

***LA PROTECTION/DEPROTECTION
DE LA FONCTION AMINE
DANS DES CONDITIONS
ECO-ENVIRONNEMENTALES***

Introduction

La synthèse organique a pour objectif essentiel, la découverte de nouvelles molécules et la mise au point de nouveaux procédés de préparation et de synthèse. Pour que cette dernière soit rentable et propre, elle doit satisfaire partiellement à certaines exigences. Dans ce cadre, il faut diminuer ou éliminer les quantités de solvants organiques en développant des procédés faisant appels à des solvants alternatifs tels que les liquides ioniques et l'utilisation de **l'eau**, des réactions sans solvants ou l'utilisation des catalyseurs régénérables.

■ L'eau, peut-elle être utilisée comme solvant, réactif et intermédiaire en synthèse organique ?

Cependant, l'utilisation de solvants dans les réactions est souvent essentielle pour faciliter la solubilité des réactifs, le transfert de masse et de chaleur. D'autre part, le choix de solvant influe directement sur la vitesse, la sélectivité et les déplacements des équilibres chimiques.⁸⁹ Beaucoup de travaux ont été consacrés ces dernières années au développement des milieux réactionnels approuvés et plus particulièrement l'utilisation de l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel.⁹⁰ De point de vue environnemental et économique, il est très intéressant de faire appel à l'eau qui offre plus d'avantages qu'un solvant organique: bon marché, disponibilité, non-toxicité, non-inflammable etc....

Dans les deux précédentes décennies, l'eau est considérée comme un mauvais solvant en synthèse organique, vue de son faible pouvoir de solubiliser les composés organiques, ou elle apparaît comme un produit indésirable. Récemment, il est bien établi que la structure unique de l'eau et ses propriétés physico-chimiques mènent aux interactions particulières : la polarité, la formation des ponts d'hydrogène, l'effet hydrophobe et le transfert de phase dans les milieux hétérogènes.

Le développement de nouvelles méthodes efficaces, rapide et respectant l'environnement s'articule autour de : la réduction des quantités catalytiques, la diminution des temps de réaction, la facilité de purification du produit final. En effet, l'émergence de l'utilisation de l'eau comme solvant en synthèse organique est probablement développée par un travail intéressant de Breslow en 1980 sur l'amélioration de la vitesse de la réaction de

89. C. Reichardt and T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2010**.

90. (a) Lubineau, A.; Auge, J.; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741.(b) P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blackie, London, **1998**. (c) Lindstrom, U. M. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2751. (d) Li, C.-J. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3095. (e) Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 68. (f) C.-J. Li and T.-H. Chan, *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **2007**.(g) U.M. Lindstrom, *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*, Blackwell, OXFORD, UK, **2007**.(h) Chanda, A.;Fokin, V. V. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 725.(i) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 6302.

Diels-Alder dans l'eau comparée à d'autres solvants organiques.⁹¹ Dans cette étude, il a été constaté que la réaction de cycloaddition de butenone et cyclopentadiène dans l'eau est 740 fois rapide que dans l'isooctane, par ailleurs une sélectivité remarquable est obtenue dans l'eau ($endo/exo=24.40$) par rapport au cyclopentadiène ($endo/exo=3.85$).

Récemment, Narayan et *al.*⁹² ont pu définir les conditions réactionnelles pour des réactifs insolubles dans l'eau (Schéma II.1). La réaction de quadricyclane **116** et le diméthyle azodicarboxylate **117** est menée avec une variété de solvants, ils ont constaté qu'il y a d'autres paramètres tels que l'effet dipolaire et la formation des ponts d'hydrogène peuvent influencer sur la vitesse de la réaction. De plus, l'hétérogénéité du milieu réactionnel est un facteur important qui peut améliorer la vitesse de la réaction (10 min dans l'eau).

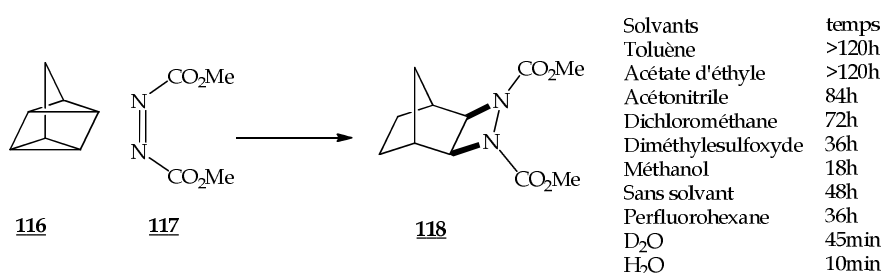


Schéma II-1. Effet de solvant sur la réaction de quadricyclane et le diméthyle azodicarboxylate

La protection et la déprotection des fonctions organiques jouent un rôle très important en synthèse organique multi-étapes. La présence de la fonction amine dans divers composés biologiquement actifs fait de la protection une nécessité pendant leurs synthèses. Il existe toute une série de groupements protecteurs utiles pour le blocage de la fonction amine, ils sont très utilisés en chimie des peptides, nucléosides et polymères (Bn, Cbz, Boc, Fmoc et sulfonamide). Toutefois, les différentes méthodes classiques d'introduction et de clivage de ces groupements rapportés dans la littérature présentent des inconvénients comme la manipulation dans des conditions drastiques et la génération des produits secondaires ainsi bien que la sélectivité est inaccomplie.

Lorsqu'il s'agit de protection, on doit faire appel à deux étapes de synthèse supplémentaires, ce qui est en contradiction avec le huitième principe du concept de la chimie verte. Néanmoins, la nécessité de protection exige l'utilisation de procédés environnementaux et économiques pour développer de nouvelles méthodes qui visent à minimiser le plus possible les impacts écologiques et toxicologiques.

91. Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7816.

92. Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 3275

I. LA PROTECTION N-Boc.

La *N*-*tert*-butoxycarbonylation est largement utilisé en synthèse organique et plus particulièrement en synthèse peptidique vue la facilité d'introduction et de clivage et du fait de la stabilité du *N*-Boc dans les conditions basiques, et sa résistance aux attaques nucléophiles et aux hydrogénations catalytiques⁹³, ce qui le rend orthogonal par rapport aux plusieurs groupements protecteurs.⁹⁴ Dans ce type de réactions, la chiralité n'est pas affectée.⁹⁵

Il existe toute une série de réactifs générant le groupement Boc en synthèse organique selon le besoin. Parmi eux le Boc₂(O) **119**, BocONH₂ **120**, le *tert*-butylcarbonazide (BocN₃) **121**, BocON=N(CN)Ph **123**, le 1-(*tert*-butoxycarbonyl)benzotriazole **122**,⁹⁶ le chlorure de 4-(diméthyleamino)-1-*tert*-butoxycarbonyl pyridinium **124**⁹⁷ le 2-*tert*-butoxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile **125**.⁹⁸ (Schéma II-2)

93. Houben-Weyl, Wuensch E., 4th Ed. In *Methods of Organic Chemistry*; Muller, E.; Bayer, O.; Meerwein, H.; Ziegler, K. Eds.; George Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **1974**, 15 (1), 46.

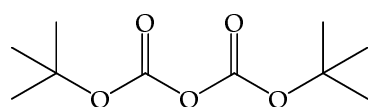
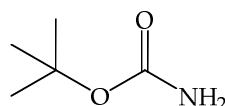
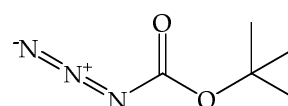
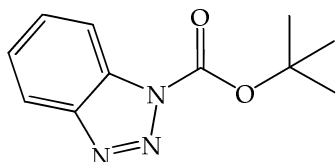
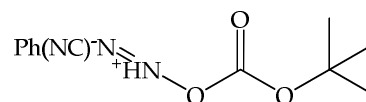
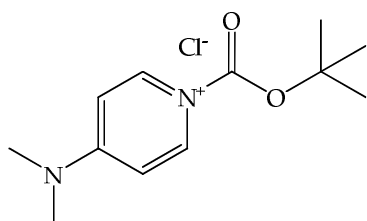
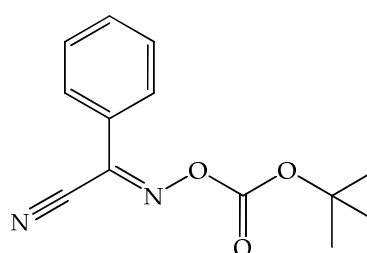
94. (a) Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6739 (b) Agami, C.; Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 270; (c) Lutz, C.; Lutz, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6385

95. (a) Gross, E.; Meienhofer, J. In *The Peptides*; Academic Press: New York, **1981**; Vol. 3; (b) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 304; (c) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.

96. (a) Tarbell, D. S.; Yamamoto, Y.; Pope, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1972**, 69, 730; (b) Itoh, M.; Hagiwara, D.; Kamiya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 718; (c) Harris, R. B.; Wilson, I. B. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 231; (d) Hansen, J. B.; Nielsen, M. C.; Ehrbar, U.; Buchardt, O. *Synthesis* **1982**, 404; (e) Katritzsky, A. R.; Fali, C. N.; Li, J.; Ager, D. J.; Prakash, I. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1623.

97. Guibe-Jampel, E.; Wakselman, M. *Synthesis* **1977**, 772.

98. Kocienski, P.J. In *Protecting Groups*; George Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **2005**

di-*tert*-butyl dicarbonate**119***tert*-butyl carbamate**120***tert*-butyl carbonazide**121**1-(*tert*-butoxycarbonyl)benzotriazole**122**2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)diazen-2-ium-1-ide:benzonitrile (1:1)**123**Chlorure de 4-(diméthyl-amino)-1-*tert*-butoxycarbonylpyridinium**124**2-*tert*-butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitrile**125****Schéma II-2. Réactifs utilisés pour l'introduction du *tert*-butoxycarbonyl**

Le di-*tert*-butyle dicarbonate $\text{Boc}_2(\text{O})$ est le réactif le plus employé pour l'introduction du groupement Boc sur la fonction amine. Cette utilité est clairement due à la stabilité et à l'efficacité du réactif, il est disponible et peu coûteux.

Plusieurs méthodes de protection de la fonction amine avec le Boc en utilisant le $\text{Boc}_2(\text{O})$ ont été développées, et ont été généralement effectuées en présence des catalyseurs nucléophiles comme le DMAP,⁹⁹ NH_2OH ¹⁰⁰ et le K_2CO_3 , et des catalyseurs de type acides de Lewis comme l'Iodine,¹⁰¹ l'yttria-zirconia,¹⁰² ZrCl_4 ,¹⁰³ $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,¹⁰⁴ LiClO_4 ,¹⁰⁵ montmorillonite K10 et KSF,¹⁰⁶ $\text{La}(\text{NO}_3)_3$.¹⁰⁷ Ces procédés, bien qu'efficaces présentent des inconvénients, tels que les temps de réaction prolongés, l'utilisation des solvants organiques non souhaitables comme les solvants halogénés et les dangers potentiels comme dans le cas

99. (a) Handy, S. T.; Sabatini, J. J.; Zhang, Y.; Vulfova, I. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5057; (b) Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6368.

100. Harris, R. B.; Wilson, I. B. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 231.

101. Varala, R.; Navula, S.; Adapa, S. R. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8283.

102. Pandey, R. K.; Ragade, S. P.; Upadhyay, R. K.; Dongare, M. K.; Kumar, P. *Arkivoc VII*, **2002**, 28.

103. Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6963.

104. Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett.*, **2004**, 1794.

105. Heydari, A.; Hosseini, S. E. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1929.

106. Chankeshwara, S.; Chakraborti, A. K. *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2006**, 253, 198.

107. Suryakiran, N.; Prabhakar, P.; Reddy, S. T.; Rajesh, K.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8039.

du perchlorate qui est un oxydant fort et explosif dans les conditions ambiantes. Le ZrCl_3 est strictement sensible à l'humidité, il se décompose et libère le HCl .¹⁰⁸ Ce type de catalyseurs peut aussi générer des produits secondaires comme l'isocyanate,¹⁰⁹ l'urée¹¹⁰ et les dérivés N,N' -di-Boc.¹¹¹

En conséquence, il y a eu un développement considérable pour trouver des méthodes alternatives qui ne souffrent pas d'inconvénients graves par rapport aux procédés conventionnelles.

I.1. Protection N -Boc en phase hétérogène.

Shirini et al.¹¹² ont montré que la montmorillonite- Na^+ nano-poreuse fonctionnalisée par l'acide sulfonique (SANM) **126** est susceptible d'être un catalyseur efficace pour la N -*tert*-butoxycarbonylation d'amine avec le $\text{Boc}_2(\text{O})$ (Schéma II-3). Les auteurs ont réalisé la réaction sans solvant et à température ambiante avec des temps courts. Diverses structures d'amines aliphatiques, hétérocycliques et d'amino-alcools sont protégés sélectivement sur la fonction amine avec des bons rendements et sans traces de produits secondaires tels que : l'isocyanate, l'urée et le N,N' -di-Boc.

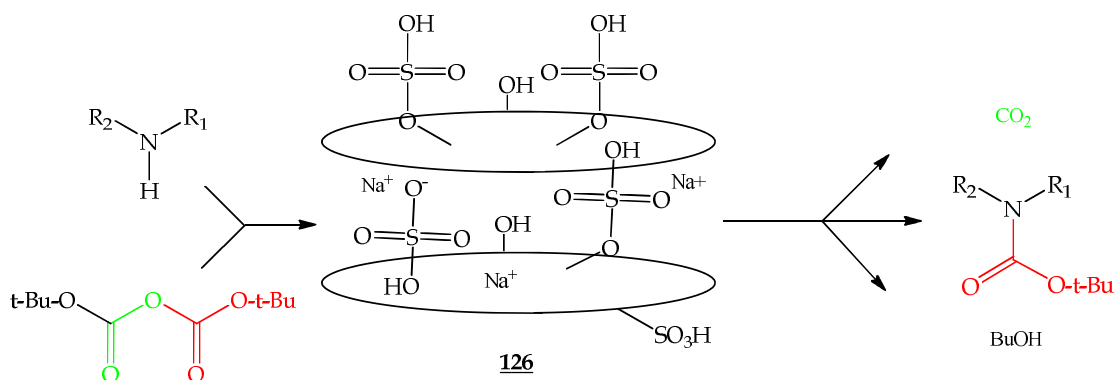


Schéma II-3. Utilisation de SANM pour la N -*tert*-butoxycarbonylation

Cette méthode nécessite 15 mg de SANM par mole d'amine. Le mécanisme met en jeu probablement, une activation électrophile du $\text{Boc}_2(\text{O})$ par le SANM afin de former l'entité *zwitterionique*, pour rendre le carbonyle susceptible à l'attaque nucléophile de l'amine et de former le carbamate correspondant. Les conditions sont suffisamment douces pour permettre la protection N -Boc.

108. (a) J.C. Schumacher, *Perchlorates—Their Properties, Manufacture and Uses*; ACS Monograph Series, Reinhold, New York, 1960. (b) Long, J. *Chem. Health Saf.*, **2002**, 9, 12

109. (a)Knolker, H. J.;Braxmeier, T.;Schlechtingen, G. *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 2497 (b)Knolker, H. J.;Braxmeier, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5861

110. Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6368

111. Darnbrough, S.;Mervic, M.; Condon, S.M.; Burns, C.J. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 3273

112. Shirini, F.; Mamaghani, M.; Atghia, S. V. *Catalysis Comm.*, **2011**, 12, 1088

Karmakar et Banerji¹¹³ ont effectué la protection *N*-Boc d'une variété d'amines, par l'utilisation de l'acide tungstophosphorique dopé par la silice *méso*-poreuse (12-TPA/SBA 15) comme un système de catalyse hétérogène sans solvant (Schéma II-4). Ils ont obtenu des bons rendements, le caractère d'acide de Lewis fort de ce catalyseur a permis d'achever la réaction dans des temps de réaction courts.

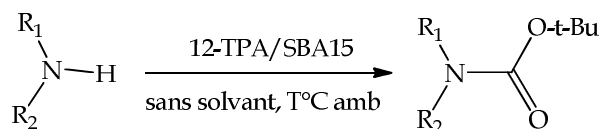


Schéma II-4. Efficacité du (12-TPA/SBA 15) en introduction du groupement Boc

Kumar et al.¹¹⁴ ont développé une méthode de protection *N*-Boc efficace et chimiosélective en utilisant l'Amberlyst-15 comme catalyseur, il est hétérogène et recyclable. Après avoir testé différents systèmes catalytiques, ils ont développé un nouveau système de catalyse avec l'Amberlyste 15 sans solvant. Une variété de structures d'amines *N*-protégées a été obtenue avec des bons rendements. (Schéma II-5)

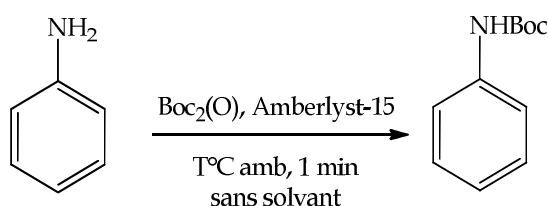


Schéma II-5. Formation du carbamate *N*-Boc en présence de l'Amberlyst-15

Cette méthode a l'avantage de produire les carbamates correspondants avec de bons rendements et des temps de réaction courts. L'utilisation d'un catalyseur peu coûteux, hétérogène et recyclable représente une alternative intéressante.

1.2. Protection *N*-Boc en phase homogène utilisant les liquides ioniques (LIs)

Les liquides ioniques sont des sels liquides, se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C (arbitrairement fixée en référence à la température d'ébullition de l'eau) mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante.¹¹⁵ Ces solvants sont formés par l'association d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique, ayant des propriétés physiques et chimiques très variées, ils sont capables de dissoudre un grand nombre de composés organiques ou

113. Karmakar, B.; Banerji, J. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3855.

114. Kumar, K. S.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6244.

115. Comminges, C. *Electro-Synthèse Organique en Milieu Liquide Ionique*. Université Paris XII. **2007**.

inorganiques, leurs propriétés physico-chimiques telles que leur grande stabilité thermique, leur bonne conductivité électrique, leur viscosité raisonnable, leur large domaine liquide, leur faible tension de vapeur et leur haute conductivité thermique, en font un milieu réactionnel très intéressant pour la chimie verte permettant notamment de travailler à haute température avec une bonne dispersion de la chaleur.¹¹⁶

Akbari et al.¹¹⁷ ont mis au point une méthode de protection d'amine avec le Boc en utilisant le liquide ionique [TMG][Ac] **127** comme un catalyseur efficace (Schéma II-6). Le système catalytique homogène utilisé offre beaucoup d'avantages comme l'absence des produits secondaires, la faible quantité catalytique employée (10mol%) et la réalisation de la réaction dans des conditions douces sans l'utilisation des solvants organiques.

Ainsi, le *para*-toluène sulfonamide peut être aisément protégé, ce qui explique la forte capacité catalytique du [TMG][Ac] vis-à-vis les amines fonctionnalisées avec des groupements électro-attracteurs par effet mésomère.

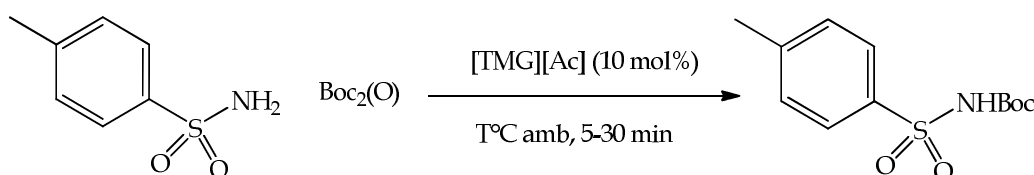


Schéma II-6. Protection N-Boc de sulfonamide en présence de [TMG][Ac]

Le (1, 1, 3, 3-tétra-méthylguanidine [TMG])[Ac] est un liquide ionique protique capable de former des ponts d'hydrogène pour maintenir l'activation électrophile du Boc₂(O). (Schéma II-7)

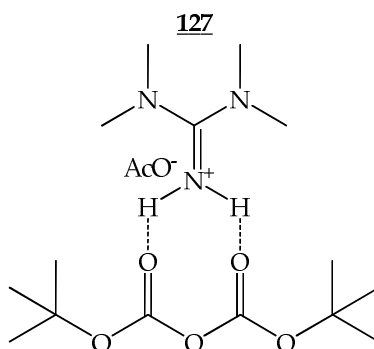


Schéma II-7. Activation électrophile du Boc₂(O) par le [TMG][Ac]

116. Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

117. Akbari, J.; Heydari, A.; Ma'mani, L.; Hosseini, S. H. *C. R. Chimie*. **2010**, 13, 544

Sarkar et *al*¹¹⁸ ont procédé par ailleurs, à la protection de la fonction amine avec l'utilisation d'un liquide ionique possédant un hydrogène en C-2, c'est le cation de 1-Alkyle-3-méthyle imidazolium **128**. Ils observent, en utilisant 2.5 mol% de LI sans solvant à température ambiante, la formation chimiosélective des carbamates correspondants aux amines employées sans apparition de produits secondaires (Schéma II-8).

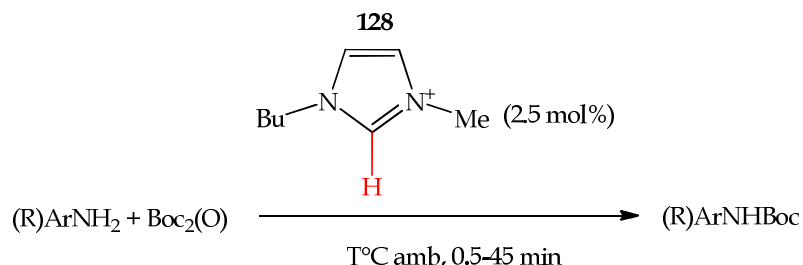


Schéma II-8. Protection *N*-Boc en présence du cation de 1-Alkyle-3-méthyle imidazolium

Les études mécanistiques entreprises par les auteurs montrent que l'activation électrophile des groupements carbonyles de $\text{Boc}_2(\text{O})$ est maintenue par la formation des ponts d'hydrogène entre le doublet électronique et l'hydrogène en C-2 de LI.

I.3 Protection *N*-Boc dans l'eau

I.3.1. Présentation de la problématique

Souvent, la protection *N*-Boc des amino alcools était toujours associée avec des produits secondaires moins polaires par rapport au produit protégé. Afin d'éliminer les problèmes de pureté des produits finaux et de l'utilisation des solvants organiques, la formation du carbamate *N*-Boc dans l'eau apparaît comme la seule alternative viable et évidente pour la protection de la fonction amine. Toutefois, le remplacement du catalyseur par l'eau permettrait comme nous l'avons vu un substantiel gain économique. En dépit de tous les inconvénients imputables à l'eau, son utilisation paraissait crédible d'un point de vue chimie verte. En effet, si l'on tient compte de l'évolution probable de la réaction (Schéma II-9), les chances de succès sont réelles dès lors que tous les dérivés testés ont été convertis en carbamates *tert*-butyliques dans des temps de réaction courts et sans apparition des produits secondaires.

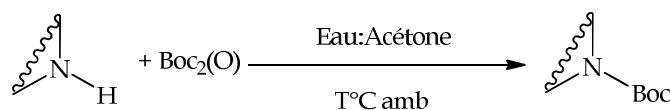


Schéma II-9. Tentative de la protection *N*-Boc dans l'eau sans réactifs additionnels

118. Sarkar, A.; Roy, S. R.; Parikh, N.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7132.

À notre connaissance, cette méthode est sans précédent dans la littérature. Néanmoins, en prolongement de leurs travaux sur la protection de la fonction amine avec le groupement Boc, Chankeshwara et *al*¹¹⁹ ont rapporté une méthode de protection *N*-Boc utilisant seulement l'eau comme solvant et intermédiaire réactionnel. Après avoir testé les conditions expérimentales de ce protocole, il apparaît que la méthode n'est pas reproductible. Outre la faible solubilité des amines aromatiques et l'insolubilité du Boc₂(O) dans l'eau. Ce qui limite l'intérêt synthétique de cette méthode.

Ce travail constitue une méthode de protection *N*-Boc qui répond à l'un des exigences de la chimie verte et plus généralement il s'agit, de premier exemple de protection des dérivés fonctionnalisés avec des groupements électroattracteurs (les carboxylsulfamides et les cyclosulfamides) ce qui rend ce procédé utile en synthèse des molécules polyfonctionnelles.

I.3.2. Optimisation des conditions de la réaction de la protection *N*-Boc

Notre premier essai a consisté à protéger les amines aromatiques (benzylamine) avec le Boc suivant les conditions opératoires rapportées par l'équipe de Prof. Chakraborti¹¹⁹ dans le milieu aqueux pur, la réaction dans ce système est un échec, aucune formation du carbamate n'est observée. Ceci est compréhensible, cela est dû à l'insolubilité du Boc₂(O) dans l'eau. Nos recherches se sont orientées vers un milieu majoritairement aqueux permettant la solubilité des réactifs, l'utilisation d'un co-solvant miscible avec l'eau peut être une solution.

La réaction du benzylamine (1mmol) avec le Boc₂(O) (1éq) est portée à température ambiante dans le mélange Eau : Acétone (Schéma II-10). Nous avons choisi d'effectuer la réaction en utilisant l'acétone comme un co-solvant pour des raisons de simplicité et de mise en œuvre. L'acétone est miscible avec l'eau et volatile dans les conditions ordinaires. Son pourcentage a été modifié pour vérifier son influence sur la réaction et afin d'optimiser le système pour qu'il soit le plus efficace possible. (Tableau II-1)

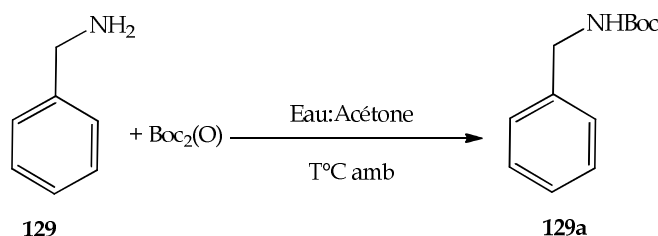


Schéma II-10. Optimisation des conditions opératoires de la réaction de protection *N*-Boc

119. Chankeshwara, S. V.; Chakraborti, A.K. *Org. Lett.*, **2006**, 8, N°15, 3259.

Tableau II-1. Effet de la proportion (Eau : Acétone) sur l'efficacité de la réaction de protection

Proportion(%)	Volume (mL)	Temps (min)	Rendement % ^{*(1)}
10 :00	10	2h	traces
95 :05	10	10	90
90 :10	10	35	92
80 :20	10	45	90
95 :05	5	10	78
95 :05	15	10	88

*Les réactions sont menées avec 1mmol de Bn-NH₂ et 1mmol de Boc₂(O) à température ambiante.

Les résultats obtenus montrent bien que :

- L'acétone s'est révélé être le meilleur co-solvant pour cette réaction.
- le pourcentage en acétone dans le milieu aqueux influe de manière importante sur le temps de la réaction de protection. Une diminution ou augmentation du volume de l'acétone influe avec prolongement du temps de la réaction. Le meilleur pourcentage en volume semble être de (95 :05).
- il est évident que le meilleur volume de solvant est de 10 mL, la réaction est quantitative avec un rendement de 90% en *tert*-butyl benzyl carbamate avec minimum d'acétone.

1.3.3. Protection N-Boc des amines primaires et secondaires

Nous avons ensuite tenté la protection de diverses structures d'amines RR'NH (Schéma II-1). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau II-2. Le but est d'étudier une gamme de substrats protégés efficacement et les limites de la méthode. Ainsi, la sélectivité et l'efficacité de ce système catalytique mettant en œuvre l'action de l'eau sur le Boc₂(O) qui vont être étudiées.

Tableau II-2. Protection *N*-Boc de divers aryles et Alkyles amines

	substrat	produit	Temps (min)	Rendement* (%)
<u>129</u>			10	90
<u>86</u>			7	94
<u>130</u>			12	90
<u>131</u>			8	97
<u>132</u>			8	92
<u>133</u>			8	95
<u>134</u>			5	94
<u>135</u>			5	95
<u>136</u>			2	86
<u>137</u>			3	92

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de $\text{Boc}_2(\text{O})$ à température ambiante dans un mélange d'eau : acétone (9.5 : 0.5). Les rendements sont calculés après purification.

A la lecture de ce tableau, il est évident que les amines aliphatiques (**134-137**) sont les plus réactives (les plus nucléophiles par rapport aux amines aromatiques), la réaction est quantitative avec des bons rendements et un temps très courts (5-7min) et sans apparition des produits secondaires. Les amines aromatiques (**129**, **86**, **130-132**) sont converties en carbamates correspondants (**86a**, **130a-132a**) dans des temps de réaction de 7 à 12min avec des bons rendements.

Plusieurs équipes ont au préalable, utilisés les catalyseurs organométalliques pour la réaction de protection *N*-Boc, la réaction n'est pas sélective et les deux fonctions amine et hydroxyle sont protégées simultanément. La sélectivité de la réaction de *N*-tert-butoxycarbonylation des amino alcools et amino phénols est bien établit avec 131,136 et 137.

➤ **Caractérisation :** les caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques en IR des produits 86a, 129a-137a sont rassemblées dans le Tableau II-3.

Tableau II-3. Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques de 86a, 129a-137a

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{carbamate}) [cm ⁻¹]	F [°C]
<u>129a</u>	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	207	1678	136
<u>86a</u>	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	193	1689	132
<u>130a</u>	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	223	1676	116
<u>131a</u>	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃	209	1697	102
<u>132a</u>	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	223	1680	Huile
<u>133a</u>	C ₉ H ₁₇ NO ₃	187	1691	Huile
<u>134a</u>	C ₉ H ₁₉ NO ₂	173	1688	Huile
<u>135a</u>	C ₁₁ H ₂₁ NO ₂	199	1702	Huile
<u>136a</u>	C ₉ H ₁₉ NO ₃	189	1678	Huile
<u>137a</u>	C ₇ H ₁₅ NO ₃	161	1690	Huile

I.3.4. Protection *N*-Boc des aminoesters

Dans la continuité, nous avons testés dans les mêmes conditions expérimentales précédemment développées la protection *N*-Boc des aminoesters (Schéma II-11). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau II-4.

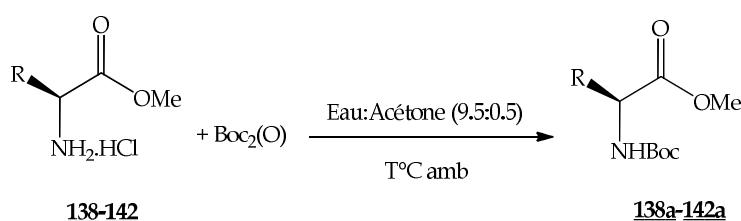


Schéma II-11. Protection avec le Boc des aminoesters chlorhydriques dans l'eau

Tableau II-4. Résultats de la réaction de protection *N*-Boc des aminoesters

	substrats	produits	Temps (min)	Rendement* (%)
138			5	96
139			10	94
140			8	92
141			10	95
142			5	95

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de $\text{Boc}_2(\text{O})$ à température ambiante dans un mélange eau : acétone (9.5 : 0.5). Les produits sont obtenus avec une grande pureté.

La réaction est testée au préalable avec l'utilisation de 0.5 éq de K_2CO_3 afin de déprotéger la fonction amine chlorhydrate. Ensuite, nous avons effectué la réaction sans base, les résultats précédents ont montré que l'efficacité de la réaction reste intacte et les produits secondaires obtenus avec les méthodes classiques ne sont pas détectés.

➤ **Caractérisation :** les caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques de **138a-142a** sont regroupées dans le Tableau II-5.

Tableau II-5. Données de caractérisation de **138a-142a**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$, $\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$) [cm^{-1}]	F [$^{\circ}\text{C}$]
138a	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$	189	1734, 1683	Huile
139a	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$	203	1751, 1696	Huile
140a	$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	231	1754, 1693	Huile
141a	$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	245	1750, 1690	Huile
142a	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	279	1752, 1697	Huile

I.3.5. Extension de la méthode aux amines primaires et secondaires fonctionnalisées (carboxysulfamides et cyclosulfamides)

Pour étendre le champ d'application de la méthode de protection aux autres amines fonctionnalisées, l'effet électronique du groupement sulfonyle sera estimé en vérifiant les conditions opératoires optimisées au préalable, ce qui permettra d'estimer la reproductibilité du procédé.

➤ Protection des carboxysulfamides dérivés d'acides aminés

Les carboxysulfamides *N*-protégés dérivés d'acides aminés (Gly, Ala, Val, Leu, Phe) ont été synthétisés en trois étapes d'aménagement fonctionnel.¹²⁰ (Schéma II-12)

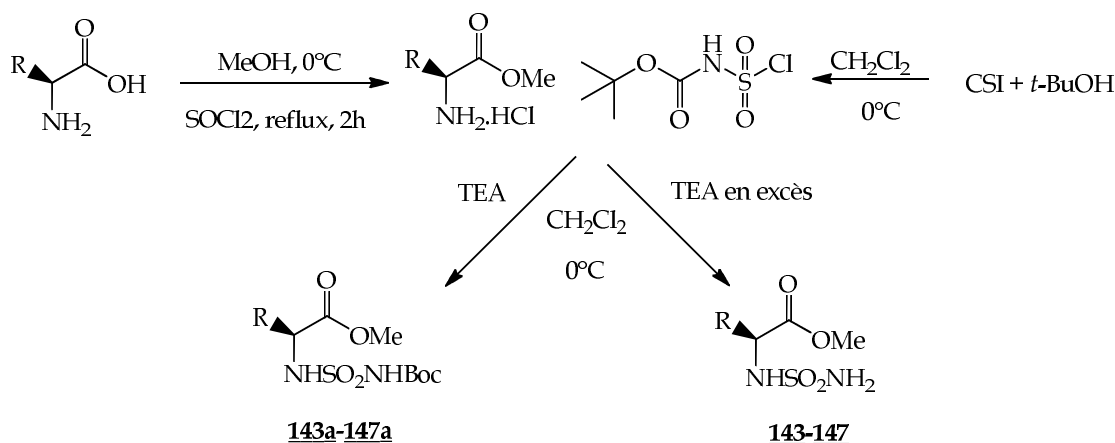


Schéma II-12. Synthèse des carboxysulfamides dérivés d'acides aminés

Les sulfamides **143a-147a** sont obtenus quantitativement. Néanmoins, l'utilisation de la TEA en excès permet d'améliorer les rendements et d'accélérer la réaction de déprotection. La CCM montre l'apparition de sulfamide *N*-déprotégé **143-147**.

Sur le plan de la réactivité, les composés **143a-147a** peuvent être les précurseurs d'aziridine-1-sulfonamide sur la base de la réactivité de l'atome d'azote NHSO_2 par rapport $\text{SO}_2\text{NH-Boc}$ d'être plus nucléophile au vue de l'effet électroattracteur du groupement sulfonyle pouvant affaiblir la réactivité nucléophile de la fonction amine primaire, sur ce constat, nous avons tenté la protection *N*-Boc des carboxysulfamides.

Lorsqu'on soumet le méthyle [*N'*-sulfamoyl]-glycinate **143** à nos conditions réactionnelles optimisées de la réaction de protection, le méthyle [*N'*-Boc-sulfamoyl]-glycinate **143a** est obtenu avec un bon rendement au bout de 5min. Les autres dérivés **144-147** sont aussi protégés (Tableau II-6). Les sulfamides **143a-147a** sont récupérés sous forme

120. Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6545

de solide blanc soit directement après extraction à l'acétate d'éthyle, soit après purification sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane et recristallisation dans l'éther diéthylique.

Tableau II-6. Résultats de la protection *N*-Boc des sulfamides linéaires

	substrats	produit	Temps (min)	Rendement* (%)
143			5	90
144			10	94
145			10	90
146			15	97
147			6	92

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de $\text{Boc}_2(\text{O})$ à température ambiante dans le mélange eau : acétone (9.5 : 0.5). Les rendements sont calculés après purification.

➤ Caractérisation :

Les sulfamides *N*-protégés **143a-147a** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **IR** et **RMN¹H** et **¹³C**.

En **IR**, les composés **143a-147a** sont caractérisés par l'apparition d'une bande correspond au carbonyle carbamique vers $1680 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ et des bandes de vibrations symétrique et antisymétrique à 1330 et $1150 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$.

En **RMN¹H**, les composés **143a-147a** sont caractérisés par l'apparition d'un singulet vers 1.5 ppm correspond aux neuf protons *tert*-butyliques.

Tableau II-7. Caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques des **143a-147a**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{ester} , C=O _{carbamate}) [cm ⁻¹]	F [°C]
143a	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	268	1752, 1710	83
144a	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	282	1750, 1689	87
145a	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	310	1752, 1697	89-90
146a	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	324	1751, 1698	67-68
147a	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	358	1745, 1702	131-132

➤ **Protection des cyclosulfamides dérivés d'acides aminés**

D'après la littérature,¹²¹ l'accès aux cyclosulfamides dérivés d'acides aminés en quatre étapes d'aménagement fonctionnel : estérification, benzylation en amino esters *N*-benzoylés, réduction en présence de LiAlH₄ puis la chloration de la fonction alcool utilisant le chlorure de sulfuryle conduit aux dérivés chlorés. L'action de ce dernier sur les carbamates préparés à partir de l'ICS et le *t*-BuOH dans un milieu basique conduit aux cyclosulfamides *N*-protégés. La déprotection *N*-Boc sera développée dans le paragraphe II.2.2.1.

Les cyclosulfamides **148-152** sont décrits dans ce chapitre, l'amine secondaire est adjacente à un groupement électroattracteur (SO₂). Il serait intéressant d'estimer la réactivité de la fonction amine. Les composés **148-152** ont été protégés et **148a-152a** sont obtenus avec des bons rendements sous forme de poudre. Les résultats sont repris dans le Tableau II-8.

121. (a). Régainia, Z.; Abdaoui, M.; Aouf, N.; Dewynter, G.; Montero, J. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 381.
 (b). Berredjem, M.; Djebbar, H.; Régainia, Z.; Aouf, N.; Winum, J-Y; Dewynter, G.; Montero, J-L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2003**, 178, 693.

Tableau II-8. Résultats de la protection des cyclosulfamides avec le groupement Boc

	Substrats	produits	Temps (min)	Rendements* (%)
148			7	89
149			10	94
150			12	85
151			7	90
152			10	91

*Toutes les réactions sont effectuées avec 1 mmol de substrat et 1 mmol de $\text{Boc}_2(\text{O})$ à température ambiante dans un mélange d'eau : acétone (9.5 : 0.5). Les rendements sont calculés après purification.

Les substituants en C4 n'ont pas une influence significative sur la réaction. Les résultats obtenus pour la réaction de protection des carboxylsulfamides et des cyclosulfamides montrent que le groupement Boc est facilement introduit dans les conditions développées. Cela peut être expliqué par : la forte activation électrophile du $\text{Boc}_2(\text{O})$ sous l'effet de l'eau. Il est donc susceptible à l'attaque nucléophile de la fonction amine primaire et secondaire. La déprotonation est favorisée par l'effet électroattracteur du groupement sulfonyle adjacent qui exalte la nucléophilie de l'atome d'azote, ce qui rend la réaction de substitution très facile au vu des rendements très élevés et des temps de réaction relativement courts.

➤ **Caractérisation :** Les **148a-152a** sont identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles : **IR**, ^1H RMN, ^{13}C RMN.

En **IR**, l'introduction du groupement Boc est confirmée par l'apparition d'une bande d'absorption du groupement carbonyle vers $1690 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$.

En RMN¹H, Les spectres des composés cycliques et linéaires *N*-Boc présentent un singulet vers 1.5 ppm des neuf protons *tert*-butyliques, ce qui confirme l'introduction du Boc au sein des ces structures.

Tableau II-9. Caractérisation des produits **148a-152a**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{carbamate}) [cm ⁻¹]	F [°C]
148a	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	312	1680	85
149a	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	326	1689	98
150a	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	354	1708	83
151a	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄ S	368	1680	94
152a	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	402	1684	97

I.3.6. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de la protection de la fonction amine avec le groupement Boc passe par la formation de ponts d'hydrogène, ce qui favorise l'activation électrophile du carbonyle de Boc₂(O). La meilleure réactivité dans les conditions de notre système catalytique pourrait s'expliquer par le caractère protique et donneur d'hydrogène de l'eau, nécessaires à la formation des ponts d'hydrogène avec les doublets électroniques libres des carbonyles. De ce fait, le Boc₂(O) est fortement réactif et susceptible à l'attaque nucléophile de la fonction amine. Le dioxyde de carbone résultant de la réaction est observé sous forme d'un dégagement gazeux. (Schéma II-13).

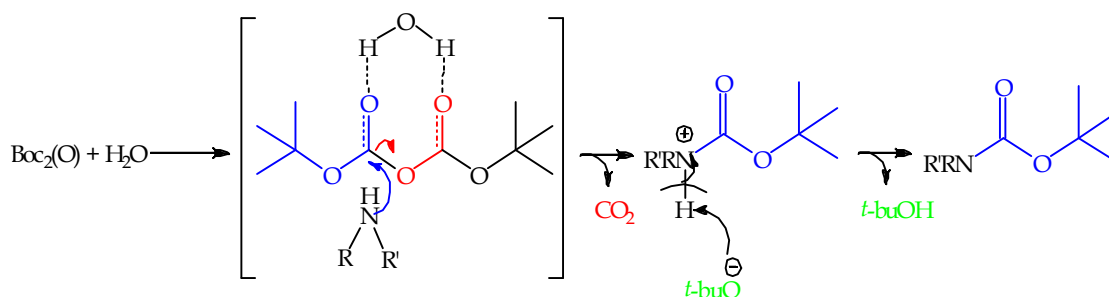


Schéma II-13. Mécanisme réactionnel de la protection *N*-Boc dans l'eau

II. DEPROTECTION *N*-Boc DANS L'EAU

Au vue des résultats encourageants obtenus avec la réaction de protection *N*-Boc de diverses structures d'amine dans une phase aqueuse, nous tenterons d'étendre le champ d'application de cette méthode à la déprotection *N*-Boc de mêmes amines dans le même milieu en jouant sur la température.

De nombreux ouvrages et publications récentes décrivent diverses méthodes pour la déprotection *N*-Boc. Les plus employées font appel à des conditions acides comme

l'utilisation de CF_3COOH ¹²² HCl ,¹²³ HNO_3 ,¹²⁴ H_2SO_4 ,¹²⁵ MeSO_3H ,¹²⁶ HBr ,¹²⁷ $p\text{-TsOH}$,¹²⁸ H_3PO_4 ,¹²⁹ ou des acides de Lewis comme ZnBr_2 ,¹³⁰ BiCl_3 ,¹³¹ $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$,¹³² $\text{Sn}(\text{OTf})_2$,¹³³ SnCl_4 ,¹³⁴ $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$,¹³⁵ $\text{CeCl}_3\text{-NaI}$,¹³⁶ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.¹³⁷ En revanche, les conditions basiques sont très peu utilisées, nous citerons le Na_2CO_3 ,¹³⁸ $t\text{-BuONa}$,¹³⁹ NaOMe ,¹⁴⁰ DABCO .¹⁴¹ Néanmoins, ces conditions présentent des inconvénients tels que l'utilisation des excès en catalyseurs et des conditions dures, ces conditions ne sont compatibles avec des groupements sensibles aux traitements acides et basiques. Ces conditions drastiques peuvent induire certaines modifications ou d'éventuelles dégradations du substrat.

Il convient donc de mettre au point des procédés aisés, performants et efficaces pour la déprotection *N*-Boc. Ces méthodes seront faciles à manipuler, propres et tiennent compte d'un minimum de principes de la chimie verte.

-
122. (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed.; JohnWiley & Sons, **2007**. (b) Philip, J. K. *In Protecting Groups*, 3rd Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, New York, **2005**.
123. Gibson, F. S.; Bergmeier, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3216.
124. Strazzolini, P.; Melloni, T.; Giumanini, A. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9033.
125. Strazzolini, P.; Misuri, N.; Polese, P. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2075.
126. Lin, L. S.; Lanza, T.; de Laszlo, S. E.; Truong, Q.; Kamenecka, T.; Hagmann, W. K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7013.
127. Lesk, A.; Nudelman, A. *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 1405.
128. Babu, V.; Patil, B.; Vasanthakumar, G.-R. *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 1795.
129. Li, B.; Bemish, R.; Buzon, R. A.; Chiu, C. K.-F.; Colgan, S. T.; Kissel, W.; Le, T.; Leeman, K. R.; Newell, L.; Roth, J. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8113.
130. (a) Wu, Y-Q.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Vaal, M. J.; Hamilton, G. S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2847; (b) Kaul, R.; Brouillette, Y.; Sajjadi, Z.; Hansford, K. A.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6131.
131. Navath, R. S.; Pabbisetty, K. B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 389.
132. Kuttan, A.; Nowshudin, S.; Rao, M. N. A. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2663.
133. Bose, D. S.; Kumar, K. K.; Reddy, A. V. N. *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 445.
- Kotsuki, H.; Ohishi, T.; Araki, T.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4869.
134. Frank, R.; Schutkowski, M. *Chem. Commun.*, **1996**, 2509.
135. Evans, E. F.; Lewis, N. J.; Kapfer, I.; Macdonald, G.; Taylor, R. J. K. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1819.
136. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4430.
137. Kotsuki, H.; Ohishi, T.; Araki, T.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4869.
138. El-Kazzouli, S.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8575.
139. Tom, N. J.; Simon, W. M.; Frost, H. N.; Ewing, M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 905.
140. Ravinder, K.; Reddy, A. V.; Mahesh, K. C.; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 281.
141. Zorn, C.; Gnäd, F.; Salmen, S.; Herpin, T.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7049.
-

II.1. Mise au point bibliographique sur la déprotection N-Boc dans l'eau

II.1.1. Déprotection N-Boc dans l'eau sous MW

Thaqi et al¹⁴² ont procédé à plusieurs essais de déprotection du groupement Boc d'un dipeptide (N-Boc, COOBn) **153** sous irradiation micro-onde (170°C) dans l'eau, la réaction n'est pas accomplie. (Schéma II-14)

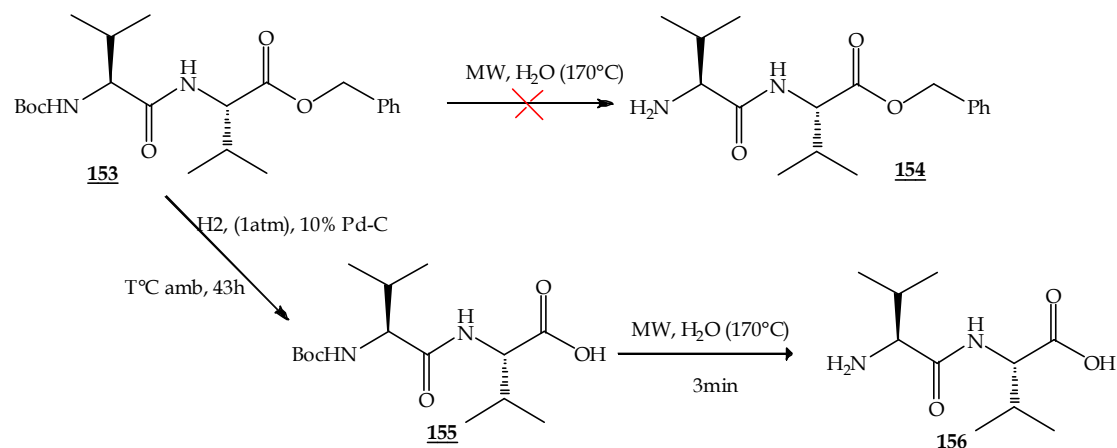


Schéma II-14. Déprotection N-Boc d'un dipeptide avec un acide carboxylique terminal

En revanche, le dipeptide N-protégé avec l'acide carboxylique terminal **155** est déprotégé dans les mêmes conditions et conduit au dipeptide N-déprotégé **156** avec des rendements de 70% au bout de 3 min.

Les auteurs considèrent que la présence de l'acide carboxylique dans la molécule est nécessaire à la réaction de déprotection de point de vue solubilité.

II.1.2. Déprotection N-Boc dans l'eau sous pression.

Wang et al¹⁴³ ont montré que la déprotection de *tert*-butyle carbamate d'amines primaires, secondaires, aliphatiques ou aromatiques dans l'eau sous pression (conditions d'autoclave) à $\geq 150^\circ\text{C}$ donnait les amines correspondantes avec de bons rendements, mais avec des temps de réaction prolongés de 4-16h. (Schéma II-15)

Sous ces conditions, la déprotection N-Boc n'est pas sélective à cause de l'hydrolyse de la fonction ester.

142. Thaqi, A.; McCluskey, A.; Scott, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6962.

143. Wang, G.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1438.

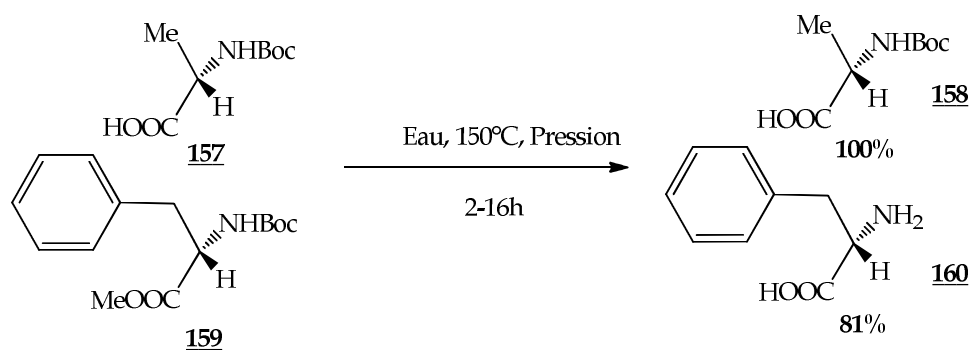


Schéma II-15. Déprotection du groupement Boc dans l'eau supercritique

Une autre étude a été développée en parallèle afin d'expliquer l'influence de l'effet électronique des substituants sur la solubilité des substrats et la vitesse de la réaction. Wang et al¹⁴⁴ ont montré que le temps de la réaction de déprotection est réduit d'autant plus que le substrat possède des substituants électrodonneurs, ainsi que les substrats à caractère hydrophobes comme les amines aliphatiques.

Néanmoins, cette méthode reste toute de même applicable à la synthèse peptidique, Thajudeen¹⁴⁵ s'en sert parfaitement dans la synthèse des dipeptides cycliques dérivés de la proline en une seule étape de déprotection et autocyclisation, les di-cétopipérazines (DKPs) sont obtenus avec de bons rendements. (Schéma II-16) Dans ces conditions de déprotection *N*-Boc, en générant un site nucléophile susceptible à l'attaque électrophile sur le carbonyl de l'ester.

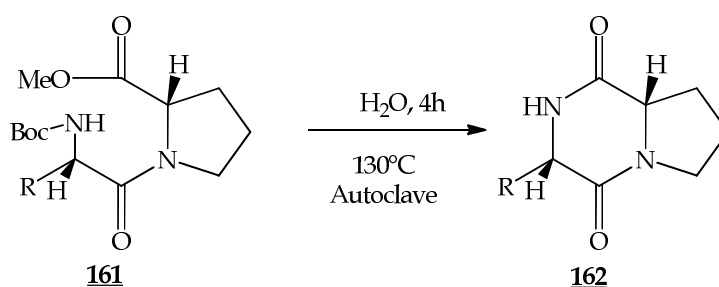


Schéma II-16. Déprotection *N*-Boc et synthèse de DKPs dans l'eau

II.2. Déprotection *N*-Boc dans l'eau bouillante

En s'appuyant sur les travaux précédemment décrits, nous nous sommes intéressés à la déprotection *N*-Boc de diverses structures d'amines. Après avoir optimisé les conditions opératoires de la méthode de déprotection dans l'eau bouillante sous pression atmosphérique,

144. Wang, J.; Liang, Y-L.; Qu, J. *Chem. Commun.*, **2009**, 5144

145. Thajudeen, H.; Park, K.; Moon, S-S.; Hong, I. S. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1303.

la méthode sera appliquée à une large gamme d'amines, d'aminooesters, de sulfamides linéaires et de cyclosulfamides. Le but est d'étudier la gamme de substrats susceptibles de présenter les meilleurs résultats et d'estimer les limites de la méthode.

II.2.1. Développement des conditions de la déprotection *N*-Boc dans l'eau bouillante

Au cours de ce travail, nous allons développer des conditions de déprotection *N*-Boc encore plus douces que celles employées par Wang et al¹⁴³ en mettant en valeur l'utilisation de l'eau bouillante et sans réactif additionnel. Dans un premier temps, nous avons simplement utilisé les conditions réactionnelles développées par Wang et al mais avec une dépression du montage chaque 30s.

Le premier test est réalisé sur l'acide aminé *N*-Boc **163**, il est complètement solubilisé à 70°C. Au bout de 3h, l'évolution de la réaction montre la formation de l'acide aminé correspondant et un produit secondaire moins polaire. Il est peut-être dû à la dégradation de l'éther benzylique après le chauffage.

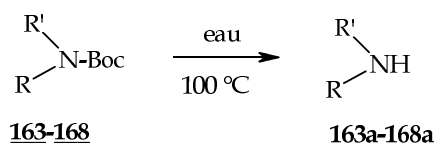
Ce premier résultat encourageant, nous a incités à étendre le procédé à d'autres entités protégées et à préciser la température de la réaction de déprotection *N*-Boc. Nous avons dans cette optique placé le carbamate **163** en suspension dans l'eau déminéralisée sous pression atmosphérique à 90-100°C, cette température semble être optimale pour la réaction. En dessous de 90°C, la réaction est très lente et au-delà l'amine **163a** est formée en quantité insignifiante. La réaction s'accommode parfaitement bien à 100°C pendant 12min. Il est également intéressant de noter que la réaction n'est réellement efficace que dans un volume d'eau $\geq 10\text{mL}/1\text{mmol}$.

II.2.2. Applications synthétiques

Dans ce qui suit, nous mettons à contribution ce procédé pour la déprotection du *N*-Boc en amine correspondante.

II.2.2.1. La déprotection *N*-Boc des dérivés d'amines et d'acides aminés.

Sous les conditions réactionnelles décrites précédemment, les substrats **163-168** conduisent aux amines correspondantes **163a-168a** avec de bons rendements (Schéma II-17). Les résultats sont résumés ci-dessous (Tableau II-10).

**Schéma II-17.** Déprotection *N*-Boc dans l'eau bouillante sans réactifs additionnels**Tableau II-10.** Déprotection *N*-Boc de diverses structures d'amines dans l'eau bouillante

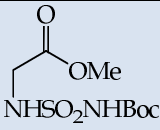
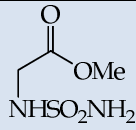
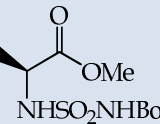
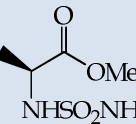
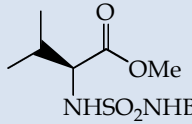
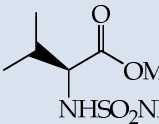
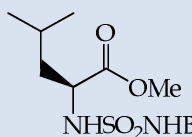
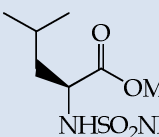
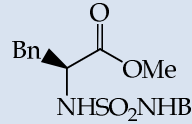
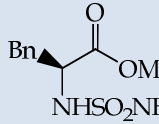
	Substrat	Produit	Temps (min)	Rendement *(%)
163			12	90
164			5	93
165			7	94
166			10	90
167			8	95
168			8	97

Les résultats obtenus montrent que cette méthode est parfaitement efficace. Il est important de noter que l'acide aminé **163a** est récupéré quantitativement à la fin de la réaction. Cela montre qu'il n'y a pas de réactions secondaires. Les résultats présentés dans le Tableau II-10, sont en accord avec les caractéristiques physico-chimiques des produits commerciaux (R_f , F°).

II.2.2.1. Déprotection *N*-Boc des carboxysulfamides dans l'eau.

Encouragé par les résultats préalablement obtenus, démontrant que les conditions opératoires développées étaient efficaces pour la déprotection du groupement Boc carbamique avec des dérivés d'amines. La méthode a été testée avec des dérivés fonctionnalisés avec un groupement électro-attracteur (le groupement sulfonyle). Les dérivés **143a-147a** ont été synthétisés par une voie décrite dans la littérature^{120, 121} (**Chp II. I.3.4**). Les réactions de déprotection *N*-Boc des carboxysulfamides synthétisés sont rassemblées dans le Tableau II-11.

Tableau II-11. Résultat de la déprotection *N*-Boc des carboxysulfamides

	substrats	produit	Temps (min)	Rendement* (%)
143a			5	95
144a			10	94
145a			8	92
146a			10	95
147a			5	98

La réaction de déprotection *N*-Boc des sulfamides linéaires **143a-147a**, conduit aux sulfamides *N*-déprotégés correspondants avec des rendements quantitatifs et des temps de réaction courts. L'influence du groupement sulfonyl par effet mésomère électroattracteur est difficile à estimer mais n'est pas négligeable.

Les résultats rapportés dans le tableau montrent que la substitution aromatique ou aliphatique de l'acide n'a aucune influence sur l'efficacité de la méthode, ce qui est en contradiction avec l'hypothèse de Wang concernant la solubilité des amines dans l'eau à haute température.

La sélectivité de déprotection du groupement Boc suivant nos conditions expérimentales par rapport aux groupements hydrolysables dans des milieux acides est bien établie avec la persistance de l'ester méthylique.

➤ **Caractérisation des composés 143-147 par les méthodes spectroscopiques**

Les sulfamides **143-147** ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles **IR** et **RMN¹H** et **¹³C** et **MS**.

En **IR**, La disparition de la bande d'absorption du carbonyle carbamique vers $1680\pm 10\text{cm}^{-1}$ confirme le clivage du groupement Boc. Les composés **143-147** sont aussi identifiés par bandes de vibrations symétrique et antisymétrique à 1330 et $1150\pm 10\text{cm}^{-1}$.

En **RMN¹H**, les composés **143-147** sont caractérisés par la disparition du singulet vers 1.5 ppm qui correspond aux neuf protons *tert*-butyliques.

Tableau II-12. Caractérisation des produits **143-147**

	Formule brute	M [g/mole]	IR ν (C=O _{ester} ,NH) [cm^{-1}]
143	C ₃ H ₈ N ₂ O ₄ S	168	1738, 3320, 3265
144	C ₄ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	182	1746, 3290, 3372
145	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	210	1748, 3332, 3258, 3274
146	C ₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	224	1751, 3310, 3251, 3282
147	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	258	1745, 3312, 3245, 3482

➤ **Tentative de cyclisation intramoléculaire des sulfamides linéaires**

Les sulfamides linéaires dérivés d'acides aminés sont souvent présentés comme de précurseurs pour la synthèse des sulfahydantoïne dans un milieu fortement basique. Sur la base des travaux de Thajudeen et al¹⁴⁵ concernant la synthèse des DKPs dans l'eau, nous avons testé l'auto-cyclisation lors de la déprotection *N*-Boc dans nos conditions optimisées avec le prolongement du temps de la réaction (Schéma II-18). Ces conditions opératoires n'ont pas permis de mettre en évidence la formation du produit cyclisé **169**.

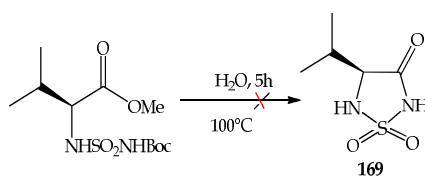


Schéma II-18. Tentative de synthèse de sulfahydantoïne dans l'eau

II.2.2.2. Déprotection *N*-Boc des cyclosulfamides dans l'eau.

Les cyclosulfamides synthétisés préalablement sont testés dans la réaction de déprotection dans l'eau bouillante, les produits **148-152** sont obtenus quasi purs avec de bons rendements. Les résultats sont rassemblés ci-contre (Tableau II-13).