a été réalisé par UV (254 nm -264 nm). Le symbole R_f est le rapport de la distance de migration du produit à celle du front de l'éluant.

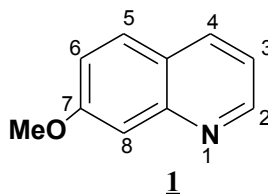
La chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée sous faible pression sur colonne de gel de silice, silica gel 60 Merck, de granulométrie 200 μ m.

Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier SHIMADZU, Affinity-1, FTIR-8400S.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker AMX-200 (^1H , 200 MHz, ^{13}C , 50 MHz) ou Bruker AVANCE 400 (^1H , 400 MHz, ^{13}C , 100 MHz) avec le TMS pris comme référence pour la RMN ^1H . Dans la description des spectres, les abréviations suivantes sont utilisées : m (multiplet), s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quintuplet), dd (doublet dédoublé), δ (ppm) pour les déplacements chimiques.

7-méthoxy quinoléine 1



Une solution de 3-methoxy aniline (5 ml; 447 mmol) et (5 ml; 0,054 mol) de glycérol et H₂SO₄ (98%) (6,85 ml; 0,128 mol) et I₂ (0,21 g) est chauffée a 170 °C pendant 1 heure. Après refroidissement une solution de NaOH 5 M (40 ml) est ajoutée prudemment sous agitation. Le milieu réactionnel est distillé. Le distillat est extrait avec de l'éther (3 x 10 ml), après évaporation du solvant le distillat est dissout dans HCl dilué (1:4) (40 ml). Pour éliminer la 3-méthoxy aniline qui est présente dans le mélange, le distillat est chauffé à 60 °C et du ZnCl₂ (5,43 g; 0,04 mol), dissout dans du HCl dilué (1:4) (9,2 ml), est ajouté sous bonne agitation. Le tetrachlorozincate de Bis-methoxyquinolium [(C₉H₈N)⁺₂ (ZnCl₄)⁻₂] est presque insoluble dans l'eau et cristallise, tandis que sous les mêmes conditions expérimentales le tetrachlorozincate de Bis-méthoxyanilinium [(MeO-C₆H₄)⁺₂(ZnCl₄)⁻₂] reste dans la solution. Le milieu est refroidit dans un mélange eau-glace, Le tetrachlorozincate de Bis-méthoxyquinolium est récupéré par filtration, lavé avec HCl dilué (1:4) (2 x 10 ml) puis bien séché. Un peu d'eau est ajouté au solide dans un bécher de 250 ml, puis une solution de NaOH à 10 % jusqu'à la dissolution totale du solide. La méthoxyquinoléine est extraite avec de l'éther (3 x 25 ml). La phase organique est séchée avec du CaSO₄ anhydre, puis évaporée pour recueillir la méthoxyquinoléine. Les deux isomères 5- et 7-substitué sont séparés sur colonne en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole/ acétate d'éthyle (50/50). L'isomère 7-methoxyquinoline est obtenu sous forme de huile marron de masse 1,5 g.

Rdt : 21 %.

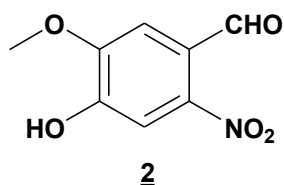
F : Huile

CCM (Eluant : AcOEt/Ether de pétrole 50/50); **Rf** = 0,4

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,77 (1H, d, H₂), 8,0 (1H, d, H₄), 7,62 (1H, d, H₅), 7,35 (1H, s, H₈), 7,15 (1H, dd, H₃), 7,10 (1H, d, H₆), 3,87 (3H, s, 7-OCH₃).

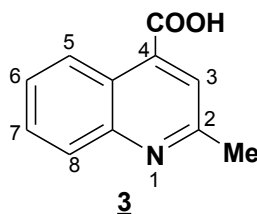
RMN¹³C (75MHZ, CDCl₃) δ: 54,51(OCH₃), 105,83(C₈), 117,94(C₃), 118,95(C₆), 122,56(C_{4'}), 127,78(C₅), 135,04(C₄), 148,53(C_{8'}), 149,14(C₂), 159,79(C₇).

4-hydroxy-5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhyde 2



La réaction doit être réalisée dans l'ombre parce que le produit de la réaction est sensible à la lumière. La vanilline (5 g) est ajoutée, peu à peu, et pendant une (01) heure sous agitation dans l'acide nitrique (25 ml) (d=1,4). La température est gardée comprise entre 18 et 22°C et l'agitation est maintenue pendant 10 min. Le précipité qui se forme est filtré, lavé avec H₂O puis séché. La CCM révèle que le produit solide qui s'est formé n'est autre que la vanilline de départ.

Acide 3-méthylquinoléine-4-carboxylique⁽¹⁰⁵⁾ 3



L'isatine (5,15 g, 0,035 mol) est versée dans Une solution alcaline préparée à partir de KOH (16 g, 0,28 mol) et du H₂O (32 ml), le mélange est laissé sous agitation pendant 5 min à température ambiante, l'acétone (38,23 ml, 0,836 mol) est ajouté alors sous agitation, le mélange est chauffé au reflux pendant 4 h. Après refroidissement le pH du mélange est ramené entre 5 et 6 par une solution de HCl (10 %), le précipité qui se forme est filtré et lavé avec de l'eau chaude puis séché pour donner 1,7 g d'une poudre beige

Rdt : 26 %.

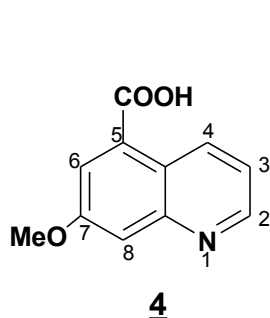
F : 238 °C.

CCM (Eluant : AcOEt/Ether de pétrole 30/70) **Rf** = 0,55

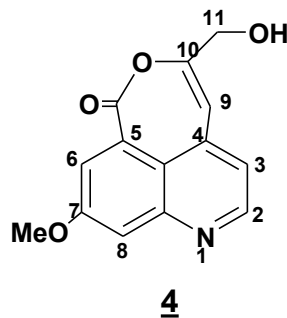
RMN¹H (300MHz, DMSO) δ : 13.82 (1H, s, 4-COOH), 8.62 (1H, d, H₅), 8.02 (1H, d, H₈), 7.82 (1H, s, H₃), 7.75 (1H, t, H₇), 7.65 (1H, t, H₆), 2.72 (3H, s, 2-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3480, 1600, 1380.

(Z)-5-(hydroxymethyl)-9-methoxy-7H-oxepino[5,4,3-de]quinolin-7-one 4



Molécule attendue



Molécule trouvée

A une solution de l'acide 3-amino-5-methoxy benzoïque (0,1 g, 6,62 10⁻⁴mol), de glycérol (1 ml 0,011 mol) et de I₂ (0,1 g ; 0,394 mmol). est ajouté, goutte à goutte, H₂SO₄ (98%) (3 ml, 0,056 mol). Le mélange est chauffé à 170 °C pendant 1h. Après refroidissement une solution de NaOH 5M (40 ml) est ajoutée prudemment sous agitation. Le milieu réactionnel est acidifié par HCl concentré, puis extrait avec de l'éther (5 x 10 ml), le produit final est récupéré par évaporation de l'eau de la phase aqueuse sous forme de solide marron (0,06 g).

Rdt : 50 %.

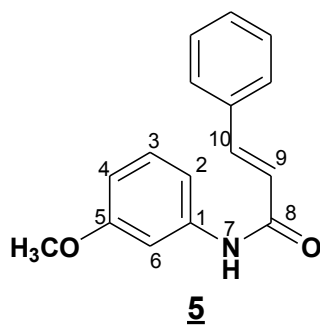
F > 300 °C.

CCM (Eluant : AcOEt/MeOH 50/50) **Rf** = 0,11

RMN¹H (300MHz, DMSO) δ : 8,31 (s, 1H, H₆), 8,00 (d, 1H, H₂), 7,37 (s, 1H, H₈), 7,29 (d, 1H, H₃), 5,61 (s, 1H, H₉), 4,63 (s, 2H, H₁₁), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,30 (s, 1H, OH).

IR (cm⁻¹): 3428, 1640, 1550, 1140.

3-methoxycinnamanilide 5



A une solution de 3-méthoxyaniline (5 ml; 8,48 g; 0,0447 mol), de K_2CO_3 (10 g; 0,0725 mol) dans un mélange de 100 ml d'eau et de 50 ml d'acétone est ajouté, peu à peu, et à 0 °C pendant 30 min le chlorure de cinnamoyle (5,9 g; 0,0354 mol; 1,25 équ). Le mélange est laissé sous agitation à 0 °C pendant 30 min puis versé sur un mélange H_2O -glace (250 ml). Après filtration du produit qui précipite et recristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /éthanol on obtient 6,95 g de cristaux blancs.

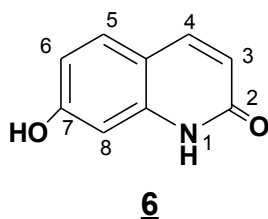
Rdt : 97 % .

F : 117-118 °C.

CCM (Eluant : AcOEt /Cyclohexane 65/35), $R_f = 0,83$

IR (cm^{-1}) : 3450, 1675, 1615, 1080.

7-hydroxyquinolin-2-(1H)-one **6**



$AlCl_3$ (13,33 g; 0,1 mol; 6équ) est ajouté peu à peu à 0 °C, à une solution de du produit **5** (4 g; $1,58 \cdot 10^{-2}$ mol; 1équ) dissout dans du chlorobenzène (113 ml; 1,1 mol), la solution est laissée revenir à température ambiante, puis chauffée graduellement jusqu'à 120 °C. Le mélange est laissé sous agitation pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le précipité qui se forme est filtré puis séché. Après purification du produit sur colonne de gel de silice (Eluant : AcOEt / Cyclohexane 65/35), le produit est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de masse 674 mg.

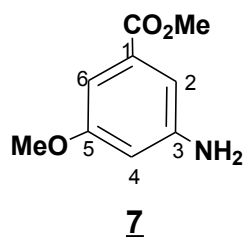
Rdt : 30 %.

F > 300 °C

CCM (Eluant : AcOEt /Cyclohexane 70/30), **Rf** = 0.51

IR (cm⁻¹) : 1606.

3-amino-5-méthoxy benzoate de méthyl 7



Une solution de l'acide 3-amino-5-methoxy benzoïque (0,5 g; 2,9 10⁻⁴ mol), de méthanol 5 ml, et 0,5 ml d'acide sulfurique est chauffée au reflux sous agitation pendant 4h. Le maximum de méthanol est distillé. Le mélange réactionnel est extrait avec CH₂Cl₂ (3 x 15 ml), la phase organique est lavée avec une solution saturée en Na₂CO₃, séchée par Na₂SO₄. Le solvant est évaporé pour donner 0.25 g d'un solide marron.

Rdt : 92 %

F : 78 °C

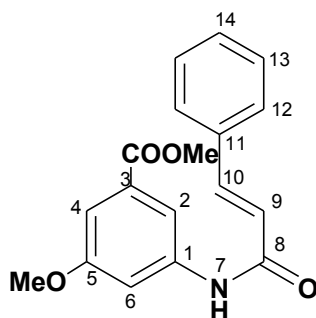
CCM (Eluant : AcOEt/ Ether de pétrole 50/50), **Rf** = 0,6

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7,26 (s, 1H, H₆); 7,00 (s, 1H, H₂); 6,43 (s, 1H, H₄); 3,91 (s, 3H, COOCH₃); 3.78 (s, 3H, OCH₃).

RMN¹³C (75MHZ, CDCl₃) δ: 167,14 (C=O); 160,59 (C₅); 147,57 (C₃); 131,99 (C₁); 109,21 (C₂); 105,57 (C₆); 104,36 (C₄); 55,35 (OCH₃); 52,12 (COOCH₃).

IR (cm⁻¹) : 3400, 1710, 1595, 1241, 1050.

3-cinnamamido-5-méthoxybenzoate de méthyle 8



8

A une solution de 3-amino-5-methoxybenzoate de méthyl (0,1 g; $5,5 \cdot 10^{-4}$ mol; 1 éq), de K_2CO_3 (0,115 g; $8,32 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,5 éq) dans de l'eau (1,1 ml) et de l'acétone (0,55 ml), est ajouté peu à peu, et à 0 °C pendant 30 min, le chlorure de cinnamoyle (0,114 g; $6,88 \cdot 10^{-4}$ mol; 1,25 éq). Le mélange est laissé sous agitation à 0 °C pendant 30 min puis versé sur un mélange de 2 ml eau-glace. Après filtration du produit qui précipite et recristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /éthanol on obtient 0,167 g de cristaux beige.

Rdt : 98 %.

F : 128 °C

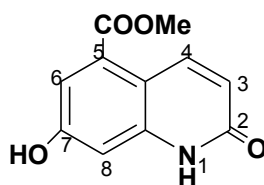
CCM (Eluant : AcOEt / Cyclohexane 50/50); **Rf** = 0,59

RMN¹H (300MHZ, CDCl₃) δ: 8,14 (s, 1H, NH); 7,81 (s, 1H, H₂); 7,75 (d, 1H, H₁₀); 7,55-7,25 (m, 7H, aromatiques); 6,62 (d, 1H, H₉); 3,90 (s, 3H, COOCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃).

RMN¹³C (75MHZ, CDCl₃) δ: 166,71 (C=O); 164,43 (C₈); 160,16(C₅); 142,82 (C₁₀); 139,42 (C₃); 134,41 (C₁₁); 131,54 (C₁); 110,54 (C₄); 55,56 (OCH₃); 52,32 (COOCH₃).

IR (cm⁻¹) : 3260, 1726, 1667, 1620, 1059.

1,2-dihydro-7-méthoxy-2-oxoquinoline-5-carboxylate de méthyle 9



9

$AlCl_3$ (3,8 g; 23,1 mmol; 6 éq) est ajouté peu à peu à 0 °C à une solution de 3-(cinnamamido)-5-méthoxybenzoate de méthyle (1,2 g; 3,86 mmol; 1 éq) dissout dans du chlorobenzène (26 ml; 250 mmol), la solution est laissée revenir a température ambiante, puis

chauffée graduellement jusqu'à 120°C. Le mélange est laissé sous agitation pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le précipité qui se forme est filtré puis séché pour donner une poudre marron. Le produit de la réaction est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/ Cyclohexane 50/50) pour donner un solide beige de masse 430 mg.

Rdt : 51 %.

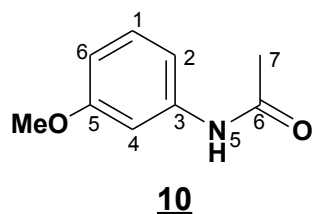
F : 153 °C.

CCM (Eluant : AcOEt/ Cyclohexane 40/60); **Rf** = 0,5

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) **δ**: 7,75 (s, 1H, NH); 7,50-7,06 (m, 4H, aromatiques); 3,91 (s, 3H, COOCH₃).

IR (cm⁻¹) : 3368, 1708, 1663, 1609,

N-(3-méthoxyphenyl)acétamide 10



Un mélange de 3-méthoxyaniline (5 ml; 43,4 mmol), H₂O (50 ml), AcOH pur (5 ml) est chauffé sous agitation à 80 °C pendant 10 mn, puis Ac₂O (7 ml) est ajouté goutte à goutte, le tout est laissé sous agitation à 80 °C pendant 45 mn. Le ballon est refroidit dans un bain de glace et le solide qui précipite est filtré sous forme de poudre beige de masse 2,57 g.

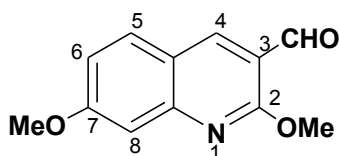
Rdt : 36 %

F : 78 °C.

CCM (Eluant : AcOEt/ Ether de pétrole 50/50), **Rf** : 0,46

IR (cm⁻¹) : 3300, 1665, 1605, 1500, 1160.

2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde 12



11

A une solution de (0,25 g, 1,13 mmol) de 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldéhyde **BF1** dans du MeOH (6,5 ml), est ajouté NaOH (0,22 g; 5,5 mmol; 4,87 éq), le mélange est porté au reflux pendant 2 h. Le mélange est versé dans de l'eau glacé et le solide qui se forme est filtré puis séché pour donner une poudre jaune de masse 0,18 g.

Rdt : 73 %

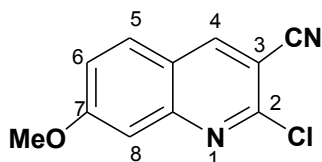
F : 156 °C

CCM : (Eluant : AcOEt/EP 50/50), **Rf** : 0.87

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 10,35 (s, 1H, CHO); 8,45 (s, 1H, H₄); 7,65 (d, 1H, H₅); 7,17 (s, 1H, H₈); 7,00 (d, 1H, H₆); 4,10 (s, 3H, OCH₃, H₇); 3,91 (s, 3H, OCH₃, H₂)

IR (cm⁻¹) : 1676, 1605, 1141.

2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbonitrile 13



12

A une solution de (0,25 g; 1,13 mmol; 1 éq) de 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldéhyde dans THF (7 ml), sont ajoutés une solution de NH₃ (10 ml) à 20 % et I₂ (0,32 g; 1,24 mmol; 1,1 éq) et on laisse agiter pendant 2 h, puis 20 ml d'eau glacé sont versés sur le milieu réactionnel et le solide qui se forme est filtré puis séché pour donner un solide beige de masse 185 mg.

Rdt : 75 %

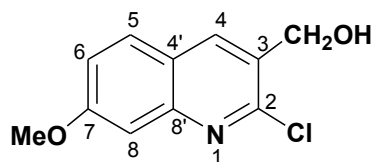
F : 205 °C

CCM (Eluant AcOEt/ Ether de pétrole 50/50), **Rf** = 0,8.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,34 (s, H₄); 7,68 (d, H₅); 7,29 (s, H₈); 7,20 (d, H₆); 3,91 (s, OCH₃).

IR (cm⁻¹): 2236, 1610.

(2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)méthanol 14



13

Une solution de (0,23 g; 1,13 mmol; 1 éq) de 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde dans THF (2 ml) et H₂O (0,15 ml) est refroidit à -10 °C. NaBH₄ (0,04 g; 1 mmol; 1 éq) est ajouté peu à peu. Le mélange est laissé à 0 °C pendant 20 mn puis à TA pendant 75 mn. Le mélange est versé sur de l'eau glacée (15 ml) sous agitation, le solide qui se forme est filtré puis séché pour donner solide blanc de masse 0,68 g.

Rdt : 96%

F : 130 °C

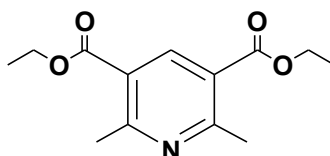
CCM (Eluant AcOEt/ Ether de pétrole 50/50), **Rf** = 0,7

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (s, 1H, H₄); 7,70 (d, 1H, H₅); 7,32 (s, 1H, H₈); 7,20 (d, 1H, H₆); 4,92 (s, 2H, CH₂OH); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 2,72 (s, 1H, CH₂OH).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 161,34 (C₇); 149,45 (C₂); 148,68 (C₈); 136,23 (C₄); 129,76 (C₅); 128,49 (C₃); 122,43 (C_{4'}); 120,26 (C₆); 106,32 (C₈); 61,96 (CH₂OH); 55,57 (OCH₃).

IR (cm⁻¹): 3370, 1615, 1050.

2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyl 17



17

2,6-diméthyl-3,5-dicarboxy-1,4-dihydropyridine (1 g; 4,0 mmol) est dissout dans AcOH (10 ml) puis NaNO₂ (1 g; 14,4 mmol) est ajouté peu a peu, le mélange est laissé sous

agitation pendant 30 mn, puis 40 ml H₂O a 0°C est versé dessus. Le milieu est extrait avec de l'éther (4 x 20 ml), les phases étherées sont rassemblées et extraites avec HCl (2M) (4 x 20 ml), les phases acides sont rassemblés et neutralisés avec Na₂CO₃. La suspension formée est filtrée pour donner un solide blanc, la recristallisation dans EtOH pour donne un solide sous forme d'aiguilles blanches de masse 885 mg.

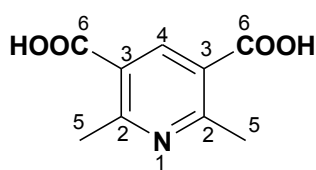
Rdt : 87 %

F : 71 °C

CCM : (Eluant : AcOEt/ Ether de pétrole 30/70); **Rf** = 0,72

IR (cm⁻¹) : 1720, 1296.

Acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylique **18**



18

2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (600 mg; 2,39 mmol; 1 éq) est chauffé au reflux dans une solution NaOH (6,25 M) (2 ml) pendant 10 mn puis sont ajoutés 2 ml H₂O, après refroidissement la solution est versée sur HCl concentré (1,5 ml) sous forte agitation, le produit qui se forme est filtré, lavé avec H₂O puis séché pour donner un solide blanc de masse 695 mg.

Rdt : 89 %.

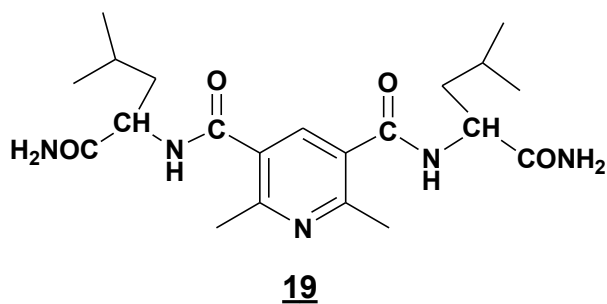
F > 300 °C

CCM : (Eluant AcOEt), **Rf** : 0,11

RMN¹H (300MHz, DMSO+CDCl₃) δ : 8,79 (s, 1H, H₄); 2,79 (s, 6H, 2CH₃).

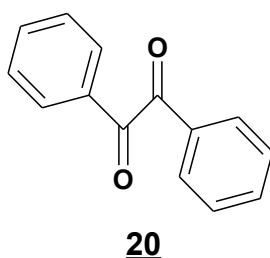
IR (cm⁻¹) : 3482, 1719, 1306.

N³,N⁵- bis (1-carbamoyl-3-méthylbutyl)-2,6- diméthylpyridine-3,5-dicarboxamide 19



L'acide 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylique **18** (600 mg; 3,07 mmol; 1 éq) est chauffé au reflux dans SOCl₂ (2,25 ml; 30,7 mmol; 10 éq) pendant 3 heures, SOCl₂ est évaporé et le résidu qui se forme est dissout dans CH₂Cl₂ anhydre (12 ml), la pyridine (5 ml; 61,5 mmol; 20 éq) est ensuite ajouté et le mélange est agité à TA. L'hydrochlorure de L-leucinamide (1,127 g; 6,77 mmol; 2,2 éq) dissout dans CH₂Cl₂ anhydre (15 ml) est ajouté peu à peu au mélange réactionnel, l'agitation à TA est maintenue pendant toute la nuit.

Benzyle 20



Le benzoïne (2 g; 9,42 mmol), HNO₃ concentré (15 ml) et de l'acide acétique glacial (10 ml) sont chauffés sous agitation à 100 °C pendant 3 heures. Le mélange est versé sur 50 ml d'eau froide. Le solide qui se forme est filtré, lavé avec un peu d'eau, séché puis recristallisé dans de l'éthanol pour obtenir 1,75 g de solide jaune.

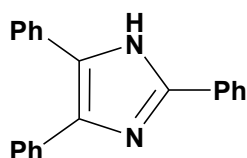
Rdt : 88 %.

F : 95 °C

CCM : (Eluant CH₂Cl₂), **Rf** : 0,9

IR (cm⁻¹) : 1680, 1575.

2,4,5-triphényl-1H-imidazole 21



21

Un mélange de benzyle (500 mg; 2,38 mmol; 1 éq), NH₄OAc (946 mg; 12,3 mmol; 5,16 éq) et de benzaldéhyde (0,25 ml; 2,38 mmol; 1 éq) dans AcOH (5 ml) est chauffé au reflux pendant 2 heures, après refroidissement 15 ml H₂O sont ajoutés au milieu réactionnel, puis le milieu est neutralisé par NH₄OH. Le solide qui se forme est filtré, séché et recristallisé dans de l'éthanol absolu pour obtenir des cristaux blancs sous forme de petites aiguilles (600 mg)

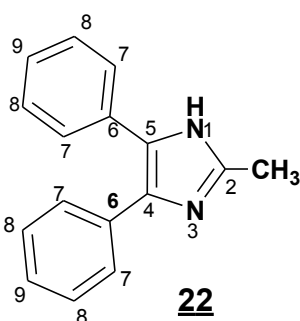
Rdt : 85 %

F : 278 °C

CCM : (éluant : AcOEt / Cyclohexane 30/70), **Rf** : 0,61

IR (cm⁻¹) : 3442, 3058, 1599, 1500.

2-méthyl-4,5-diphényl-1H-imidazole 22



22

Un mélange de benzyle (500 mg; 2,38 mmol; 1 éq), NH₄OAc (946 mg; 12,3 mmol; 5,16 éq) et d'acétaldéhyde (0,14 ml; 2,38 mmol; 1 éq) dans AcOH (5 ml) est chauffé au reflux pendant 5 heures, après refroidissement 15 ml H₂O sont ajoutés au milieu réactionnel, puis le milieu est neutralisé par NH₄OH. Le solide qui se forme est filtré, séché. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt) pour obtenir un solide beige de masse 198 mg.

Rdt : 35 %

F : 214 °C

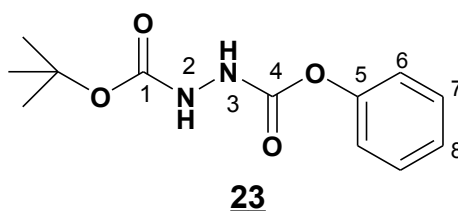
CCM : (éluant : AcOEt), **Rf** : 0,69

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 7,50 (d, 4H, H₇); 7,25 (m, 6H, H₈, H₉); 2,34 (s, 3H, CH₃).

RMN¹³C (300MHz, CDCl₃) δ : 144,43 (C₂); 133,12 (C₆); 128,44 (C₅,C₈); 127,62 (C₇); 126,95(C₉); 30,93 (CH₃).

IR (cm⁻¹) : 3450, 3000, 1598, 1500, 1419.

1-tert-butyl 2-phényl hydrazine-1,2-dicarboxylate **23**



A une solution de tert-butyl carbazate (2,55 g; 19,1 mmol; 1 éq) dans CH₂Cl₂ anhydre (20 ml), sous atmosphère inerte (Argon) et à 0 °C, la pyridine (3,4 ml; 41,62 mmol; 2,2 éq) est ajoutée. Après 10 mn le phénylchloroformate (2,6 ml; 20,81 mmol; 1,1 éq) dans CH₂Cl₂ (20 ml) est ajouté dans le ballon de la réaction goutte a goutte a 0 °C et sous agitation pendant 40 mn. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant toute la nuit à température ambiante pour donner une solution jaune. Le solvant est évaporé et le milieu réactionnel est dissout dans 50 ml AcOEt puis lavé successivement avec 50 ml acide citrique à 10 %, 50 ml K₂CO₃ 10 %, 50 ml H₂O, 50 ml solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée avec Na₂SO₄. Le solvant est évaporé pour donner 4.31 g d'un solide blanc.

Rdt: 89 %

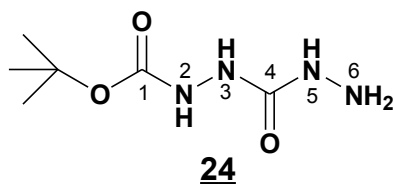
F: 136°C

CCM (Eluant: Cyclohexane/AcOEt 70/30), **Rf** = 0,42

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ : 9,55 (s, 1H, H₃), 8,95 (s,1H, H₂), 7,05-7,58 (m,5H, H₆, H₇, H₈), 1,40(s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO) δ : 155,40 (C₁), 154,81 (C₂), 150,61 (C₅), 129,41 (C₇), 125,29 (C₈), 121,46 (C₆), 79,41 (C(CH₃)₃), 28,01 (C(CH₃)₃).

Tert-butyl 2-(hydrazinecarbonyl)hydrazinecarboxylate 24



A une solution de 1-tert-butyl 2-phényl-1,2-dicarboxylate (4,27 g; 16,92 mmol; 1 éq) dans 68,5 ml de méthanol, est ajouté de l'hydrazine monohydrate (5,35 ml; 110 mmol; 6,5éq) et le mélange est chauffé a reflux pendant 2 heures, après le solvant est évaporé pour donner une huile jaune. Le milieu est trituré dans de l'éther de pétrole (50 ml) à 0 °C jusqu'à l'obtention d'une gomme blanche puis l'éther de pétrole est évaporé. La gomme qui se produit est elle-même triturée dans un mélange éther de pétrole et éther diéthylique (50 ml) (50/50 en volume) à 0 °C pendant 10 min. le surnageant est enlevé pour mettre ensuite un mélange CH₂Cl₂ et éther diéthylique (50 ml) (50/50 en volume) et triturer pour avoir un solide blanc. Le solide formé est filtré puis séché pour donner un solide blanc de masse 2,65 g

Rdt: 82%

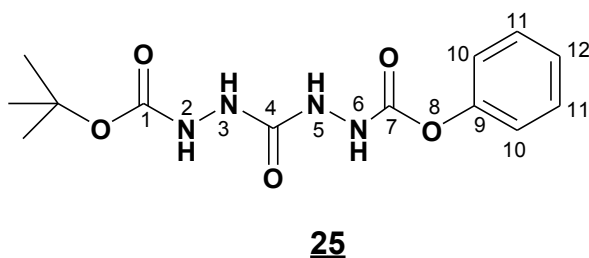
F : 139°C

CCM (AcOEt/Cyclohexane 80/20), R_f = 0,73

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,41 (s, 1H, H₂), 7,80 (s, 1H, H₃), 7,30 (s, 1H, H₄), 4,05 (s, 2H, H₆), 1,38 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO) δ: 159,9 (C₁), 155,9 (C₄), 78,7 (C(CH₃)₃), 28,1 (C(CH₃)₃).

Tert-butyl 2-(2-(phénoxy-carbonyl)hydrazinecarbonyl)hydrazinecarboxylate 25



A une solution de tert-butyl 2-(hydrazinecarbonyl) hydrazine-carboxylate (2,65 g, 13,94 mmol; 1 éq) dans THF anhydre (132,5 ml) est ajoutée la pyridine (2,84 ml; 34,85 mmol; 2,5 éq), jusqu'à l'obtention d'une solution homogène. À 0 °C phényl-chloroformate (1,93 ml; 15,33 mmol; 1,1 éq) est ajouté à la solution, l'agitation est maintenue pendant 15 min à

température ambiante. Le solvant est évaporé et 100 ml AcOEt sont ajoutés. Le produit est lavé successivement par 2 x 50 ml H₂O, 100 ml acide citrique (5 %), 100 ml K₂CO₃ (10 %). La phase organique est séchée par Na₂SO₄ puis évaporée. Le produit qui se forme est purifié sur colonne (eluant: AcOEt/Cyclohexane 80/20) pour obtenir un solide blanc de masse 3,16 g.

Rdt : 73 %

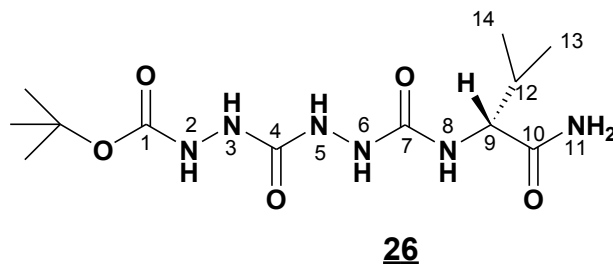
F : 174 °C

CCM (Eluant AcOEt/Cyclohexane 80/20); **Rf** = 0,46

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ : 9,45 (s, 1H, H₆), 8,58 (s, 1H, H₂), 8,39 (s, 1H, H₅), 8,27 (s, 1H, H₃), 7,53-7,01 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 1,38 (s, 9H).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO) δ : 157,60 (C₇), 155,79 (C₁), 153,21 (C₄), 149,73 (C₉), 129,32 (C₁₁), 125,16 (C₁₂), 121,50 (C₁₀), 78,89 (C(CH₃)₃), 28,06 (C(CH₃)₃).

Tert-butyl 2-(2-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-ylcarbamoyl) hydrazinecarbonyl) hydrazinecarboxylate 26



tert-butyl 2-(2-(phenoxy-carbonyl) hydrazinecarbonyl) hydrazinecarboxylate (3,16 g; 10,5 mmol; 1 éq) et la valine hydrochloride (1,76 g; 11,55 mmol; 1,1 éq) sont dissout dans CH₃CN (120 ml), Et₃N (8,8 ml; 63 mmol; 6 éq) est ensuite ajoutée peu à peu et le mélange est laissé sous agitation et sous atmosphère inerte (Argon) à TA pendant 2 jours. Les deux jours écoulés, le solvant est évaporé et le résidu qui se forme est purifié par chromatographie sur colonne [Eluant : AcOEt/MeOH (90/10)]. Le produit est obtenu sous forme de solide blanc de masse 2,72 g.

Rdt: 78 %

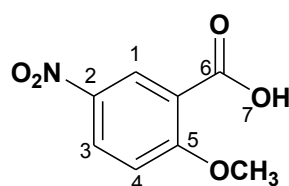
F: 155 °C.

CCM (AcOEt/MeOH 90/10) **Rf** = 0,22

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ : 8,60 (s, 1H, H₂), 8,12 (s, 2H, H₁₁), 7,76 (s, 1H, H₆), 7,37 (s, 1H, H₃), 7,08 (s, 1H, H₅), 6,05 (d, 1H, H₈), 4,00 (dd, 1H, H₉), 1,95-2,02 (m, 1H, H₁₂), 1,41 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 0,87 (d, 3H, H₁₄), 0,82 (d, 3H, H₁₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO) δ : 173,50 (C₁₀), 158,52 (C₇), 158,06 (C₁), 155,86 (C₄), 79,00 (OC(CH₃)₃), 57,47(C₉), 30,65 (C₁₂), 28,05 (OC(CH₃)₃), 19,25(C₁₄), 17,34(C₁₃).

Acide 2-méthoxy-5-nitrobenzoïque 27



27

A une solution de l'acide 2-méthoxy benzoïque (3 g; 19,72 mmol; 1 éq) dans H₂SO₄ concentré (36 ml) et à 0 °C, sont ajoutés peu à peu (1,74 g; 21,69 mmol; 1,1 éq) de nitrate d'ammonium et le mélange est laissé sous agitation à 0 °C pendant 30 min puis à température ambiante pendant 3 heures. 150 ml H₂O sont ajoutés au milieu réactionnel et le précipité qui se forme est filtré puis lavé avec 200 ml H₂O puis séché pour donner un solide blanc (3,1 g).

Rdt : 80 %

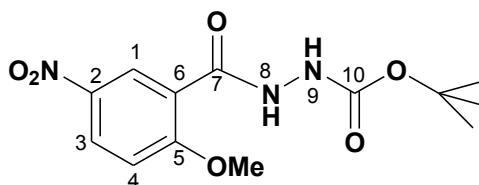
F : 150 °C

CCM (AcOEt/Cyclohexane 80/20) R_f = 0,22

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ : 13,10 (s, 1H, COOH), 8,46 (d, 1H, H₁), 8,40 (dd, 1H, H₃), 7,31 (d, 1H, H₄), 4,02 (s, 3H, OCH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO) δ : 165,32 (C₇), 163,00 (C₅), 139,91 (C₂), 128,49 (C₃), 126,29 (C₁), 121,53 (C₆), 113,28 (C₄), 56,87 (OCH₃).

N'-(2-méthoxy-5-nitrobenzoyl)hydrazinecarboxylate de tert-butyl 28



28

A une solution de l'acide 2-methoxy-5-nitro-benzoïque (3,05 g; 15,47 mmol; 1 éq) dans CH₂Cl₂ anhydre (70 ml) sont ajoutés l'hydrazinecarboxylate de tert-butyl (2,25 g; 17,02 mmol; 1,1 éq), DIPEA (8,1 ml; 46,41 mmol; 3 éq), EDC.HCl (3,26 g; 17,02 mmol; 1,1 éq) et HOBt (2,3 g; 17,02 mmol; 1,1 éq). Le mélange est agité sous atmosphère inerte (Argon) toute la nuit. Le solvant est évaporé et le milieu réactionnel est dissout dans 200 ml AcOEt puis lavé successivement par 50 ml acide acétique (10 %), 100 ml H₂O, 50 ml K₂CO₃ (10 %), 25 ml d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée avec Na₂SO₄ puis évaporée pour donner un solide marron. Le produit est purifié sur colonne avec gel de silice (Eluant: AcOEt/Cyclohexane 60/40) pour donner un solide blanc de masse 3,37 g.

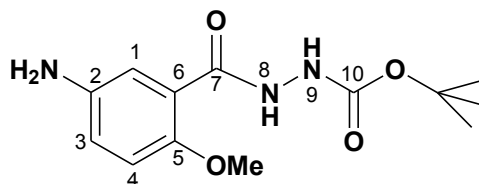
Rdt : 70 %

F: 113 °C

CCM (éluant: AcOEt/Cyclohexane 60/40) R_f : 0,37

RMN¹H (200 MHz, DMSO) δ: 10,00 (s, 1H, H₈), 9,12 (s, 1H, H₁), 8,46 (d, 1H, H₃), 8,40 (dd, 1H, H₄), 7,31 (d, 1H, H₉), 4,05 (s, 3H, OCH₃), 1,50 (s, 9H).

N'-(5-amino-2-méthoxybenzoyl)hydrazinecarboxylate de tert-butyl 29



29

A une solution de N'-(2-methoxy-5-nitrobenzoyl) hydrazine-carboxylate de tert-butyle (3 g; 9,64 mmol) dans le méthanol (100 ml) est ajouté Pd/C à 10 % (600 mg). Le ballon réactionnel est purgé 3 fois par l'hydrogène et le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange est filtré sur de la célite, et le gâteau est lavé par 200 ml MeOH, Puis le solvant est évaporé pour obtenir un produit solide beige de masse 2,504 g.

Rdt : 92%

CCM (Eluant : AcOEt/Cyclohexane 80/20), R_f = 0,33

RMN¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.37 (s,1H, H₁), 7,03-6.75 (m, 2H, H₃, H₄), 3,9 (s, 3H, OCH₃), 1,5 (s, 9H,C(CH₃)₃).

Conclusion générale

Conclusion générale

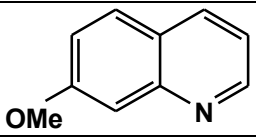
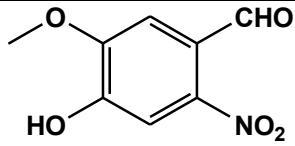
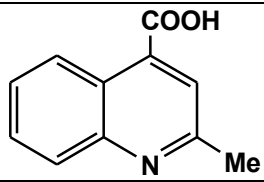
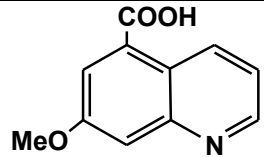
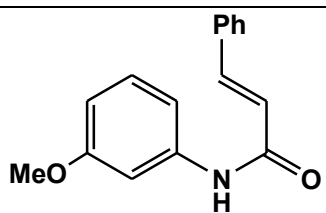
Ce travail a été pour nous une bonne initiation à la recherche scientifique, d'une part grâce à la recherche bibliographique réalisée, portant sur les méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine, de l'imidazole et les méthodes de couplage peptidique en phase liquide (chapitre I et II), et d'autre part pour l'apprentissage du raisonnement du chimiste organicien lors de la synthèse organique et ce par la description des analyses rétrosynthétiques et l'établissement de plans de synthèse de nos molécules cibles (chapitre III), suivis de la mise en pratique de ces synthèses et de la caractérisation des produits finaux par les méthodes d'analyses telles que IR, RMN¹H, et ¹³C à une dimension (1D) et à deux dimensions (2D) dans certains cas (chapitre IV).

Le stage effectué au laboratoire Bio Cis (Molécules fluorées et chimie médicinale) de la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Sud, nous a été très bénéfique car il nous a permis, en plus de réaliser, quelques réactions nécessitant des produits et des conditions particuliers, de rencontrer de jeunes chercheurs, de travailler dans un laboratoire disposant de plus amples moyens de recherches et de réfléchir à la meilleure façon de faire bon usage de cette petite expérience, dans nos laboratoires.

Ce travail peut être considéré aussi comme une modeste contribution à la recherche scientifique, en effet, certaines réactions réalisées (en l'occurrence sur BF1 et BF2), même en

donnant des résultats négatifs, nous orientent vers les décisions adéquates concernant la démarche synthétique à suivre, par la suite.

En somme, 29 synthèses ont été réalisées entre produits finaux et intermédiaires, 24 d'entre eux ont été purifiés (5 par colonne chromatographique, 8 par recristallisation, et les autres par des opérations de lavage), ils ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques habituelles. Le tableau suivant rassemble les structures des molécules synthétisées, les rendements des réactions et les moyens de caractérisation.

N°	Structure	Rdt	Caractérisation	observation
<u>1</u>		21 %	RMN ¹ H RMN ¹³ C	Produit huileux
<u>2</u>		0 %		La réaction doit se faire avec HNO ₃ fumant
<u>3</u>		26 %	F : 238 °C RMN ¹ H IR	
<u>4</u>		50%	F > 300 °C RMN ¹ H IR	Le produit purifié sur colonne de gel de silice
<u>5</u>		97 %	F : 118 °C RMN ¹ H IR	

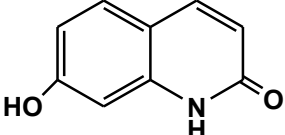
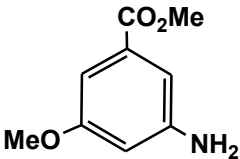
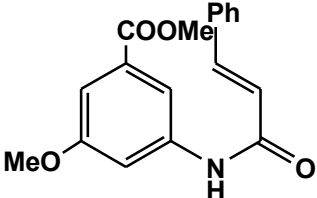
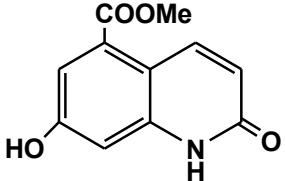
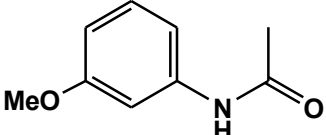
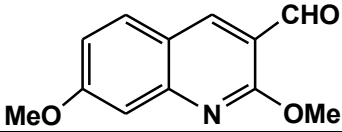
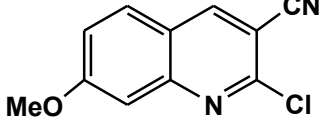
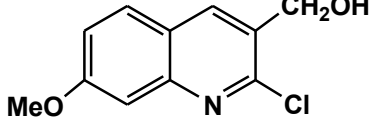
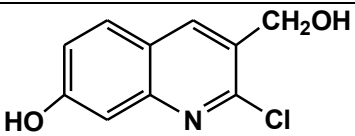
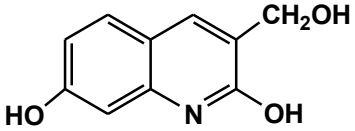
<u>6</u>		30 %	F > 300 °C RMN ¹ H IR	Le produit purifié sur colonne de gel de silice
<u>7</u>		92 %	F : 78 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	
<u>8</u>		98 %	F : 128 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	
<u>9</u>		51 %	F : 153 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	Le produit purifié sur colonne de gel de silice
<u>10</u>		36 %	F : 155 °C RMN ¹ H IR	

Tableau 9 : Les résultats des réactions

N°	Structure	Rdt	Caractérisation	observation
<u>11</u>		73 %	F : 156 °C RMN ¹ H IR	
<u>12</u>		75 %	F : 205 °C RMN ¹ H IR	
<u>13</u>		96 %	F : 130 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	
<u>14</u>				6 taches sur CCM Rf:0,24-0,76
<u>15</u>				4 taches sur CCM Rf:0,3-0,62

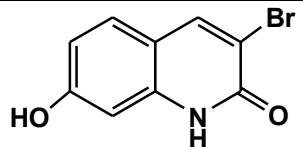
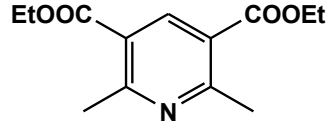
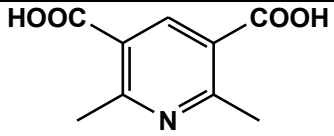
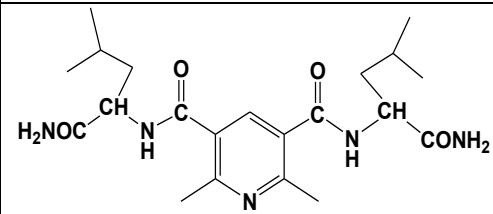
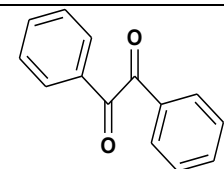
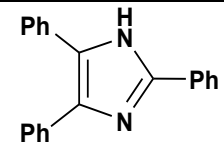
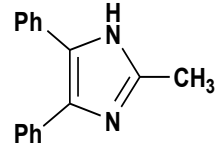
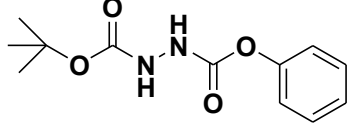
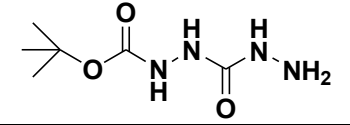
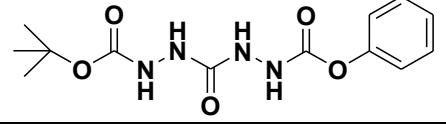
<u>16</u>				4 taches sur CCM Rf : 0,15-1
<u>17</u>		87 %	F : 71 °C IR	
<u>18</u>		89 %	F > 300 °C RMN ¹ H IR	
<u>19</u>				La réaction n'a pas marché
<u>20</u>		88 %	F : 95 °C IR	

Tableau 9 (suite) : Les résultats des réactions

N°	Structure	Rdt	Caractérisation	observation
<u>21</u>		85 %	F : 278 °C IR	
<u>22</u>		35 %	F : 214 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C IR	
<u>23</u>		89 %	F : 136 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>24</u>		82 %	F : 139 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>25</u>		73 %	F : 174 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	

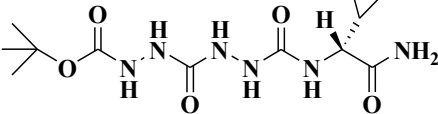
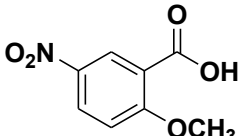
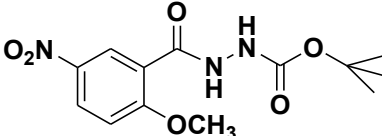
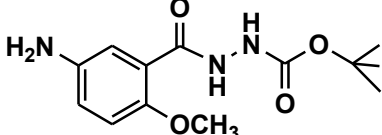
<u>26</u>		78 %	F : 155 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>27</u>		80 %	F : 150 °C RMN ¹ H RMN ¹³ C	
<u>28</u>		70 %	F : 113 °C RMN ¹ H	
<u>29</u>		92%	RMN ¹ H RMN ¹³ C	

Tableau 9 (suite) : Les résultats des réactions

Chapitre V

Références

bibliographiques

[1] Renukadevi P, Biradar J S, Hiremath S P and Manjunath S Y, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 6, 277 (1997).

[2] Paul W. Baures, *Org. Lett.*, 1(2), 249 (1991).

[3] Jag Mohan and Ashok Kumar, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 12, 41 (2002).

[4] Shealy Y E, Montgomery J A and Loster W R, *J. Biochem. Pharmacol.*, 11, 674 (1962).

[5] Meenakshi shri, Reenakalsi, Renusah, Dixit K S, Nath C and Barthwal J P, *Indian J. Chem.*, 29B, 85 (1990).

[6] Miyachi H, Kiyota H and Segawa M, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 2163 (1998).

[7] Sharpe T R, Cherkovsky S C, Hewes W E, *J. Med. Chem.*, 28, 1188 (1985).

- [8] Sircar I, Duell B L, Bristol A, Weishaar R E and Evans D B, *J. Med. Chem.*, 30, 1023 (1987).
- [9] Banwarth L., Kessler A., Pèthe S., Collinet B., Merabet N., Bogetto N., Sicsic S., Reboud-Ravaux M., Ongeri S., *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4657-4664.
- [10] Merabet N., Dumont J., Collinet B., Van Baelinghem L., Bogetto N., Ongeri S., Ressad F., Reboud-Ravaux M., *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6392-6400.
- [11] Skraup Z. H., *Ber.*, 13, 2086 (1880).
- [12] Wang TC, Chen YH, Lee KH, Tzeng CC, *Synthesis*, p.87-90 (1997).
- [13] Pfitzinger W., *J. prakt. Chem.*, 33, 100 (1886); 38, 582 (1888).
- [14] Thèse de doctorat de M^{me} Belferdi (en cours).
- [14a] Thèse de Magister de M^{elle} Kimouche Jamila (en cours).
- [15] Meth-Cohn, O; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1520 (1981).
- [16] G. NAGALAKSHMI, *E-Journal of Chemistry*, Vol. 5, No.3, pp. 447-452, July **2008**.
- [17] Vaughan, J. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3547.
- [18] Schramm HJ, de Rosny E, Reboud-Ravaux M, Buttner J, Dick A, Schramm W, *Biol. Chem.* **1999**, 380, 593-6.
- [19] Savarino Andrea, Lucia Mothanje B., Ter Heine Rob, *Drug development research*, **2006**, vol. 67, n°10, pp. 806-817.
- [20] Clyde, D.F. *World Health Org.*, **1981**, 59, 391.
- [21] A. Raadt, H. Griengl, M. Petsch, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, 473 (1996).

- [22] L.A. Kayukova and K. D. Pramyav, *Khim.-Farm. Zh.*, 34, No. 1, 15 (2000).
- [23] V. L. Kovalora, E. V. Shilova, and V.V. Poroikov, *Khim.-Farm. Zh.*, 37, No. 6, 16 (2003).
- [24] (a) A. A. Alhaider, M. A. Abdelkader and E. J. lien, *J. Med. Chem.*, 28,1398 (1985).
(b) K. Hino, Y. Nagai and H. Uno, *Chem. Pham. Bull.*, 35, 2819 (1987)
- [25] S. F. Campbell, J. D. Hardstone and M. J. Palmer, *J. Med. Chem.*, 31, 1031 (1988).
- [26] S.A. Yamashkin, E. A. Oreshkina, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 42. 6, (2006)
- [27] Combes A., *C.r.*, 106, 142 (1887); *Bull. Soc. Chim. France*, Ser. 2, 49, 89 (1888).
- [28] Knorr L., *Ann.*, 236, 69 (1886); 245, 357, 378 (1888).
- [29] (a) Conrad M., Limpach L., *Ber.*, 20, 944-948 (1887).
(b) Conrad M., Limpach L., *Ber.*, 24, 2990 (1891).
- [30] Gould, R. G. ; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 2890 (1936).
- [31] (a) Doebner O., *Ann.*, 242, 265 (1887).
(b) Doebner O., *Ber.*, 27, 352, 2020 (1894).
- [32] (a) Doebner O., Miller W., *Ber.*, 14, 2812 (1881).
(b) Doebner O., Miller W., *Ber.*, 16, 2464 (1883).
(c) Doebner O., Miller W., *Ber.*, 17, 1712 (1884).
- [33] M. H. Palmer, *J. Chem. Soc.*, 3645 (1962)
- [34] J. bourguignon, V. Lobregat, G, Queguiner, *Tetrahedron Lett.*, 39, 4013 (1998)

- [35] Friedlander P., *Ber.*, 15, 2572 (1882).
- [36] Walther. *Ber.*, 41, 87 -90 (1908)
- [37] Halberkann J., *Ber.*, 54, 3090, (1921).
- [38] Camps R., *Ber.*, 32, 3228 (1899).
- [39] Nimentowski S., *Ber.*, 27, 1394 (1894).
- [40] L. Zhou, Sujiang Tu, Daqin Shi and Guiyuan Dai, *J. Chem. Research (S)*, 398 (1998).
- [41] Bayer A., Drewsen V., *Ber.*, 15, 2682 (1882).
- [42] John M. Patterson, James T. Sparrow, Walter T. Smith, *J. Org. Chem.*, 37 (11), pp 1849–1850 (1972).
- [43] Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, 953–956 (1963).
- [44] Marc O. Terpko, Richard F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (18), pp 5281–5283 (1979).
- [45] Engler c., Riehm P., *Ber.*, 18, 2245 (1885).
- [46] W. Zhang, Y. Ramamoorthy, T. Kilicarslan, *Drug Metabolism and Disposition*, Vol 30, No. 3, 314–318, (2002).
- [47] G.F. Kolar, M. Maurer, M. Wildschütte, *Cancer Letters*, Volume 10, Issue 3, Pages 235-241 (1980).
- [48] L. S. Nobre, S. Todorovic, E. Oldfield, *Journal of Bacteriology*, p. 1527-1533, Vol. 192, No. 6 (2010)
- [49] Bredereck, H., Theilig, G. *Chem. Ber.*, 86 88 (1953).

- [50] Kuhn, N., Kratz, T., *Synthesis*, 561 (1993)
- [51] (a) Debus H, *Ann.*, 107, 204 (1858).
(b) Radziszewski B., *Ber.*, 15; 2706 (1882).
- [52] Weldenhagen R. e. a., *Ber.*, 68, 1953 (1935); 70, 57 (1937).
- [53] (a) Maquenne, *Ann. chim.*, (6) 24, 525 (1891).
(b) Hoffmann K., Imidazole and its derivatives, Network, interscience publ., 33, 38, 178 (1953).
- [54] Wohl A., Marckwald W., *Ber.*, 22, 568, 1353 (1889).
- [55] R.Milcent., «Chimie organique hétérocyclique», ed.EDP.sciences, p516 (2003).
- [56] Wallach O., *Ann.*, 184, 33 (1876).
- [57] R.Milcent., «Chimie organique hétérocyclique», ed.EDP.sciences, p515 (2003).
- [58] van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.*, 42, 1153-9 (1977)
- [59] Thomas L. Little, Stephen E. Webber, *J. Org. Chem.*, 59 (24), pp 7299–7305 (1994).
- [60] G.J. Griffiths, M.B. Hauck, R. Imwinkelried, C.A. Rotten and G.C. Stucky, *J. Org. Chem.* 64, 8084-8089 (1999).
- [61] Brackeen, M. F.; Stafford, J. A.; Feldman, P. L.; Karanewsky, D. S. *Tetrahedron Lett.*, 35, 1635 (1994).
- [62] Stephen B. H. Kent, *Ann. Rev. Biochem.*, 57 : 957-89 (1988)
- [63] Protective groups in organic synthesis, 3rd edition, A Wiley-interscience pub.

- [64] E. Atherton and R. C. Sheppard, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group," in the peptides, S. Udenfriend and J. Meienhofer, Eds., *Academic Press, New York*, Vol. 9, p. 1 (1987).
- [65] M. Ueki and M. Amemiya, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6617 (1987).
- [66] L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, and J. Knapczyk, *J. Org. Chem.*, **48**, 666 (1983).
- [67] G. L. Stahl, R. Walter, and C. W. Smith, *J. Org. Chem.*, **43**, 2285 (1978).
- [68] A. Nudelman, Y. Bechor, E. Falb, B. Fischer, B. A. Wexler, and A. Nudelman, *Synth. Commun.*, **28**, 471 (1998).
- [69] B. F. Lundt, N. L. Johansen, A. VØlud, and J. Markussen, *Int. J. Pept. Pept. Protein Res.*, **12**, 258 (1978).
- [70] M. Bergmann and L. Zervas, *Ber.*, **65**, 1192 (1932).
- [71] R. S. Lott, V. S. Chauhan, and C. H. Stammer, *J. Chem. Commun.*, 495 (1979).
- [72] M. Ihara, N. Taniguchi, K. Fujimoto, and T. Kametani, *J. Chem. Soc., perkin Trans. 1*, 1277 (1988).
- [73] T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sando, Y. Nishitani, S. Maeda, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, 2793 (1979).
- [74] G. A. Dilbeck, L. Field, A. A. Gallo, R. J. Gargiulo, *J. Org. Chem.*, **43**, 4593 (1978).
- [75] D. D. Keith, J. A. Tortora, and R. Yang, *J. Org. Chem.*, **43**, 3711 (1978).
- [76] S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, 1549 (1967).
- [77] R. J. Bergeron and J. J. McManis, *J. Org. Chem.*, **53**, 3108 (1988).

- [78] H. Newman, *J. Org. Chem.*, **30**, 1287 (1965); J. Quick and C. Meltz, *J. Org. Chem.*, **44**, 573 (1979); M. A. Schwartz, B. F. Rose, and B. Vishnuvajjala, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 612 (1973).
- [79] F. Weygand and W. Swodenk, *Chem. Ber.*, **90**, 639 (1957).
- [80] F. Weygand and E. Frauendorfer, *Chem. Ber.*, **103**, 2437 (1970).
- [81] Z. H. Kudzin, P. Lyzwa, J. Luczak, and G. Andrijewski, *Synthesis*, **44** (1997).
- [82] T. Sasaki, K. Minamoto, and H. Itoh, *J. Org. Chem.*, **43**, 2320 (1978).
- [83] M. N. Khan, *J. Org. Chem.*, **60**, 4536 (1995).
- [84] I. Schumann and R. A. Boissonnas, *Helv. chim. Acta*, **35**, 2235 (1952).
- [85] S. Kukulja and S. R. Lammert, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5582 (1975).
- [86] B. D. Gray and P. W. Jeffs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1329 (1987).
- [87] B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, *J. Org. Chem.*, **44**, 3442 (1979).
- [88] V. du Vigneaud and O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **117**, 27 (1937).
- [89] V. H. Rawal, R. J. Jones, and M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **52**, 19 (1987).
- [90] H. E. Applegate, C. M. Cimarusti, J. E. Dolfini, P. T. Funke, W. H. Koster, M. S. Puar, W. A. Slusarchyk, and M. G. Young, *J. Org. Chem.*, **44**, 811 (1979).
- [91] L. Zervas and D. M. Theodoropoulos, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1359 (1956).
- [92] H. Nesvadba and H. Roth, *Monatsh. Chem.*, **98**, 1432 (1967).

- [93] S. Ikegami, T. Hayama, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3403 (1986); S. Ikegami, H. Uchiyama, T. Hayama, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Tetrahedron*, **44**, 5333 (1988).
- [94] D. Ferroud, J.P. Genet, and R. Kiolle, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 23 (1986).
- [95] R.A. Lucas, D. F. Dickel, R. L. Dziemian, M. J. Ceglowski, B. L. Hensle, and H. B. MacPhillamy, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5688 (1960).
- [96] G. W. J. Fleet and I. Fleming, *J. Chem. Soc. C*, 1758 (1969).
- [97] B. E. Haskell and S.B. Bowlus, *J. Org. Chem.*, **41**, 159 (1976).
- [98] U. Jordis, F. Sauter, S.M. Siddiqi, B. Kücnburg, and K. Bhattacharya, *Synthesis*, 925 (1990).
- [99] W. Oppolzer, H. Bienaymé, and A. Genevois-Borella, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9660 (1991).
- [100] E. J. Corey, I. Székely, and C.S. Shiner, *Tetrahedron Lett.*, 3529 (1977).
- [101] A. E. Greene, M.-J. Luche, and J.-P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2435 (1983).
- [102] D. Eren and E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4356 (1988); S. Bouzbouz and B. Kirschleger, *Synthesis*, 714 (1994).
- [103] S. Chandrasekaran, A. F. Kluge, and J.A. Edwards, *J. Org. Chem.*, **42**, 3972 (1977).
- [104] D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffman, W.F. Huffman, and J.G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2353 (1977).
- [105] G. W. Anderson and F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3359 (1960).
- [106] W. H. Hartung and R. Simonoff, *Org. React.*, VII, 263-326 (1953).

- [107] G.M.Anantharamaiah and K. M. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc.*, Perkin Trans. 1, 490 (1977).
- [108] W. F. Huffman, R.F. Hall, J. A. Grant, and K. G. Holden, *J. Med. Chem.*, **21**, 413 (1978).
- [109] A. B. Shenvi and H. Gerlach, *Helv. Chem. Acta*, **63**, 2426 (1980).
- [110] S. Masamune, S. Kamata, and W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3515 (1975).
- [111] D. Ravi and H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6089 (1989)
- [112] M. Green and J. Berman, *Tetrahedron Lett.* , **31**, 5851 (1990).
- [113] A. I. Meyers and D. L. Temple , *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6644 (1970).
- [114] A. I. Meyers, D. L. Temple, R. L. Nolen, and E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.*, **39**, 2778 (1974).
- [115] T.D. Nelson and A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **59**, 2577 (1994).
- [116] J.B. Hendrickson and C . Kandall, *Tetrahedron Lett.*, 343 (1970).
- [117] G.C.Stelakatos, A. Paganou, and L.Zervas, *J. Chem. Soc. C*, 1191 (1966).
- [118] R. N. Ram and L. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5401 (1995).
- [119] H. Kunz and H. Waldmann, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 618 (1985).
- [120] K. Satyanarayana, N. Chidambaram, and S. Chadrasekaran, *Synth. Commun.*, **19**, 2159 (1989).
- [121] Caprino et al., *United States Patent*, US 6,825,347 B2, Nov. 30, (2004).
- [122] S. Han, Y. Kim, *Tetrahedron* **60** (2004) 2447–2467

- [123] Carpino, L. A.; Cohen, B. J.; Stephens, K. E., Jr. *J. Org. Chem.*, 51, 3732–3734 (1986).
- [124] V. V S. Babu, G. R. Vasanthakumar, B. S Patil, *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 44B, pp1853-1858 (2005).
- [125] Francis M. F. Chen, Young Lee. *Can. J. Chem.* 65,613 (1987).
- [126] König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.*, 103, 788–798 (1970).
- [127] Castro, B.; Dormoy, J.-R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.*, 1219–1222 (1975).
- [128] Dourtoglou, V.; Ziegler, J.-C.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.*, 1269–1272 (1978).
- [129] Li, P.; Xu, J. C. *Tetrahedron Lett.*, 41, 721–724 (2000).
- [130] Atherton, E. and Sheppard, R. C.; *Solid Phase Peptide Synthesis: a practical approach*; Oxford University Press; (1989)
- [131] (a)Hantzsch A., *Ann.*, 215, n° 1, 72 (1882).
(b)Hantzsch A., *Ber.*, 18, 1744 (1885).
(c)Hantzsch A., *Ber.*, 19, 289 (1886).
- [132] VOGEL's. *Text Book of Practical Organic Chemistry*. Edition V. p.1185.
- [133] A. Koppl and H. G. Alt, *J. Mol. Cat., A: Chem.*, 154, 45 (2000).
- [134] N. S. Prostakov, A. V. Krapivko, A.T. Soldatenkov, and N. Sergeeva, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 677 (1980).
- [135] K. Kamienska-Trela, L. Kania, M. Bechcicka, *J. Mol. Struct.*, 661-662, 209 (2003).
- [136] C. A. Fetscher, *Org. Synthesis*. IV, 735 (1963).

- [137] N. M. Zemtsova. *Russian Journal of Organic Chemistry*. Vol. 39. N. 12. p.1803 (2003).
- [138] E. Fischer, A. Speier, *Ber.* **28**, 3252 (1895).
- [139] Part 8, Meth-Cohn, S. Rouati, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1537 (1981).
- [140] Shraddha Upadhyay, Atish Shandra & Radhey M Songh, *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 48B, pp. 152-154 (2009).
- [141] Nurani S. Narasimhan, Nurani M. Sunder, *J. Am. Chem. Soc.*, 112(11), pp4431-4435, (1990)
- [142] B. E. Norcross, *J. Chem. Ed.*, 694 (1964)
- [143] J. S. Nowick, E. M. Smith, J. W. Ziller, A. J. Shaka, *Tetrahedron*, 58, 727-739 (2002).
- [144] Izdebski, J.; Pachulska, M.; Orłowska, A. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 44, 414–419 (1994).