

Républiques Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Université Mohamed BOUDIAF - M'sila

Faculté des Sciences
Département de Chimie
N° :.../2018



Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Option : Chimie Organique

Mémoire
En vue de l'obtention du
Diplôme de Master Académique
Thème

Déprotection réglosélective des groupements (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) de β -D-Glucosamine par irradiation via Microonde

Présenté par: M^{elle}. TAIBAOUI Souhila

Soutenue le .../06/2018 devant le jury composé de :

M^r. H. DEBIH	Université de M'sila	Président
M^r. H. BOULEGHLEM	Université de M'sila	Rapporteur
M^r. T. CHERIET	Université de M'sila	Examineur

Année universitaire : 2017 /2018

REMERCEMENTS

الحمد لله الذي أعاننا على إنهاء هذا العمل وسخر لنا القوة لإتمامه فكل توفيق منه وحده وكل سهو أو خطأ فمننا ومن الشيطان.

Avant toute chose, nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nous donner la force et la patience.

Nous remercions notre encadreur Monsieur .BOULLEGHEM HOCINE » pour avoir dirigé ce travail, ses conseils et encouragements et à finir ce travail.

Nous tiens à adresser nos remerciements à Monsieur. H. DEBIH a bien voulu présider notre jury et pour sa précieuse aide

Nous remercions également à Monsieur. T. CHERRET, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions aussi tous les enseignants de département de chimie université de M'sila.

C'est un grand merci que j'adresse à tous les ingénieurs des laboratoires

De sciences de la matière (SM)

Nous remercions tout particulièrement ma famille qui m'a toujours soutenu dans mes choix et été présente chaque fois que Cela a été nécessaire.

Nous ne pouvons pas oublier de remercier tous ceux qui, de près ou de disposition nous aider à atteindre ce travail.

Finalement, nous exprimons nos vifs et sincères remerciements à toute personne ayant participé de près ou de loin au bon déroulement et réalisation de ce travail

Dédicace

A mon cher père « La miséricorde de Dieu sur la... »

Pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie.

A ma très chère Mère

Pour leur cœur qui m'a tant donné

À mes sœurs : Bouchra, Kenza, Amína.

A mon cher époux : TAIBAOUI Aïssa

A tous ma famille à mes tantes et oncles et surtout oncle Kamal

Pour les beaux bourgeons : Loujain, Anas, Baraa.

A mes amies que j'ai vécu avec elles des beaux moments au coure de

Mon cursus à l'université :

Khadija, Sabah, Aïda, Imen, Samiha, Bouchra, Nawel.

A toutes les étudiantes de 2^{ème} d'année Master chimie organique

A tout qui me connaissent de prés et de loin.

T.Souhila



Liste des tableaux

Partie théorique

Chapitre III

Tableau III.1: Comparaison entre irradiation micro-onde et chauffage classique.....34

Tableau III.2 : Température d'ébullition de quelques solvants polaire susuels.....36

Partie pratique

Chapitre II

Tableau II.1 : les caractérisations par UV-Visible de

β -D-Glucosamine tétra-acétylé chlorhydrate53

Tableau II.2 : Les concentrations molaire de chaque dérivé de 2,3,4,6-

tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D- gluc- GPs63

Tableau II.3: Les coefficients d'absorptions molaires de chaque dérivé de

1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2- désoxy- β -D-gluc-GPs avant la déprotection.64

Tableau II.4: Les coefficients d'absorptions molaires de chaque dérivé de

1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-gluc-GPs après la déprotection64

Tableau II.5 : différents modes de déprotection du

groupement protecteur d'après la littérature méthode65

Tableau II.6 : Les conditions opératoires de déprotection du

protecteur d'après notre66

List des figures

Partie théorique :

Chapitre III :

Figure III.1 : Constitution d'un four micro-onde.30

Figure.III.2 : comportements de la matière vis-à-vis d'une onde électromagnétique.....31

Figure.III.3 : Frissonnement des dipôles soumis à une irradiation micro-ondes.....32

Figure III.4 : Transferts thermiques sous les deux modes de chauffage.33

Partie pratique :

Chapitre I :

Figure I.1 : (a) Plaque CCM placée dans une cuve à élution fermée, (b) plaque CCM sur

laquelle ont été déposés deux échantillons (taches A et B) ; la tache (A+B) correspond au co-dépôt des échantillons A et B.....44

Figure I.2 : Plaque obtenue après l'élution.....44

Figure I.3 : Spectre électromagnétique.....46

List des Schémas

Partie théorique :

Chapitre I :

Schéma I-1 : la forme pyranose de D-Glucosamine.....	5
Schéma I-2 : Structure de α/β -D-glucosamine.....	7
Schéma I-3 : Structure de β -D-Chlorhydrate glucosamine.....	8
Schéma I-4 : Structure de Chitine et de Chitosan.....	9
Schéma I-5 : Protection totale de glucosamine par l'anhydride acétique.	10
Schéma I-6 : Protection de toutes les fonctions hydroxyles par l'anhydride acétique.....	10
Schéma I-7 : Protection sélective partielle de la fonction amine par (Boc) ₂ O.....	10
Schéma I-8 : déprotection de groupement protecteur Boc via MO.....	11
Schéma I-9: Préparation de la glucosamine peracétyle sous sa forme amine NH ₂ libre.....	11

Chapitre II :

Schéma II-1 : Principaux groupements protecteurs.	13
Schéma II-2 : Structures du Clavaminol.....	14
Schéma II-3 : Introduction du MOM à partir du MOMCl.....	14
Schéma II-4: Formation du MOM éther utilisant le 2-((Méthoxymethyl thio)pyridine.....	15
Schéma II-5 : Déprotection chimiosélective du MOM éther.....	16
Schéma II-6: Préparation d'anisole substituée.....	16
Schéma II-7 : Introduction régiosélective du méthyl éther.....	16
Schéma II-8 : Déprotection sélective du OMe.....	17
Schéma II-9: Clivage de Méthyléther dans de stéroïde	17

Schéma II-10 : Déprotection de MTM éther.....	18
Schéma II-11 : Sélectivité de la protection OBn.....	18
Schéma II-12 : Hydrogénolyse de l'éther benzylique en présence le MOM éther.....	19
Schéma II-13 : Introduction du PMB sur la fonction alcool utilisant le PMBTCA.....	19
Schéma II-14 : Déprotection <i>O</i> -PMB par photo-réduction.....	20
Schéma II-15 : Triméthylsilylation en présence de [Ti ^{IV} (salophen)(OTf) ₂]	21
Schéma II-16 : Déprotection OTMS en présence de K ₅ CoW ₁₂ O ₄₀ .3H ₂ O.....	21
Schéma II-17 : Sélectivité de la protection OTBDPS des hydroxyles acides.....	22
Schéma II-18 : Déprotection sélective de l'OTBDPS par l'OMe.....	22
Schéma II-19 : Acylation des phénols sous MO.....	23
Schéma II-20 : Efficacité du couple DMAP/Pyridine pour l'acylation des alcools.....	23
Schéma II-21 : Acylation sélective d'alcool secondaire.....	23
Schéma II-22 : Hydrolyse sélective d'acétyle ester dans un milieu basique.....	24
Schéma II-23 : Sulfonylation des alcools secondaires en présence de <i>p</i> -TsOH.....	24
Schéma II-24 : Sulfonylation des alcools et phénols en présence de CuO.....	25
Schéma II-25 : Désulfonylation des hydroxyles en présence de MeONa.....	25
Schéma II-26 : Formation non sélective des carbonates et carbamate.....	25
Schéma II-27 : Déprotection sélective des carbonates en présence des carbamates.....	26
Schéma II-28 : Tert-butoxycarbonylation des alcools et phénols en présence de DMAP..	26
Schéma II-29 : Formation de 1,3-dioxolane à partir de 1,2-diol.....	27
Schéma II-30 : Formation de 1,3-dioxane à partir de 1,3-diol.....	27

Chapitre III :

Schéma III-1: condensation du benzaldéhyde en benzène via MO.....37

Schéma III-2 : Oxydation de benzène en benzile via MO.....38

Partie pratique :

Chapitre II :

Schéma II-1: Réaction de la synthèse d'AcO- β -D-GlucNH-imine55

Schéma II-2 : Réaction de la Synthèse d'AcO- β -D-GlucNHAc56

Schéma II-3 : Réaction de la Synthèse d'AcO- β -D-GlucNHAlloc57

Schéma II-4 : Réaction de la Synthèse d'AcO- β -D-GlucNHTroc58

Schéma II-5 : Réaction de la Synthèse d'AcO- β -D-GlucNHBoc.....59

Schéma II-6 : Réaction de la Synthèse d'AcO- β -D-GlucNHCbz60

Schéma II-7 : Réaction déprotection des GPs (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz)61

Schéma II.8 : Mécanisme réactionnel proposé pour la déprotection par irradiation via Micro-Onde (Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz).62

Schéma II.9 : Mécanisme réactionnel proposé pour la déprotection par irradiation via Micro-onde du groupement imine.....63

Liste des spectres

Partie pratique

Chapitre II :

Spectre II.1: RMN ^1H de protection de 1,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl-2 benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β -D-glucosamine.....	69
Spectre II.2: RMN ^1H de déprotection de 1,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl-2 benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β -D-glucosamine.....	69
Spectre II.3 : RMN ^1H de 1,3,4,6-Tétra- <i>O</i> -acétyl-2-(allyloxycarbonylamino)- β -D-glucosamine.....	70
Spectre II.4 : RMN ^1H de déprotection de 1,3,4,6-Tétra- <i>O</i> -acétyl-2-(allyloxycarbonylamino)- β -D-glucosamine.....	70
Spectre II.5: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-Tétra- <i>O</i> -acétyl- β -D-Glucosamine pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$), λ_{max} :(nm)	71
Spectre II.6: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl-2-déoxy-2-(2,2,2-trichloroéthoxycarbonylamino)- β -D-glucosamine, pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$), λ_{max} :(nm)	71
Spectre II.7: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-Tétra- <i>O</i> -acétyl-2 (allyloxycarbonylamino)- β -D-glucopyranoside, pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$), λ_{max} :(nm)	72
Spectre II.8: Spectre d'absorption UV du , 3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β -D-glucosamine pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$), λ_{max} :(nm)	72
Spectre II.9: Spectre d'absorption UV du 2-Acétamido-1,3,4,6-tétra- <i>O</i> -acétyl-2-déoxy- β -D-glucosamine, pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$), λ_{max} : (nm)	73
Spectre II.10: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl-2-deoxy-2 [benzylidene(amino)]- β -D glucosamine, pH = 7, T = 25°C ϵ :(L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$), λ_{max} :(nm) ..	73

Sommaire

Remercîment.....	I
Dédicace.....	II
Liste des Abréviations	III
Liste des tableaux	VI
Liste des figures.....	VII
Liste des schémas	VIII
Liste des spectres.....	XI
Introduction générale.....	1
Partie I : Partie Théorique	
Chapitre I : D-Glucosamine	
Introduction.....	5
I.1. Historique	5
I.2.Osamines : Glucosamine	6
I.2.1.D-glucosamine	6
I.2.2.Propriété de glucosamine	7
I.2.3.D-glucosamine chlorhydrate	7
I.2.3.1.Voie de synthèse de glucosamine chlorhydrate	8
2.4.Utilisations de glucosamine	9
I.2.4.1.Utilisation médical de la glucosamine pour traiter l'arthrose	9
I.2.4.2. Utilisation en chimie bio-organique et organique.....	10
I.2.4.2.1. Protection totale de Glucosamine "2-Désoxy-2-amino-Glucose"	10
I.2.4.2.2.Protection sélective de la fonction amine par (Boc) ₂ O.....	10
I.2.4.2.3.Déprotection chimosélective de groupement Boc par l'utilisation de micro-ondes.....	11
I.2.4.2.4.Préparation de la glucosamine peracétyle neutre à partir de la glucosamine peracétyle chlorhydrate	11
I.3.Conclusion	11

Chapitre II : Groupements Protecteurs (GP)

Introduction.....	12
II.Groupements Protecteurs (GP)	12
II.1.Protection de la fonction alcool.....	13
II.1.1.Forme éther.....	13
II.1.1.1.Méthoxyméthyl éther (MOM éther)	14
II.1.1.2.Méthyl éther (OMe)	16
II.1.1.3.Méthylthiométhyl Ether (MTM éthe).....	18
II.1.1.4.Ether Benzylique (OBn)	18
II.1.1.5. <i>p</i> -Méthoxybenzyl éther (OPMB)	19
II.1.2.Etherssilylés.....	20
II.1.2.1.Triméthylsilyléther (OTMS)	21
II.1.2.2.Tert-Butyldiphenylsilyléther (OTBDPS)	22
II.1.3.Ester (OAc)	23
II.1.4.Sulfonates d'esters (OTs, OMs)	24
II.1.5.Les Carbonates (OCO ₂ R).....	25
II.1.6.Protection des diols.....	27
II.1.6.1. 1,2-diol.....	27
II.1.6.2. 1,3-diol	27
II.2. Conclusion:	28

Chapitre III : Micro-Ondes (MO)

III.1. introduction & Historique.....	29
III.2.Définition.....	29
III.3.Technologie du four à micro-ondes.....	30
III.4.Principe et mécanisme du chauffage par micro-ondes.....	30
III.4.1.Interaction onde-matière	31
III.4.2.Mécanisme du chauffage diélectrique.....	32
III.4.3.Transfert de chaleur	33
III.5.comparaison entre irradiation micro-onde et chauffage classique.....	34
III.6.Synthèse sous irradiation micro-ondes.....	34

III.6.1. Réactions en présence de solvant.....	35
III.6.2. Réactions sans solvant (chimie vert)	36
III.7. Activation des réactions chimiques par micro-ondes.....	37
III.7.1. Avantages spécifique des micro-ondes	39
III.7.2. Inconvénients des micro ondes.....	40
III.8. Domaine d'application de micro-ondes.....	41
III. 9. Conclusion	41

Partie II : Partie Pratique

Chapitre I : Techniques d'analyses

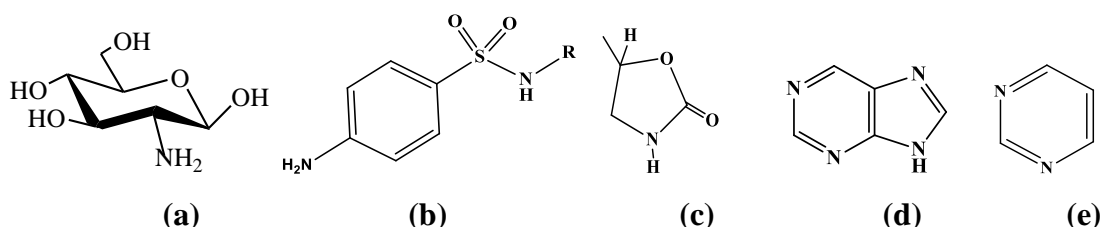
Introduction.....	42
I. Méthodes séparatives	42
I.1. Chromatographie, aspects généraux.....	42
I.1.1. Chromatographie planaire (CCM)	42
I.1.2. Chromatographie sur colonnes.....	45
I.2. Méthodes spectrométriques.....	45
I.2.1. Spectroscopie.....	45
I.2.1.1. Spectrométrie d'absorption de l'ultraviolet et du visible (UV/VIS)	46
I.2.1.1.1. Domaine spectral UV-vis et l'origine des absorptions.....	46
I.2.1.1.2. Spectre UV-VIS.....	46
I.3. Loi de Beer-Lambert	47
I.4. Spectroscopie infrarouge (IR)	48
I.4.1. Rayonnement infrarouge.....	48
I.4.2. Spectre infrarouge	48
I.5. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)	49

I.6.Spectrométrie de masse (SM)	50
I.7.Conclusion.....	51
Chapitre II : Déprotection des groupements protecteurs(Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) via Micro-Onde & Résultats et Discussion	
Objectif	52
II.1. Généralité sur les produits utilisés.....	53
II.2.Réactions de griffage des groupements protecteurs (PGs) (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) sur la β -D-Glucosamine tétraacétylé.....	53
II.2.1.Synthèse d' 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-azomethin-O- β -D-Glucosamine.....	53
II.2.2.Synthèses de 2-Acétamido-1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-désoxy- β -D- glucosamine	54
II.2.3.Synthèses de 1,3,4,6-Tétra-O-acétyl-2-(allyloxycarbonylamino)- β -D-glucosamine.....	55
II.2.4.Synthèses de 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-déoxy-2-.....	55
(2,2,2 trichloroéthoxycarbonylamino)- β -D-glucosamine.....	56
II.2.5.Synthèses de 1,3,4,6-tétra-O-acétyl- 2-tértiobutyloxycarbonyl-2-désoxy- β -Dglucosamine.....	57
II.2.6.Synthèse de 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β -D-glucosamine.....	58
II.3.Réactions de la déprotection des groupements protecteurs (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) par irradiation via microonde.....	59
II.3.1.Déprotection par l'irradiation via de Micro-onde (<i>Chauffage moderne par des ondes magnétiques</i>)	59
II.3.2.Mécanisme réactionnel spécifique pour les groupements protecteurs (Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz)	61
II.3.3.Mécanisme réactionnel spécifique pour le groupement protecteur (imine).....	62

II.3.4. Caractérisation de 1,3,4,6-tétra-<i>O</i>-acétyl-2-désoxy-β-D-Gluc-GPs par UV-visible	63
II.3.5. Caractérisation de 1,3,4,6-tétra-<i>O</i>-acétyl-2-Désoxy-β-D-gluc-PGs par RMN ^1H : les résultats pour les dérivés GP-<u>1</u>, GP-<u>3</u>, GP-<u>5</u> et GP-<u>6</u>	65
II.3.6. Comparaison entre les méthodes étudiées dans la littérature et notre propre méthode.....	65
II.4. Conclusion.....	66
Conclusion générale	68
Annexe	69

Introduction générale

Les hétérocycles occupent une classe importante dans le domaine de la synthèse organique. Il existe plusieurs types hétérocycliques : les sucres : la Glucosamine **(a)**, les cyclosulfamides **(b)**, les oxazolidin-2-ones **(c)**, les bases puriques **(d)** et pyrimidiques **(e)**.



Ces hétérocycles occupent une place de choix, ils sont présents dans les biomolécules naturelles ou synthétiques ainsi que dans une grande variété de médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoire, antibactérienne et antivirale).

Dans ce domaine, nous avons choisi les sucres aminés (les osamines) qui sont des oses dont une fonction alcool (-OH) a été substituée par une amine primaire (-NH₂). Les osamines les plus répandues sont les hexosamines, dérivés du glucose ou du galactose par substitution sur le carbone **C2**. La plus connue est la glucosamine obtenu à partir du glucose.

La glucosamine est un précurseur utilisé pour la glycosylation des protéines et des lipides, ainsi qu'un composant important de plusieurs polysaccharides en particulier la chitine.

Au cours du dernier siècle, la synthèse organique s'est largement développée, une grande partie de ses innovations est due à l'élaboration et le développement de nouvelles stratégies de synthèse d'analogues de molécules naturelles. Ces synthèses nécessitent généralement des enchainements multi-étapes sur des molécules polyfonctionnelles. Ces derniers peuvent réagir l'un sur l'autre, comme ils peuvent être compétitifs vis-à-vis d'un même réactif. Les groupements protecteurs se sont alors imposés comme un outil idéal pour répondre à ces problèmes¹.

En chimie organique on appelle groupe protecteur (ou groupement protecteur) un groupe fonctionnel introduit dans la molécule à partir d'une fonction chimique pour masquer tout ou

¹: **a)** P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, New York, 3th ed, vol.(5)50, pp. 1084-1085, **2007**.

b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, George Thieme Verlag, New York, 3rd ed, vol.104(1), pp.199-250, **2004**.

c) A. J. Pearson, W. R. Roush, *Activating Agents and Protecting Groups*, New York, p.528, **1999**.

Introduction générale

une partie de sa réactivité². L'introduction d'un groupe protecteur a pour but d'améliorer la sélectivité des réactions suivantes.

Lors d'une synthèse multi-étapes, il est courant de se retrouver confronté à des problèmes chimiosélectives lorsque plusieurs groupes fonctionnels peuvent réagir lors d'une même réaction. Dans ce cas, on essaye de transformer un ou plusieurs groupes fonctionnels en d'autres groupes qui seront inertes dans les conditions réactionnelles choisies. Cette étape s'appelle une « **protection** ». Une fois la réaction menée à bien en présence des groupes protecteurs, ces derniers sont à nouveau transformés pour revenir aux groupes fonctionnels de départ, c'est la « **déprotection** ».

Dans notre travail, nous avons choisi cette dernière étape sous l'effet d'irradiation Micro-onde qui présente incontestablement des aspects permettant de les classer parmi les techniques sans solvants «**vertes**».³

Les Azométhines connaissent actuellement un développement considérable en chimie thérapeutique et en chimie des polymères. La fonction imine est une fonction plus simple de formule générale (Gluc-N=CH-R). Les premières synthèses de ce type de composés ont été réalisées en **1864** par Hugo Schiff⁴. Ils sont obtenus par condensation d'une amine primaire avec un aldéhyde ou une cétone.

Notre travail est divisé en deux principales parties la première partie est théorique qui se divise en trois chapitres :

- le premier chapitre consacré à l'étude bibliographique sur la D-glucosamine : les propriétés, les applications pharmaceutiques et organiques.
- Le second aux différents types des groupements protecteurs et leur réactivité spécifiques de la fonction hydroxyle et amine sous différentes conditions.

²: a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, p.135, **1998**.

b) M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco and R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.*, vol.42, p.5522, **2013**.

c) M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco and R. S. Varma, *ChemSusChem*, vol.7, p.24, **2014**.

d) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker Inc, New York, **2001**.

e) M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, Cambridge, p.310, **2002**.

f) J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Handbook of Green Chemistry Technology*, Oxford, vol.35, pp.695-705, **2002**.

g) P. A. Griero, *Organic Synthesis in Water*, Springer, **1998**.

³: a) G. A. Dilbeck, L. Field, A. A. Gallo, R. J. Gargiulo, *J. Org. Chem.*, vol.43, p.4593, **1978**.

b) G. Gravotto and P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.*, vol.35, p.180, **2006**.

c) R. B. NasirBaig, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.*, vol.41, p.1559, **2012**.

⁴ : H. Schiff, J. Liebigs, Eine neue Reihe organischer Diamine, *Ann. Chem.*, vol.140, pp.92-137, **1866**.

Introduction générale

- le troisième chapitre basé sur des notions sur les micro-ondes et leurs applications comme techniques vertes d'activation de différentes réactions organiques tel que la déprotection chimique.

La deuxième concerne la partie expérimentale, qui comporte deux chapitres l'un présente les méthodes usuelles d'analyse IR, RMN ^1H , UV et CCM et l'autre regroupe l'ensemble des protocoles expérimentaux et les résultats qui seront suivis d'une discussion des résultats expérimentaux obtenus. Ce travail est clôturé par une conclusion générale et des perspectives.

Nous avons schématisé ci-dessous sous forme synoptique l'essentiel des synthèses que nous avons réalisé.

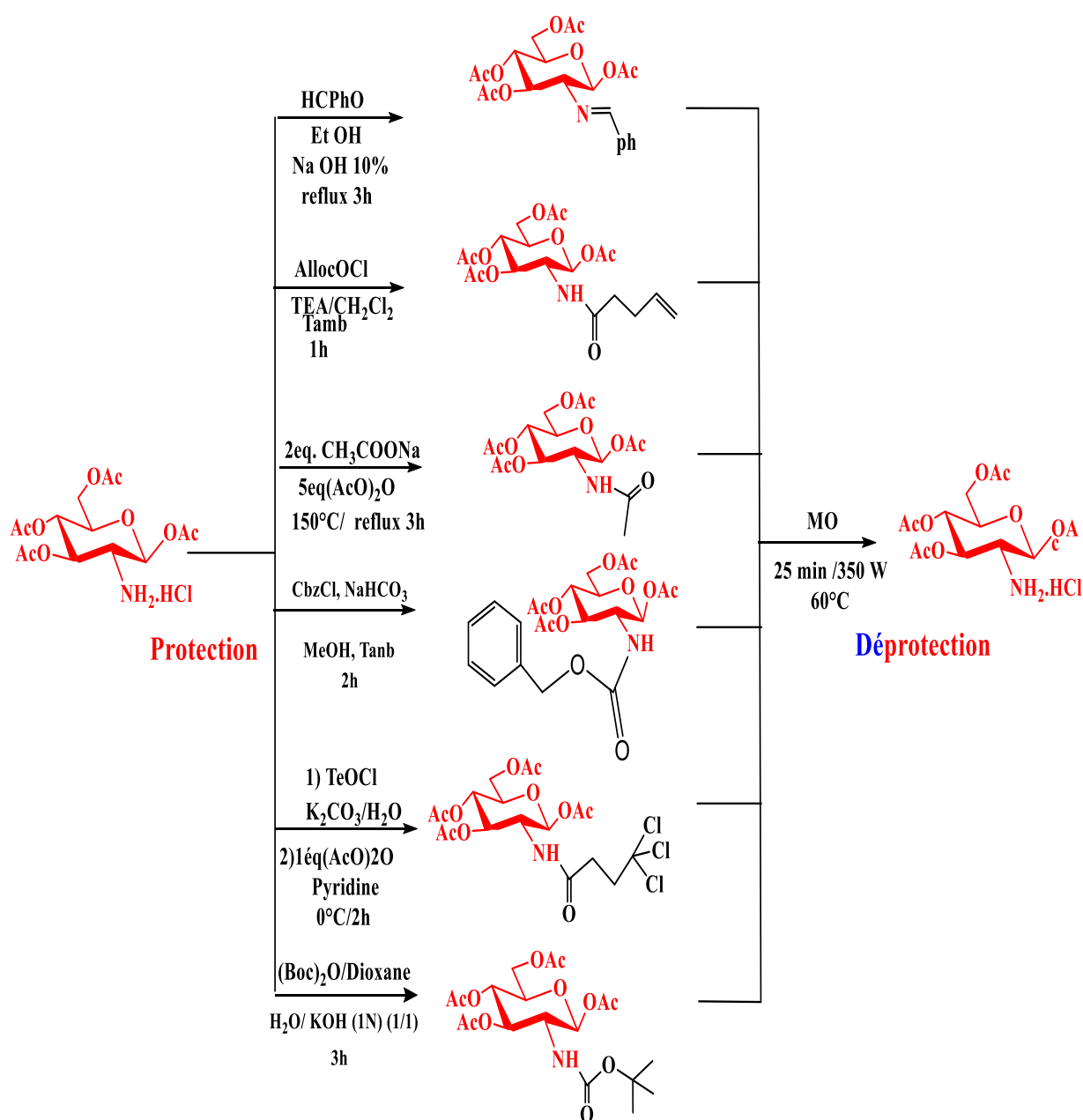


Schéma synoptique



Partie I

Partie Théorique

Chapitre I

D-Glucosamine

Introduction :

La D-glucosamine est un amino-sucre, monosaccharidique, sa structure est simple, elle correspond à une molécule de glucose portant une fonction amine en **C2**. Dans la littérature⁵, plusieurs travaux ont été exploités, notamment pour la protection de la fonction amine et les fonctions hydroxyles de la D-glucosamine. Cette **protection** totale est suivie d'une **déprotection** sélective sur la fonction amine pour accéder à la D-glucosamine déprotégée sélectivement.

L'un des avantages de la D-glucosamine déprotégée sur un ou plusieurs sites permet son utilisation comme précurseur pour la synthèse de composés potentiellement actifs.⁶

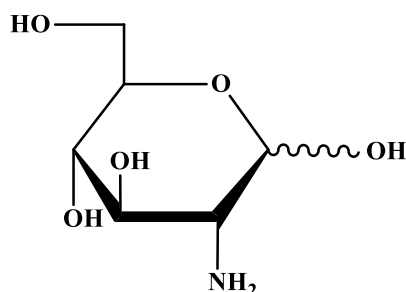


Schéma I-1 : la forme pyranose de D-Glucosamine

I.1. Historique :

La glucosamine fut découvert en **1875** par Georges Ledderhose dans le laboratoire de Friedrich Wöhler à Göttingen.⁷

En **1969**, des médecins allemands faisaient état, pour la première fois, de l'utilisation clinique de la glucosamine pour traiter des patients souffrant d'arthrose. La substance thérapeutique était alors injectée directement dans les articulations atteintes ou administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.⁸

À la fin des années **1970**, une firme italienne (*RottaResearchLaboratorium*) a mis au point des comprimés de sulfate de glucosamine, ce qui facilitait l'administration de cette substance.

⁵: a) G.C. Delos, T. Kodar, E.J. Lien, *Prog. Drug. Res.*, vol.55, p.81, **2000**.

b) S. Gregory, N.D. Kelly, *Alt. Med. Rev.*, vol.3, p. 27, **1998**.

⁶: a) L. Cong, R. Tiffany, Z. Greenwood, M. Bhujwalla, G. Kristine, *Organic. Lett.*, vol.8, p. 17, **2006**.

b) M. Esther, S. Pérez, V. Martn, B. Reyes, C. Pedro, E.L. Mark, L.J. José, C.P. Juan, S. Ana, *Carbohydrate Research*, vol.345, p.23, **2010**.

c) G. Susanne, B. Mikkel, L. Kim, P. Lars, J.J. Knud, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol.16, p.1439, **2005**.

d) G. Yiqun, Z. Li-He, Y. Xin-Shan, *Tetrahedron*, vol.64, p.4949, **2008**.

⁷ : P.Laszlo. Cours de chimie organique : Eléments de chimie organique biologique, paris, Hermann , p.116, **1984**.

⁸: R-H Garrett, C-M Grisham. Biochimie, Paris, Lavoisier, Chap.IV, p.105, **2012**.

I.2.Osamines : Glucosamine

Ce sont des oses dans lesquels une fonction alcool a été substituée par une amine. Les plus importantes sont des hexosamines, dérivés du glucose ou du galactose par substitution sur le **C2**. Les osamines ont les mêmes propriétés que les oses (propriétés réductrices, formes cycliques,...) et les propriétés des amines (basique : fixation d'un proton). La glucosamine est glucide de la famille des osamines dont la structure est basée sur celle du glucose.

Les sucres aminés, dans lesquels un ou plusieurs groupes hydroxyles sont remplacés par des groupes amino, sont très courants dans la nature. Ils entrent dans la composition de nombreux biopolymères parmi lesquels la chitine, principal constituant organique du squelette externe des Arthropodes, dont l'unité structural de base est la D-glucosamine.⁷

I.2.1.D-glucosamine

La D-glucosamine (2-amino-2-désoxy-D-glucose) est un sucre aminé, monosaccharidique, commun qui est dérivés de la chitine, qui est trouvés dans les coquilles d'animaux invertébrés marins. Sa structure est simple qui correspond à une molécule de glucose portant une fonction amine en **C2** (**Schéma I.2**). Il s'agit d'une amine glycosylée que l'on trouve à l'état naturel dans le corps. Transformée dans l'organisme en **Gluc-6-P**. Il est largement utilisé dans pays en tant que supplément diététique et il a été constaté que glucosamine est liée à l'atténuation des douleurs articulaires chez les Arthrose.⁹

Elle se présente généralement sous la forme de sulfate de glucosamine, mais on en trouve également sous la forme de chlorhydrate de glucosamine (**Schéma I.3**). Il importe de faire la distinction entre les diverses formes de glucosamine car elles n'ont pas nécessairement toutes les mêmes effets.¹⁰

La glucosamine est classée parmi les agents dits « chondroprotecteurs ». Elle est utilisée comme substrat pour la synthèse des glucosaminoglycanes et des protéoglycanes de la matrice du cartilage aticulaire, La glucosamine peut être obtenue de façon naturelle par extraction de

⁹: J. Pesek, M. Matyska, A. Jimena, J. Juan, A. Jo, B. Berioso. *Analysis of glucosamine using aqueous normal phase chromatography*, vol.65, p.777, **2016**.

¹⁰: K. Jamialahmadi, O. Arasteh, M-M Riahi, S. Mehri, B-R Zanjani, G. Karimi. *Protective effects of glucosamine hydrochloride against free radical-induced erythrocytes damage*, *Environ. Toxic. Phar.*, vol.38, p.4, **2014**.

la chitine, qui provient surtout d'invertébrés marins (carapaces de crevettes, de carbes, de homards,...etc). Elle peut aussi être synthétisée¹¹.

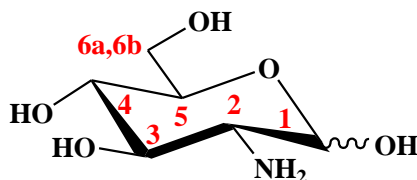


Schéma I-2 : Structure de α/β -D-glucosamine.

I.2.2. Propriété de glucosamine

La glucosamine est une petite molécule de masse moléculaire égale à **179,17g/mol**.

Elle est très soluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques hydrophiles comme le méthanol. Son pK_a est de **6,91** à **37°C**.¹²

I.2.3. D-glucosamine chlorhydrate

D-glucosamine chlorhydrate (**GlcNH₂HCl**) est un monosaccharide aminé endogène synthétisé à partir de glucose qui est utile dans le traitement de maladies des articulations chez les humains et les animaux. Le chlorhydrate de glucosamine a été choisi à la place de sulfate de glucosamine pour un certain nombre de raisons. La forme de chlorhydrate est plus concentrée que la forme de sulfate, et la forme de chlorhydrate contient sensiblement moins de sodium par dose efficace que la forme de sulfate. Le sulfate de glucosamine est stabilisé avec du chlorure de sodium (sel de table) et peut contenir jusqu'à **30%** de sodium. Ceci est une considération pour les personnes qui veulent réduire leur apport alimentaire en sodium. Le chlorhydrate de glucosamine offre la promesse de la même efficacité que le sulfate de glucosamine, la glucosamine est pas absorbé intact avec son transporteur. Le corps ne se soucie pas comment il arrive glucosamine tant qu'il est biodisponible.¹³⁻¹⁴

¹¹ : J. Couture, "L'utilisation de la glucosamine pour traiter l'arthrose", Québec Pharmacie, vol.36(9) ; pp.75-79, **2014**.

¹² : C. Vialfa, "Glucosamine – Indications, posologie et effets secondaires", Santé-Médecine, **2014**.

¹³ : J-B. Houpt, R. McMillan, D.Paget-Dellio, A. Russel, H.K. Gahunia, *J. Rheumatology*, vol.25, p. 82, **1998**.

¹⁴ : J-M. Pujalte, E-F. lavore, F-R. Ylescupidéz. *Curr Med Res Opin* , vol.7(2), pp. 110-114, **1980**.

Pratiquement toutes les recherches scientifiques portent sur le sulfate de glucosamine. C'est pourquoi la plupart des marques l'utilisent sous cette forme, y compris la quasi-totalité des marques qui ont enregistré la glucosamine comme médicament.

Le chlorhydrate de glucosamine est une forme légèrement plus douce. Il y a eu peu de recherches au sujet du chlorhydrate de glucosamine qui semble un peu moins efficace dans la pratique.

Grâce à sa forme plus douce, le chlorhydrate de glucosamine a l'avantage de provoquer moins de réactions d'hypersensibilité gastro-intestinale. Le sulfate de glucosamine provoque des réactions d'intolérance gastro-intestinale chez environ **3-5%** des utilisateurs, lesquels devraient peut-être préférer le chlorhydrate de glucosamine.

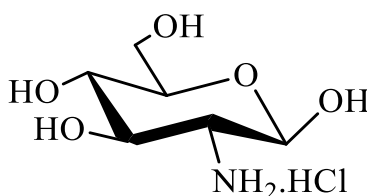


Schéma I-3 : Structure de β -D-Chlorhydrate glucosamine

I.2.3.1. Voie de synthèse de glucosamine chlorhydrate :

La glucosamine peut être obtenue de façon naturelle par extraction de la chitine, qui provient surtout d'invertébrés marins (carapaces de crevettes, de crabes, de homards,...etc.), elle peut aussi être synthétisée.¹²

La glucosamine peut être synthétisée à partir de chitine et de chitosane par hydrolyse chimique ou enzymatique. L'hydrolyse enzymatique présente des limites majeures du coût élevé de l'enzyme, de l'instabilité enzymatique et de l'hydrolyse incomplète de la glucosamine monomère. En approche chimique, en présence d'acide chlorhydrique concentré, on effectue deux réactions catalysées par l'acide, c'est-à-dire la dépolymérisation et la désacétylation de la chitine et du chitosane, qui convertissent ces polymères en chlorhydrate de glucosamine. De nombreux facteurs incluant la concentration d'acide, l'acide à la chitine (ou au chitosane), La température de réaction et le temps de réaction affectent le rendement en chlorhydrate de glucosamine (**Schéma I.3**).¹⁵

¹⁵: M. Soltani, K. Karimi, A. Zaman, *Fungal Glucosamine: Production, Purification, and Characterization*, IJRBS, vol.5, p.56, 2017.

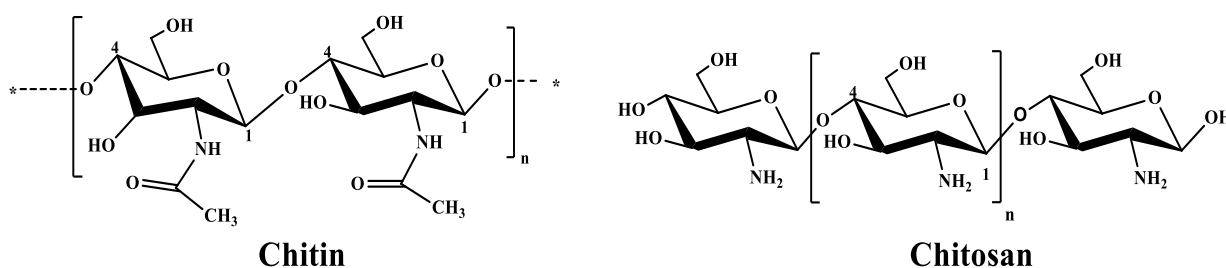


Schéma I-4 : Structure de Chitine et de Chitosan

I. 2.4.Utilisations de glucosamine

La glucosamine est utilisée pour lutter contre les symptômes de l'arthrose lorsque celle-ci est légère ou modérée. La glucosamine permet en effet de soulager les douleurs et de rendre une partie de la mobilité aux articulations touchées. Elle est surtout employée en cas d'arthrose du genou mais également en cas d'arthrose de hanche (elle se révèle peut efficace en cas d'arthrose vertébrale). De plus, la glucosamine est utilisée pour ralentir l'évolution de l'arthrose. Dans certains cas, elle permet d'éviter une intervention chirurgicale visant à mettre en place une prothèse. On l'utilise pour accélérer la guérison chez les athlètes ayant été victimes d'une blessure articulaire (notamment au niveau du genou). En tant que complément alimentaire, la glucosamine peut être employée en toute tranquillité car elle est réputée sans danger (elle présente moins d'effets indésirables que les anti-inflammatoires non stéroïdiens).¹⁶

I.2.4.1.Utilisation médical de la glucosamine pour traiter l'arthrose

L'arthrose est une maladie de dégénérescence des articulations et la perte de cartilage dans laquelle la destruction de la matrice cartilagineuse s'effectue plus rapidement que sa régénérescence. La localisation la plus fréquente d'arthrose accompagnée de douleur est le genou.¹⁷

Les mécanismes qui expliqueraient l'efficacité potentielle de la glucosamine dans le traitement de l'arthrose sont la stimulation et la normalisation de la biosynthèse des

¹⁶ : B. Haraoui, M-D. FRCPC, B-Sc. M. Ouellet, "La glucosamine dans le traitement de l'arthrose ; efficace ? ", Le clinicien., 2003.

¹⁷ : P. Chevalier. Glucosamine et/ou chondroïtine pour la gonarthrose, *Minerva*, vol.5(10), pp.156-158 ,2006.

protéoglycanes du cartilage des articulations, l'inhibition de certaines enzymes causant la destruction du cartilage et la réduction des radicaux superoxydés qui endommagent les tissus.

Ces mécanismes expliqueraient également que la glucosamine puisse faire régresser la maladie¹². La biodisponibilité de la glucosamine n'est que de 26% lorsqu'elle est administrée par voie orale¹⁷

I.2.4.2. Utilisation en chimie bio-organique et organique

I.2.4.2.1. Protection totale de Glucosamine "2-Désoxy-2-amino-Glucose":

- L'utilisation d'Acétate de sodium CH_3COONa comme une base et Anhydride acétique comme solvant et réactif au même temps:

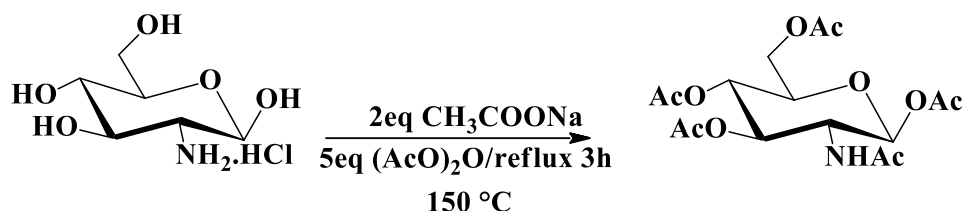


Schéma I-5 : Protection totale de glucosamine par l'anhydride acétique.

- L'utilisation d'**DMAP** comme base et catalyseur au même temps.

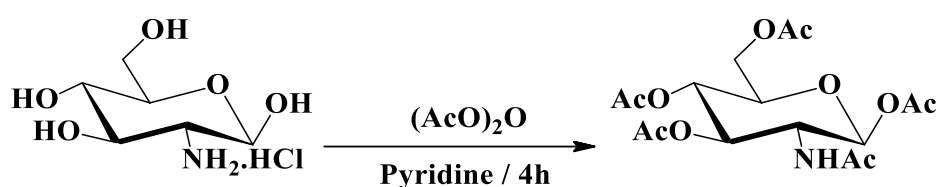


Schéma I-6 : Protection de toutes les fonctions hydroxyles par l'anhydride acétique.

I.2.4.2.2. Protection sélective de la fonction amine par $(\text{Boc})_2\text{O}$:

La Synthèse de 2-Désoxy-2-N-tertiobutyloxycarbonyl-Glucose

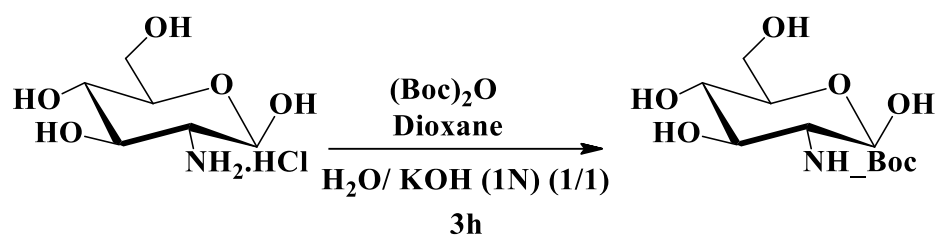


Schéma I-7 : Protection sélective partielle de la fonction amine par $(\text{Boc})_2\text{O}$.

I.2.4.2.3. Déprotection chimosélective de groupement Boc par l'utilisation de micro-ondes:

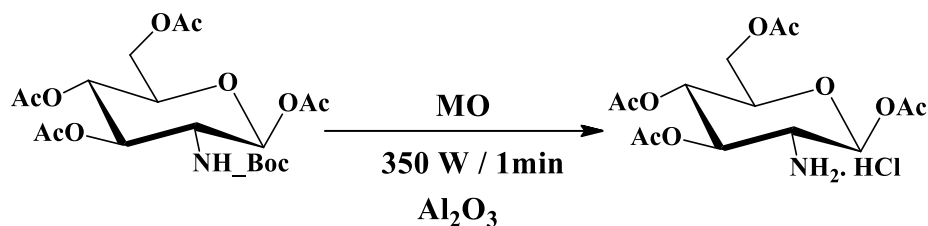


Schéma I-8 : déprotection de groupement protecteur Boc via MO

I.2.4.2.4. Préparation de la glucosamine peracétylé neutre à partir de la glucosamine peracétylé chlorhydrate :

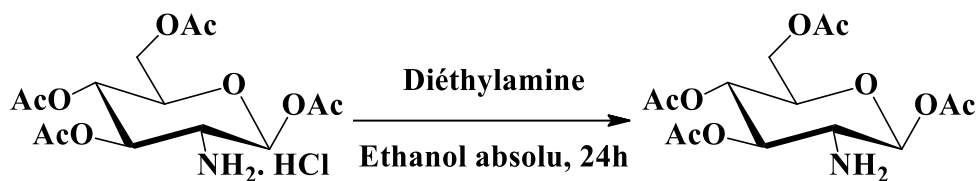


Schéma I-9: Préparation de la glucosamine peracétylé sous sa forme amine NH₂ libre¹⁸

I.3. Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons présenté une des hexoses d'intérêt biologique qui est la D- glucosamine, ses propriétés et son utilisation. Nous avons rapporté une petite explication sur les mécanismes qui expliqueraient l'efficacité potentielle de la glucosamine dans le traitement de l'arthrose et sa réactivité pour essayer de mettre en évidence une relation structure - activité. La D-glucosamine est un produit commercial qui peut être un bon précurseur pour accéder à des nouveaux composés potentiellement actifs. Raison pour la quelle on a choisi de travailler sur la D-glucosamine.

¹⁸ : R. Breuer, Ueberdasfreie Chitosamin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, vol.31, pp.2193-2200, 1898.

Chapitre II

Groupements protecteurs (GPs)

Introduction

Lorsqu'une réaction chimique doit être effectuée sélectivement sur un site réactif dans un composé multifonctionnel, d'autres groupements fonctionnels doivent être temporairement bloqués. Beaucoup de groupements protecteurs ont été développés à cet effet.¹⁹

Un groupement protecteur doit répondre à plusieurs exigences, il doit réagir sélectivement avec de bons rendements pour donner un substrat protégé qui est stable aux réactions projetées, puis clivé sélectivement par réactifs commerciaux disponibles, bon marché et non toxiques qui préservent les autres fonctions de la molécule-cible.

II. Groupements Protecteurs (GP)

Le groupement protecteur est caractéristique d'une ou de plusieurs fonctions. Il est généralement utilisé en synthèse multi-étapes pour bloquer une fonction choisie, il doit résister aux conditions réactionnelles. Il peut également coexister avec un autre groupement orthogonal sur la même molécule, ce qui permet la protection/ déprotection de façon sélective.

Un groupement protecteur devient très intéressant lorsqu'il est :

- Facile à greffer sur la fonction à protéger d'une part et facile à cliver d'autre part afin de retrouver la fonction originale avec des bons rendements.
 - Stable dans les conditions de réactions ultérieures projetées.
 - Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
 - Facile à caractériser par les méthodes d'analyse (**RMN**, **SM**, **IR**, ...etc.).
 - Stable vis-à-vis les techniques de séparation et de purification comme la chromatographie.
 - Le coût de la réaction de protection et de déprotection d'un groupement ne doit pas être trop élevé.
 - Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection.
- Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique vis-à-vis des fonctions (hydroxyles, amines, carboxyles) sont : **Ac** (a), **Boc** (b), **Bn** (c), **Bz** (d), **Fmoc** (e), **Cbz** (f), **Tr** (g),.....etc.

¹⁹: P. G. M. Wuts, T.W. Greene. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, New York, Wiley, 4th Ed, p.I, pp.222-223., 2007.

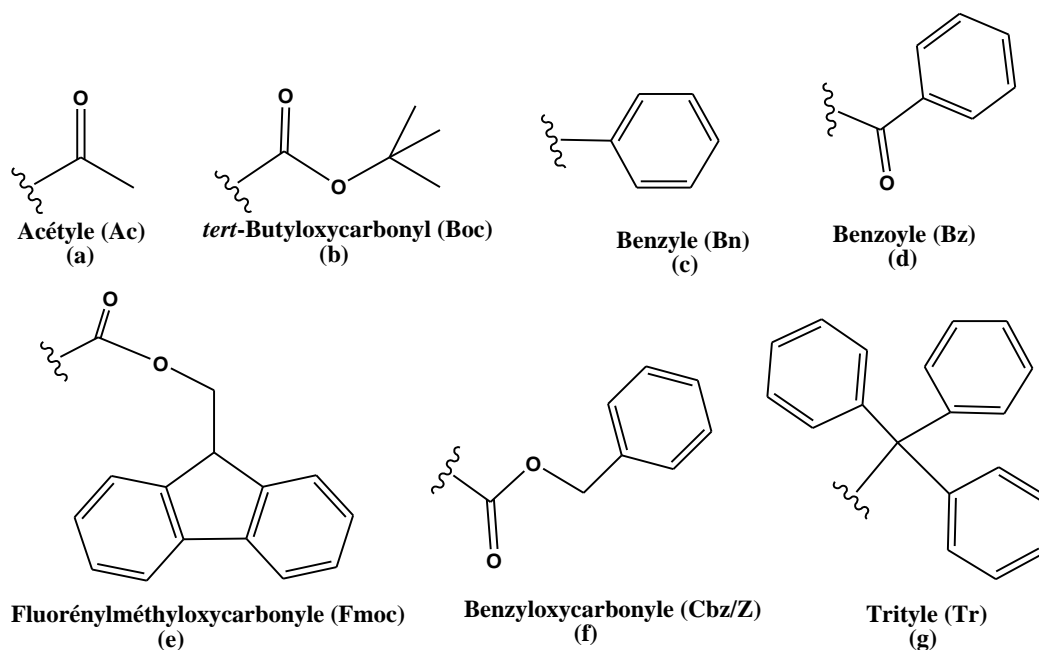


Schéma II-1 : Principaux groupements protecteurs.

II.1. Protection de la fonction alcool

La fonction hydroxyle est présente dans divers composé polyfonctionnels d'intérêt biologique et synthétique (nucléosides, carbohydrates, stéroïdes, macrolides, polyéthers et aminoacides)²⁰. Le groupement hydroxyle doit subir des réactions de protection et de déprotection et qui sont rencontrées respectivement avec une fréquence de **30%** et **14%** dans la synthèse des pro-drogues²¹.

Divers groupements protecteurs spécifiques aux hydroxyles ont été développés, mais il est difficile de prévoir une protection chimiosélective pour de multiples hydroxyles dans une molécule polyfonctionnelle.

Plusieurs méthodes telles que l'acétylation, la tetrahydropyranulation, la méthoxyméthylation et la triméthylsilylation ont été décrites pour la Protection des groupements hydroxyles.

II.1.1. Forme éther

L'hydrogène acide des alcools peut être remplacé par un alkyle pour former un éther, il est souvent stable dans des conditions fortement basiques et aux attaques nucléophile²². Les éthers sont parmi les groupements protecteurs les plus utilisés en synthèse organique

²⁰: S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron*, vol.48, p.2223, **1992**.

²¹: J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol.Chem*, vol.4,p. 2337, **2006**.

²²: M. H. Joseph, In *Organic Chemistry*, 2^{ème} Ed, Thomson Brooks/Cole, p.1012, **2006**.

impliquant la fonction alcool, ils trouvent des applications intéressantes en synthèse des nucléotides²³.

Les Clavaminol A, C et H **1** étant cytotoxiques²⁴, leurs synthèses totales à partir de (R)-glycidol nécessitent des étapes de protection/déprotection régiosélective des hydroxyles sous forme d'éthers²⁵.

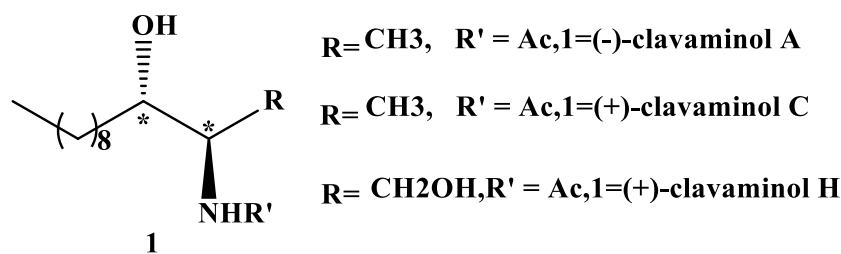


Schéma II-2 : Structures du Clavaminol

II.1.1.1.Méthoxyméthyl éther (MOM éther)

Le méthoxyméthyl éther (**MOM éther**) est largement répandu comme un groupement protecteur des alcools, il est facilement introduit, stable vis à-vis des conditions de déprotection d'autres groupements protecteurs tels que ; le silyle, l'alkoxyacyle ou les dérivés benzyliques, aussi bien que dans les conditions fortement basiques ou légèrement acides.

Le **MOM** éther est généralement introduit sur les hydroxyles en utilisant le chlorométhyle éther en milieu légèrement basique (*i*-Pr₂NEt)²⁶. La mono-protection d'hydroxyle du diol **2** nécessite une base forte telle que NaH (Schéma II-3).²⁷

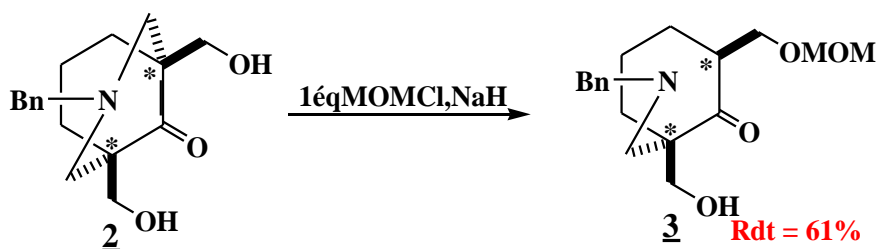


Schéma II-3 : Introduction du MOM à partir du MOMCl

²³: J. W Engels, E. Uhlmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol.28, p.716, **1989**.

²⁴: A. Aiello, E. Fattorusso, A. Giordano, M. Menna, C. Navarrete, E. Munoz, *Bioorg. Med. Chem.*, vol.15, p.2920, **2007**.

²⁵: M. Z. Ahmed, S. Andrew, *Org. Biomol. Chem.*, vol.9, p. 8030, **2011**.

²⁶: G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, vol.99, p.1275, **1977**.

²⁷: M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, T. Kametani, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.*, vol.110, p.1963, **1988**.

La cancérogénicité du **MOMCl** incite le développement d'autres réactifs alternatifs doux.

Marcune et coll²⁸ ont réussi de protéger l'hydroxyle du dérivé de l'Avermectine **4** dans des conditions douces, dont lequel le 2-((méthoxyméthyl)thio)pyridine a été utilisé pour l'insertion du **MOM** (Schéma II-4).

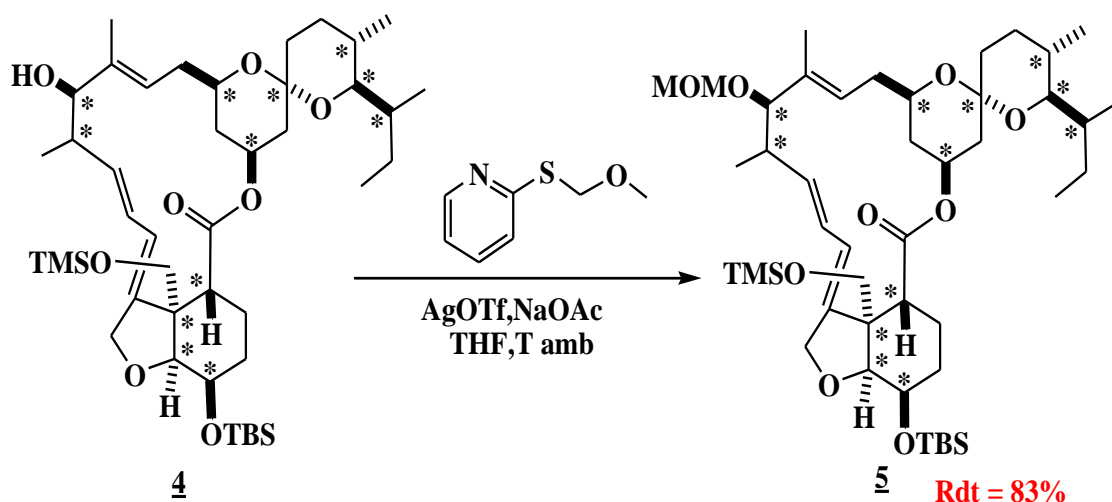


Schéma II-4: Formation du **MOM** éther utilisant le 2-((Méthoxyméthyl) thio)pyridine

➤ Déprotection

Diverses méthodes ont été décrites pour la déprotection du **MOM** éther, utilisant des acides Bronsted²⁹ et des acides de Lewis³⁰. Les applications synthétiques de ces méthodes restent limitées à cause de la faible sélectivité de déprotection du **MOM** en présence d'autres groupements protecteurs de la fonction hydroxyle et le temps de réaction qui reste relativement long. Une méthode de clivage du **MOM** éther des alcools primaires, secondaire, tertiaire et phénol a été décrite en présence de bromure de zinc (II) avec le n-propane-1-thiol schéma II-5).³¹ La chimiosélectivité de déprotection est conçue avec succès en présence d'autres groupements protecteurs de l'hydroxyle : **TBDPS**, **Ac**, **Bn** et **PMB**.

²⁸: B. F. Marcune, S. Karady, U.-H. Dolling, T. J. Novak, *J. Org. Chem.*, vol.64, p.2446, **1999**.

²⁹: L. N. Mander, R. J. Thomson, *J. Org. Chem.*, vol.70, p.1654, **2005**.

³⁰: J. S. Yadav, B. Ganganna, D. C. Bhunia, B. P. Srihari, *Tetrahedron Lett.*, vol.50, p. 4318, **2009**.

³¹: H. H. Jae, E. K. Young, S. Jeong-Hun, H. R. Do, *Tetrahedron.*, vol.66, p. 1673, **2010**.

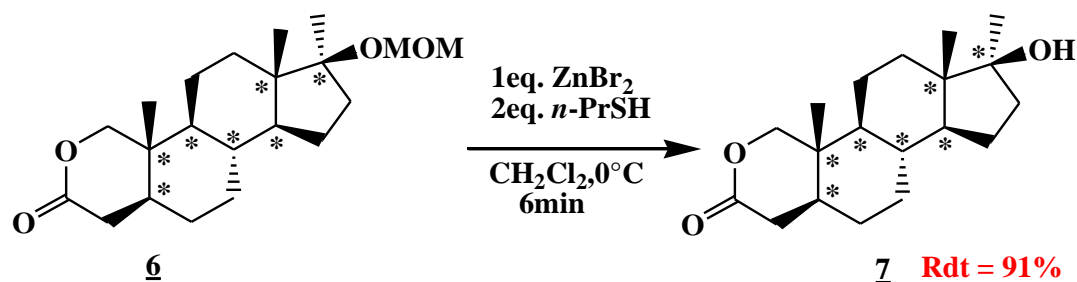


Schéma II-5 : Déprotection chimiosélective du MOM éther

II.1.1.2. Méthyl éther (OMe)

Le méthyl éther est un groupement protecteur d'hydroxyle, particulièrement utilisé pour protéger les phénols. Le phénoxyméthyl éther résultant nécessite parfois des conditions dures pour régénérer le phénol correspondant.

La protection des hydroxyles du 3',4'-dihydroxyacétophénone **8** a été réalisée à partir de l'iodométhane (CH_3I) en présence de K_2CO_3 anhydre dans l'acétone (Schéma II-6).³²

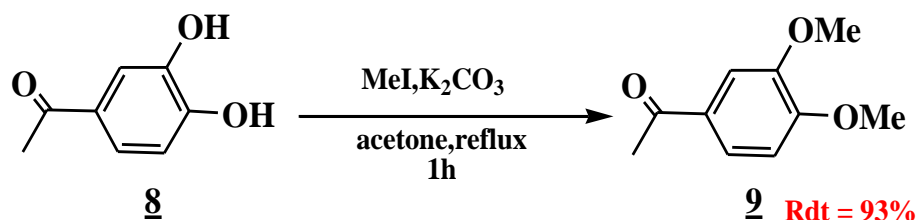


Schéma II-6: Préparation d'anisole substituée

La synthèse de stéroïde penta-cyclique nécessite une protection régiosélective des deux hydroxyles les plus acides en C3 et C7 que celui de C12 à cause de l'encombrement créé par CH_3 en C13. La préparation de l'éther méthylique a été réalisée par le CH_3I dans un milieu fortement basique de NaH (Schéma II-7).³³

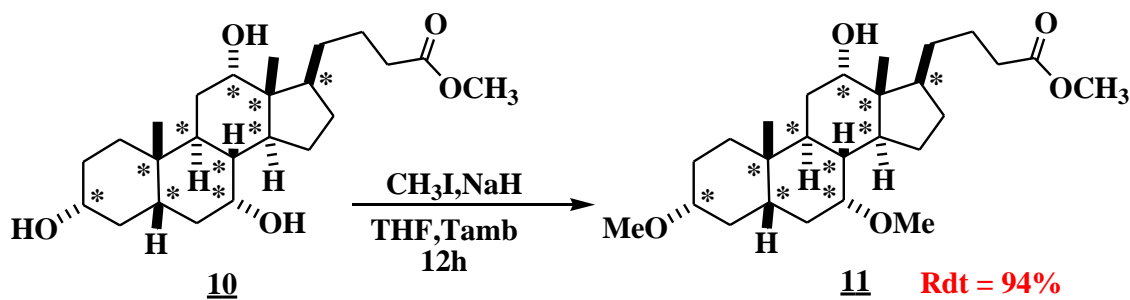


Schéma II-7 : Introduction régiosélective du méthyl éther

³²: S. Khatib, O. Nerya, R. Musa, M. Shmuel, S. Tamir J. Vaya, *Bioorg. Med. Chem.*, vol.13, p.433, 2005.

³³: M. Ibrahim-Ouali, H. Bouleghlem, N-E. Aouf, *Tetrahedron Lett.*, vol.53, p. 1859, 2012.

➤ Déprotection

Diverses méthodes ont été décrites dans la littérature pour la déprotection du méthyle éther en utilisant des acides de Lewis comme BBr_3 , BF_3 et FeCl_3 . Le clivage chimiosélective du méthyle éther a lieu en présence d' AlCl_3 combiné avec Bu_3NI (Schéma II-8)³⁴.

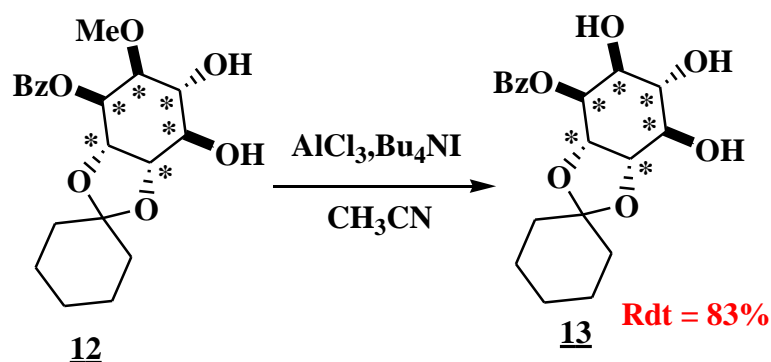


Schéma II-8 : Déprotection sélective du OMe

Afin de synthétiser le stéroïde **15** cité ci-dessus, la régénération des hydroxyles de C3 et C7 a été réalisée en utilisant l'iodotriméthyl silane sans affecter le macrocycle (Schéma II-9).

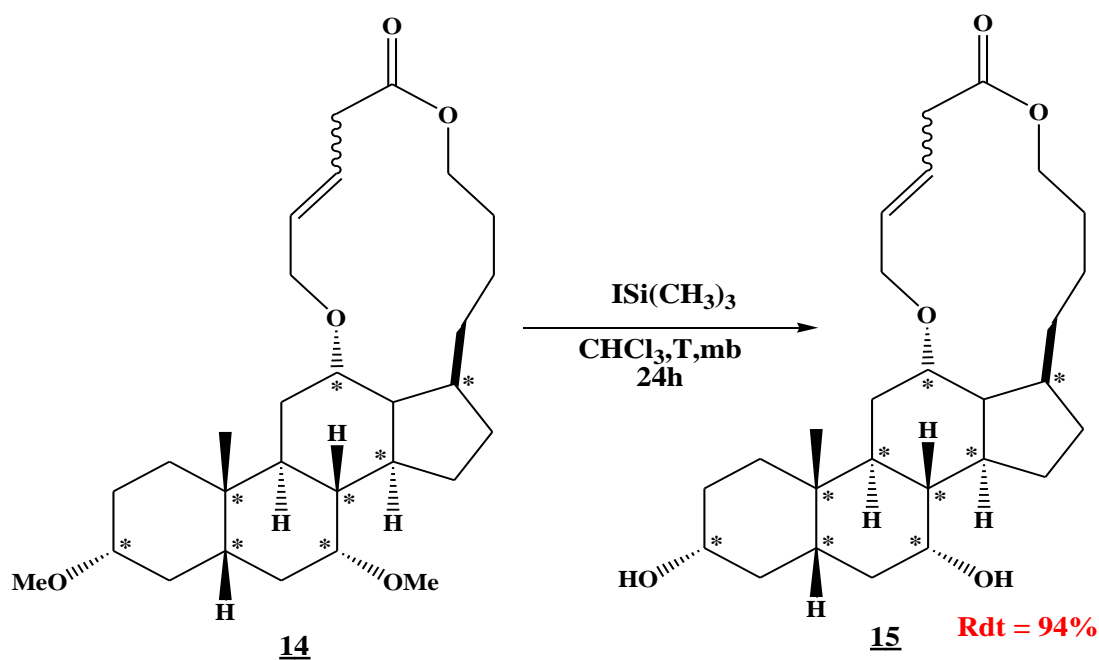


Schéma II-9: Clivage de Méthyléther dans de stéroïde

³⁴: T. Akiyama, H. Shima, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, vol.32, p. 5593, 1991.

II.1.1.3.Méthylthiométhyl Ether (MTM éthe

Les méthylthiométhyl éthers sont tout à fait stables dans les conditions acides. La plupart des éthers sont stables dans les conditions de déprotection de MTM éther, l'inconvénient réside dans la difficulté d'introduction de ce groupement.

Le MTM est généralement introduit par l'utilisation du (Chlorométhyle) (méthyle) sulfane ($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{Cl}$) en présence du couple NaH/NaI dans le DMF ³⁵.

➤ Déprotection

Le MTM éther est clivé en présence de Ph_3CBF_4 avec de bons rendements, l'isobutyrate reste intacte et sans ouverture des hétérocycles de type dihydrofuran-2(3H)-one dans la molécule 17³⁶. (Schéma II-10)

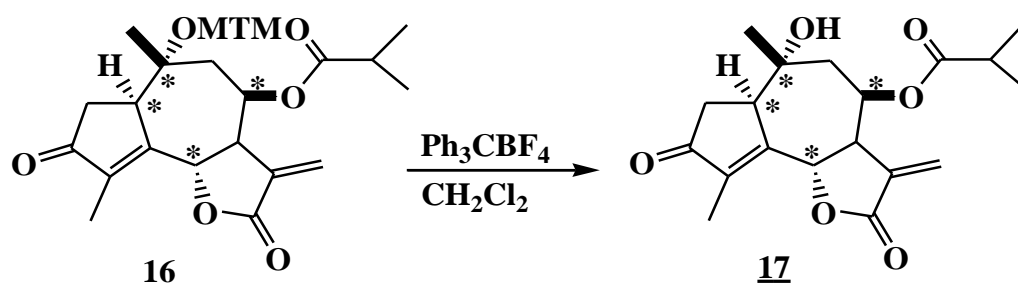


Schéma II-10 : Déprotection de MTM éther

II.1.1.4.Ether Benzylique (OBn)

L'éther benzylique est l'un des groupements protecteurs couramment utilisés pour la protection de la fonction alcool dans la synthèse de différentes classes de composés organiques à intérêt biologique et pharmaceutique, puisqu'il est facilement introduit, stable vis-à-vis de diverses conditions réactionnelles et facile à cliver par hydrogénéolyse et par la réduction qui nécessite la dissolution des métaux et ainsi un traitement par des acides de Lewis³⁷.

Le benzyle éther est facilement introduit sur les alcools par la réaction d'un halogénure de benzyle. Patel et coll³⁸ ont développé la protection sélective de l'hydroxyle de (R)-Valinole 18 en présence de la fonction amine en milieu basique (NaH) (Schéma II-11).

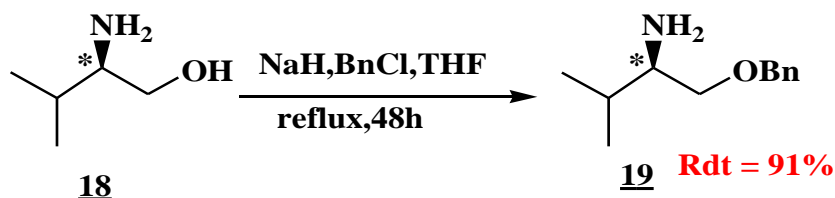


Schéma II-11 : Sélectivité de la protection OBn

³⁵: E. J. Corey, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, vol.16, p.3269, 1975.

³⁶: P. K. Chowdhury, R. P. Sharma, J. N. Baruah, *Tetrahedron Lett.*, vol.24, p.4485, 1983.

³⁷: P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme: Stuttgart, 3^{ème} Ed, p.679, 2005

³⁸: S. K. Patel, K. Murat, S. Py, Y. Vallee, *Org. Lett.*, vol.5, p.4081, 2003.

➤ Déprotection

L'hydrogénolyse des éthers benzyliques conduit aux hydroxyles libres, parfois avec le clivage d'autres groupements fonctionnels. Une déprotection sélective de l'éther benzylique de l'ortho-benzoate myo-inositol **21** est réalisée par hydrogénolyse dans le MeOH ou bien dans l'EtOAc (schéma II-12)³⁹.

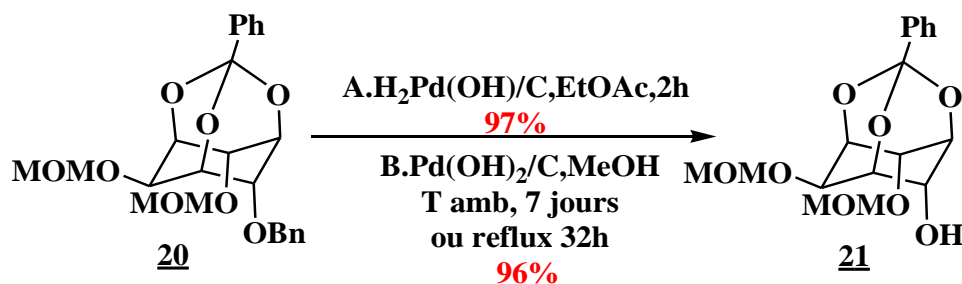


Schéma II-12 : Hydrogénolyse de l'éther benzylique en présence du MOM éther

II.1.1.5. *p*-Méthoxybenzyl éther (OPMB)

Le *para*-méthoxybenzyl éther est le groupement protecteur de la fonction alcool le plus utilisé⁴⁰, Il est facilement introduit via la synthèse de l'éther de Williamson⁴¹.

Le *para*-méthoxybenzyl tri-chloroacétimidate **22** réagit avec l'hydroxyle du (-) menthol **23** pour conduire au PMB-menthol éther **24**, cette méthode est rentable avec des catalyseurs tels que : les acides de Lewis de type triflates de lanthanide (schéma I-13). Ce⁴² protocole a donné d'excellents résultats pour l'introduction d'autres groupements protecteurs tels que : l'OTBDMS, OBn, OBz, OAc, NHAc, NHCbz.

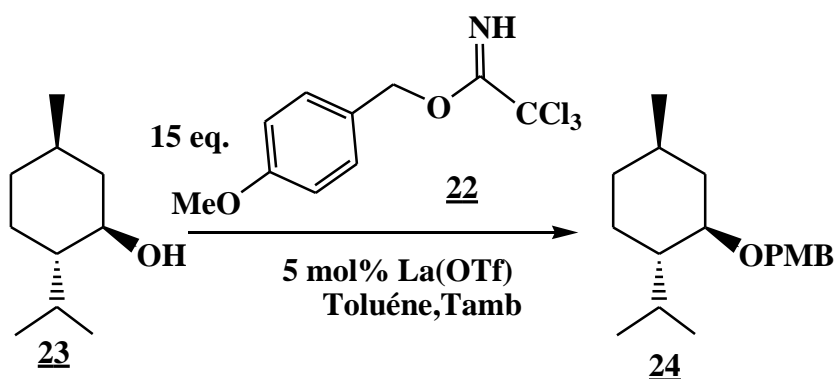


Schéma II-13 : Introduction du PMB sur la fonction alcool utilisant le PMBTCA

³⁹: C. Murali, M. S. Shashidhar, C. S. Gopinathb, *Tetrahedron*, vol.63, p.4149, 2007.

⁴⁰: K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, vol.42, p. 3021, 1986.

⁴¹: a) P. G. M. Wutz, L. A. Paquette, John Wiley and Sons, *p*-Methoxybenzyl Chloride, *In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, New York, vol.5, p.3326, 1995.

b) E. O. Nwoye, G. B. Dudley, *Chem. Commun.*, p.1436, 2007

⁴²: A. N. Rai, A. Basu, *Tetrahedron Lett*, vol.44, p.2267, 2003.

➤ Déprotection

La catalyse par photo-réduction à l'aide d'une diode d'émission d'une lumière bleue a permis la déprotection chimiosélective et douce du **PMB**. Le menthol **OPMB** **25** a été soumis à une source lumineuse bleue en présence de **BrCCl₃** et un complexe métallique actif **Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆** pour conduire au menthol (schéma II-14)⁴³.

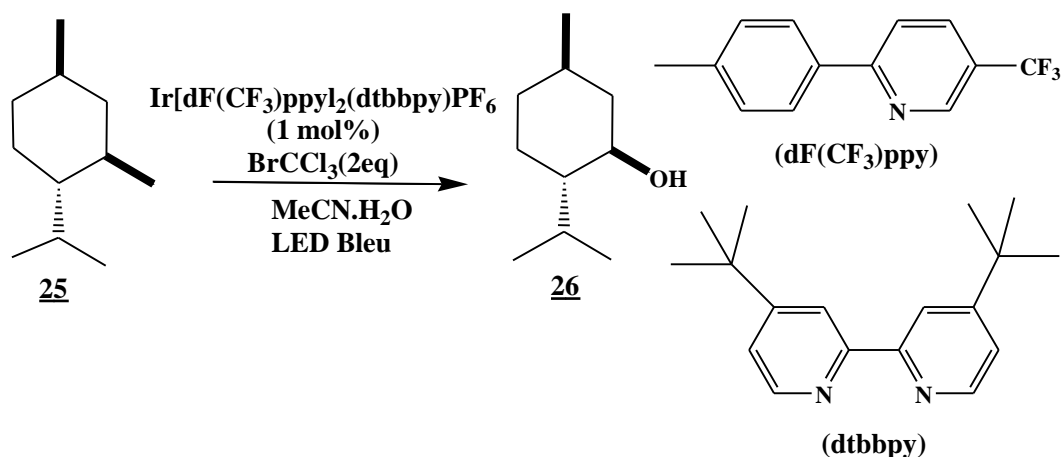


Schéma II-14 : Déprotection **O-PMB** par photo-réduction

II.1.2.Ethers silylés

Les éthers silylés jouent un rôle très important dans la protection d'hydroxyles⁴⁴. Une variété de méthodes de protection/déprotection a été développée ces dernières années⁴⁵. La silylation d'hydroxyle des alcools et des phénols a une influence sur la solubilité dans les solvants non polaires aussi bien que la stabilité thermique pour des fins d'analyse chromatographique⁴⁶. Généralement, la préparation des silyles éthers est effectuée par l'action des alcools sur les silylchlorides comme le **TMSCl** ou des disilazanes comme le **HMDS** dans des conditions basiques.

II.1.2.1.Triméthylsilyléther (OTMS)

L'hexaméthylidisilazane (**HMDS**) est l'agent le plus utilisé pour la triméthylsilylation des hydroxyles d'alcools et phénols⁴⁷, c'est due au facilité d'isolement de l'éther résultant et puisque le seul produit secondaire est l'ammoniaque. L'activation de L'**HMDS** requiert l'utilisation de catalyseurs bien appropriés.

⁴³:Tucker, J. W. Narayanam, J. M. R. Shah, P. S. Stephenson, C. R. *J. Chem. Commun.*,vol.47,p.5040, **2011**.

⁴⁴: J. F. Klebe, A. E. Pierce, E. C. Taylor, *In Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*, Ed.,Wiley-Inter-science, New York, Vol. 8, pp. 97–178,**1972**.

⁴⁵ a): T. Watahiki, M. Matsuzaki, T. Oriyama, *Green Chem.*, vol.5, p.82, **2003**

b): H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, *Org. Lett.*,vol.7, p.3001., **2005**

c): A. Iida, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Synthesis-Stuttgart.*, p. 2677,**2005**

d): S. Kim, M. S. Kwon, J. Park, *Tetrahedron Lett.*, vol.51, p.4573, **2010**.

e): F. Shirini, M. Abedini, *J. Iran Chem. Soc.*,vol.5, p.S87, **2008**.

⁴⁶: B.P. Bandgar, S.N. Chavare, S.S. Pandit, *J. Chin. Chem. Soc.*, vol.(1) 52, p.125, **2005**.

⁴⁷: C.A. Bruyenes, T.K. Jurriens, *J. Org. Che.*, vol.47, p.3966, **1982**.

Une méthode efficace et chimiosélective du triméthylsilylation des alcools et phénols a été reportée par Yadegari et coll⁴⁸ utilisant un catalyseur régénérable $[\text{Ti}^{\text{IV}}(\text{salophen})(\text{OTf})_2]$ **27** (Schéma II-15).

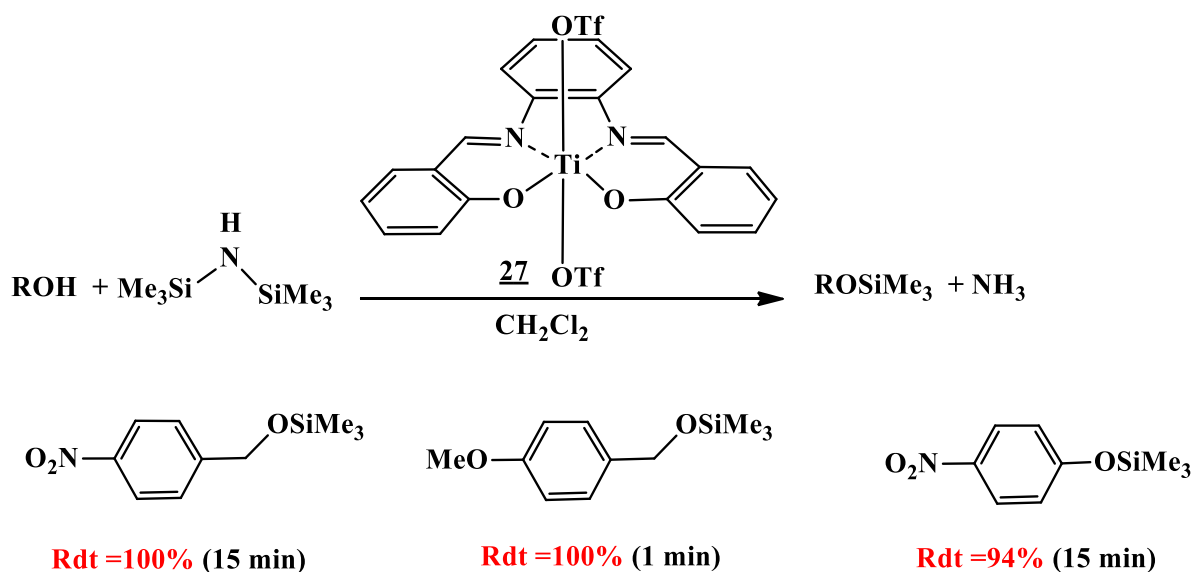


Schéma II-15 : Triméthylsilylation en présence de $[\text{Ti}^{\text{IV}}(\text{salophen})(\text{OTf})_2]$

➤ Déprotection

Habibi et coll⁴⁹ ont développé un protocole de déprotection de TMS sous l'action de dodécatangestocobaltate de potassium tri-hydraté $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (schéma II-16).

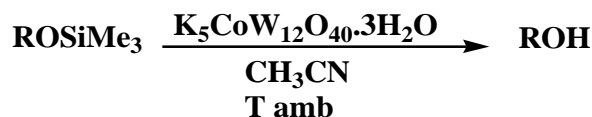


Schéma II-16 : Déprotection OTMS en présence de $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

II.1.2.2. Tert-Butyldiphenylsilyléther (OTBDPS)

Le tert-Butyldiphenylsilyl éther (TBDPS) est l'un des groupements protecteurs des hydroxyles, il est particulièrement utilisé en synthèse totale⁵⁰ pour sa stabilité lors de la déprotection d'autres éthers silylés dans des conditions acides.

Le TBDPS est introduit par la réaction de TBDPSCI avec un hydroxyle aliphatique dans un milieu pyridinique (Schéma II-17), d'autres réactifs sont utilisés selon les groupements

⁴⁸: M. Yadegari, M. Moghadamb, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, M. Baltork, Polyhedron, vol.31, p.332, 2012.

⁴⁹: M. H. Habibi, S. Tangestaninejad, B. I. Mohammadpoor, V. Mirkhani, B. Yadollahi, Tetrahedron Lett, vol.42, p.6771, 2001.

⁵⁰: a) Y. Yang, C. E. Martinab, P. H. Seeberger, Chem. Sci, vol.3, p.896, 2012.

b) H. Miyaoka, Y. Abe, N. Sekiya, H. Mitome, E. Kawashima, Chem. Commun., vol.48, p.901, 2012.

fonctionnels de la molécule. L'ajout d'AgNO₃ augmente la vitesse de la réaction de silylation de l'alcool le plus acide.⁵¹

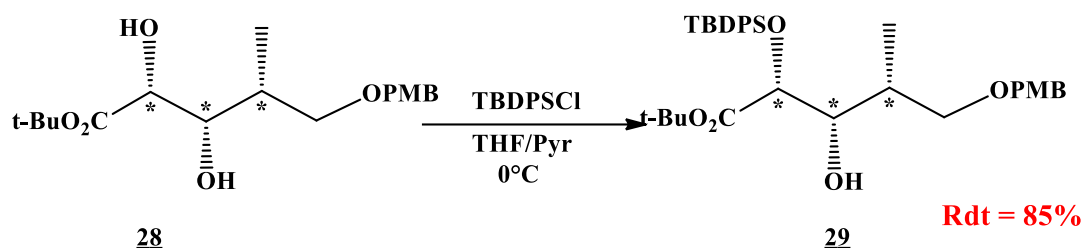


Schéma II-17 : Sélectivité de la protection OTBDPS des hydroxyles acides

➤ Déprotection

Ce type d'éthers est généralement clivé dans un milieu basique. Le TBPDPS est clivé sélectivement par le fluorure de tétra-butyle ammonium.⁵² (Schéma II-18)

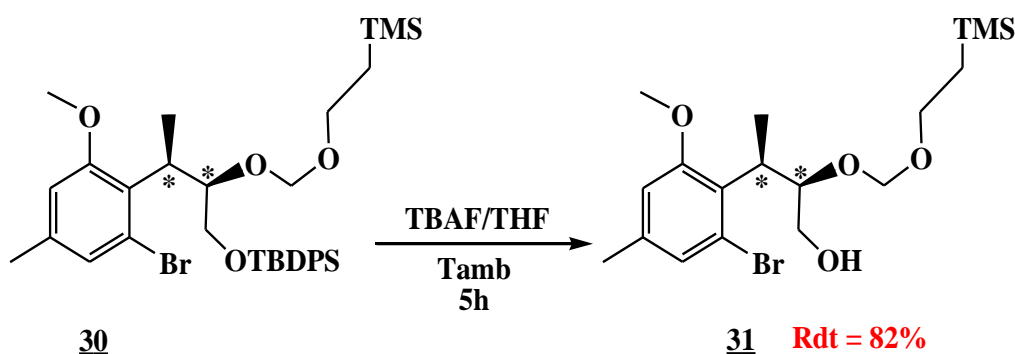


Schéma II-18 : Déprotection sélective de l'OTBDPS par l'OMe

II.1.3.Ester (OAc)

Là encore, comme dans le cas de protection des hydroxyles sous forme d'éthers, l'acylation est une réaction importante à l'égard de la stabilité des esters correspondants dans diverses conditions. Cette méthode présente l'inconvénient de se faire sous des conditions dures.⁵³

Les acétyles esters sont introduits par différentes méthodes : Paul et coll⁵⁴ ont effectués l'acylation des phénols dans un milieu pyridinique en présence d'oxyde d'Aluminium sous irradiation micro onde. (Schéma II-19)

⁵¹: T.-P. Loh, L.-C. Feng, *Tetrahedron Lett*, vol.42, p.6001, **2001**.

⁵²: Li. Bakhtin, J. Richardson, Thèse, Indiana University: Bloomington, Indiana, vol.9(4), pp.451-478, **1996**.

⁵³: G. A. Dilbeck, L. Field, A. A. Gallo, R. J. Gargiulo, *J. Org. Chem*, vol.43, p.4593, **1978**.

⁵⁴: S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett*, vol.43, p.4261, **2002**.

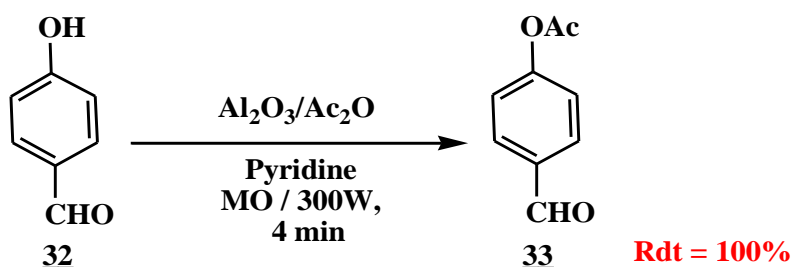


Schéma II-19 : Acylation des phénols sous MO

Commeiras et coll⁵⁵ ont décrit l'acylation de l'hydroxyle de (S,E)-1-(furan-3-yl)-4-iodopent-3-en-1-ol **34** par Ac_2O en présence de DMAP (Schéma II-20).

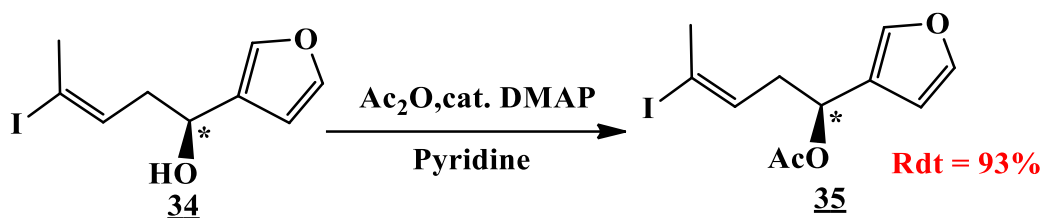


Schéma II-20 : Efficacité du couple DMAP/Pyridine pour l'acylation des alcools

L'acylation sélective de l'alcool secondaire le plus acide en C6 de la 10-de acétylbaccatin III **36** est difficile à réaliser, Damen et coll⁵⁶ ont développé une méthode catalytique efficace utilisant le $\text{Yb}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_3$ et le $\text{Lu}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_3$.

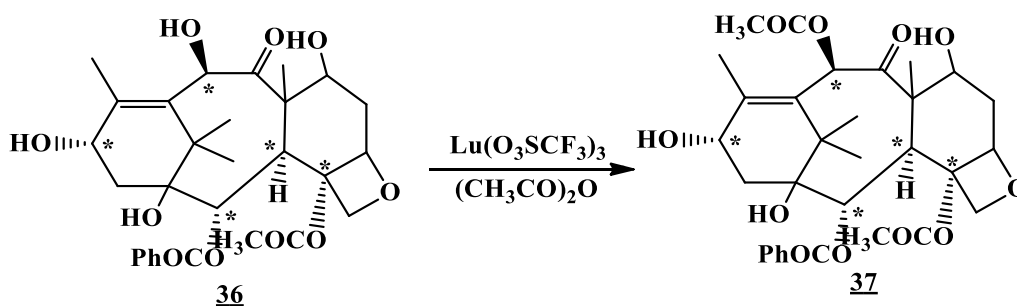


Schéma II-21 : Acylation sélective d'alcool secondaire

➤ Déprotection

La déprotection du groupement **OAc** dans des conditions douces utilisant le K_2CO_3 est accompli sélectivement avec une stabilité remarquable du MOM éthers⁵⁷. (Schéma II-22)

⁵⁵: L. Commeiras, J.-L. Parrain, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol.15, p.509, 2004.

⁵⁶: E. W. P. Damen, L. Braamer, H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett*, vol.39, p.6081, 1998.

⁵⁷: A. K.; Ghosh, G. J. Gong, *Am. Chem. Soc.*, vol.126, p.3704, 2004.

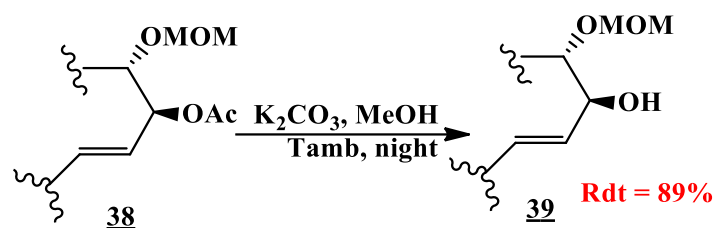


Schéma II-22 : Hydrolyse sélective d'acétyle ester dans un milieu basique

II.1.4.Sulfonates d'esters (OTs, OMs)

Le motif sulfonate d'ester est présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives, comme les agents alkylants et des inhibiteurs de prolifération des cellules.⁵⁸ La sulfonation est rarement utilisée afin de protéger des hydroxyles vue la difficulté de régénération de l'alcool ou du phénol correspondants.

Meshram et coll⁵⁹ ont rapporté une méthode de préparation des sulfonates d'esters avec une sélectivité remarquable pour les alcools primaires, secondaires, tertiaires et les phénols (**Schéma II-23**). La réaction est effectuée en utilisant l'acide *p*-toluène sulfonique en présence de $\text{SiO}_2/\text{SOCl}_2$.

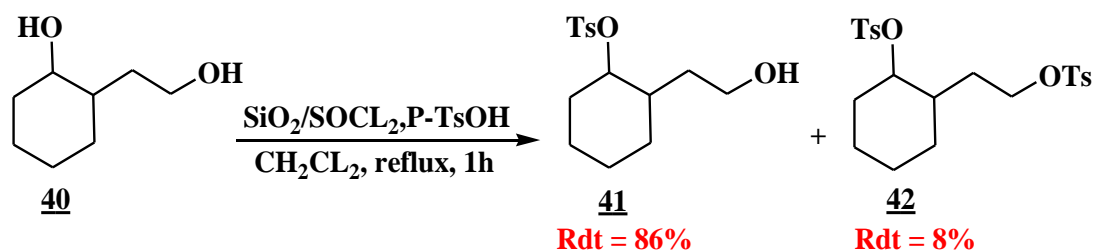
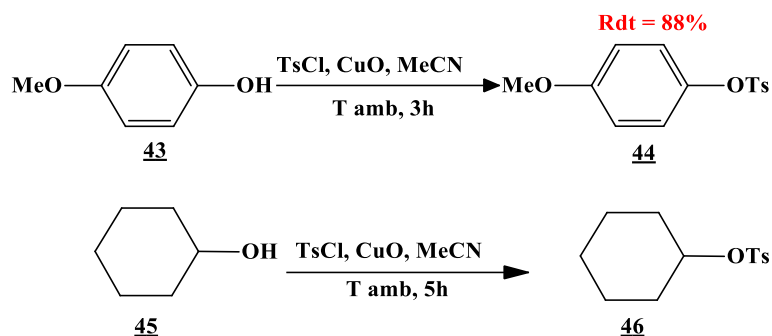


Schéma II-23 : Sulfonation des alcools secondaires en présence de *p*-TsOH

L'oxyde de cuivre est récemment utilisé pour catalyser la réaction de sulfonation des Alcools et phénols avec le chlorure de Tosyle. (**Schéma II-24**)

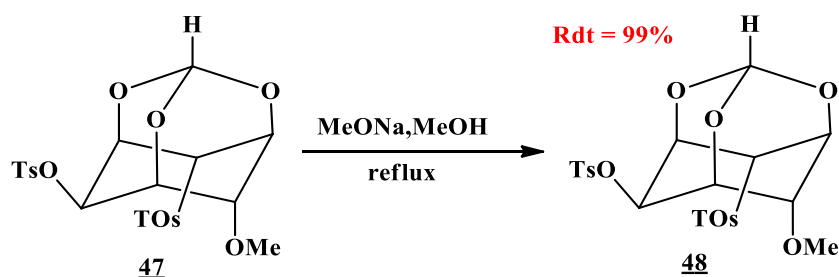
⁵⁸: B. Das, V. S. Reddy, M. R. Reddy, *Tetrahedron Lett*, vol.45, p.6717, 2004.

⁵⁹: G. A. Meshram, V. D. Patil, *Tetrahedron Lett.*, vol.50, p.1117, 2009.

Schéma II-24 : Sulfonylation des alcools et phénols en présence de **CuO**

➤ Déprotection

La désulfonylation des hydroxyles alcooliques ou phénoliques nécessite généralement des conditions dures comme l'utilisation du **MeONa**.⁶⁰ (Schéma II- 25)

Schéma II-25 : Désulfonylation des hydroxyles en présence de **MeONa**

II.1.5. Les Carbonates (OCO₂R)

Les carbonates constituent une classe importante des composés ayant une importance Pharmacologique et chimique⁶¹. Ils sont utilisés comme agents d'alkylation dans des réactions organiques, en chimie médicinale et pharmaceutique⁶².

Le groupement méthoxycarbonyl (**OCO₂Me**) est introduit sur un hydroxyle en utilisant le chlorofomate de méthyle sans sélectivité vis-à-vis la fonction amine⁶³.

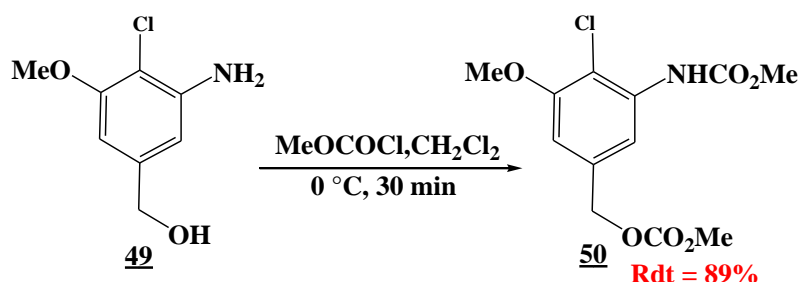


Schéma II-26 : Formation non sélective des carbonates et carbamate

⁶⁰: N. S. Shaikh, S. S. Bhor, A. S. Gajare, V. H. Deshpande, R. D. Wakharkar, *Tetrahedron Lett*, vol.45, p.5395, **2004**.

⁶¹: a) A. A. G. Shaikh, S. Sivaram, *Chem. Rev.*, vol.96, pp.951–976, **1996**.

b) J. P. Parrish, R.N. Salvatore, K.W. Jung, *Tetrahedron*, vol.56, p. 8207, **2000**.

⁶²: S. J. Singh, R. V. Jayaram, *Tetrahedron Lett*, vol.49, p.4249, **2008**.

⁶³: A. I. Meyers, K. Tomioka, D. M. Roland, D. Comins, *Tetrahedron Lett*, vol.19, p.1375, **1978**.

➤ Déprotection

Le carbonate est déprotégé sélectivement en présence de K_2CO_3 ⁶⁷. (Schéma II-27)

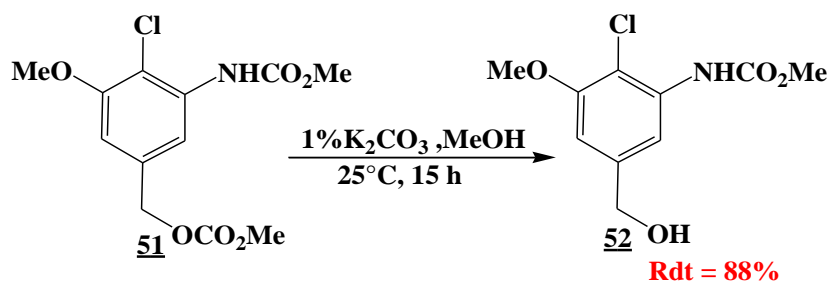


Schéma II-27 : Déprotection sélective des carbonates en présence des carbamates

D'autres groupements protecteurs sous forme de carbonates sont utilisés pour la protection des hydroxyles tels que : le **O-Fmoc**, le **O-Cbz** et le **O-Boc**. Récemment, diverses méthodes d'introduction et de clivage du motif **O-Boc** ont été décrites.

La tert-butoxycarbonylation d'hydroxyle d'alcools et phénols a été effectuée en présence de **DMAP** (Schéma II-28)⁶⁴, ce dernier est utilisé pour l'activation électrophile du **Boc₂(O)**.



Schéma II-28 : Tert-butoxycarbonylation des alcools et phénols en présence de **DMAP**

Dans la plus part des cas, des acides comme le **TFA**⁶⁵ permet la déprotection du tertbutoxycarbonyl carbonate.

II.1.6. Protection des diols

L'importance des motifs 1,2 et 1,3-diol dans divers produits naturels (carbohydrates, macrolides et nucléosides) a conduit au développement de nombreux groupement protecteurs⁶⁶.

Le 2, 2-diméthoxy propane a été largement utilisé pour la protection des 1,2- et 1,3-diols sous forme de 2, 2-diméthyl-1,3-dioxolane et 2, 2-diméthyl-1,3-dioxane. Ces derniers sont obtenus dans les conditions fortement basiques et ils sont clivés dans des conditions acides⁶⁷.

⁶⁴: Y. Basel, A. J. Hassner, *Org. Chem.*, vol.65, p.6368, 2000.

⁶⁵: K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, M. Susuki, P.-H. Keong, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol.39, p.4502, 2000.

⁶⁶: T. G. Bonner, *Methods Carbohydr. Chem.* II, p.314, 1963.

⁶⁷: F. Amblard, V. Aucagne, P. Guenot, R. F. Schinazi, L. Agrofoglio, *Bioorg. Med. Chem.*, vol.13, p.1239, 2005.

II.1.6.1. 1,2-diol

La protection d'un diol en (4S, 5S)-Dihydroxyde **53** est effectuée en présence de l'acide camphorsulfonique (CSA) pour conduire à 1,3-dioxolane.⁶⁸ (Schéma II-29)

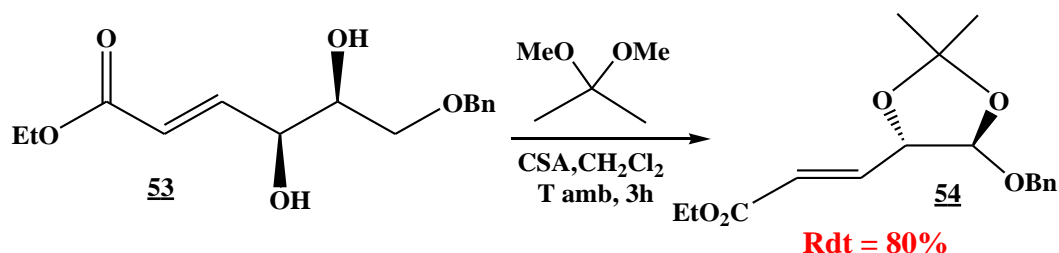


Schéma II-29 : Formation de 1,3-dioxolane à partir de 1,2-diol

II.1.6.2. 1,3-diol

Les deux groupements hydroxyles d'un 3,5-dihydroxy sont convertis en 1,3-dioxane sous l'effet catalytique de para-toluène sulfonatepyridinium (PPTS).⁶⁹ (Schéma II-30)

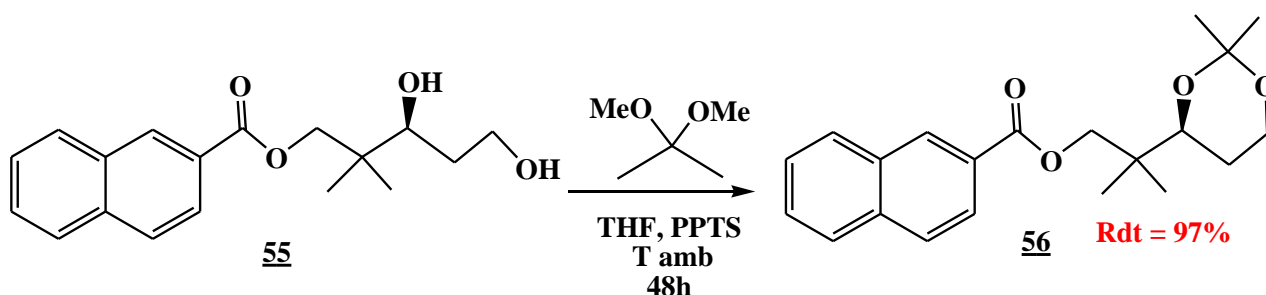


Schéma II-30 : Formation de 1,3-dioxane à partir de 1,3-diol

II.2. Conclusion:

Dans ce chapitre, nous avons abordé la chimie des groupements protecteurs vis-à-vis des fonctions alcool et amine. Les groupements protecteurs sont très importants en synthèse organique. En effet, dans les composés polyfonctionnels certains sites réactionnels doivent être temporairement protégés. Le choix de groupements protecteurs pour une réaction doit être en fonction du site à protéger. La stratégie utilisée repose essentiellement sur la manière d'introduction et de clivage.

⁶⁸: M. M. Ahmed, B. P. Berry, T. J. Hunter, D. J. Tomcik, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* Vol.7, pp.745-748, **2005**.

⁶⁹: F. P. Wip, T. H. J. Graham, *Am. Chem. Soc.*, vol.126, p.15346, **2004**.

La protection totale est suivie d'une déprotection sélective sur la fonction amine pour accéder à la D-glucosamine déprotégée sélectivement, qui est utilisé comme précurseur pour la synthèse de composés potentiellement actifs.

Le but d'utilisation des groupements protecteurs lors d'une synthèse organique est de préserver une fonction intacte. Ainsi, en protégeant une fonction on la préserve en l'empêchant de réagir.

Le choix des groupements protecteurs convenables est une étape importante lors de l'élaboration d'une stratégie de synthèse organique et plus particulièrement pour les molécules polyfonctionnelles. Quand une réaction chimique doit être effectuée sélectivement sur une seule fonction réactive dans une molécule polyfonctionnelle, d'autres sites réactifs doivent être temporairement protégés afin d'empêcher des réactions secondaires.

Chapitre II Micro-Ondes (MO)

II.1. introduction & Historique

L'histoire de la découverte des ondes micrométriques est mal connue et plusieurs affirmations sont données dans:

- ❖ Selon certaines sources, la découverte des micros ondes reviendrait à Percy Spencer, chercheur qui travaillait sur les ondes radars en **1945**. On raconte qu'il aurait constaté qu'un morceau de chocolat posé à proximité d'un guide d'onde aurait ramolli.
- ❖ Selon d'autres sources, ce serait en Angleterre que le magnétron aurait été inventé mais ce serait la compagnie Raytheon aux Etats-Unis qui se serait rendu compte des propriétés chauffantes de l'appareil.

Ce dont on est sûr dans l'histoire des découvertes, c'est que les expériences de Michael Faraday en **1831** forment la base de la technologie électromagnétique moderne. La naissance du four à micro-ondes est un hasard. Ce sont les applications de la technologie qui ont conduit au développement des micro-ondes. On se rend compte que les radars permettent le réchauffement des aliments, et des mains. Plusieurs anecdotes sont racontées :

- ❖ Les pigeons stagnant au-dessus des lignes de radars mouraient car ils cuisaient.
- ❖ Les ingénieurs se seraient rendu compte des caractères réchauffant liés aux ondes électromagnétiques, car ils réchauffaient leurs repas sur les radars.

Le four à micro-onde est né en **1947**. Le premier four diffusé en **1953** sous la marque Radarange est très lourd, très encombrant et très cher (prix d'une automobile). Il se commercialise comme objet de consommation courante dans les années **1980**.

Aujourd'hui le four à micro-ondes est un bien de consommation présent dans **80%** des foyers.

III.2. Définition

Les micro-ondes (**MO**) ou (**μo**) (Microwaves en anglais) ou hyperfréquences auxquelles sont des ondes électromagnétiques de longueur d'onde intermédiaire entre l'infrarouge et les ondes de radiodiffusion. Le terme de micro-onde provient du fait que ces ondes ont une longueur d'onde plus courte celles de la bande **VHF**, utilisée par les radars pendant la Seconde Guerre mondiale.⁷⁰

⁷⁰: a) Le CIRC classe les champs électromagnétiques de radiofréquences comme «peut-être cancérogènes pour l'Homme» [archive] sur le site du Centre international de recherche sur le cancer, communiqué de presse n° 208, **2011**.

b) R.J Giguere, T.L.Bray, S.M .Duncan, G. Majetich, *vol.27*, pp. 4945-494, **1986**.

c) B.S.J. Halstead , D.M.P Mingos «Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating-Chem. Soc. Rev. *vol.27*,pp.213-22,**1998**.

Les ondes électromagnétiques résultent de la superposition d'un champ électrique et d'un champ magnétique, se propageant dans l'espace et variant dans le temps (**Figure III.2**). La propagation de cette onde souvent générées par l'intermédiaire d'un magnétron⁷¹

III.3. Technologie du four à micro-ondes

Un four à micro-ondes est constitué de trois éléments principaux (**Figure III. 3**):

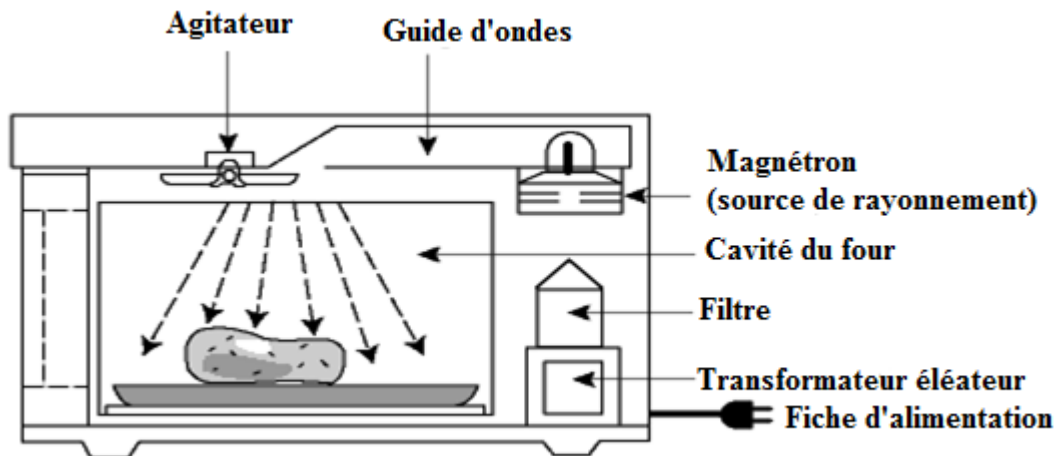


Figure III.1. Constitution d'un four micro-onde.

III.4.Principe et mécanisme du chauffage par micro-ondes

Lorsque la matière est irradiée par une onde électromagnétique, plusieurs comportements sont possibles (**Figure III. 4**) :

- Le matériau est opaque, l'onde est réfléchi.⁷²

d) B. H. Ern , Thermodynamics of Water Superheated in the Microwave Oven, *J.Chem. Educ.*, vol.77 (10), p. 1309,2000.

⁷¹ : A. Loupy, *Spectra Analyse*, vol.175, pp.33-38, 1993.

⁷² : W .H.Sutton, *Ceram. Bull.*vol.68.p.376, 1989.

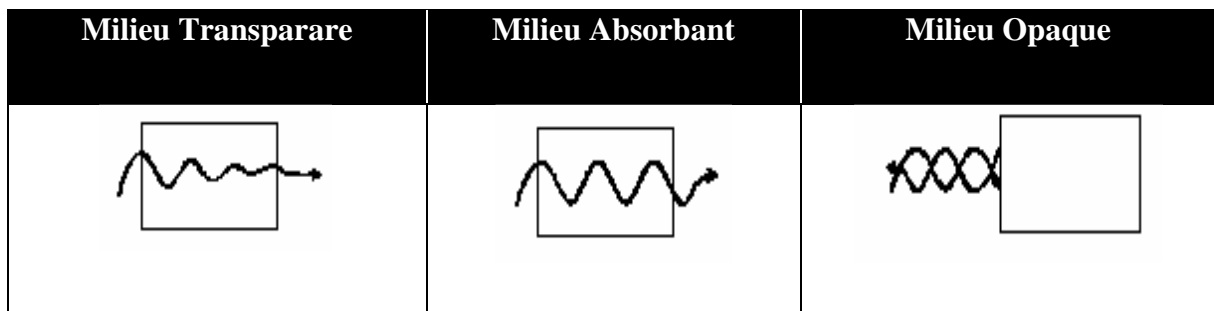


Figure.III.2. comportements de la matière vis-à-vis d'une onde électromagnétique.

L'origine de ces différents comportements est liée à la nature de la matière qui est constituée de charges mobiles (caractérisée par une conduction σ) et par des charges fixes (caractérisée par la permittivité complexe : ϵ^*) pouvant s'orienter plus ou moins sous l'effet d'un champ électrique ou magnétique.

La propagation d'une onde électromagnétique dans un milieu peut conduire à un transfert d'énergie. Ainsi l'application d'un champ alternatif fait osciller ces charges qui peuvent suivant les fréquences devenir trop grandes et ne plus suivre la fréquence du champ appliqué.

Il y a alors un déphasage entre le champ d'excitation et la réponse. C'est ce déphasage qui va être à l'origine de l'absorption de l'énergie engendrant le chauffage.

III.4.1. Interaction onde-matière

Les micro-ondes possèdent des longueurs d'onde du même ordre de grandeur que les dimensions des produits à traiter, cela signifie que la pénétration de l'onde peut atteindre le "cœur" du produit. La capacité de la composante électrique de l'onde à exercer une force sur les particules chargées est à l'origine de l'élévation de la température. Suivant que les charges sont localisées dans la matière ou libres. Le champ électrique induit un phénomène de polarisation diélectrique ou des phénomènes de conduction et relaxation ionique.

La polarisation diélectrique est l'effet observé dans un matériau diélectrique soumis à un champ électrique statique ou alternatif. Suivant sa fréquence, ce dernier peut induire un déplacement relatif d'un atome par rapport à un autre atome auquel il est lié par liaison covalente (polarisation atomique). Un alignement des dipôles permanents sous l'influence d'un champ électrique (polarisation dipolaire) ou bien une accumulation de charges aux interfaces (polarisation inter-faciale).

III.4.2. Mécanisme du chauffage diélectrique

Le mécanisme du chauffage diélectrique repose sur les molécules polaires, telles que l'eau, ces molécules ont des extrémités négatives et positives; ce sont dipôles. En absence de champ électrique, les dipôles d'un milieu diélectrique se trouvent orientés au hasard sous l'effet de l'agitation thermique du milieu. Sous l'effet d'un champ électrique continu, les molécules tendent à s'orienter dans la direction du champ électrique. Plus le champ électrique est intense, moins l'agitation thermique qui tend à désorganiser l'alignement a d'importance. Lorsque toutes les molécules sont orientées, il apparaît un moment dipolaire global induit. Sous l'effet d'un champ électrique alternatif de fréquence " ν ", les dipôles s'orientent dans la direction du champ sur une demi alternance, se désorientent lorsque le champ s'annule et se réorientent dans l'autre sens pendant la seconde demi alternance: c'est la rotation dipolaire.

L'énergie électrique est convertie en énergie cinétique par la rotation des dipôles. L'énergie cinétique est transformée partiellement en chaleur : l'alignement des dipôles par rapport au champ électrique est contrarié par les forces d'interaction entre molécules (les forces de liaisons par pont hydrogène et les forces de liaison Van der waals).

Ces forces peuvent être assimilées à des forces de frottement internes qui existent dans les contacts solide-solide. Elles s'opposent ainsi à la libre rotation des molécules. De la friction produite, naît le dégagement de chaleur. La dissipation d'un déphasage entre l'oscillation du champ électrique et celui des dipôles. Les fréquences micro-ondes étant imposées, l'échauffement d'un produit avec une efficacité maximale est exceptionnel. Dans ce cas, une grande partie des molécules soumises à l'action du champ micro-ondes ne tournent pas avec le changement alternatif du champ mais frissonnent (**figure III.3**).

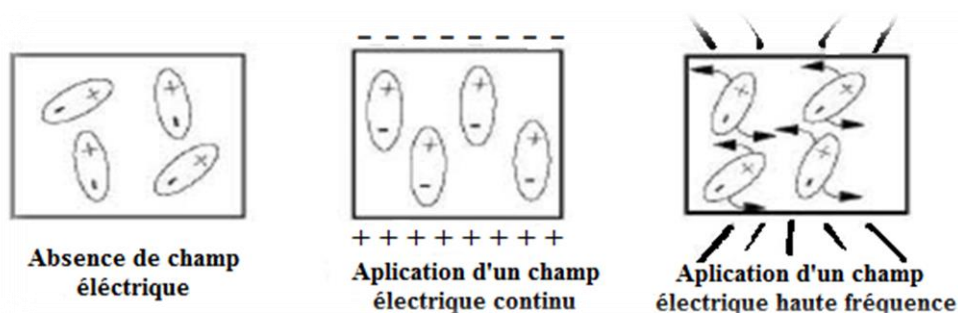


Figure.III.3. Frissonnement des dipôles soumis à une irradiation micro-ondes.

III.4.3. Transfert de chaleur

Le transfert de chaleur sous chauffage micro-ondes est complètement inverse par rapport au chauffage conventionnel. Le transfert de chaleur classique se transmet de l'extérieur vers l'intérieur du récipient. Sous chauffage micro-ondes, le volume traité devient lui-même source de chaleur. On parle de dégagement de la chaleur de l'intérieur vers l'extérieur du récipient.

La paroi externe du réacteur est plus froide que le milieu du réacteur dans le cas du chauffage micro-ondes, et inversement pour le cas du chauffage conventionnel par double enveloppe, plaque chauffante et flamme. C'est un mode de chauffage instantané en volume et non en surface.

Les phénomènes thermiques de conduction et de convection ne jouent plus qu'un rôle secondaire d'équilibrage de la température. Des surchauffes locales peuvent également se produire. (Figure III.6) illustre les deux modes de chauffage ⁷³

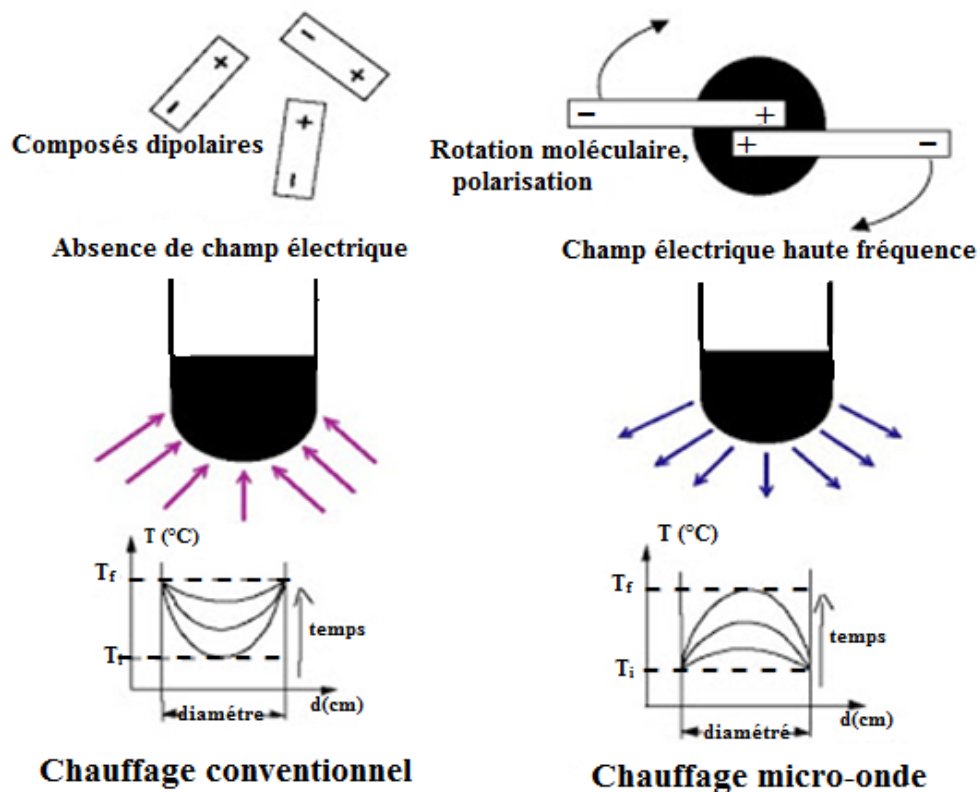


Figure III.4. Transferts thermiques sous les deux modes de chauffage.

⁷³ : J. Thuery, Les micro-ondes et leur effets sur la matière, Tech et doc, Lavoisier, Paris, 1989.

Le dégagement de chaleur par chauffage micro-ondes dépend de plusieurs paramètres, les uns sont liés au matériau chauffé comme la capacité de la molécule à être polarisée dans le champ électrique et celle de transformer l'énergie électromagnétique en énergie thermique. Les autres paramètres sont liés à l'appareillage utilisé et aux paramètres d'irradiation, comme la puissance, dont l'augmentation engendre un dégagement de chaleur de plus en plus important.

Les micro-ondes ont une pénétration dans la matière qui est le plus souvent du même ordre que la longueur d'onde du rayonnement ($\nu = 2450 \text{ MHz}$; $\lambda = 12,2 \text{ cm}$). Au-delà de la profondeur de pénétration, l'onde est totalement atténuée et les transferts de chaleur s'opèrent par simple conduction.

III.5. comparaison entre irradiation micro-onde et chauffage classique

Le tableau suivant résume une comparaison entre chauffage sous irradiation micro-onde et le chauffage classique ⁷⁴

Chauffage sous irradiation micro-onde	Chauffage classique
Couplage énergétique	Conduction/Conversion
Chauffage intranucléaire	Chauffage superficiel
Rapide	Lent
Volumétrique	En surface
Sélectif	Non sélectif
Dépendant des propriétés des substrats	Indépendant des substrats

Tableau III.1: Comparaison entre irradiation micro-onde et chauffage classique.

III.6. Synthèse sous irradiation micro-ondes

Le chauffage traditionnel présente l'inconvénient d'être lent et inhomogène; seule la surface au contact de la source de chaleur (bain d'huile ou d'autre) est chauffée au départ, la chaleur se propage ensuite progressivement à l'ensemble de la solution. Ainsi des

⁷⁴ C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed. Vol.43*, pp. 6250-6284, 2004.

phénomènes sur chauffée (points chaude) peuvent se produire sur les parois du récipient à une dégradation des réactifs et/ou des produit formés.

Grace à l'utilisation d'un réacteur micro-ondes, la solution est chauffée de façon homogène, au même moment dans tout le volume, sans sur chauffe superficielle. Il a été montré dans de nombreuses études que l'utilisation des micro-ondes permet d'améliorer considérablement la cinétique de certaine réaction chimique. Les temps de réaction sont beaucoup plus courts et dans certains cas des rendements plus importants ont été observés et reportés^{75,76}.cette technique a donc été appliquée avec succès à de nombreuses réaction avec ou sans solvant⁷

Depuis que les micro-ondes ont été utilisées pour la première fois en **1986** dans le domaine de la synthèse organique, la synthèse assistée par micro-ondes est de plus utilisée dans les stratégies de synthèse chimique modernes. Elle rencontre un intérêt croissant tout particulièrement en raison de sa grande efficacité et de son extrême rentabilité dues à des temps de réaction réduits, à de meilleurs rendements et à l'obtention de produits plus purs.

III.6.1. Réactions en présence de solvant

L'échauffement du milieu réactionnel résulte du couplage des micro-ondes soit avec le solvant organique soit avec les réactifs (dissous dans un solvant non polaire). Dans le premier cas, les solvants doivent présenter un moment dipolaire élevé pour s'échauffer sous irradiation micro-ondes. De nombreux solvants atteignent, sous irradiation micro-onde, des températures supérieures à leurs points d'ébullition. Il s'agit du phénomène de sur ébullition⁷⁷.Ce phénomène de sur-ébullition serait responsable de l'élévation des rendements de certaines réactions organiques (**tableau III.2**)⁷⁸

⁷⁵: R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Letters*, vol.27, pp.279-282, **1986**.

⁷⁶: S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron*, vol. 65, pp. 3315-3552, **2009**.

⁷⁷: D. R. Baghurst,; D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, pp.674-677, **1992**.

⁷⁸: L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, vol.57, pp.9199-9223, **2001**.

solvant	Conditions Normale en °C	Sous micro-ondes en °C	Différence en °C
Eau	100	105	5
1-butanol	117	138	21
2-butanol	98	127	29
Méthanol	65	84	19
1-pentanol	136	157	21
Acétone	56	89	33
Acétate d'éthyle	77	102	25
Acétonitrile	82	120	38

Tableau III.2 : Température d'ébullition de quelques solvants polaires usuels.

III.6.2.Réactions sans solvant (chimie vert)

L'utilisation conjointe des réactions sans solvants et du chauffage micro-onde conduit à des synthèses propres, à hauts rendements, économiques et beaucoup plus sûres. Les réactifs peuvent être imprégnés sur support solide. Deux voies sont alors possibles :

- ✓ Irradiation directe des réactifs polaires sur supports inertes (alumine, silice...etc.).
- ✓ Irradiation de réactifs non polaire sur des supports actifs sous micro-ondes.

Les réactions sans solvants et/ou milieu hétérogène, présentent plusieurs avantages qui justifient leurs applications dans diverses et nombreuses réaction chimique⁸⁻⁷⁹⁻⁸⁰

La diminution des risques d'explosion permet une utilisation plus simple des fours micro-ondes domestiques qui était limitée, fait des fortes surpressions et des élévations de températures par les solvants. Ceci permet aussi d'aporer, en toute sécurité, sous pression atmosphérique dans un matériel simple (béchers, erlenmeyer) sur des quantités de l'ordre de centaines de grammes (**100 à 200g** par récipients).

⁷⁹: D. Michael, A. Loupy, P. Mingos, D.R. Baghurst, *Chem. Soc. Rev.*, vol.20, pp.1-36, **1991**.

⁸⁰ : A. Loupy, G. Bram, J. Sansoulet, J. New, *Chem.*, vol.16,p.233, **1992**.

III.7.Activation des réactions chimiques par micro-ondes

L'application des micro-ondes pour la synthèse chimique été introduite par Gedye en **1986** avec la mise en œuvre dans un four micro-ondes de réactions d'hydrolyse, d'estérification et d'oxydation⁸¹. Depuis, grâce à la disponibilité de réacteurs micro-ondes commerciaux, les synthèses organiques mises en œuvre avec succès sous micro-ondes se sont multipliées, incluant entre autres^{82,83}.

- ✚ Acylation.
- ✚ Alkylation.
- ✚ Déshydrations.
- ✚ Estérification et transestérification.
- ✚ Protection et déprotection.

Par exemple les réactions suivantes :

➤ Condensation du benzaldéhyde en benzoïne

Cette synthèse de la benzoïne à partir du benzaldéhyde, catalysée par la thiamine (vitamine B1), repose sur des modes opératoires existant transposés sous microondes en présence de solvant.

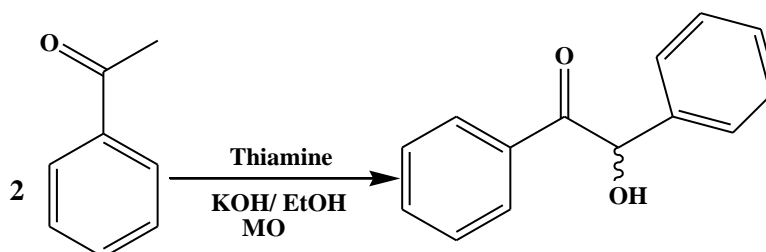


Schéma III-1: condensation du benzaldéhyde en benzoïne via MO.

➤ Oxydation de la benzoïne en benzile

Les modes opératoires connus de cette oxydation très classique utilisent différents oxydants, le rendement est de 80% en 2 min d'activation micro-onde. La température finale est de 200°C.

⁸¹: R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, Tetrahedron letters*, vol.27 (3), pp. 279-282, **1986**.

⁸²: Evalueserve «*Developments in Microwave Chemistry*», Technical report, Evalueserve, **2005**.

⁸³: M. Nuchter, U. Muller, B. Ondruschka, A. Tied, W. Lautenschlager, «*Microwave assisted chemical reactions*», *Chemical Engineering & Technology*, vol.26(12), pp.1207-1216, **2003**.

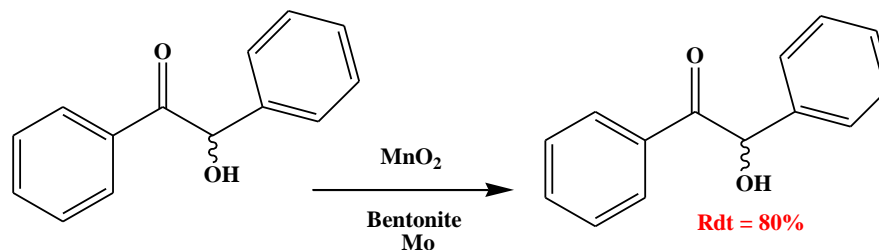


Schéma III-2: Oxydation de benzène en benzyle via MO.

En plus des synthèses organiques, les **MO** sont aussi utilisées en chimie organométallique, de polymérisation, de coordination, combinatoire et photochimie^{13, 84, 85}. En dehors de l'utilisation pour la synthèse, l'application principale des **MO** pour la chimie est dans le domaine analytique pour la minéralisation, la digestion, l'extraction, l'hydrolyse de protéine, l'analyse d'humidité et spectrométrie.

En parallèle avec les progrès des réacteurs **MO**, plusieurs stratégies pour les synthèses organiques assistées par micro-ondes (**MAOS**, du terme en anglais employé dans la littérature « *Microwaves Assisted Organic Synthesis* ») sont utilisées : réactions en récipient ouvert, à pressions élevées en récipients scellés, en milieu sans solvant, en parallèle, à reflux ou avec refroidissement simultanée^{14, 86, 87, 88}

Les **MAOS** sont actuellement répandues dans l'industrie pharmaceutique, en particulier dans la phase d'optimisation du développement de médicaments^{13, 15}

III.7.1. Avantages spécifique des micro-ondes

L'activation des réactions chimiques par micro-ondes est une technique relativement récente qui s'ajoute à autres méthodes déjà existantes comme l'activation thermique proprement dite, la catalyse et l'activation par les rayonnements ultraviolets et visibles⁷⁶.

Les avantages spécifiques à l'utilisation des micro-ondes dans l'activation de réactions chimiques sont :

⁸⁴: C. O. Kappe, M. Larhed, «*All the Rave in Microwaves*», *Angew. Chem., Int. Ed.* vol.44, pp.7666-7669, **2005**.

⁸⁵: P. Klan, M. Hajek, V. Cirkva, «*The electrodeless discharge lamp : a prospective tool for photochemistry. P.III. The microwave photochemistry reactor*», vol.140, pp. 185-189, **2001**.

⁸⁶: P. Lidstrom, J. Tierneyb, B. Watheyb, J. Westmana, «*Microwave assisted organic synthesis-a review*», *Tetrahedron*, vol.57(45), pp.9225-9283, **2001**.

⁸⁷: I. R. Baxendale, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, G. k. Tranmer, *J. Chem. Eur.*, vol.12, pp.4407-4416, **2006**.

⁸⁸: N. E. Leadbeater, S. J. Pillsbury, E. Shanahan, V.A. Williams, *Tetrahedron*, vol.61, pp.3565-3585, **2005**.

✓ Une vitesse de montée en température accrue même la ou les modes de chauffage traditionnels à cœur sans gradient de température (homogène) avec un transfert rapide de l'énergie dans toute la masse sans surchauffe superficielle.

✓ La pureté de produit est accrue, cela résulte du moindre séjour à haute température des produits d'où l'absence de décomposition locale, par exemple, la régénération facile des catalyseurs (alumine, silice, argile) même après plusieurs cycle d'utilisation.

✓ Facilité d'utilisation : régulation de puissance aisée, arrêts et redémarrage instantanés.

III.7.2. Inconvénients des micro-ondes

l'irradiation, d'où, souvent, une procédure par étapes successives avec contrôle entre les phases d'irradiation⁸⁹.

Malgré tout la micro-onde reste incontournable et très pratique. Alors avec ces inconvénients il est nécessaire de tenir compte des quelques conseils de sécurité suivant :

recouverts, de façon à éviter l'évaporation des solvants et de mieux maîtriser les éventuels débordements. On peut aussi envisager de travailler dans des réacteurs en téflon.

✓ Maintenir les surfaces et la cavité intérieure du four toujours propres^{90 24}.

III.8. Domaine d'application de micro-ondes

Les applications des micro-ondes sont nombreuses et diverses ; Elles sont classées en trois grandes catégories²³⁻⁹¹

Les applications énergétiques (séchage, chauffage, cuisson, décongélation....etc.).

⁸⁹: R.S. Varma, Kirk-Othmer. *Encyclopedia of Chemical Technology*. John Wiley & sons, Inc. *Microwave technology. Chemical synthesis applications*, vol.16, pp.538-594, **2005**.

⁹⁰: J. Benford, J.A. Swegle, E. Schamiloglu, *High Power Microwaves*, TAYLOR & Francis, United states, **2007**.

⁹¹: A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, 2^{ème} Ed, Tome I et II. Wiley-VCH, Weinheim, vol.47, pp.57-61, **2006**.

III. 9. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons exposé dans un premier temps les concepts de base sur les micro-ondes (MO), ses interactions avec la matière et la technologie MO existante.

Le four à micro-ondes met donc en interaction les ondes électromagnétiques et les molécules organiques qui portent la double liaison de fonction imine.

Ces molécules, par leurs propriétés spécifiques, réagissent avec les ondes émises par le magnétron et dégagent de la chaleur. Ils vont donc chauffer lorsqu'ils sont exposés aux ondes dans la cavité du four à micro-ondes. Cela la déprotection fait probablement.

Notre démarche expérimentale nous a donc permis de découvrir, d'observer et de comprendre en détail la déprotection via four à micro-ondes, ses spécificités et les principes physiques mis en jeu dans la déprotection des composés organiques .



Partie II

Partie pratique

Chapitre I

Techniques d'analyses

Introduction

Les analyses des produits des réactions, sont essentielles à la pratique des synthèses stéréosélectives.

Il existe deux étapes importants, la première est la séparation des espèces formées, c'est le rôle de la chromatographie, la deuxième étape est la caractérisation des produits par différentes méthodes analytiques et spectroscopiques. Les méthodes spectrométriques englobent les nombreuses méthodes analytiques basées sur la spectroscopie atomique et moléculaire.

I.Méthodes séparatives

I.1.Chromatographie, aspects généraux

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants présents dans des mélanges variés. Elle sert en analyse pour identifier et quantifier des composés au sein d'échantillons divers. Le principe de base repose sur les équilibres de concentration qui apparaissent lorsqu'un composé est mis en présence de deux phases non miscibles.

En chromatographie, l'une, dite stationnaire, est emprisonnée dans une colonne ou fixée sur un support et l'autre, dite mobile, se déplace au contact de la première. Si plusieurs composés sont présents, ils se trouvent entraînés à des vitesses différentes, provoquant leur séparation.

Ce procédé hydrodynamique (*est l'étude des mouvements des fluides, qu'ils soient liquides ou gazeux*) a donné naissance à une méthode analytique instrumentale qui a un très grand domaine d'applicabilité et par suite se trouve très répandue. Aucun laboratoire analysant des composés moléculaires ne peut ignorer la chromatographie.⁹²

I.1.1.Chromatographie planaire (CCM)

La **chromatographie planaire**, également connue sous le nom de **chromatographie sur couche mince (CCM)**, est une technique complémentaire de la **CLHP**, ayant sa propre spécificité. Bien que la mise en œuvre de ces deux techniques soit différente, le principe de la séparation et la nature des phases restent les mêmes. Méthode sensible,

⁹²: F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché, *Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes* ; Chap I ; p 7, 2004 .

Faible coût, pouvant être automatisée, elle est devenue désormais indispensable sachant aussi qu'il est possible de mener plusieurs séparations en parallèle. L'appareillage actuel permet de maîtriser les trois étapes essentielles : le dépôt de l'échantillon, la migration sur la plaque et la mesure de concentration. Applicateurs et densitomètres automatiques ont ainsi conduit à la nano-CCM, une technique très sensible qui peut être couplée à la spectrométrie de masse.

❖ Principe de CCM

La séparation par chromatographie planaire des constituants de l'échantillon est réalisée sur une fine couche (**100–200 nm**) de phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium, de quelques centimètres de côté. Pour maintenir la phase stationnaire sur le support et assurer la cohésion des particules, un liant organique est incorporé au cours de la fabrication de la plaque.

Le principe de la séparation entre phases est semblable à celui de la **CLHP**, mais la conduite de l'expérience de **CCM** est différente. ⁹³

Mise en œuvre pratique :

Réalisation :

✓ **Préparation de la plaque** : à environ 1cm du bas, un trait est tracé (**ligne de dépôt**) sur la face recouverte de silice. Le mélange à étudier est posé à l'aide d'un capillaire (i.e. pipette Pasteur).

✓ **Préparation de la cuve** : la cuve est remplie avec l'éluant, puis fermée afin de la saturer en vapeur d'éluant (la plaque est alors placée dans un environnement homogène).

✓ **Introduction dans la cuve** : la plaque est introduite verticalement dans la cuve à l'aide d'une pince pour éviter de toucher la plaque avec les doigts. Seul le bas de la plaque, en dessous de la ligne de dépôt, plonge dans le liquide (**Figure I.1**).

⁹³: F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché, *Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes*. ; Chap V, p 100., 2004 .

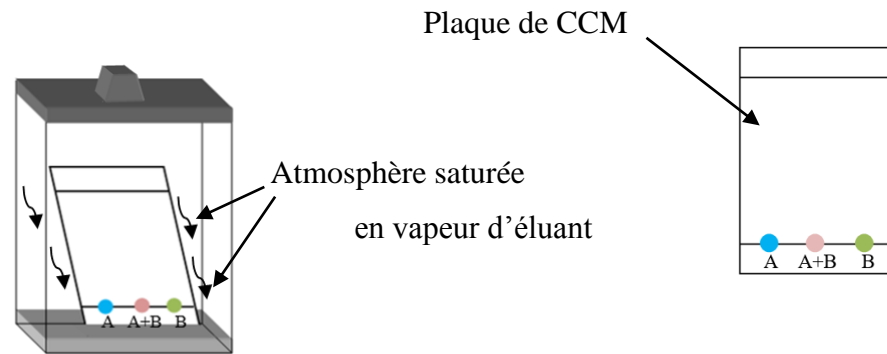


Figure I.1 : (a) Plaque **CCM** placée dans une cuve à élution fermée, (b) plaque **CCM** sur laquelle ont été déposés deux échantillons (taches A et B) ; la tache (A+B) correspond au co-dépôt des échantillons A et B.

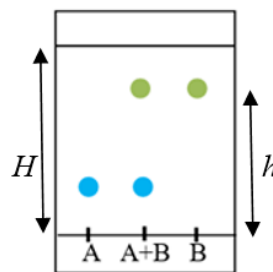


Figure I.2 : Plaque obtenue après l'élution.

Le rapport frontal est caractéristique du comportement d'une espèce chimique avec un éluant et une phase stationnaire donnés.

La chromatographie sur couche mince (**CCM**) a été réalisée sur des plaques de silice **Merck 60 F354 (Art.5554)**.

✓ **Élution** : l'éluant migre lentement du bas vers le haut de la plaque par capillarité.

Lorsque le front de l'éluant arrive à environ 1cm du haut de la plaque, puis retiré la de la cuve.

✓ **Révélation** : il faut mettre en évidence les espèces chimiques entre la ligne de dépôt et le front de l'éluant.

- Révélation visuelle : si les molécules absorbent dans le visible, les taches colorées sont directement observables à l'œil. Dans le cas contraire, il faut révéler la position des espèces chimiques sous irradiation **UV** communément à $\lambda = 254\text{nm}$. La position des taches est indiquée au crayon.

- Révélation chimique : si les molécules absorbent peu vers **254 nm**, on utilise un agent

chimique (acide phosphomolybdique, permanganate de potassium, diode,... etc.) qui va réagir avec les composés, souvent par oxydation, en faisant apparaître des taches colorées.

Interprétation

L'interprétation de la **CCM** consiste à comparer les hauteurs relatives de différentes taches. Si les produits purs ont été déposés sur la même plaque, il est aisé d'identifier les composés. Il est alors possible de connaître la composition de l'échantillon analysé.

Pour chaque espèce chimique révélée, on peut quantifier l'élution en calculant le **rapport frontal**

$$R_f \text{ défini par : } R_f = h / H \text{ (} R_f \text{ varie de [0 - 1])}$$

Où :

h : est la distance entre la ligne de dépôt et le centre de la tache.

H : est la distance entre la ligne de dépôt et le front de l'éluant.

I.1.2. Chromatographie sur colonnes

❖ Principe de base

Cette chromatographie est basée sur le même principe que la **CCM**, sauf que la silice est placée dans une colonne et non sur une plaque.

Le but est toutefois différent:

La chromatographie sur colonne sert à **séparer des produits**, soit à **purifier un produit de réaction**. C'est la méthode standard de purification dans un laboratoire de chimie organique.

C'est une **méthode préparative**, elle permet de purifier **50 mg** à environ **20 g** en laboratoire, et jusqu'à **1 kg** en industrie.

I.2. Méthodes spectrométriques

I.2.1. Spectroscopie

La spectroscopie a joué un rôle essentiel dans le développement de la théorie atomique moderne. Les méthodes spectroscopiques ont fourni les outils qui sont les plus utilisés pour l'élucidation de la structure d'espèces moléculaires ainsi que pour l'analyse qualitative et quantitative de composés inorganiques et organiques. La spectroscopie est basée sur l'interaction rayonnement-matière. **La (Figure I.3)** représente le spectre électromagnétique qui s'étend des ondes radio aux rayons cosmiques.⁹⁴

⁹⁴: M. Essendoubi, Thèse, Identification et typage par (micro)spectroscopie **IRTF** des levures du genre *Candida* d'origine clinique, **2007**.

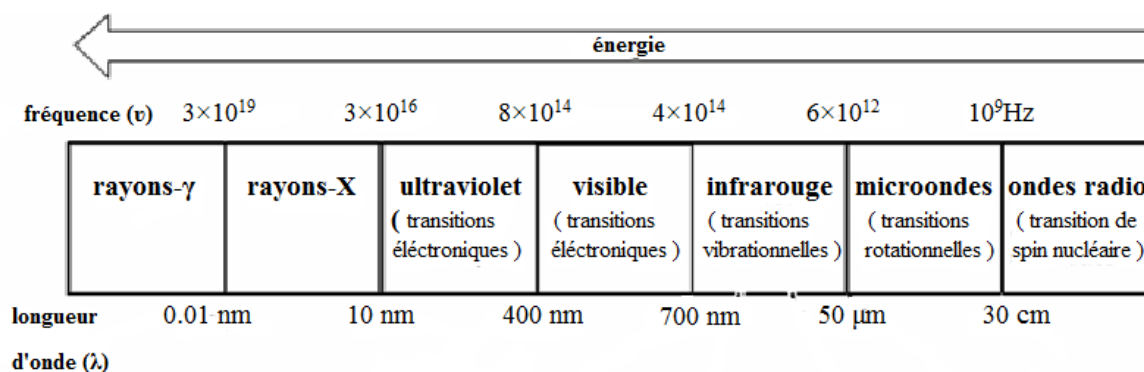


Figure I.3. Spectre électromagnétique

Le rayonnement électromagnétique est représenté par un champ électrique et un champ magnétique qui oscillent perpendiculairement l'un à l'autre et à la direction de la propagation. De nombreuses propriétés du rayonnement électromagnétique peuvent être décrites par la théorie des ondes classiques qui utilise des paramètres tels que la longueur d'onde, la fréquence, la vitesse et l'amplitude. Toute onde électromagnétique est caractérisée par deux paramètres, sa fréquence et sa longueur d'onde, qui sont proportionnels à l'énergie **E**.

I.2.1.1. Spectrométrie d'absorption de l'ultraviolet et du visible (UV/VIS) :

L'absorption des radiations lumineuses par la matière dans la plage spectrale s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre **180 et 1 100 nm**, a été abondamment étudiée d'un point de vue fondamental. Cette partie du spectre est désignée par l'**UV/Visible**, parce qu'elle englobe les radiations perceptibles par l'œil humain. D'une manière générale elle apporte peu d'informations structurales, mais elle a, en revanche, beaucoup d'applications en analyse quantitative. Les calculs de concentration qui découlent de la loi de Beer et Lambert ont donné naissance à la méthode connue sous le terme général de **colorimétrie**. Cette méthode apparaît comme le cheval de labour de tout laboratoire d'analyses. Celle-ci s'applique non seulement aux composés qui possèdent un spectre d'absorption dans le visible mais aussi à tous ceux qui conduisent au moyen d'un réactif spécifique à un dérivé permettant une mesure d'absorbance. Les mesures d'absorption peuvent se faire avec tout un choix d'appareils qui vont des comparateurs de couleurs et autres colorimètres visuels simples, aux spectrophotomètres automatiques adaptés à l'analyse multi-composants. De plus, la chromatographie liquide et l'électrophorèse capillaire ont favorisé le développement de détecteurs **UV/Visible** perfectionnés, à l'origine d'un mode très

courant d'obtention des chromatogrammes, accompagné de possibilités d'identification et de quantification des composés.⁹⁵

I.2.1.1.1. Domaine spectral UV-vis et l'origine des absorptions

Ce domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde appelées proche UV(185-400nm), visible(400-700 nm) et très proche infrarouge(700-1100 nm). La plupart des spectromètres vont de 185 à 900 nm.

I.2.1.1.2. Spectre UV-VIS :

Les spectromètres UV/Visible permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de la transmittance, ou de l'absorbance, en fonction des longueurs d'onde repérées en abscisses, L'absorbance est la grandeur définie par :

$$A = -\log T$$

Les spectres des composés pris en phase condensée, purs ou en solution, présentent généralement des bandes d'absorption larges et peu nombreuses. Mais les spectres obtenus à partir d'échantillons à l'état gazeux et sous faible pression font apparaître une « structure fine ». Pour les composés dont la composition atomique est particulièrement simple, les transitions fondamentales apparaissent isolément si le spectromètre possède une très grande résolution. Dans ces situations extrêmes, les positions des absorptions sont repérées en cm^{-1} , unité mieux adaptée que le nm (le calcul montre, par exemple, qu'il y a 110cm^{-1} entre 300 de 301 nm).⁹⁶

I.3. Loi de Beer-Lambert :

L'analyse quantitative par spectrométrie d'absorption dans le domaine de l'infrarouge comme dans ceux de l'ultraviolet et du visible repose sur la loi de Beer-Lambert. Cette loi exprime la relation de proportionnalité existant entre l'absorbance **A** et les trois paramètres qui sont l'absorptivité (**ϵ**) de l'analyte absorbant la lumière, l'épaisseur de la cellule de mesure (**I**) et la concentration (**c**) de l'analyte. L'équation est la forme mathématique sous laquelle est habituellement présentée cette loi.⁹⁷

$$A = \epsilon \cdot I \cdot C$$

Avec :

A: densité optique de la solution étudiée, à la longueur d'onde λ ,

⁹⁵: F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché, *Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes.*; Chap IX, p. 141., 2004.

⁹⁶: F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché. *Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes.*, Chap IX, p. 143, 2004.

⁹⁷: M. Essendoubi, Thèse, Identification et typage par (micro)spectroscopie **IRTF** des levures du genre *Candida* d'origine clinique, 2007.

- I** : épaisseur (en cm) de la solution traversée,
C : concentration molaire du composé (mol.L^{-1}),
 ϵ : coefficient d'absorption molaire ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

La loi de Beer et Lambert considérée à l'origine comme un postulat, a fait l'objet par la suite de nombreuses interprétations et démonstrations en partant d'hypothèses statistiques, cinétiques ou simplement logiques.

Cette loi, qui ne concerne que la fraction de la lumière absorbée, est vérifiée dans les conditions suivantes:

- ✓ La lumière utilisée doit être monochromatique ;
- ✓ Les concentrations doivent être faibles ;
- ✓ La solution ne doit être ni fluorescente ni hétérogène ;
- ✓ Le soluté ne doit pas donner lieu à des transformations photochimiques ;
- ✓ Le soluté ne doit pas donner des associations variables avec le solvant.⁹⁸

I.4.Spectroscopie infrarouge (IR)

I.4.1.Rayonnement infrarouge

Le rayonnement infrarouge (**IR**) fut découvert en **1800** par *Frédéric Wilhelm Hershel*.

Ces radiations localisées au-delà des longueurs d'onde dans le rouge, sont situées entre la région du spectre visible (**400 à 900 nm**) et des ondes hertziennes (**10¹⁰ à 10¹¹ nm**). Le domaine infrarouge s'étend de **0,7 μm à 50 μm** . Il est arbitrairement divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (**0,7 à 2,5 μm**), le moyen infrarouge (**2,5 à 25 μm**) et le lointain infrarouge (**25 à 50 μm**). Dès **1924**, on s'est aperçu que l'énergie du rayonnement moyen infrarouge coïncidait avec celle des mouvements internes de la molécule. Ainsi, la relation entre l'absorption d'un rayonnement **moyen-IR** par une molécule et sa structure moléculaire sont mises en évidence. Même si les régions du **proche IR** et de l'**IR** lointain ont suscité un certain intérêt, l'utilisation de la spectroscopie **moyen-IR** reste la plus adaptée pour l'élucidation de la composition moléculaire d'un composé.⁹⁹

❖ Principe de la spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie **IR** est basée sur l'interaction de la lumière **IR** avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Généralement dans la majorité des spectroscopies optiques comme la spectroscopie de fluorescence, l'absorption d'énergie permet à un électron

⁹⁸: F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché, *Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes*, Chap , IX., P 160 ,**2004**.

⁹⁹: M., Essendoubi, Thèse, Identification et typage par(micro)spectroscopie **IRTF** des levures du genre *Candida* d'origine clinique, **2007**.

d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie d'absorption **IR**, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques, mais il induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle. La transition vibrationnelle est également observée lors de la diffusion Raman qui est une spectroscopie de diffusion inélastique utilisant une radiation monochromatique (laser) pour exciter les électrons d'une liaison chimique. Lors de cette interaction il y a émission de radiations à des longueurs d'onde différentes de celle de la radiation incidente.

I.4.2. Spectre infrarouge

Un spectre infrarouge peut être défini comme étant la mesure de l'absorption lumineuse en fonction de la longueur d'onde, de la fréquence ou de l'énergie de la lumière incidente. Les spectres sont par principe continus mais ils ne peuvent être enregistrés et stockés que sous la forme d'une succession de mesures effectuées en un nombre limité de points.

I.5. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire (**RMN**), dont les premiers travaux, vers **1945**, sont dus aux physiciens *Bloch* et *Purcell*, est très vite devenue une méthode spectroscopique polyvalente irremplaçable dans divers secteurs de la chimie. La **RMN** permet l'étude des composés en solution ou à l'état solide.

Elle sert aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale, mais c'est surtout dans ce dernier domaine qu'elle fait preuve de toute sa puissance.

La meilleure méthode pour obtenir des renseignements structuraux sur les composés moléculaires, elle revêt donc une importance pratique toute particulière en chimie organique et en biochimie. Utilisée en complément des méthodes de spectroscopie optique et de la spectrométrie de masse, elle permet de préciser la formule développée, la stéréochimie et dans certains cas la conformation du composé étudié.

Elle est devenue, pour ces raisons, une des techniques majeures d'étude aussi bien des structures moléculaires que des cristaux, dont on ne saurait se passer. La **RMN** a longtemps été considérée comme trop peu sensible pour être adaptée aux analyses environnementales. Cette situation est en voie de changer comme en témoigne l'existence de techniques couplées de chromatographie liquide ou d'électrophorèse avec la **RMN**.

I.6. Spectrométrie de masse (SM)

La spectrométrie de masse (**SM**) désigne une méthode de caractérisation de la matière qui repose sur la détermination des masses atomiques ou moléculaires des espèces individuelles présentes dans l'échantillon. Les instruments correspondants sont les

spectromètres de masse qui se répartissent en cinq catégories suivant leur conception. Certains dérivent des montages mis au point au début du siècle pour l'étude des particules ou des atomes ionisés soumis à un champ magnétique, tandis que d'autres font appel aux seuls champs électriques tels les « bench-top » souvent placés en aval d'une technique séparative (par exemple : Chromatographie). Les perfectionnements de ces appareils, leur miniaturisation ainsi que l'apparition de nouvelles techniques d'ionisation, ont fait de cette méthode celle qui a le plus vaste champ d'application par sa polyvalence et par son extrême sensibilité.

Elle est présente dans des secteurs très divers : chimie organique et inorganique, biochimie, chimie clinique et environnementale, géochimie. Elle sert à toutes sortes d'analyses dans le but de déterminer la nature, la composition et même la structure éventuellement d'échantillons divers pour le respect des réglementations et dans l'industrie en général.¹⁰⁰

❖ Principe de base :

La spectrométrie de masse est basée sur la détermination des masses des molécules ou atomes présents dans l'échantillon étudié. Pour arriver à ce résultat, on commence par transformer une très petite quantité du composé à analyser en ions par un moyen adapté (bombardement avec des électrons, des atomes, des photons...). Ces ions sont alors soumis, sous un très bon vide, à l'action d'un champ électrique et /ou magnétique selon les cas.

Les forces qui s'exercent sur ces ions permettent de déterminer leur rapport masse /charge, donc éventuellement leur nature.

I.7.Conclusion :

Ce chapitre est destiné à donner un ensemble de connaissances de base sur les méthodes les plus souvent rencontrées actuellement en analyse chimique, qualitative, quantitative et structurale, dans des secteurs aussi variés que constituent les industries chimiques, pharmaceutiques, agroalimentaires, ainsi que ceux de l'environnement et des réglementations diverses.

Ces méthodes sont classées en méthodes séparatives (CCM, Chromatographie sur colonne,...etc.) et méthodes spectrales (UV-Vis, IR, RMN, rayon X...etc.).

¹⁰⁰: F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché, *Analyse chimique Méthodes et techniques instrumentales modernes*, Chap16., P 315,2004 .

Chapitre II
Déprotection des groupements protecteurs
(Amine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) via Micro-Ondes
Résultats et Discussion

Objectif

*L'objectif principal de ce travail est la déprotection des groupements protecteurs (**Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz**) qui sont griffé à la fonction amine du **β -D-Glucosamine** par utilisation d'irradiations via microonde dont le but de libérer la fonction amine afin de son utilisation comme auxiliaires dans différentes réactions en synthèse organique .*

*Les résultats obtenus sont caractérisé par la spectrophotométrie **UV-Visible** et **RMN 1H***

II.1. Généralité sur les produits utilisés :

Produit :

Nom le plus utilisé dans la littérature : β -D-Glucosamine tétraacétylé chlorhydrate

Nom systématique : « UPAC »

1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-déoxy-2-amino- β -D-Glucosamine

Symbole abrégé : AcOGlcNH₂.HCl

Propriétés :

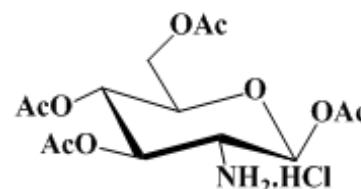
Formule brute : C₁₄H₂₂ClNO₉;

Masse moléculaire : 383 g/mol ;

Point de fusion : 147-154 °C;

Poudre blanche ;

R_f = 0.4 ; éluant : (EP : AcOEt) [8 : 2].



✚ **Les produits utilisés sont :**

Benzaldéhyde (*Sigma-Aldrich*), NaOH, MgSO₄, H₂SO₄, HCl

✚ **Les solvants utilisés sont :**

L'eau distillée, Éther de pétrole (EP), Acétate d'éthyle (AcOEt), Méthanol (MeOH), Ethanol (EtOH).

Caractérisation par UV Visible :

β -D-Glucosamine tétraacétylé chlorhydrate	λ_{\max} (nm)	Absorbance (Abs)	ε (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
	276	0.54	540

Tableau II.1 : les caractérisations par UV-Visible de β -D-Glucosamine tétraacétylé chlorhydrate

II.2. Réactions de griffage des groupements protecteurs (PGs) (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) sur la β -D-Glucosamine tétraacétylé :

II.2.1. Synthèse d' 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-azométhine-O- β -D-Glucosamine:

0,2g de β -D-Glucosamine tétra-acétylé chlorhydrate a été dissous dans l'éthanol (5 mL), et agité pendant 5min. 5mL d'une solution de NaOH 10% a été ajouté goutte à goutte, le mélange est agité pendant 20min. Ensuite 1mL de benzaldéhyde a été additionné dans le mélange obtenu, puis porté à reflux sous agitation et chauffé dans un bain d'huile. Après trois heures, la solution a été diluée dans l'eau distillée (40 mL), puis agité jusqu'à ce que le mélange devient clair. La phase organique a été lavée avec une solution d'acétate d'éthyle (100 mL), et séchée par MgSO₄. Le solvant a été évaporé sous vide.

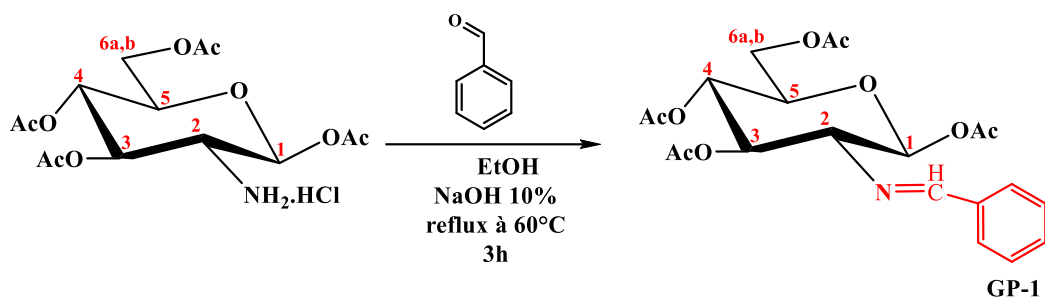


Schéma II-1: Réaction de la synthèse d'AcO-β-D-GlucNH-imine

Caractérisation :**Formule chimique:** C₂₁H₂₅NO₉**M** = 435g/mol**Rdt** = 85%**(R_f** = 0,6 [EP/AcOEt. v/v ; 8:2])**Point de fusion** = 130-131°C (Le produit brut a été recristallisé dans l'éther)

RMN ¹ H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 1.88 (s, 3H, 2xCH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.37 (dd, 1H, J=5.3Hz, J=13.3Hz, H-6_a), 3.41-3.49 (m, 2H, H-2, H-6_b), 3.94 (ddd, 1H, J=2.7Hz, J=5.3Hz, J=9.9Hz, H-5), 5.11 (dd, 1H, J=9.7 Hz, J=9.9Hz, H-4), 5.43 (dd, 1H, J=9 Hz.7, J=9.7Hz, H-3), 5.95 (d, 1H, J=8.4Hz, H-1), 6.92 (dd, 5H, J=8.7Hz, Ar-H), 8.15 (s, 1H, N=CH).

RMN ¹³ C (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 20.4 (COCH₃), 20.6 (2 x COCH₃), 50.6 (C-6), 69.1 (C-4), 72.7 (C-2), 73.06 (C-3), 73.6 (C-5), 92.9 (C-1), 113.9 (2 x 13 C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 130.1 (2 x C_{arom}), 164.2 (N=CH), 168.6 (COCH₃), 169.4 (COCH₃), 169.7 (COCH₃), 170.0 (COCH₃).

IR (KBr), ν (cm⁻¹): 1630-1675 (CH=N imin), 1550 (C=C_{arom}), 2831- 3056 (C—H_{arom}); 1229 (C—C(O)—C), 1028, 927. 1735 (O—C=O), 1432- 1372-1260 (C—O—C, ester), 1143 (C—O—C).

Le spectre IR montre la bande caractéristique d'Azométhine à 1670cm⁻¹ attribuée à la fréquence de vibration du groupe azométhine (imine), C=N. Mais il ya des traces d'eau.

II.2.2.Synthèses de 2-Acétamido-1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-désoxy-β-D-glucosamine

Dans un ballon sec de 250 mL sous agitation magnétique, est placé 2 équivalent d'Acétate de sodium et 1g de β-D-Glucosamine tétraacétylé chlorhydrate on a additionné par une seringue de 20 mL goutte à goutte 1 équivalent d'Anhydride acétique anhydre à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 mn, puis porté à reflux (150°C) durant 3 heures puis refroidit à température ambiante.

Le traitement consiste à ajouter un volume d'eau distillée à la réaction jusqu'à ce que le mélange devient clair. Après 15 minutes d'agitation, la phase organique est extraite plusieurs fois par CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 . Après, l'évaporation du solvant sous vide.

Le produit recueilli est recristallisé dans l'éther pour conduire à un solide blanc avec un bon rendement cette opération est résumée dans le schéma II-2.

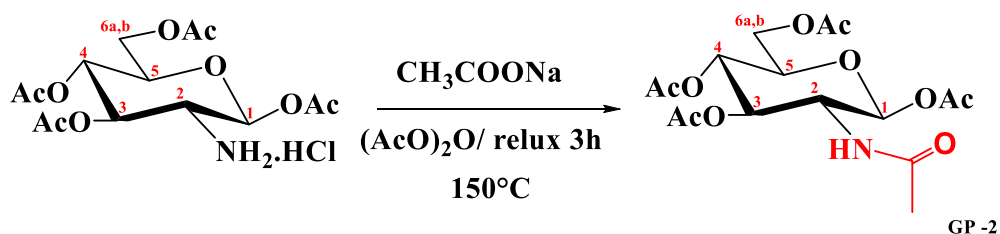


Schéma II-2 : Réaction de la Synthèses d'AcO-β-D-GlucNHAc

Caractérisation

Formule chimique : $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$

$M = 389 \text{ g/mol}$;

Rdt = 98% ;

CCM ($R_f = 0,5[\text{AcOEt} / \text{Hexane} : \text{V/V} ; 1/1]$) ;

Point de fusion = 186-189 °C (Le produit brut a été recristallisé dans l'éther/Hexane)

$[\alpha]_D^{20} : + 1.2^\circ (\text{C}=1, \text{CHCl}_3)$

RMN ^1H (CDCl_3 , 250MHz) δ (ppm) ; 6,12 (d, 1H, H_1 , $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 3,48\text{Hz}$) ; 5,05- 5,17 (m, 2H, H_3 et H_4) ; 4,2 (dd, 1H, H_6 , $J_{\text{H}_6-\text{H}_6'} = 4\text{Hz}$, $J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 12,42\text{Hz}$) ; 3,58 – 4,25 (m, 3H, $\text{H}_{2,3}$, H_5 et H_6) ; 1,95 – 2,12 (s, 12H, 4OAc).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm) ; 91,10 (C_1) ; 71,05 (C_3) ; 69,72 (C_5) ; 67,82 (C_4) ; 61,67 (C_6) ; 52,26 (C_2) ; 21,58-21,93 (COCH_3) ; 151,25 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 154,90 (NHCO) ; 168,70-171,13 (COCH_3).

Masse (Matrice : NBA ; FAB $^+$) : 412 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; 347 [$\text{M}-\text{AcO}+1$] $^+$; 331 [$\text{M}-\text{NHAc}$] $^+$.

II.2.3.Synthèses de 1,3,4,6-Tétra-O-acétyl-2-(allyloxycarbonylamino)-β-D-glucosamine :

On a dissous de β-D-Glucosamine tétraacétylé chlorhydrate (10 g, 23,5 mmol) dans du CH_2Cl_2 (100 mL) et refroidi à 0 °C. On a ajouté de la triéthylamine (TEA) (6,6 mL, 47,0 mmol) puis de l'Allylméthylcarbonate (AllocOMe) (30,6 mmol). La réaction est agitée sous argon à température ambiante pendant 1 heure.

Après 1 h, la solution a été diluée avec du CH_2Cl_2 (150 mL) et lavée avec l'eau (100 mL) et de NaHCO_3 aqueux saturé (2 x 150 mL). Les extraits organiques ont été séchés sur MgSO_4 , le résidu est alors filtré par flache colonne chromatographique éluant EP/AcOEt

(8 :2) et ensuite cristallisé dans MeOH-EP (1 :1) pour conduire à un solide blanc avec un bon rendement cette opération est résumée dans le schéma II.3.

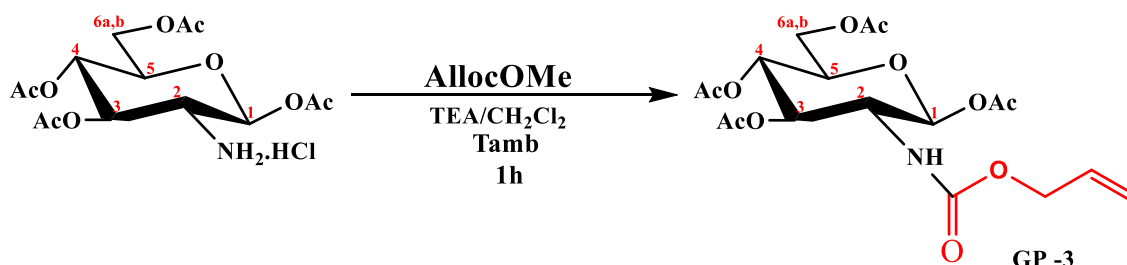


Schéma II-3 : Réaction de la Synthèse d'AcO-β-D-GlucNHAlloc

Caractérisation

M = 85 g/mol;

Rdt = 45.56%;

R_f = 0.12 (AcOEt /EP 2 :8);

Point de fusion : 119- 121°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = 27.6 (C= 2.36M/L, CHCl₃);

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz), **δ (ppm)** : 6.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H-I), 5.96-5.70 (m, 1H, vinyl proton), 5.32-5.11 (m, 4H), 4.97 (d, 1H, J = 9.4 Hz, NH) 4.58-3.98 (m, 5H), 2.19, 2.12, 2.09, 2.04 (4s, 12H, 40Ac);

RMN ¹³C (CDCl₃, 200MHz): 6: 156.37 (CO: allyloxycarbonyl), 133.87 (CH=CH₂), 117.1 1 (CH=CH₂), 90.96 (C-I), 71.33, 70.25 (C-5, C-3), 68.90 (C-4), 65.73 (CH₂-CH=CH₂), 62.24 (C-6), 53.48 (C-2).

II.2.4.Synthèses de 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-déoxy-2-(2,2,2-trichloroéthoxycarbonylamino)-β-D-glucosamine:

Dans un ballon de 50 mL, on a introduit (2.5 g, 9.43 mmol) de β-D-Glucosamine tétraacétylé chlorhydrate dissout dans 6mL d'eau distillée et de NaHCO (5 g) dans de l'eau (100 mL), on a ajouté goutte à goutte (2.6056 mmol, 0.837 mL) de chlorure de trichloroéthoxycarbonyle. Après deux heures d'agitation à température ambiante. La solution a été diluée dans 200 mL d'une solution aqueuse glacée de NaHCO₃ à 3%. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec 100mL de CH₂Cl₂, et la phase organique a été lavée avec une solution d'acide citrique à 5%, puis à l'eau, et séchée par MgSO₄. Le solvant a été évaporé sous vide et ensuite recristallisé dans (2:1 EtOAc-heptane) pour donner des bons cristaux.

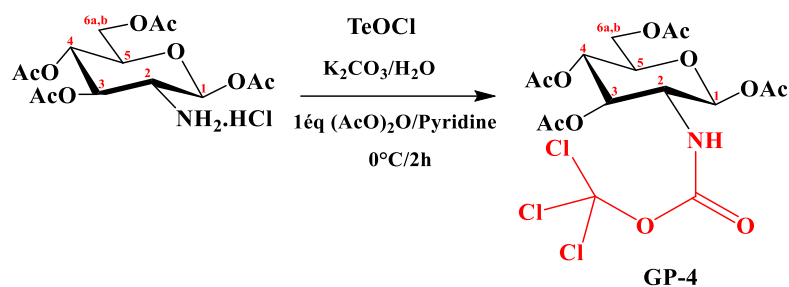


Schéma II-4 : Réaction de la Synthèse d'AcO-β-D-GlucNHTroc

Caractérisation :

M = 519 g/mol ;

Rdt = 68% ;

Point de fusion = 125-126 °C (cristallisation dans EtOAc : Heptane 1/1);

CCM (Rf = 0,4 [AcOEt / Hexane : V/V ; 1/1])

 $[\alpha]_D^{20} = 20 + 14.0^\circ$ (c = 0.9M/L, CHCl₃);

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ (ppm) : 8 5.73 (d, 1 H, J= 8.8 Hz, 1 H), 5.22 (t, 1 H, J= 9.2 Hz, 3 H), 5.11 (t, 1 H, J = 9.3 Hz, 4H), 5.14 (d, 1 H, J = 9.11 Hz, NH), 4.72 (s, 2 H, Cl₃CCH₂ (Troc)), 4.29, 4.10 (ABq, 1 H, J= 12.7, 4.6, 2.2 Hz, 6H), 3.93 (q, 1 H, J= 9.5Hz, 2H), 3.81 (ddd, 1 H, J= 9.5, 4.7, 2.4 Hz, 5H), 2.10, 2.08, 2.03 (3 s, 12 H, 4×Ac).

II.2.5.Synthèses de 1,3,4,6-tétra-O-acétyl- 2-tértiobutyloxycarbonyl- 2-désoxy-β-D-glucosamine

1 éq de β-D-Glucosamine tétraacétylé chlorhydrate (2,5 g ; 9,43 mmol) est solubilité dans 10 mL de pyridine est ajouté 1eq de (Boc)₂O (15,2 g ; 99,5 mmol) la solution est laissée sous agitation à température ambiante.

Au bout de trois heures d'agitation, le mélange réactionnel est dilué dans 200mL d'une solution aqueuse glacée de NaHCO₃ à 3% ; puis la phase aqueuse est extraite trois fois avec 100 mL de CH₂Cl₂, la phase organique est rassemblée et lavée avec une solution d'acide citrique à 5%, puis à l'eau ; la phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous vide.

Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant (3 :7 AcOEt-Hexane).

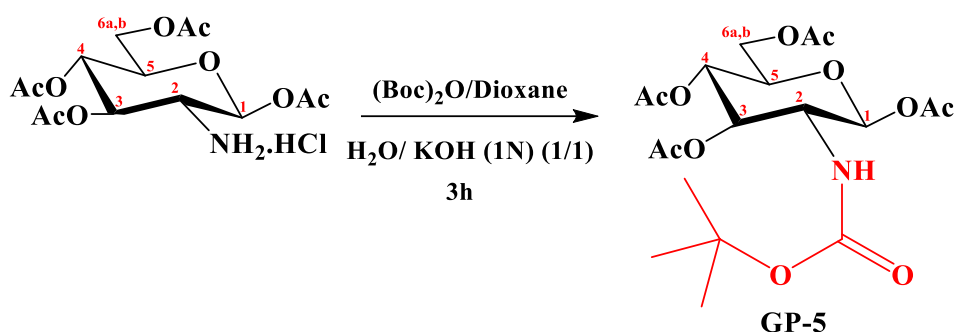


Schéma II-5 : Réaction de la Synthèse d'AcO-β-D-GlucNHBOc

Caractérisation :

M = 101 g/mol ;

Rdt = 98% ;

CCM (Rf = 0,5 [AcOEt / Hexane : V/V ; 1/1]);

Point de fusion = 67-70°C (cristallisation dans EtOAc : Hexane 1/1);

$[\alpha]_D^{20}$: +67° (c = 0,15 ; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) δ (ppm) ; 6,12 (d, 1H, H₁, J_{H1-H2} = 3,48Hz) ; 5,05- 5,17 (m, 2H, H₃ et H₄) ; 4,2 (dd, 1H, H₆, J_{H6-H6'} = 4Hz, J_{H6-H5} = 12,42Hz) ; 3,58 – 4,25 (m, 3H, H_{2,3}, H₅ et H₆); 1,95 – 2,12 (s, 12H, 4OAc).

RMN ¹³C (CDCl₃, 200MHz) δ (ppm) ; 91,10 (C₁); 71,05 (C₃); 69,72 (C₅); 67,82 (C₄); 61,67 (C₆); 52,26 (C₂); 28,21 (C(CH₃)₃); 21,58-21,93 (COCH₃); 151,25 (C(CH₃)₃); 154,90 (NHCO); 168,70-171,13 (COCH₃).

Masse (Matrice : NBA ; FAB⁺) : [M+Na]⁺ ; 388 [M- AcOH +1]⁺ ; 332[M-NHBoc]⁺ ; 272 [M-ACOH-NHBoc]⁺ ; 212 [M-AcOH-NHBoc]; 152 [M-2AcOH-NHBoc]⁺.

II.2.6.Synthèse de 1,3,4,6-tétra-O-acétyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β-D-glucosamine

Dans un Bicol de 100 mL, on a introduit (2.6056mmol, 1g) de substrat β-D-Glucosamine tétraacétyle chlorhydrate dissout dans 15mL de THF et 15 mL de NaOH (2N), on a ajouté goutte à goutte 1eq de Chloroformate de benzyle (2.6056 mmol, 0.372 mL).

Le mélange est agité sous atmosphère d'argon à température ambiante pendant 5h d'agitation à température ambiante, on a récupéré la phase huileuse et la solubilisée dans 20 mL de l'Et₂O, ensuite l'évaporée sous pression réduite et reprendre le produit dans 50mL d'AcOEt, le produit récupéré est lavé avec une solution de HCl 2N (3x20 mL), puis avec une solution saturée de NaCl (3x20 mL) et ensuite, un lavage avec l'eau (3x40 mL).

On a récupéré la phase organique, la séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenue est purifié par chromatographie sur le gel de silice (8 :2 Ether de pétrole-Acétate d'éthyle).

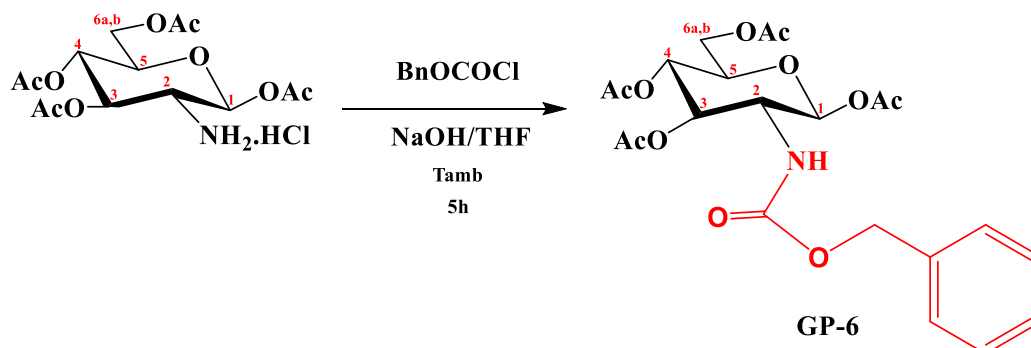


Schéma II-6 : Réaction de la Synthèse d'AcO-β-D-GlucNHCBz

Caractérisation :

M = 135 g/mol ;

Rdt = 80.12% ;

Rf= 0.12(AcOEt /EP 2 :8) ;

Point de fusion = 54.0°C – 55.5°C ;

IR (v, cm⁻¹) :3368, 2966, 1753 cm⁻¹ ;

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.35 (m, 6H), 6.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 0.8 H, H1α), 5.68 (d, *J*

= 9.0 Hz, 0.2 H, H1β), 5.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, *J* = 4.2 Hz,

1H), 5.01 – 5.12 (m, 3H), 4.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.7 – 4.30 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.97 – 4.04 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

ESI-MS *m/z* (M + H)⁺ = 482.1662, calculée 482.1644.

II.3.Réactions de la déprotection des groupements protecteurs (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) par irradiation via microonde

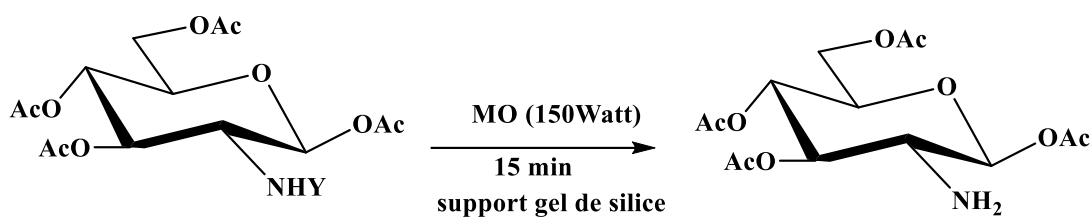
II.3.1.Déprotection par l'irradiation via de Micro-onde (*Chauffage moderne par des ondes magnétiques*)

Depuis que la micro-onde a été utilisée pour la première fois en **1986** dans le domaine de la synthèse organique, la synthèse assistée par micro-ondes est de plus en plus utilisée dans les stratégies de synthèse chimique modernes. Elle rencontre un intérêt croissant tout particulièrement en raison de sa grande efficacité et de son extrême rentabilité dues à des temps de réaction réduits, à de meilleurs rendements et à l'obtention de produits plus purs. Notre travail consiste à la déprotection de β-D-glucosamine protégé par différents groupements protecteurs par micro-onde domestique (*model Micro ondes Grill LG MB 4125*

F modifié), par la réalisation d'un support solide tel que le gel de silice qui protège le produit étudié de l'irradiation due à la micro-onde.

❖ Mode opératoire

Dans une Micro-onde domestique de 350 Watt on a mis un creuset et on a posé une masse de 0.05g des produits utilisés successivement et on a ajouté deux à trois spatule de gel de silice comme un support solide, Le mélange réactionnel est laissé pendant une durée de 25min, l'évolution de la réaction est suivie par CCM, pour vérifier la déprotection de fonction amine. Ensuite on a filtré le produit obtenu puis le lavé par (H₂O :HCl 0.01 N), plusieurs fois et extrait à l'éther, la phase organique est évaporée sous vide.



Y = Imine, Ac, Boc, Alloc, Troc et Cbz

Schéma II-7 : Réaction déprotection des GPs (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz)

II.3.2. Mécanisme réactionnel spécifique pour les groupements protecteurs (Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz):

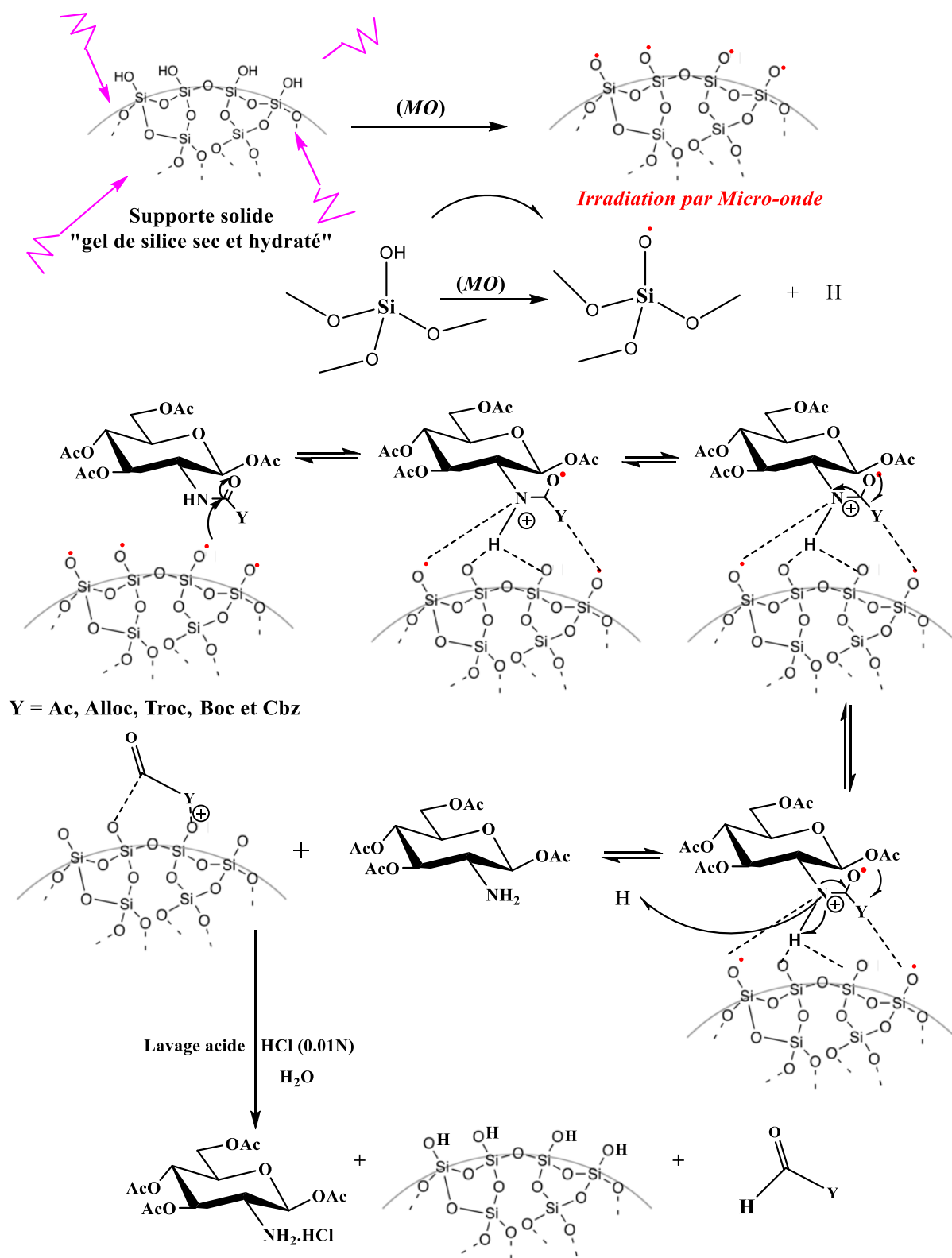


Schéma II.8 : Mécanisme réactionnel proposé pour la déprotection par irradiation via Micro-Onde (Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz)

II.3.3.Mécanisme réactionnel spécifique pour le groupement protecteur (imine):

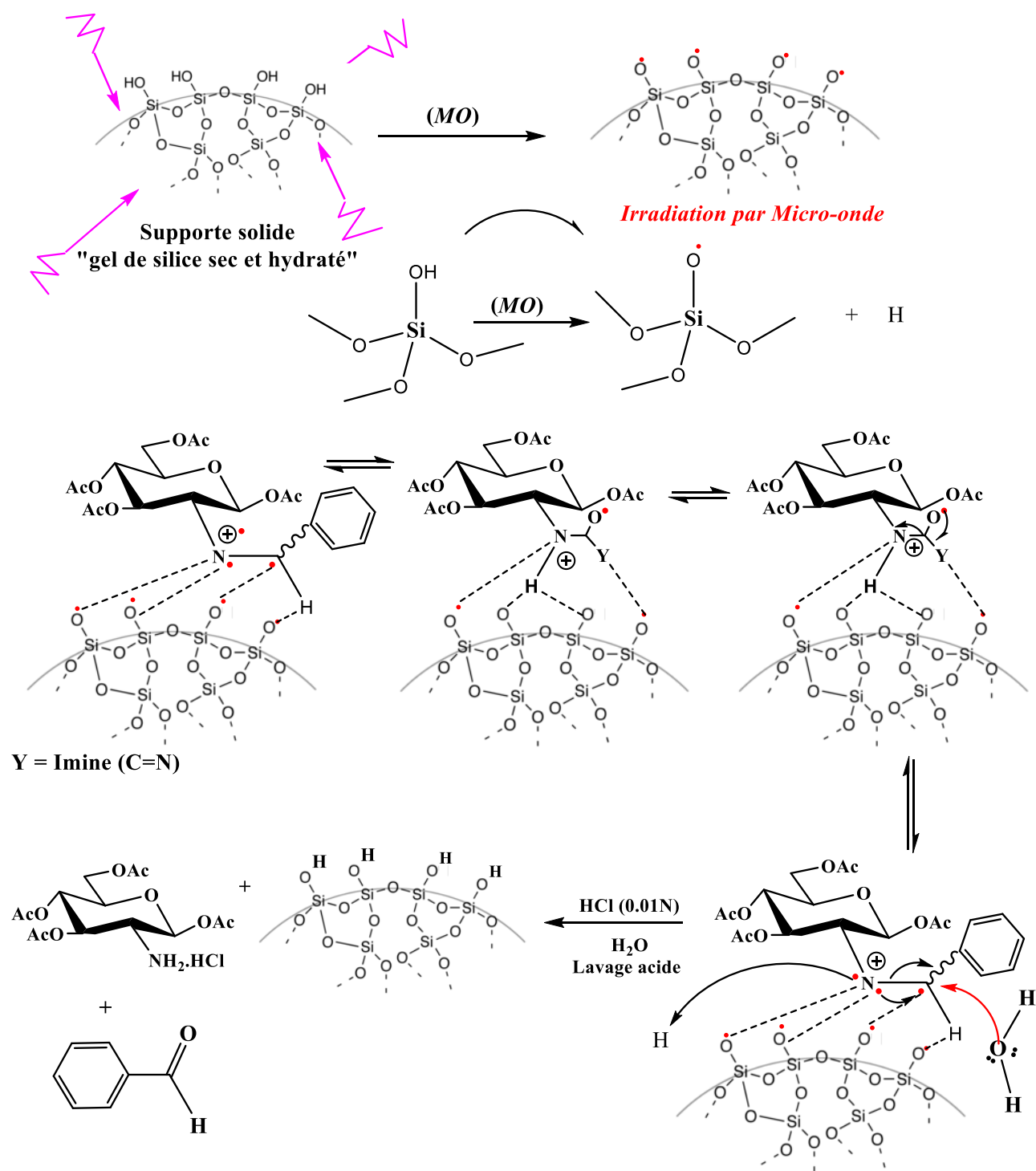


Schéma II.9 : Mécanisme réactionnel proposé pour la déprotection par irradiation via Micro-onde du groupement imine.

Formule brute : C₁₄H₂₂ClNO₉;

$M = 383 \text{ g/mol}$;

Point de fusion : 147-154 °C;

Aspect : Poudre blanche ;

$R_f = 0.4$; éluant : (EP : AcOEt) [8 : 2] ;

Masse (Matrice : NBA ; FAB⁺) : 348 [M+H]⁺ ; 370 [M+Na]⁺ ; 289 [M- ACOH-H]⁺ ; 246 [M-AcOOH-Ac+H]⁺.

II.3.4. Caractérisation de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-Gluc-GPs par UV-visible :

L'appareil spectrophotométrie UV-Visible utilisé dans ce travail est de la référence SHIMADZU série UV-1800. Les échantillons à analyser ont été solubilisés dans l'éthanol absolu et l'eau distillée. Le domaine de scanne est entre (200-400 nm), au sien du laboratoire d'électrochimie à l'université Mohamed BOUDIAF- M'sila.

D'après la loi de Beer-Lambert $A = \epsilon.l.C$, on a calculé la concentration de chaque produit et le coefficient d'absorption molaire selon les données suivants : $l = 1\text{cm}$, $m_{\text{exp}} = 0.006\text{g}$, $V = 15 \text{ mL}$.

Le tableau ci-dessous présente les concentrations calculées.

Produits	Masse molaire (g/mol)	Masse (g)	[C] (mol/L)
AcO-GluNHimine (GP-1)	435	0.05	9.195×10^{-4}
AcO-GluNHAc (GP-2)	389	0.05	10.28×10^{-4}
AcO-GluNHAlloc (GP-3)	415	0.05	9.638×10^{-4}
AcO-GluNHTroc (GP-4)	519	0.05	8.898×10^{-4}
AcO-GluNHBoc (GP-5)	101	0.05	9.288×10^{-4}
AcO-GluNHCbz (GP-6)	423	0.05	9.456×10^{-4}

Tableau II.2 : Les concentrations molaire de chaque dérivé de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D/L-gluc-GPs

Le tableau ci-dessous présente les coefficients d'absorptions molaires calculées **avant** la déprotection des groupements protecteurs:

Produits	Abs	$\lambda_{(max)}$ (nm)	ϵ (L/ cm.mol)
AcO-GluNHimine (GP- <u>1</u>)	0.273	280	299,6
AcO-GluNHAc (GP- <u>2</u>)	0.527	274	512,6
AcO-GluNHAlloc (GP- <u>3</u>)	0.746	275	774,0
AcO-GluNHTroc (GP- <u>4</u>)	0.974	275	1095,1
AcO-GluNHBoc (GP- <u>5</u>)	0.256	278	275,6
AcO-GluNHCbz (GP- <u>6</u>)	0.708	275	748,7

Tableau II.3: Les coefficients d'absorptions molaires de chaque dérivé de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-gluc-GPs avant la déprotection.

Interprétation

D'après le tableau ci-dessus, on a vue que l'absorbance, la longueur d'onde et le coefficient d'absorption molaire sont dépendants de type de groupement protecteur de chaque dérivé.

Le tableau ci-dessous présente les coefficients d'absorptions molaires calculées **après** la déprotection des groupements protecteurs:

Produits	Abs _(max)	$\lambda_{(max)}$ (nm)	ϵ (L/ cm.mol)
AcO-GluNH ₂ .HCl (GP- <u>1</u>)	0.540	276	587,27
(GP- <u>2</u>)	0.527	274	512,6
AcO-GluNH ₂ .HCl (GP- <u>3</u>)	0.540	276	560,282
(GP- <u>4</u>)	0.974	275	1095,1
AcO-GluNH- HCl (GP- <u>5</u>)	0.540	276	571,065
AcO-GluNH ₂ .HCl (GP- <u>6</u>)	0.540	276	581,395

Tableau II.4: Les coefficients d'absorptions molaires de chaque dérivé de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-gluc-GPs après la déprotection

Interprétation

Le **tableau II.3** résume les résultats obtenus de 'absorbance, la longueur d'onde et le coefficient d'absorption molaire des produits obtenus après la déprotection et par comparaison des grandeurs obtenus d'après le produit de départ on remarque que les résultats sont presque les mêmes. Donc on put dire que la déprotection est ressuis dans les dérivés : **GP-1**, **GP-3**, **GP-5** et **GP-6** et a donnée le produit de départ.

II.3.5. Caractérisation de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-Désoxy- β -D-gluc-PGs par RMN ^1H :
 les résultats pour les dérivés GP-1, GP-3, GP-5 et GP-6 sont les mêmes.

RMN ^1H (DMSO, d_6 , 250MHz) δ (ppm) ; 6,2 (d, 1H, H₁, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 3,62\text{Hz}$) ; 5,25(dd, 1H, H₃, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9,89\text{Hz}$, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9,73\text{Hz}$) ; 4,92 (dd, 1H, H₄, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 9,38\text{Hz}$) ; 4,12 – 4,20 (m, 2H, H₆, H_{6'}) ; 3,5 – 3,85 (m, 2H, H₅, H₂).

RMN ^{13}C (DMSO, d_6 , 200MHz) δ (ppm) ; 89,01 (C₁) ; 71,02 (C₃) ; 70,59 (C₅) ; 69,72 (C₄) ; 61,87 (C₆) ; 51,01 (C₂) ; 21,16-21,94 (COCH₃) ; 169,53-170,84 (COCH₃).

II.3.6. Comparaison entre les méthodes étudiées dans la littérature et notre propre méthode :

Le tableau ci-dessous résume les différents modes de déprotection des groupements protecteurs utilisés dans la littérature.

Groupement protecteur	temp	réactifs	T C°	Rdt	solvents
Imine	-----	-----	-----	-----	-----
Alloc ¹⁰¹	-	Cat: complex Me ₃ SiCl (Et ₃ N)	-	-	THF
Cbz ¹⁰²	5-10 min	NaBH ₄ 5wt% Pd-C,	T amb	76%	MeOH
Troc	16h	Zn	T amb	84%	AcOH/H ₂ O
Ac	16h	4M.KOH	100-110°C	84%	EtOH
Boc ¹⁰³	10-15 min	HCl, <i>n</i> -BuOH Cu(py) ₄ (OTf) ₂	100°C	16%	DMA

Tableau II.5 : différents modes de déprotection du groupement protecteur d'après la littérature

Remarque :

D'après la recherche bibliographique qu'ont fait, l'imine n'a pas un mode de déprotection classique.

Le tableau ci-dessous résume les conditions opératoires de déprotection des groupements protecteurs utilisés dans notre propre méthode en particulier on a réussi de déprotégé le groupement Imine avec des conditions opératoires optimisé.

¹⁰¹: S. Madhavan; H. Takagi; S. Fukuda; S. Okamoto; *Tetrahedron letters*; vol.57;pp.2074-2077;2016.

¹⁰²: P. R. Sultane, T. B. Mete, R.G. Bhat; *Tetrahedron letters*;vol.56;pp.2067-2070;2015.

¹⁰³: F. Zarrad; B.D. Zlatopolskiy ;P. Krapf; J. Zischler; B. Neumaier; *molecules*; vol.22(12) ; p.2231 ;2017.

groupement protecteur	temp	réactifs	T C°	Rdt	solvents
Imine	25 min	Sans réactifs	Irradiations via Micro-onde	89	Sans solvents
Alloc	25 min			85	
Cbz	25 min			83	
Troc	25 min			-	
Ac	25 min			-	
Boc	25 min			90	

Tableau II.6 : Les conditions opératoires de déprotection du groupement protecteur d'après notre méthode

II.4. Conclusion

La déprotection via micro-onde a donné des bons rendements par rapport aux rendements calculés par les auteurs qui ont utilisés la déprotection classique, en particulier le Boc qui a donné **90%**¹⁰⁴, ce qui reflète que notre méthode proposée est une méthode très efficace pour la déprotection, en plus des bons rendements trouvés elle est propre, n'est pas couteuse, sélective et courte.

¹⁰⁴: H. Bouleghlem, N-E. Aouf, S. Zidane. A Novel Method for the Deprotection of N-Boc-D-Glucosamine-Ac by Irradiation via Microwave, *IJCEA*, Vol. 7, , p.209-211, **2016**.

Conclusion générale

Le travail qui nous avons réalisé au niveau du laboratoire pédagogique des sciences de la matière à l'université Mohamed Boudiaf M'sila, a fait l'objet d'étudier la Déprotection régiosélective des groupements protecteurs (Imine, Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) de la fonction amine de tétra-*O*-acétyl- β -D-Glucosamine via micro-onde.

Les travaux qui ont été réalisés au cours de cette étude sont déroulés en deux parties :

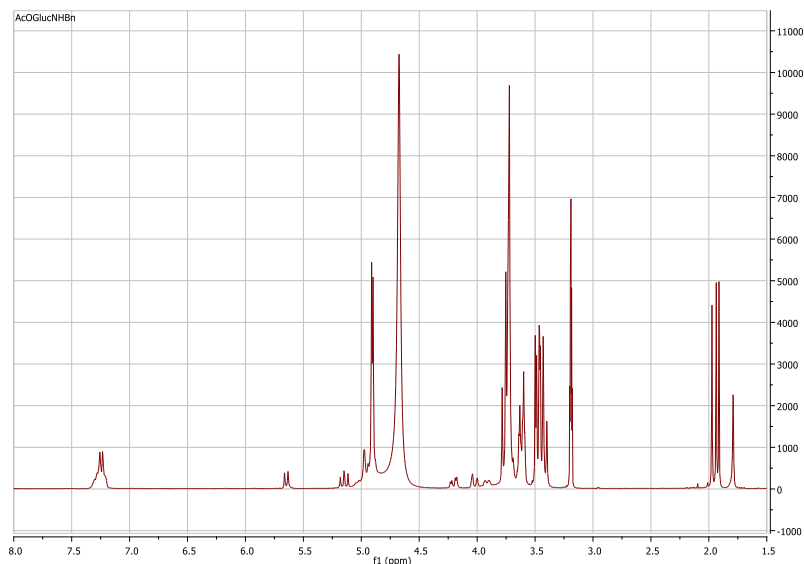
Dans la première partie on s'est intéressés à la synthèse d'azométhine par condensation tétra-*O*-acétyl- β -D-Glucosamine avec un dérivé d'aldéhyde : le benzaldéhyde qui donne un bon rendement dans cette réaction. Cette synthèse est réalisée par un chauffage classique (chauffage à reflux) sous agitation à température de 60°C. Les autres groupements (Ac, Alloc, Troc, Boc et Cbz) sont synthétisés au préalable.

Dans la deuxième partie on a fait la déprotection sélective des groupements protecteurs par l'irradiation via micro-onde pour accéder à la β -D-glucosamine, qui est utilisé comme précurseur pour la synthèse organique.

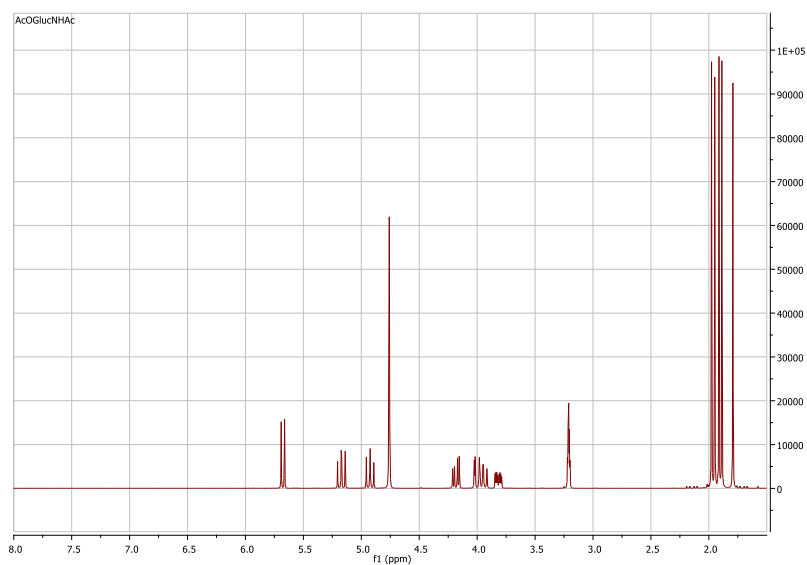
Les résultats obtenus ont montré que le meilleur rendement de déprotection fait avec le groupement protecteur (Boc), puis les groupements (Imine, Cbz et Alloc) à cause de leurs effets stériques, et un mauvais rendement avec le groupement (Ac et Troc) et ceci dû à leur stabilité.

On conclut que la méthode d'irradiation utilisée pour la synthèse peut être considérée comme une bonne alternative par rapport aux méthodes existantes pour la déprotection des groupements protecteurs, à cause de sa haute chimiosélectivité et sa régiosélectivité, aussi à cause de ses bons rendements et la simplicité de manipulation. On peut citer cette méthode comme une méthode de chimie verte sans solvants et sans réactifs de déprotection

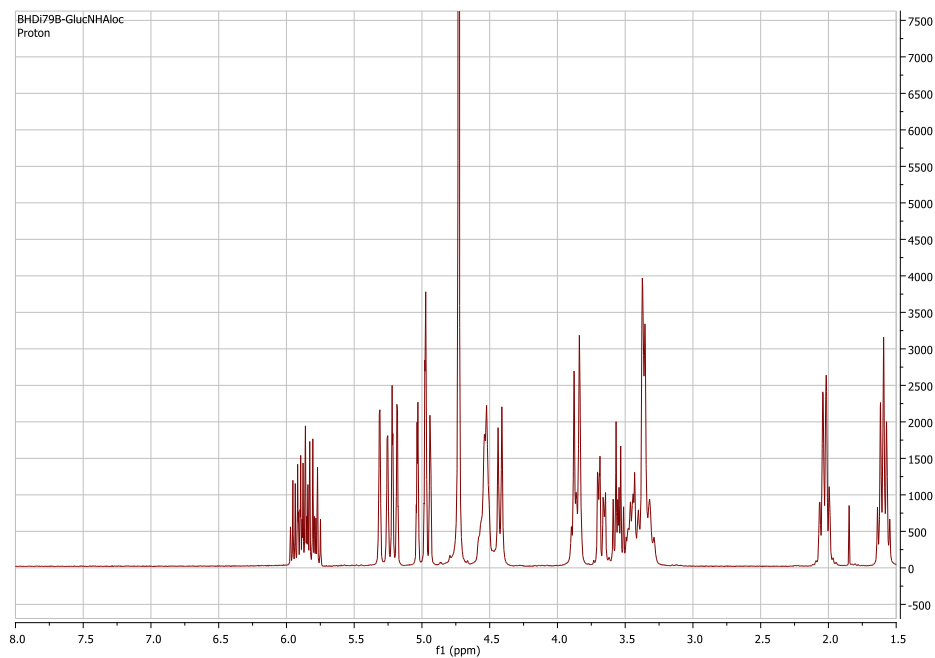
Annexe



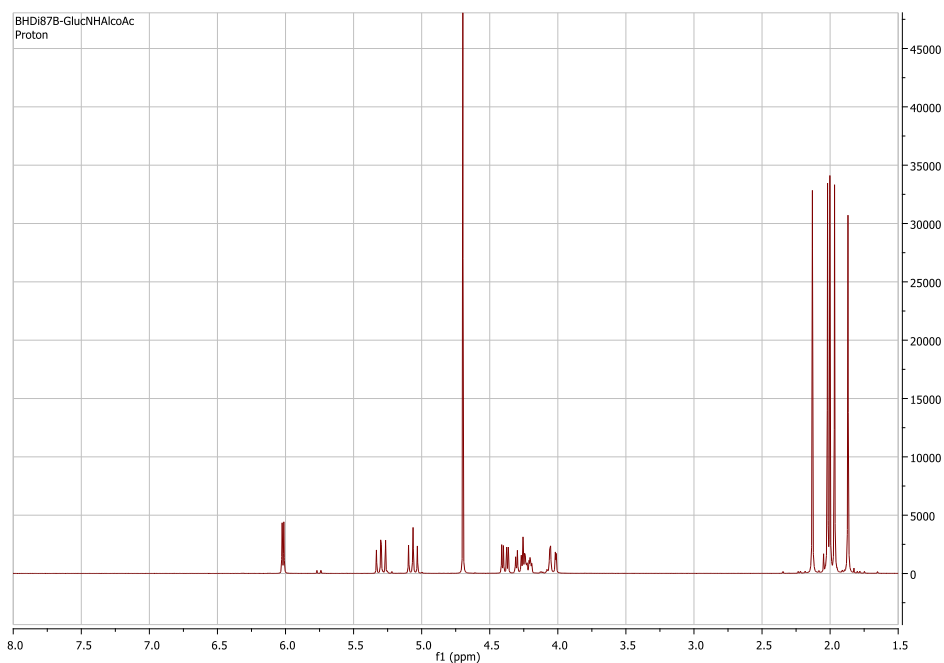
Spectre II.1. RMN ^1H de protection de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β -D-glucosamine



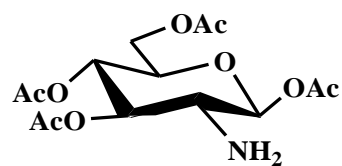
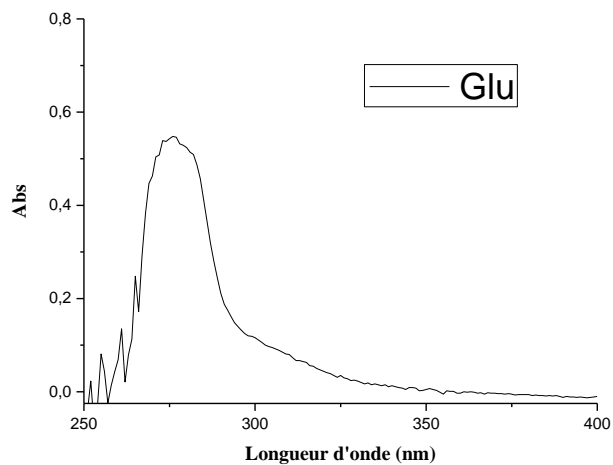
Spectre II.2. RMN ^1H de déprotection de 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β -D-glucosamine



Spectre II.3. RMN ^1H de 1,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl-2-(allyloxycarbonylamino)- β -D-glucosamine

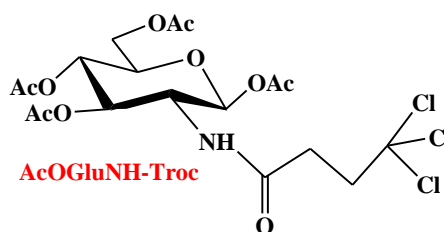
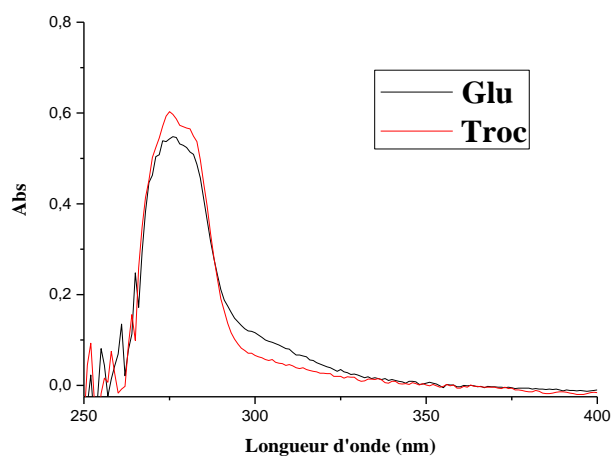


Spectre II.4. RMN ^1H de déprotection de 1,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl-2-(allyloxycarbonylamino)- β -D-glucosamine

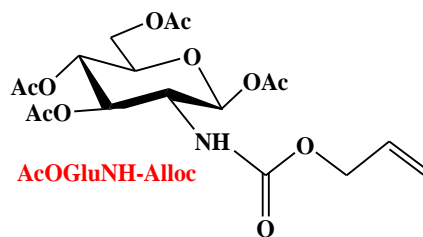
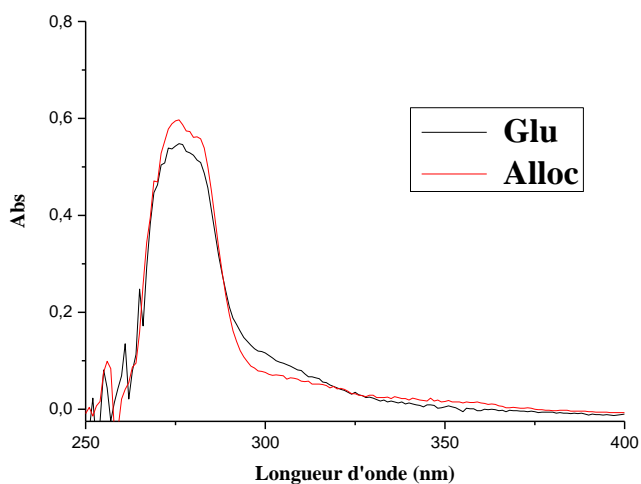


Spectre II.5: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- β -D-Glucosamine

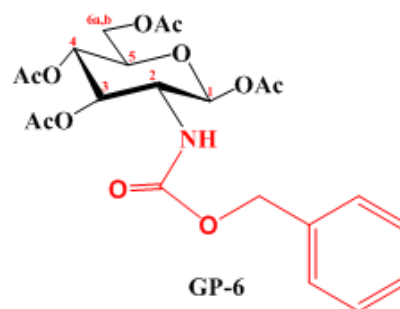
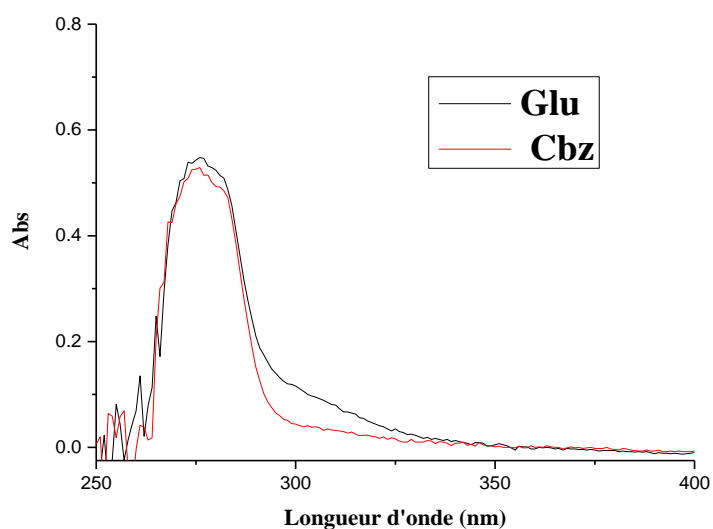
pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol⁻¹ cm⁻¹), λ_{\max} :(nm)



Spectre II.6: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-déoxy-2-(2,2,2-trichloroéthoxycarbonylamino)- β -D-glucosamine, pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol⁻¹ cm⁻¹), λ_{\max} :(nm)

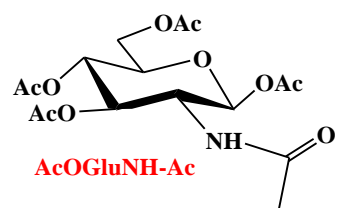
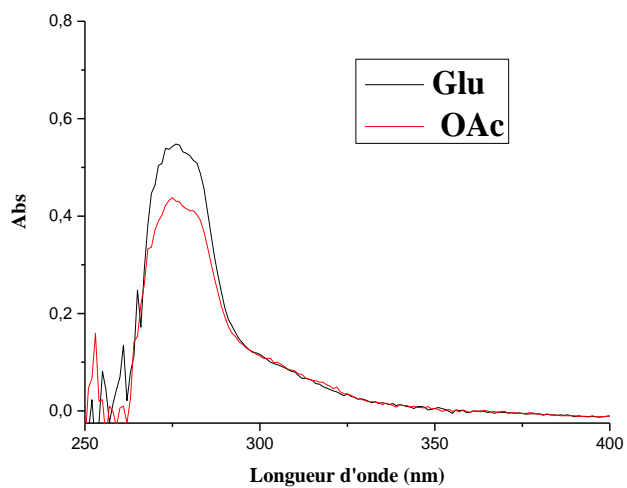


Spectre II.7: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl-2 (allyloxycarbonylamino)- β -D-glucopyranoside, pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol⁻¹ cm⁻¹), λ_{\max} :(nm).

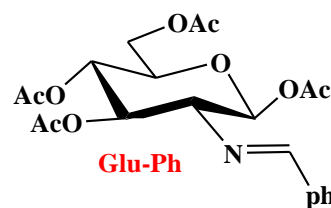
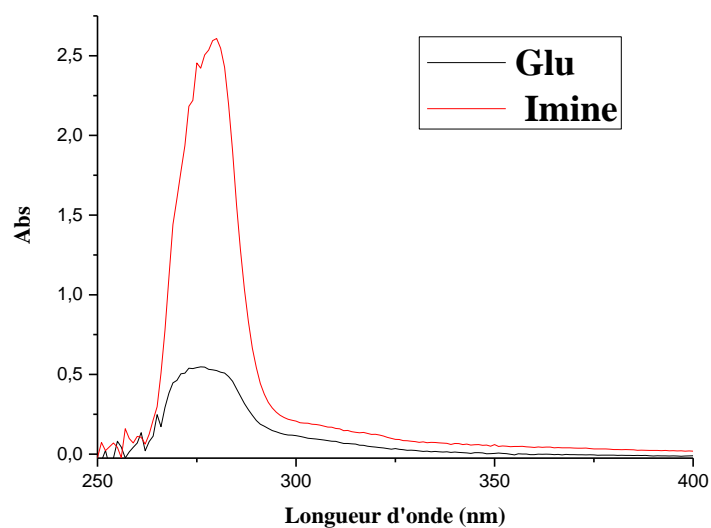


Spectre II.8: Spectre d'absorption UV du ,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-déoxy- β -D-glucosamine pH = 7, T = 25°C,

ϵ :(L mol⁻¹ cm⁻¹), λ_{\max} :(nm)



Spectre II.9: Spectre d'absorption UV du 2-Acétamido-1,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-2-désoxy- β -D-glucosamine, pH = 7, T = 25°C, ϵ :(L mol⁻¹ cm⁻¹), λ_{max} : (nm)



Spectre II.10: Spectre d'absorption UV du 1,3,4,6-tetra-*O*-acétyl-2-désoxy-2-[benzylidène(amino)]- β -D glucosamine, pH = 7, T = 25°C ϵ :(L mol⁻¹ cm⁻¹), λ_{max} :(nm)