

M/547-60/04

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

UNIVERSITE ABOU-BAKR BELKAID DE TLEMCEM  
FACULTE DES SCIENCES - DEPARTEMENT DE CHIMIE

LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE, SUBSTANCES NATURELLES ET ANALYSES (COSNA)

**MEMOIRE**

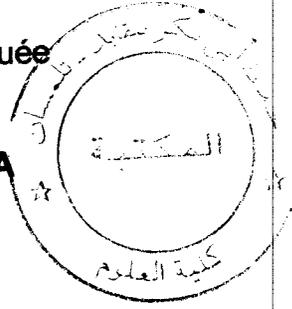
Présenté à l'Université Abou- Bakr Belkaid de Tlemcen pour l'obtention du diplôme de :

**MAGISTER**

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

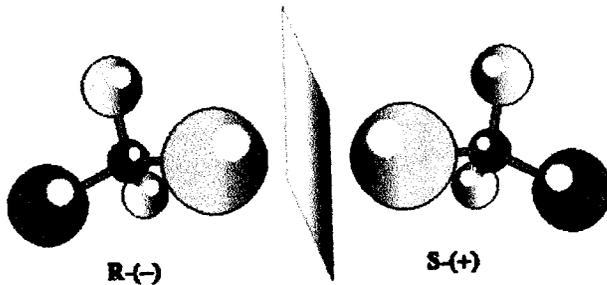
Par

M<sup>elle</sup> **BOUKLI- HACENE FAIZA**



Thème :

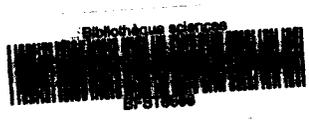
**SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS CHIRAUX DE COMPOSÉS  
ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-VIRAUX**



Devant le jury :

Mr J.KAJIMA MULENGI	Président	Professeur	UAB.TLEMCEM
Mr B.TABTI	Examineur	Professeur	UAB.TLEMCEM
Mr A.ATMANI	Examineur	Maître de conférences	UAB.TLEMCEM
Mr O.BENSAID	Encadreur	Maître de conférences	UAB.TLEMCEM

-2005-



**Je dédie ce mémoire**

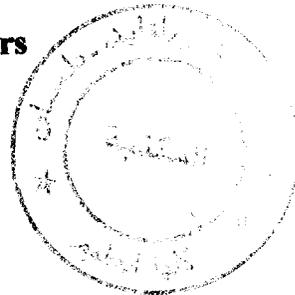
**A mes très chers parents**

**A mon cher frère**

**A ma famille et mes amis**

**A tous ceux qui me sont chers**

Inscrit Sous le no: .....  
Date le: 29.FEV.2012  
Code: 608



## REMERCIEMENTS

Le présent travail a été effectué au sein de l'équipe de synthèse dans le laboratoire de Chimie Organique Substances Naturelles et Analyses (COSNA) de l'Université Abou-Bakr Belkaid de Tlemcen, sous l'égide du Directeur Monsieur le Professeur J. KAJIMA MULENGI.

J'exprime ma sincère gratitude à Monsieur O. BENSAID Directeur de cette thèse pour son attention, et son encouragement sans relâche jusqu'à l'aboutissement de la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici le témoignage de mes vifs remerciements.

J'adresse l'expression de mon profond respect et ma gratitude à Monsieur le Professeur J.KAJIMA MULENGI de m'avoir accueilli dans son laboratoire, d'avoir mis à notre disposition les ressources matériels et de me faire l'honneur d'accepter la présidence de jury.

Je témoigne ma très grande reconnaissance à Monsieur le Professeur B. Tabti qui a accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur A. Atmani Maître de Conférences pour ses conseils et d'avoir accepté d'examiner le travail et de participer au jury.

Je remercie également le Professeur F. Heymans, Directrice du laboratoire de Pharmacochimie Moléculaire Paris VII pour l'aide incontournable dans l'obtention des spectres d'analyses RMN.

Finalement, je remercie tous les membres du laboratoire COSNA.



<b>Table des matières</b>	
<b>I. Introduction</b>	01
II. Références bibliographiques	05
<b>Chapitre I. Virus d'immunodéficience humaine VIH et Le facteur d'activation des plaquettes (PAF)</b>	<b>07</b>
I. Syndrome d'immunodéficience acquise	07
I.1. Généralités	07
I.1.1. Virus d'immunodéficience humaine	07
I.1.2. Le cycle biologique du VIH	08
I.2. La thérapie antirétrovirale actuelle	09
I.2.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse	09
I.2.1.1. Les inhibiteurs nucléosidiques (INTI)	09
I.2.1.2. Les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)	10
I.2.1.3. Les inhibiteurs nucléotidiques: (INtTI)	11
I.2.2. Les inhibiteurs de la protéase virale	11
I.2.3. Les inhibiteurs de fusion	12
I.3. Le passage des antirétroviraux dans le système nerveux central (SNC)	14
I.4. L'infection du SNC par le VIH	14
II. Le facteur d'activation des plaquettes (PAF)	15
II.1. Introduction	15
II.2. Implication du PAF dans l'infection par le VIH	15
II.3. Antagonistes du récepteur du PAF	16
III. Objectifs du travail	18
IV. Références bibliographiques	20
<b>Chapitre II. Différentes méthodes de séparation des énantiomères</b>	<b>25</b>
I. Introduction	25
II. Notions de chiralité	25
III. Méthodes de séparation	25
III.1. Résolution des racémates	25
III.1.1. Résolution par cristallisation spontanée	26
III.1.2. Résolution classique	26
III.1.3. Résolution cinétique	28

III.2. Synthèse asymétrique	30
III.2.1. Méthodes chimiques	30
III.2.1.1. Auxiliaires chiraux	30
III.2.1.2. Réactifs chiraux	31
III.2.1.3. Catalyseurs chiraux	32
III.2.2. Méthodes enzymatiques	34
IV. Méthodes analytiques	35
IV.1. Détermination de la pureté optique	35
IV.1.1. Méthodes polarimétriques	35
IV.1.2. Chromatographie en phase chirale	36
IV.3.2. Résonance magnétique nucléaire	36
V. Références bibliographiques	39
<b>Chapitre III. Synthèse de précurseurs chiraux de nature pipérazinique</b>	41
I. Introduction	41
II. Synthèse de la pipérazine substituée	42
III. Synthèses effectuées	46
III.1. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine <u>2</u>	46
III.2. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine <u>3</u>	47
III.3. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine <u>5</u>	47
III.4. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine <u>6</u>	48
IV. Obtention des énantiomères de la pipérazine substituées en position 2	50
V. Résolution des énantiomères de l'alcool <u>3</u> et l'amine <u>6</u>	53
V.1. Résolution des énantiomères de l'alcool <u>3</u>	53
V.1.1. À partir de l'alcool <u>3</u>	53
V.1.2. À partir de l'ester <u>2</u>	55
V.2. Résolution des énantiomères de l'amine <u>6</u>	59
V.3. Synthèse de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonyloxyméthyl) pipérazine (-) <u>7</u>	60
V.4. Synthèse de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(N, N-diéthylaminocarbamoyloxyméthyl) pipérazine (-) <u>8</u>	60
V.5. Synthèse de la (+) 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonylaminométhyl) pipérazine (+) <u>10</u>	61
VI. Références bibliographiques	62
<b>Conclusion et perspectives</b>	65

<b>Partie expérimentale</b>	67
Techniques expérimentales	67
Modes opératoires	69
1. Préparation de la 1,4 - dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine <u>2</u>	69
2. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine <u>3</u>	70
3. Dédoublment de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine <u>3</u>	71
3.1. Avec l'acide S (+) mandélique	71
3.2. Avec l'acide R (-) mandélique	72
3.3. Avec l'acide L (-) malique	72
4. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine <u>5</u>	72
5. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine <u>6</u>	74
6. Dédoublment de la 1,4-dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine <u>6</u>	75
6.1. Avec l'acide D (-) tartrique	75
6.2. Avec l'acide S (+) mandélique	75
7. Préparation de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonyloxyméthyl) pipérazine (-) <u>7</u>	75
8. Préparation de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(N,N-diéthylaminocarbamoyl-oxyméthyl) pipérazine (-) <u>8</u>	76
9. Préparation des diastéréoisomères de la 1,4-dibenzyl-2- menthyloxy carbonyl pipérazine (+) et (-) <u>9</u>	77
10. Préparation de la (+) 1,4-dibenzyl-2-hydroxyméthylpipérazine (+) <u>3</u>	78
11. Préparation de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine (-) <u>3</u>	79
12. Préparation de la (+) 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonylaminométhyl)pipérazine (+) <u>10</u>	79
<b>Annexe : Spectres (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C)</b>	

---

**ABREVIATIONS**

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
BHE	Barrière hémato-encéphalique
ee	excès énantiomérique
PAF	Facteur activateur des plaquettes
pF	point de fusion
Rdt	rendement
SNC	Système nerveux central
TI	Transcriptase inverse
TNF- $\alpha$	Facteur nécrosant de tumeur de type $\alpha$ (tumor necrosis factor)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIH-1	Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
VIH-2	Virus de l'immunodéficience humaine de type 2



## **I. Introduction**

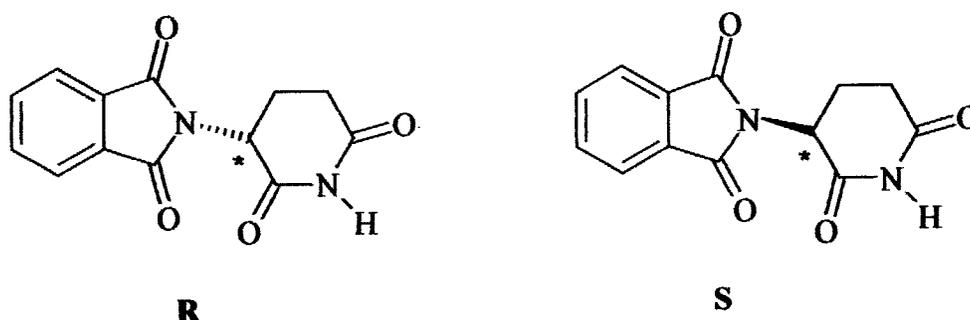
La stéréochimie constitue une discipline de base dans le domaine de la synthèse des molécules optiquement pures et qui connaît un développement majeur au cours de ces dernières années.

Il est important de connaître la relation qui existe entre la stéréochimie et l'activité biologique des molécules chirales, plus précisément les énantiomères à qui on impute généralement à un seul représentant un effet bénéfique, alors que l'autre aurait une activité insuffisante ou alors des effets indésirables, voire néfastes. Cette propriété que possèdent uniquement les molécules chirales aurait un intérêt grandiose à la demande de nos industriels dans la conception des produits pharmaceutiques, cosmétiques ou encore agroalimentaires.

On doit à Pasteur en 1856 d'avoir reconnu que certaines molécules peuvent exister sous des formes objet-image non superposables et que ces structures sont reconnaissables à leur comportement différent vis-à-vis de la lumière polarisée. Après Pasteur, Le Bel et van't Hoff constatent que l'énantiométrie est due à la présence de carbones asymétriques dans les molécules (1), par conséquent ces molécules sont chirales.

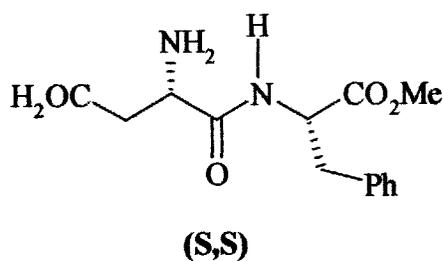
Il est à noter qu'un énantiomère a une activité biologique spécifique, cela suggère la vision tridimensionnelle de ces molécules chirales et les considérations géométriques qui en découlent et qui influent directement et considérablement sur diverses propriétés du composé.

L'exemple probant qui illustre la relation activité biologique et stéréochimie est celui de Thalidomide prescrit aux femmes enceintes dans les années 60 et qui a conduit à de nombreuses malformations chez les nouveaux nés (2). Les tests montrent que l'énantiomère (R) possède effectivement des propriétés analgésiques alors que le (S) provoque des morts fœtales et des malformations congénitales, d'où la nécessité de préconiser des médicaments à haute pureté énantiomérique.



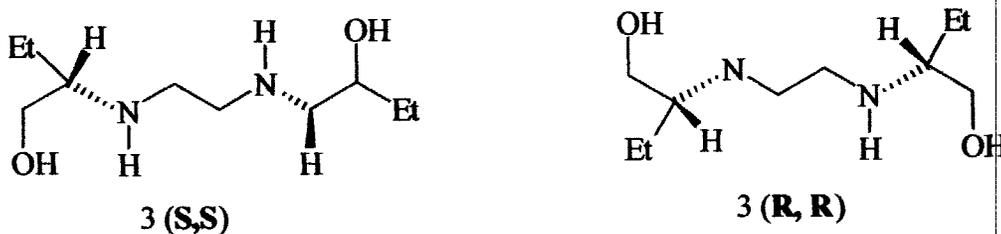
Thalidomide

On peut citer d'autres exemples probants comme celui de l'aspartame dont le (S,S) est sucré, alors que le (S,R) est amer.



Aspartame

Ou alors de l'Ethambutol qui est un anti-tuberculeux quand il s'agit de (S,S) et provoque la cécité sous forme (R,R).

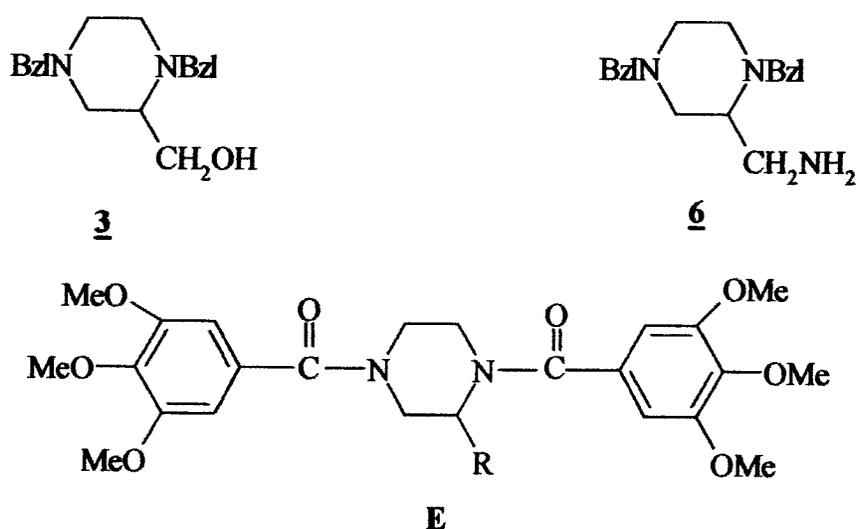


Ethambutol

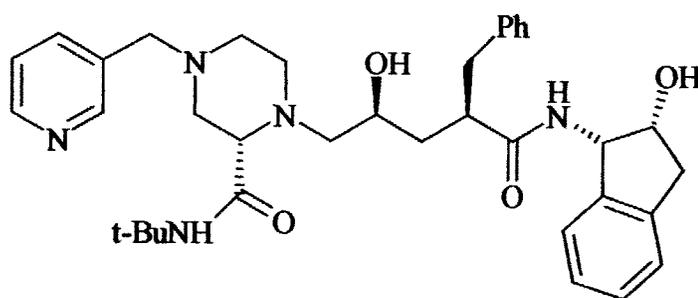
Ou encore la L-Dopa qui sous sa forme (S) traite la maladie de Parkinson, et un poison lorsqu'il est (R).

Ces conséquences ont mené à des études rigoureuses qui confortent l'idée de la réalité des atomes ou groupe d'atomes et la place qu'ils occupent dans l'espace. D'autre part, le lien entre stéréochimie et réactivité est très important, et cela vise l'obtention des produits énantiomériquement purs.

Notre objectif consiste donc à séparer les énantiomères de l'alcool **3** et l'amine **6**, intermédiaires clefs dans la synthèse de composés dotés d'une double activité anti-inflammatoire et anti-virale (composé **E**). Ces molécules sont de nature pipérazinique (3-5).

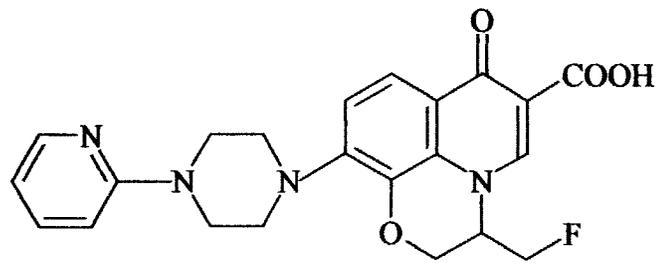


Les molécules à base de pipérazine sont très intéressantes en chimie thérapeutique; par exemple elles sont des anti-VIH, inhibitrices de la protéase tel que le Crixivan (appelé aussi Indinavir) (6,7).



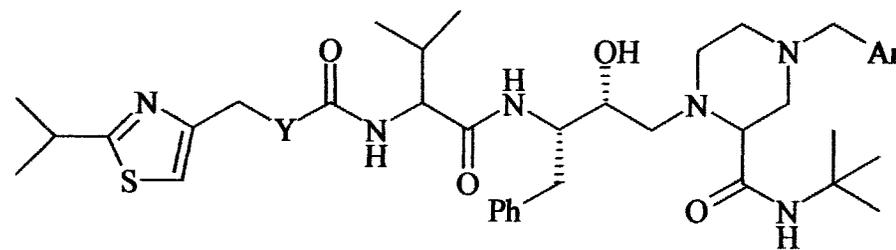
Crixivan (MK 639)

Le R-71762 (8) est une molécule qui inhibe la réplication du VIH-1



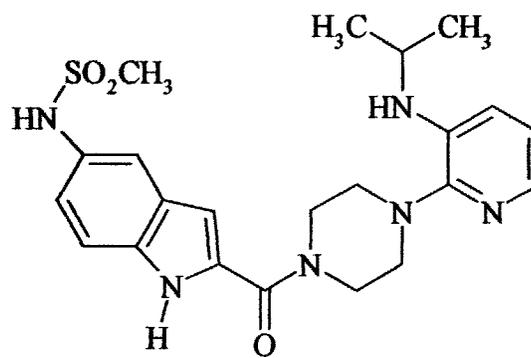
R- 71762

La structure I présente une activité anti-VIH 20 fois supérieure au niveau du sérum humain à celle du Ritonavir qui, lui aussi, est un anti-VIH (9).



I Y= O ou NCH<sub>3</sub>

La Delavirdine qui inhibe la transcriptase inverse.



Delavirdine

**II. Références Bibliographiques**

1. Rabiller C. Stéréochimie et chiralité en chimie organique. *Deboeck & Larcier s.a.* Paris. **1999**.
2. Seyden-Penne J. Synthèse et catalyse asymétriques : Auxiliaires et ligands chiraux. **1994**, *Collection Savoirs Actuels, InterEditions/ CNRS Edition*, Paris.
3. Heymans F., Godfroid J.J., Lamouri A., Clayette P., Martin M. et Derreudre Bosquet N. *Brevet n° 9808600* déposé le 06 juillet **1998**.
4. Serradji N., Bensaid O., Martin M., Kann E., Dereuddre-Bosquet N., Redeuilh C., Huet J., Heymans F., Lamouri A., Clayette P., Zhi Dong C., Dormont D., Godfroid J.J. Structure-Activity Relationships in Platelet-Activating Factor(PAF).10. From PAF Antagonist to Inhibition of HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2149-2154.
5. Serradji N., Martin M., Bensaid O., Cisternino S., Rouselle C., Dreuddre-Bosquet N., Huet J., Redeuilh C., Lamouri A., Dong C Z., Clayette P., Scherrmann J-M., Dormont D., Heymans F. Structure-Activity Relationships in platelet –Activating Factor. 12. Synthesis and Biological Evaluation of Platelet-Activating Factor Antagonists with Anti-HIV-1 Activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6410-6419.
6. Rossen K., Weissman S. A., Sager J., Reamer R.A., Askin D., Volante R.P., Reider P.J. Asymmetric Hydrogenation of Tetrahydropyrazines : Synthesis of (S)-piperazine-2-tert-butylcarboxamide, an Intermediate in the Preparation of the HIV Protease Inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6419-6422.
7. Rossen K., Pye P.J., DiMichele L.M., Volante R.P., Reider P.J. An Efficient Asymmetric Hydrogenation Approach to the Synthesis of the Crixivan® Piperazine Intermediate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823-6826.
8. Hagihara M., Kashiwase H., Katsube T., Kimura T., Komai T., Momota K., Ohmine T., Nishigaki T., Shimada K. Synthesis and anti-HIV activity of arylpiperazinyl fluoroquinolones: A new class of anti-HIV agents. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3063-3068.



9. Chen X., Kempf D.J., Sham H.L, Green B.E., Molla A., Korneyeva M., Vasavanonda S., Wideburg N.E., Saldivar A., Marsh K.C., McDonald E., Norbeck D.W. Potent piperazine hydroxyethylamine HIV protease inhibitors containing novel P<sub>3</sub> ligands. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3531-3536.



***Chapitre I***

***Virus d'immunodéficience humaine (VIH) et  
Le facteur d'activation des plaquettes (PAF)***



## **Chapitre I : Virus d'immunodéficience humaine VIH et Le facteur d'activation des plaquettes (PAF)**

### **I. Syndrome d'immunodéficience acquise**

#### **I. 1. Généralités**

Le syndrome immuno-déficitaire acquis est une maladie caractérisée par l'affaiblissement, puis par la destruction du système immunitaire de l'organisme à la suite d'une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). La perte des fonctions immunitaires finit par entraîner la mort par des infections opportunistes (telles que la tuberculose, etc..) ou des cancers.

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus. Il existe deux types de virus, le VIH-1 est isolé et reconnu en 1983 comme agent étiologique du SIDA par Luc Montagnier et son équipe à l'institut Pasteur de Paris (1). Le second virus du SIDA VIH-2 est découvert trois ans plus tard (2).

#### **I. 1. 1. Virus d'immunodéficience humaine**

Il est reconnu que l'agent infectieux du SIDA est le VIH, un rétrovirus humain appelé ainsi par le fait qu'il possède une enzyme, la transcriptase inverse, capable de transcrire l'ARN en ADN. Le VIH est un virus à enveloppe, dont le matériel génétique viral est entouré par une membrane lipidique empruntée à la cellule dont il provient. Le virus présente sur cette membrane une série de molécules particulières, notamment une glycoprotéine appelé gp120. Elle reconnaît spécifiquement à la surface de lymphocytes humains du type cellule auxiliaire (TCD4), la molécule CD4, et se lie à elle. L'interaction gp120-CD4 permet au VIH de s'attacher à la surface du lymphocyte et avec le corécepteur CCR5 permet la fusion. Par la suite, le virus va se répliquer en un grand nombre d'exemplaires dans la cellule et la tuer.



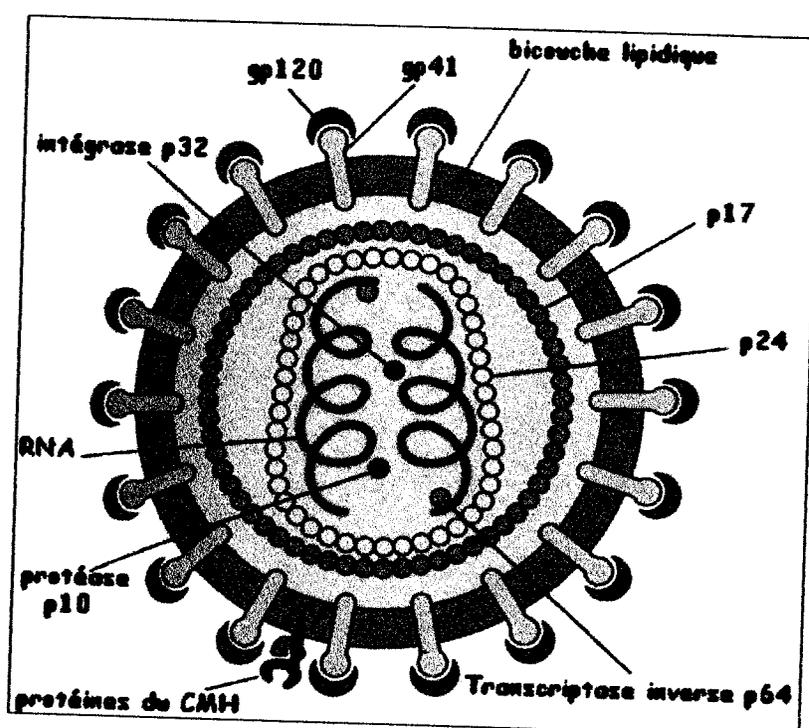


Schéma 1 : Structure du VIH

### I. 1. 2. Le cycle biologique du VIH

Le cycle de réplication du VIH passe par les étapes suivantes (3):

- Fixation du VIH à la cellule cible.
- Fusion des membranes virales et cellulaires
- Transcription inverse, rétrotranscrivant l'ARN en ADN proviral.
- Intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire.
- Transcription de l'ADN viral intégré.
- Traduction des ARN messagers viraux (ARN<sub>m</sub>).
- Assemblage des composants du virus (protéines et ARN génomique), bourgeonnement à la surface de la cellule et maturation.

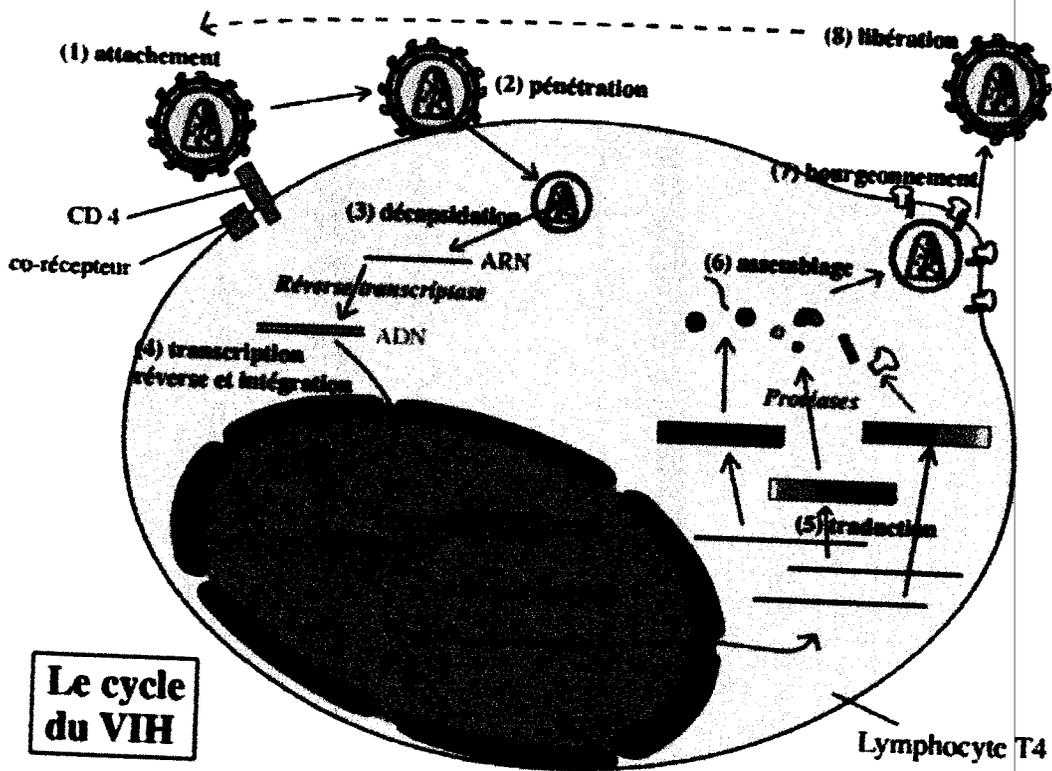


Schéma 2 : le cycle biologique du VIH

## I. 2. La thérapie antirétrovirale actuelle

L'objectif principal d'un traitement est de diminuer la charge virale. La combinaison de plusieurs molécules antirétrovirales a permis de réduire efficacement la charge virale au-dessous du seuil de détection. Ces molécules sont issues de quatre familles de composés et ciblent soit la transcriptase inverse, soit la protéase virale, soit les étapes de fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale.

### I. 2. 1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

#### I. 2. 1. 1. Les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) (4)

Les INTI sont historiquement la première classe de médicaments disponibles dans le traitement de l'infection par le VIH. Ils restent une composante essentielle dans les multithérapies actuelles en raison du caractère durable de leur activité antivirale, de leur tolérance et de leur maniabilité.

Tous les composés de cette classe sont des didéoxynucléosides (ddN) et ont besoin d'être tri-phosphorylés pour être actifs. Les molécules disponibles sont représentées ci-dessous (schéma 3).

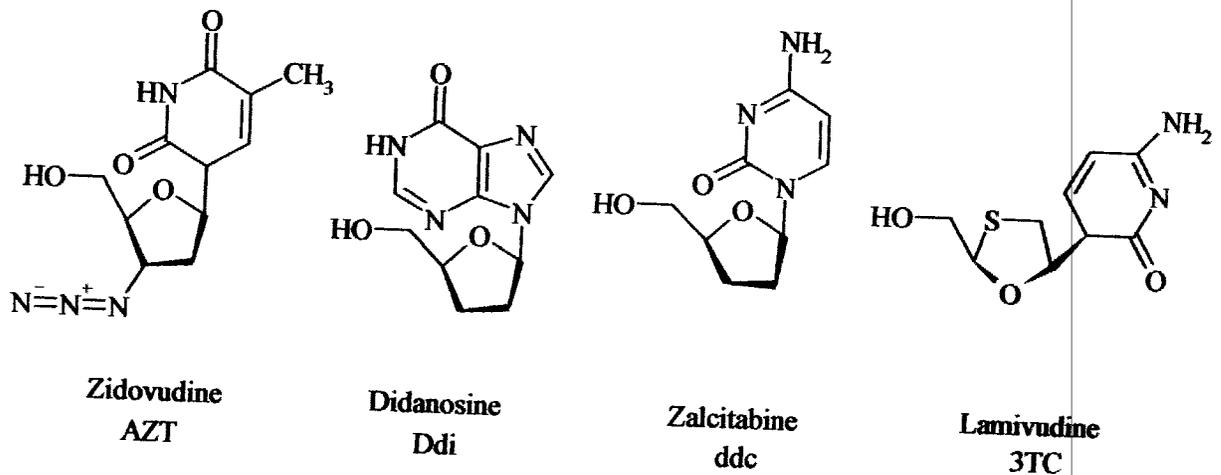


Schéma 3: Structure de certains INTI

### I. 2. 1. 2. Les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) (5)

Les INNTI sont des composés hautement actifs sur la TI des VIH-1. Ils ont une structure chimique très variable d'une molécule à l'autre. A la différence des INTI, ils ne sont pas incorporés dans le brin d'ADN viral en cours de synthèse, mais viennent directement inhiber l'enzyme en se liant de façon réversible et non compétitive. Les composés actuellement disponibles sont représentés ci-dessous (schéma 4).

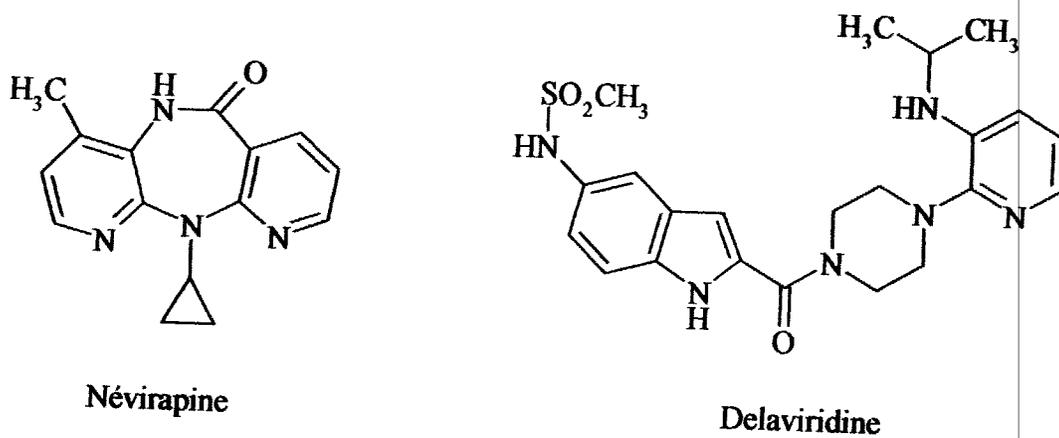


Schéma 4: Structure de INNTI

### I. 2. 1. 3. Les inhibiteurs nucléotidiques (INtTI) (6)

Les phosphonates nucléosidiques acycliques (PNAs) sont des nucléosides dans lesquels le sucre est remplacé par une chaîne acyclique et la liaison phosphodiester par un phosphonométhyl éther. Les PNAs ont besoin d'être diphosphorylés pour être actifs, ils sont efficaces et utilisés dans la thérapie de l'infection virale. Quelques composés sont représentés ci-dessous (schéma 5).

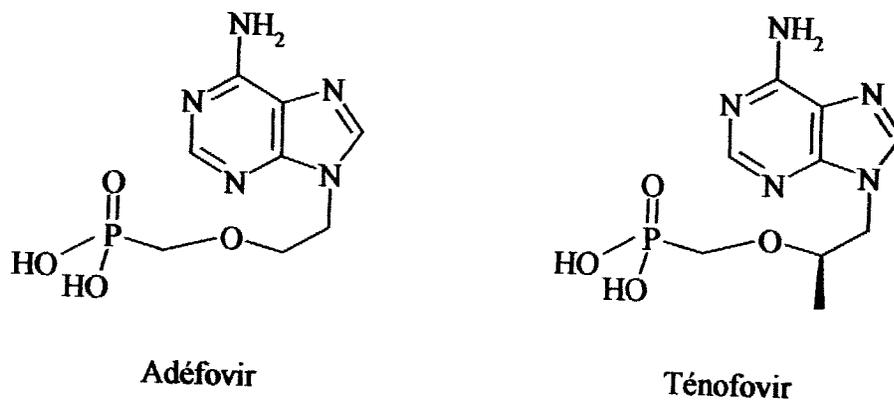


Schéma 5 : Structure des deux PNAs

### I. 2. 2. Les inhibiteurs de la protéase virale (IP) (7)

La protéase virale est constituée de deux éléments identiques assemblés de façon presque parfaitement symétrique pour former un seul site actif. Le découpage des protéines du virus s'effectue à des sites précis de ces protéines, que l'enzyme reconnaît et attaque avec une affinité qui diffère d'un site à l'autre.

Les IP agissent sur la protéase du VIH-1 et du VIH-2 *in vitro* à des concentrations de l'ordre du nanomolaire et sont synergiques, *in vitro*, avec les INNTI. Les IP actuellement disponibles sont présentés ci-dessous (schéma 6).

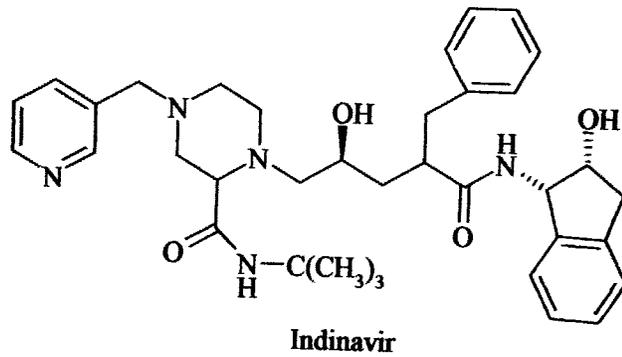
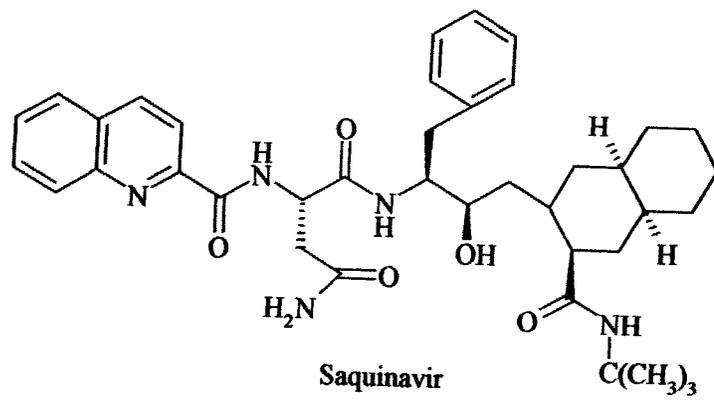


Schéma 6: Structure des deux IP

### I. 2. 3. Les inhibiteurs de fusion

En 1990, l'équipe de Wild (8) a découvert des inhibiteurs de fusion du VIH-1; il s'agit de peptides qui bloquent le changement de conformation de la gp41 et qui inhibent la fusion cellulaire.

Le tableau 1 montre les molécules anti- VIH disponibles, qui ciblent soit la transcriptase inverse, soit la protéase virale, soit les étapes de fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale.

**Tableau 1: Molécules anti- VIH disponibles**

<b><i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i></b>	
AZT (zidovudine)	Rétrovir ®
ddI (didanosine)	Videx ®
ddC (zalcitabine)	Hivid ®
3TC (lamivudine)	Epivir ®
d4T (stavudine)	Zérit ®
Abacavir	Ziagen ®
Emtricitabine	Emtriva®
<b><i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i></b>	
Névirapine	Viramune ®
Delavirdine	Rescriptor ®
Efavirenz	Sustiva ®
<b><i>Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INtTI)</i></b>	
Ténofovir	Viread ®
Adéfovir	Hepsera ®
<b><i>Inhibiteurs de la protéase virale (IP)</i></b>	
Indinavir	Crixivan ®
Nelfinavir	Viracept ®
Ritonavir	Norvir ®
Saquinavir	Invirase®,Fortovase ®
Amprénavir	Agénérase ®
Lopinavir	Kaletra ®
Atazanavir	Reyataz ®
<b><i>Inhibiteur de fusion</i></b>	
T-20	Fuzeon ®

### **I. 3. Le passage des antirétroviraux dans le système nerveux central (SNC)**

Dès les premiers stades de l'infection, le VIH est capable de pénétrer dans le cerveau (9). La plupart des travaux menés sur l'entrée des antirétroviraux dans le SNC portent sur les INTI. Ainsi, une étude a montré que l'AZT traverse la BHE d'une manière beaucoup plus significative que les autres INTI (10). D'autre part, des études ont montré que l'Indinavir, le Nelfinavir, le Saquinavir et le Ritonavir, qui sont des inhibiteurs de la protéase, ne traversent que faiblement la BHE (11). Ces anti-protéases sont donc peu efficaces dans le SNC.

### **I. 4. L'infection du SNC par le VIH**

La démence associée au SIDA se traduit par l'entrée du VIH dans le système nerveux central et est caractérisée par de sévères déficits cognitifs, moteurs et comportementaux. Ces manifestations neurologiques peuvent toucher 15 à 20% des adultes et 50% des enfants durant la phase SIDA (12). Le phénomène de cette pathogenèse est probablement attribué aux conséquences de l'activation des macrophages et la microglie via la production de facteurs neurotoxiques (13).

Plusieurs composés neurotoxiques d'origine cellulaire ont été identifiés à ce jour : l'acide arachidonique et ses métabolites (14), le facteur d'activation des plaquettes (PAF) (15), des cytokines pro-inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (16), le monoxyde d'azote (NO) et le glutamate (17). Les macrophages du cerveau restent la principale cible cellulaire du virus dans le SNC (18,19). L'infection des neurones est, quant à elle, peu probable (20).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le passage du VIH dans le cerveau parmi lesquels, la migration des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et les monocytes infectés à travers la BHE (21) et l'infection directe des cellules endothéliales (22,23).

## II. Le facteur d'activation des plaquettes (PAF)

### II. 1. Introduction

Le facteur d'activation des plaquettes (Platelet-Activating Factor, PAF) est un phospholipide étheré dérivé des phospholipides membranaires découvert en 1972 par Benveniste (24). Sa structure 1-O-alkyl-2-(R)-acétyl-glycéro-3-phosphorylcholine (schéma 7) a été déterminée par héli-synthèse par Demopoulos (25) et Benveniste (26). Sa synthèse totale a été réalisée par Godfroid (27) et Heymans (28,29).

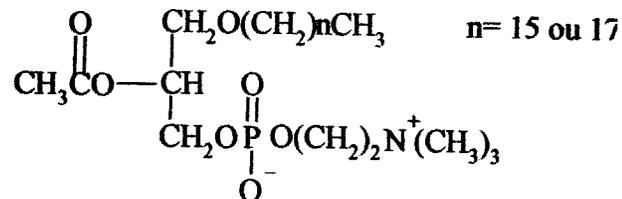


Schéma 7 : Structure du PAF

Le PAF est le plus puissant agrégant plaquettaire et l'un des plus puissants médiateurs de l'inflammation. Il est impliqué dans un grand nombre de processus neuropathologiques lors de l'infection par le VIH-1.

L'inactivation du PAF est due à une acétylhydrolase (PAF-AH), enzyme présente dans les cellules et le plasma et qui produit aussi le lyso-PAF. Le PAF est fortement régulé dans la cellule et dans le milieu extracellulaire par la PAF-AH, ce qui rend difficile sa quantification.

### II. 2. Implication du PAF dans l'infection par le VIH

Le PAF est considéré comme médiateur de l'inflammation, en effet en plus de ses effets neurotoxiques, il induit la synthèse de cytokine pro-inflammatoire comme la TNF- $\alpha$  et augmente la réplication virale (15,30). Le PAF est détecté en grande quantité dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients atteints de troubles neurologiques et d'immunodépression et sa présence est corrélée au degré de désordres neurologiques (15).

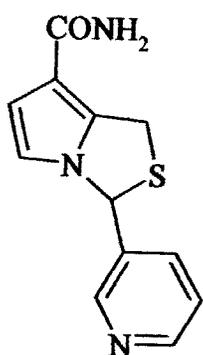
Par ailleurs, Perry et coll. ont montré, en 1998, que le TNF- $\alpha$  et le PAF induisaient une apoptose dose-dépendante à la fois dans les cultures de neurones primaires et dans des lignées de cellules neuronales différenciées (30,31) et que

cette mort neuronale est inhibée par le PAF-acétylhydrolase (PAF-AH), la principale enzyme responsable du catabolisme du PAF.

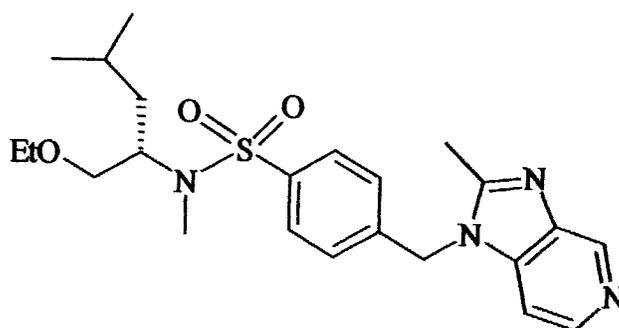
L'ensemble de ces résultats suggère que le PAF est une neurotoxine induite par l'infection par le VIH et qu'il joue un rôle majeur dans la pathogenèse associée à cette infection.

### II. 3. Antagonistes du récepteur du PAF

Le PAF semble jouer un rôle majeur dans la pathogenèse associée à l'infection du SNC par le VIH-1. La recherche de composés antagonistes du PAF capables de traverser la BHE, de traiter les atteintes neurologiques associées au VIH et de diminuer la réplication virale au sein de ce tissu noble semblait donc une stratégie thérapeutique d'intérêt. Ainsi, plusieurs composés ont été testés selon cette optique. Le lexipafant (schéma 8), antagoniste du PAF, a été testé dans le traitement des troubles neurologiques de patients infectés par le VIH et il semblait améliorer ces manifestations neuropathologiques (32). Un autre antagoniste, le RP 55778 (schéma 8) est non seulement capable de diminuer la synthèse du TNF- $\alpha$  mais présente également des effets anti-VIH vis-à-vis de cellules myéloïdes en lignée ou de macrophages dérivés de monocytes (MDM) infectés *in vitro* (33-35). Ce composé apparaît intéressant à la fois pour le traitement de l'infection par le VIH et des troubles neurologiques résultant de cette infection.



RP-55778



Lexipafant

**Schéma 8: Structures du RP-55778 et du Lexipafant**

### Antagonistes du récepteur du PAF de nature pipérazinique

Plusieurs composés pipéraziniques du type 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazine, synthétisés par le laboratoire de Pharmacochimie Moléculaire, ont démontré une activité anti-PAF couplée à une activité anti-VIH (36). Le composé possédant la meilleure double activité est le PMS 601 (schéma 9) avec une  $CI_{50}$  de 8  $\mu M$  pour l'activité anti-PAF et de 11  $\mu M$  pour l'inhibition de la réplication virale dans les macrophages humains infectés *in vitro* par une souche de VIH-1.

Les différents dérivés du PMS 601 synthétisés dans le but d'améliorer sa double activité ont permis depuis de montrer (36,37) :

- ❖ une absence de corrélation entre les activités anti-PAF et anti-VIH.
- ❖ la nécessité de la disubstitution des azotes 1 et 4, préférentiellement par des groupements conjugués, à la fois pour les activités anti-PAF et anti-VIH.
- ❖ la dissociation des deux activités lors du remplacement de la fonction carbamate par une fonction uréate.

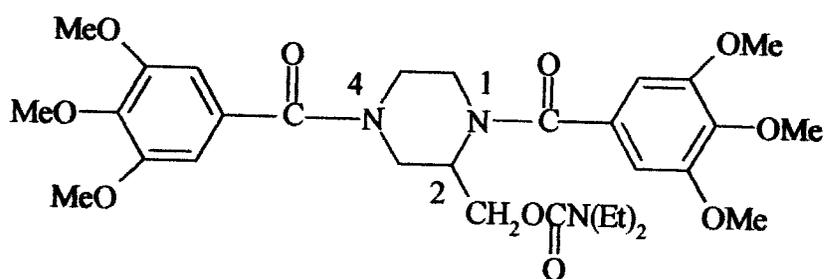


Schéma 9: Structure du PMS 601

### Effets et propriétés pharmacologiques du PMS 601

Les études sur le PMS 601 ont permis de démontrer que celui-ci:

- ❖ est inactif vis-à-vis des trois enzymes du VIH : la TI, la protéase virale et l'intégrase.
- ❖ est inactif sur la PAF-AH, enzyme responsable de la dégradation du PAF. Son activité anti-PAF ne procède donc pas d'un phénomène d'activation de cette enzyme.

En revanche, le PMS 601:

- ❖ montre aussi une action sur les phases tardives du cycle biologique du VIH car il diminue l'expression générale des protéines virales.

- ❖ diminue la synthèse des  $\beta$ -chimiokines (MIP-1 $\alpha$  et MIP-1 $\beta$ ) et du TNF- $\alpha$ , médiateur essentiel de l'inflammation, dans les macrophages.
- ❖ diminue la neurotoxicité induite par le PAF.

Au stade où nous en sommes, il est donc difficile d'attribuer un mécanisme d'action bien défini au PMS 601: les études se poursuivent et sont justifiées par les propriétés suivantes :

- ❖ Le PMS 601 n'est ni toxique au niveau cellulaire vis-à-vis des macrophages dérivés de monocytes, ni *in vivo* chez le rat après administration par voie orale ( $DL_{50} > 2$  g/kg).
- ❖ Le PMS 601 est capable de traverser la BHE. Il serait donc susceptible d'empêcher la réplication du VIH au niveau du cerveau.
- ❖ Enfin, contrairement à l'antagoniste du PAF le RP55778, qui diminue l'efficacité de l'AZT et de la ddi, le PMS 601 potentialise *in vitro* l'activité antivirale des composés antirétroviraux, actuellement utilisés pour le traitement de l'infection, tels que les INTI (AZT, ddi, 3TC) et les IP (Ritonavir, Indinavir), dans les macrophages dérivés de monocytes.

Ces résultats, très encourageants, nous confortent donc dans l'idée que le PMS 601, ou l'un de ses analogues, pourrait constituer une stratégie thérapeutique nouvelle dans le cadre des infections par le VIH.

### III. Objectifs du travail

Notre objectif consiste en la synthèse des précurseurs chiraux non racémiques de composés anti-inflammatoires et antiviraux.

On commence par la synthèse de cycles à base de pipérazine qui renferme la fonction alcool et amine. Ensuite on sépare les énantiomères de l'alcool **3** et l'amine **6**, intermédiaires clefs dans la synthèse du PMS 601 et ses analogues (schéma 10).

L'obtention des énantiomères de l'alcool **3** a été effectuée selon deux voies :

- à partir de l'alcool **3**, suivie d'une résolution du mélange racémique;
- par synthèse de l'intermédiaire **2**, une cristallisation fractionnée de **2** conduit aux deux diastéréoisomères, suivie de leurs réductions respectives.

L'obtention des énantiomères de l'amine **6** par une résolution du mélange racémique. Enfin on effectue d'autres synthèses à partir de **3** et **6** non racémiques.

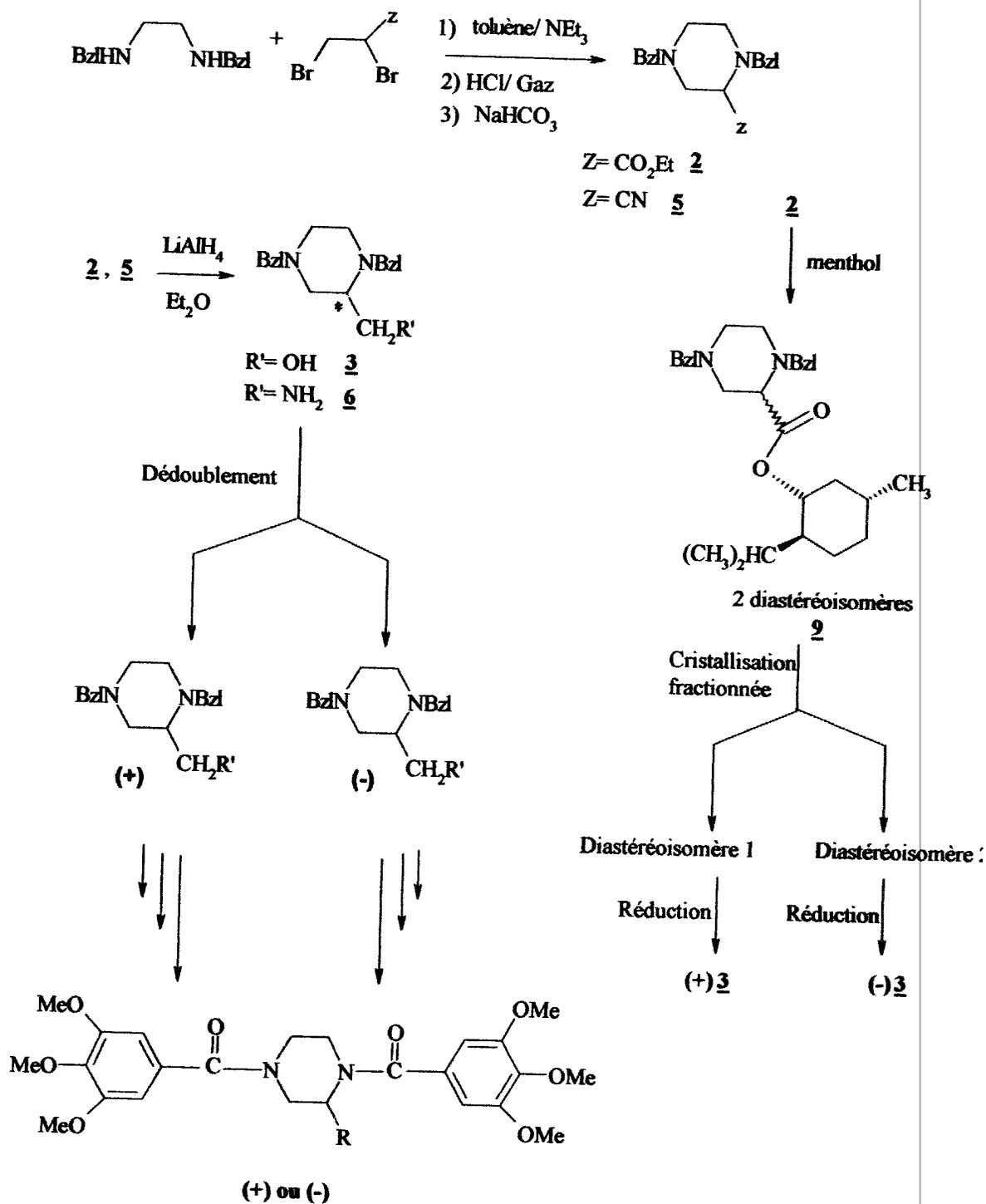


Schéma 10

**IV. Références bibliographiques**

1. Barré-Sinoussi F., Chermann C.J., Rey F., Chamaret S., Gruest J., Dauguet C., Axler-Blin C., Brun-Vézinet F., Rouzioux C., Rozenbaum W., Montagnier L. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*. **1983**, *220*, 868-871.
2. Clavel F., Guyarder M., Guétard M.S., Montagnier L and Alizon M. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*. **1986**, *324*, 691-695.
3. De Clercq E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **1995**, *8*, 200-239.
4. Ngo Van P. Actualités sur les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Med. Int.* **2000**, *151*, 255-259.
5. Joly V., Yeni P., Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse . *Ann. Med. Int.* **2000**, *151*, 260-267.
6. Balzarini J., Pannecouque C., De Clercq E., Aquaro S., Perno C.F., Egberink H., Holy A. Antiretrovirus activity of a novel class of acyclic pyrimidine nucleoside phosphonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 2185-2193.
7. Silbermann B., Yousry C. Salmon-Céron D. Inhibiteurs de la protéase du VIH. *Ann. Med. Int.* **2000**, *151*, 268-277.
8. Wild C.T., Shugars D.C., Greewell T.K., McDanal C.B., Matthews T.J. Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp141 are potent inhibitors of virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1994**, *91*, 9770-9774.
9. Grant I., Atkinson J.H., Hesselink J.R., Kennedy C.J., Richmann D.D., Spector S.A., McCutchan J.A. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic

- testing and magnetic resonance imaging. *Ann.Intern. Med.* **1987**, *107*, 828-836.
10. Enting R H., Hoetelmans R.M.W., Lange J.M.A., Burger D.M. Beijnen J.H., Portegies, P. Antiretroviral drugs and the Central Nervous Systems. *AIDS*. **1998**, *12*, 1941-1955.
11. Kim R.B., Fromm M.F., Wandel C., Leake B., Wood A.J., Roden D.M., Wilkinson G.R. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.* **1998**, *101*, 289-294.
12. Navia B.A., Jordan B.D., Price R.W. The AIDS dementia complex : I. Clinical features. *Ann. Neurol.* **1986**, *19*, 517-524.
13. Glass J.D., Fedor H., Wesselingh S.L., McArthur J.C. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. *Ann. Neurol.* **1995**, *38*, 755-762.
14. Nottet H.S., Jett M., Flanagan C.R., Zhai Q.H., Persidsky Y., Rizzino A., Bernton E.W., Genis P., Baldwin T., Schwartz J et al. A regulatory role for the Astrocytes in HIV-1 Encephalitis : an Overexpression of eicosanoids, platelet-activating factor, and tumor necrosis factor-alpha by activated HIV-Infected monocytes is attenuated by primary human astrocytes. *J. Immunol.* **1995**, *154*, 3567-3581.
15. Gelbard H.A., Nottet H.S., Swindells S., Jett M., Dzenko K.A., Genis P., White R., Wang L., Choi Y.B., Zhang D. Platelet-activating factor : a candidate human immunodeficiency virus type 1-induced neurotoxin. *J. Virol.* **1994**, *68*, 4628-4635.
16. Nuovo G.J., Becker J., Burk M.W., Margiotta M., Furhrer J., Steigbigel R.T. In situ detection of PCR amplified HIV-1 nucleic acids in lymph nodes and peripheral blood in patients with asymptomatic HIV-1 infection and advanced-stage AIDS. *J. Acqui Immune. Defic. Syndr.* **1994**, *144*, 659-666.
17. Koutsilieri E., Scheller C., ter Meulen V., Riederer P. Monoamine oxidase inhibition and CNS immunodeficiency infection. *NeuroToxicology.* **2004**, *25*, 267- 270.

18. Koenig S., Gendelman H.E., Orenstein J.M., Dal Canto M.C., Pezeshkpour G.H., Youglbluth M., Janotta F., Aksamit A., Martin M.A., Fauci A.S. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science*. 1986, 233, 1089-1093.
19. Wiley C.A., Achim C. Human immunodeficiency virus encephalitis is the pathological correlate of dementia in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Neurol.* 1994, 36, 673-676.
20. Budkha H. Neuropathology of Human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol.* 1991, 1, 163-175.
21. Persidsky Y., Limoges M.D., Rasmussen B.S., Zheng J., Gearing A., Gendelman H.E. Reduction in glial and neuropathogenesis by a paf antagonist and an MMP and TNF $\alpha$  inhibitor in mice with HIV-1 encephalitis. *J. Neuroimmunol.* 2001, 114, 57-68.
22. Poland S.D., Rice G.P., Dekaban G.A. HIV-1 infection of human brain-derived microvascular endothelial cells in vitro. *J. Acquir. Immune Defic Syndr. Hum. Retrovirol.* 1995, 8, 473-445.
23. An S.F., Groves M., Gray F., Scaravalli F. Early entry and widespread cellular involvement of HIV-1 DNA in brains of HIV-1 positive asymptomatic individuals. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1999, 58, 1156-1162.
24. Benveniste J., Henson P.M., Cochenrane C.G. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils and a platelet-activating factor. *J. Exp. Med.* 1972, 136, 1356-1377.
25. Demopoulos C.A., Pinckard R.N., Hanahan D.J. Platelet Activating Factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-O-acetyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine as The active component (a new class of lipid chemical mediator). *J. Biol. Chem.* 1979, 254, 9355-9358.
26. Benveniste J., Tencé M., Varenne P., Bidault J., Boulet C. and Polonsky J. Semi- synthesis and proposed structure of platelet Activating Factor(PAF) : PAF-acether an alkyl ether analog of lysophosphatidylcholine. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. 1979, 289, 1037-1040.

27. Godfroid J.-J., Heymans F., Michel E., Redeuilh C., Steiner E. and Benveniste J. Platelet Activating Factor (Paf-acether) : total synthesis of 1-O-alkyl-2-O-acetyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine. *FEBS Lett.* **1980**, *116*, 161-164.
28. Heymans F., Michel E., Borrel M.-C., Wichrowski B., Godfroid J.-J., Nouvelle synthèse totale du PAF-acéther et de son énantiomère. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*. **1981**, *293*, 49-52.
29. Heymans F., Michel E., Borrel M.-C., Wichrowski B., Godfroid J.-J., Convert O., Coëffier E., Tencé M., Benveniste J. New total synthesis and high resolution  $^1\text{H}$  NMR spectrum of Platelet Activating Factor, its enantiomer and racemic mixture. *Biochem. Biophys. Acta.* **1981**, *666*, 230-237.
30. Perry S.W., Hamilton J.A., Tjoelker L.W., Dbaibo G., Dzenko K.A., Epstein L.G., Hannun Y., Whittaker J.S., Dewhurst S. Gelbard H.A. Platelet-Activating Factor Receptor activation, an initiator Step in HIV-1 neuropathogenesis. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 17660-17664.
31. Talley A.K. Dewhurst S., Perry S.W. Dollard S.C., Gummuluru S., Fine S.M., New D., Epstein L.G., Gendelman H.E. et Gelbard H.A. Tumor Necrosis Factor-alpha induces apoptosis in human neuronal cells: protection by the antioxidant N-acetylcysteine and the Genes bcl-2 and crmA. *Mol. Cell. Biol.* **1995**, *15*, 2359-2366.
32. Schifitto G., Sacktor N., Marder K., McDermott M.P., McArthur J.C., Kieburtz K., Small S., Epstein L.G. Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexipafant in HIV-associated cognitive impairment. Neurological AIDS Research Consortium. *Neurology.* **1999**, *53*, 391-396.
33. Weissman D., Poli G., Bousseau A., Fauci A.-S. A Platelet-Activating Factor Antagonist, RP 55778, Inhibits Cytokine-Dependant Induction of Human immunodeficiency Virus Expression in Chronically Infection Promonocytic Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1993**, *90*, 2537-2541.

34. Floch A., Bousseau A., Hetier E., Floc'h F., Bost P.-E., Cavero I. RP 55778, a PAF receptor antagonist, prevents and reverses LPS-induced hemoconcentration and TNF release. *J. lip. Med.* **1989**, *6*, 349-360.
35. Le Naour R., Clayette P., Henin Y., Mabondzo A., Raoul H., Bousseau A., Dormont D. Infection of human macrophages with an endogenous tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-independent human immunodeficiency virus type 1 isolate is unresponsive to the TNF- $\alpha$  synthesis inhibitor RP 55778. *J. Gen. Vir.* **1994**, *75*, 1379-1388.
36. Serradji N., Bensaid O., Martin M., Kan E., Dereuddre-Bosquet N., Redeuilh C., Huet J., Heymans F., Lamouri A., Clayette P., Dong C.-Z., Dormont D., Godfroid J.-J. Structure-Activity Relationships in Platelet-Activating Factor(PAF).10. From PAF Antagonism to Inhibition of HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2149-2154.
37. Serradji N., Martin M., Bensaid O., Cisternino S., Rouselle C., Dreuddre-Bosquet N., Huet J., Redeuilh C., Lamouri A., Dong C Z., Clayette P., Scherrmann J-M., Dormont D., Heymans F. Structure-Activity Relationships in platelet -Activating Factor. 12. Synthesis and Biological Evaluation of Platelet-Activating Factor Antagonists with Anti-HIV-1 Activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6410-6419.



## *Chapitre II*

### *Différentes méthodes de séparation des énantiomères*



## Chapitre II : Différentes méthodes de séparation des énantiomères

### I. Introduction

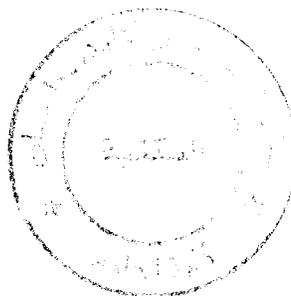
La plupart des organismes vivants présentent, à des degrés divers, des caractères d'asymétrie dont le sens droit ou gauche est généralement bien défini. De tels caractères se retrouvent aussi bien dans la structure interne de la cellule des protozoaires, dans la morphologie des mollusques, dans l'enroulement de certaines plantes autour d'un tuteur, que dans l'arrangement interne des organes, le corps humain présente une latéralisation anatomique (cœur à gauche, foie à droite) et une latéralisation fonctionnelle. Ce trait spécifique des organismes vivants est l'homochiralité de certains de leurs constituants. Ainsi tous les aminoacides de toutes les protéines sont exclusivement gauches et toutes les doubles hélices d'ADN tournent à droite. Cette asymétrie au niveau moléculaire caractérise la chiralité.

### II. Notions de chiralité

En 1856 Pasteur a découvert que certaines molécules peuvent exister sous des formes objet-image non superposables qui se différencient par leur comportement vis-à-vis de la lumière polarisée (1). A la suite des travaux de Pasteur, van't Hoff et Le Bel apportent la notion de la chiralité en 1874 (2), et qu'une molécule peut exister sous forme d'énantiomères. Ils remarquent que l'énantiomérisation est due à la présence de carbone asymétrique (c'est-à-dire le carbone porte quatre substituants différents). De plus les molécules chirales ne possèdent ni plan de symétrie, ni centre d'inversion. En effet Les énantiomères sont particulièrement ceux qui manifestent des propriétés physico-chimiques identiques sauf un seul point sur lequel se différencient : c'est l'activité optique.

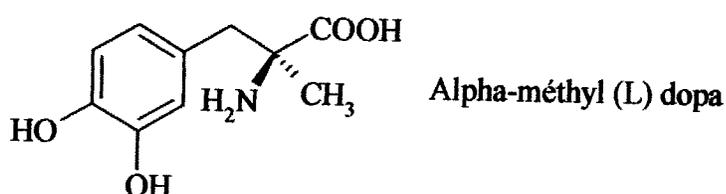
### III. Méthodes de séparation

#### III. 1. Résolution des racémates



### III. 1. 1. Résolution par cristallisation spontanée

Environ 10 % des composés organiques chiraux solides cristallisent sous forme de conglomerats (3), c'est-à-dire que les cristaux sont formés uniquement d'entités de même configuration. On doit à Pasteur la mise au point de cette technique avec la résolution du tartrate double d'ammonium et du sodium accomplie grâce à la reconnaissance visuelle des deux types de cristaux énantiomorphes. Une amélioration de cette méthode a été apportée grâce à l'ensemencement d'une solution saturée du racémique par un cristal de l'un des énantiomères. La cristallisation préférentielle des cristaux de même structure s'amorce alors conduisant à la résolution énantiomérique. Cette technique n'est utilisée que pour un nombre restreint de composés. Par exemple la résolution de l'alpha méthyl (L) dopa (1).



### III. 1. 2. Résolution classique

La séparation est effectuée par conversion d'un mélange d'énantiomères en un mélange de diastéréoisomères ayant des propriétés physiques différentes par le biais d'un réactif homochiral adéquat.

La séparation des énantiomères acides se fait au moyen de bases et vice versa. À titre d'exemple, la résolution de l'acide 2-chloropropionique est réalisée par la base, (-)  $\alpha$  méthylbenzylamine (4). En effet la première étape est la formation de sels diastéréoisomères, séparable par recristallisation fractionnée. Les énantiomères de l'acide 2-chloropropionique sont régénérés par neutralisation des sels diastéréoisomères respectifs. (schéma 1).



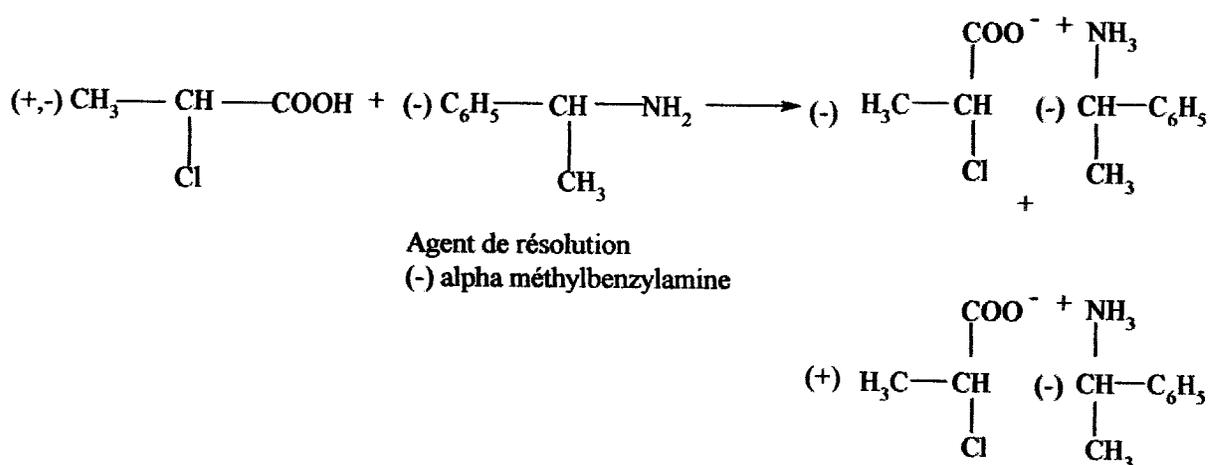


Schéma 1

L'efficacité de la résolution est gouvernée essentiellement par deux facteurs, l'un est celui de l'agent de dédoublement puisque un choix judicieux de ce dernier permet une bonne séparation, et l'autre est celui du choix du solvant qui est important puisque la cristallisation préférentielle de l'un des deux diastéréoisomères est fonction de leurs différences de solubilité.

Par exemple, l'hydrogène phthalate d'isopropylidène glycérol (HPIG) est un bon agent de dédoublement des 1-aryl éthylamines dans le méthanol (5). (schéma 2).

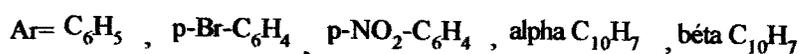
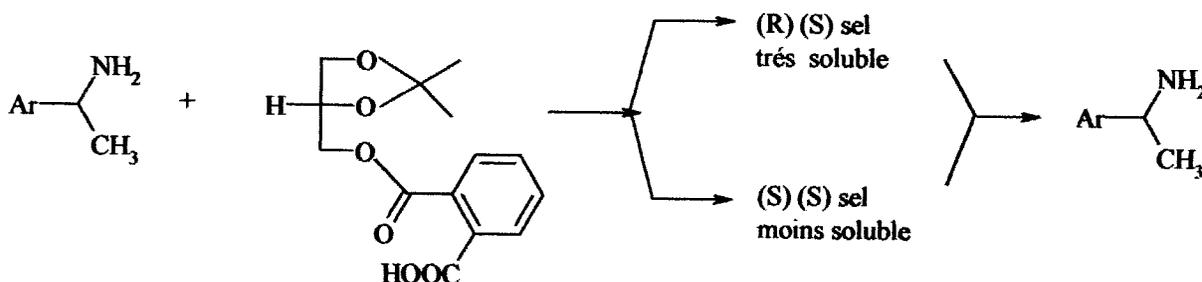
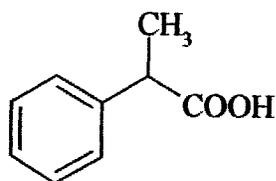
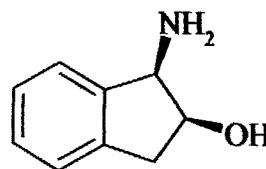


Schéma 2

Un autre exemple montre que la résolution du cis 1-amino-2-indanol n'est possible qu'avec le (S)-2-phénylpropionique en tant qu'agent de dédoublement et l'éthanol comme solvant adéquat (6). (schéma 3).



Acide 2- phényl propionique

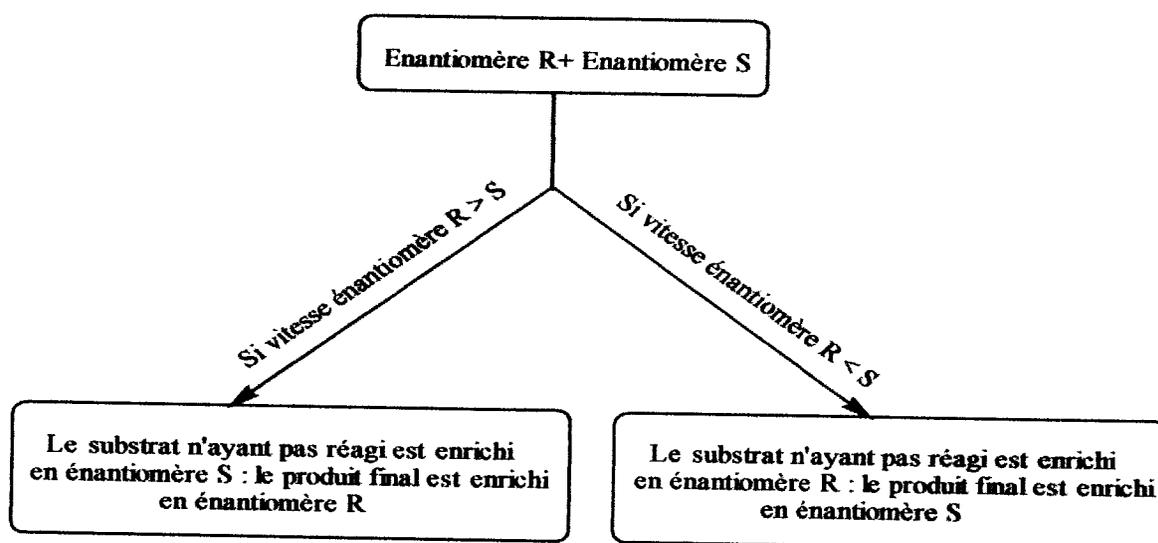


Cis 1-amino-2-indanol

## Schéma 3

## III.1.3. Résolution cinétique

La résolution cinétique est une réaction sélective basée sur les différences de vitesse de réaction des deux énantiomères vis-à-vis d'un réactif chiral. Les énergies des états de transition correspondant à la réaction de chaque énantiomère avec l'un des énantiomères d'un réactif chiral sont différentes car les deux états de transition (R-substrat... R-réactif) et (S-substrat... R-réactif) sont diastéréoisomères. La pureté énantiomérique dépend du degré de conversion: plus la conversion est importante, plus la pureté énantiomérique de l'énantiomère n'ayant pas réagi devient élevée (7).



La réduction stéréosélective des  $\beta$ -cétoesters est un exemple de la résolution cinétique en présence d'un catalyseur de nature enzymatique (8). En effet le 4-méthyl 3,5-dioxohexanoate du tertibutyle est réduit par l'enzyme *Lactobacillus brevis* (rectLBADH) et du cofacteur NADPH. (schéma 4).



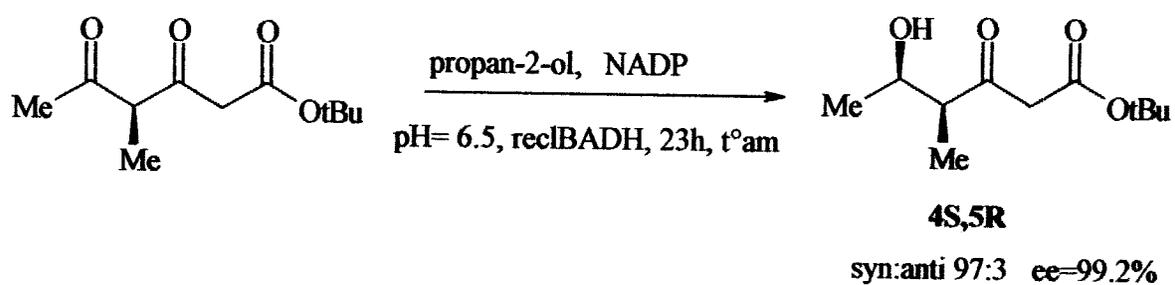


Schéma 4

Un autre exemple montre que la résolution cinétique des alcools allyliques, qui s'effectue en présence d'un catalyseur, le DMAP, catalyseur non-enzymatique (9). (schéma 5).

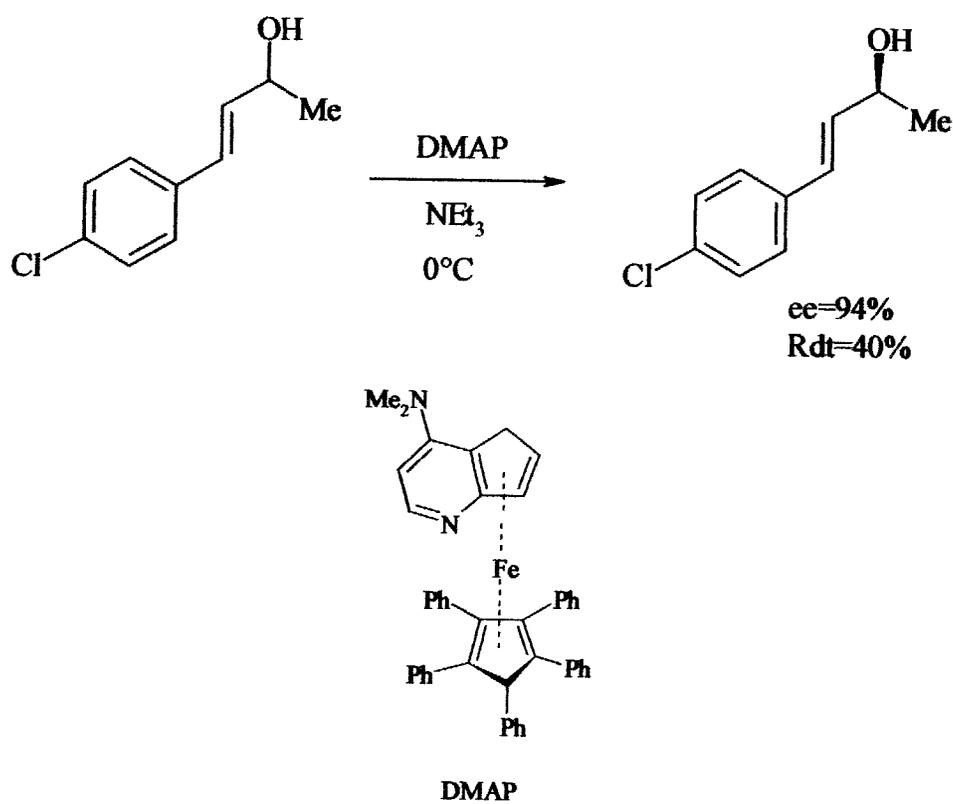


Schéma 5

### III. 2. Synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique est une réaction ou une succession de réactions, convertissant une unité prochirale présente au sein d'une molécule en une unité chirale (10). Cette création du centre asymétrique se fait sous contrôle d'un auxiliaire chiral, d'un catalyseur chiral ou un réactif chiral. Ces réactions peuvent se faire soit par méthode chimique ou enzymatique.

#### III. 2. 1. Méthodes chimiques (11)

En 1994, Seyden-Penne a publié un ouvrage très complet sur l'utilisation d'auxiliaires et ligands chiraux dans les synthèses et catalyses asymétriques. Dans cet ouvrage de nombreuses réactions chimiques sont décrites. Elles permettent la préparation de molécules diverses avec des excès énantiomériques élevés grâce à l'utilisation d'auxiliaires ou de ligands chiraux. Il existe trois méthodes qu'elles seront développées par la suite.

##### III. 2. 1. 1. Auxiliaires chiraux

En synthèse asymétrique, l'utilisation de l'auxiliaire chiral optiquement pur permet sa fixation sur le substrat momentanément d'une manière à l'orienter vers une stéréochimie donnée.

L'hydroboration du hex-1-yne par le dialkylborane donne le dialkylalkenylborane, qui traité à 0°C avec l'acétaldéhyde conduisant au borinate. Le borinate est traité avec NaOMe suivi d'une iodation à 0°C pour donner l'alcène (Z) avec un excès énantiomérique élevé supérieur ou égal à 99%. (12). (schéma 6).



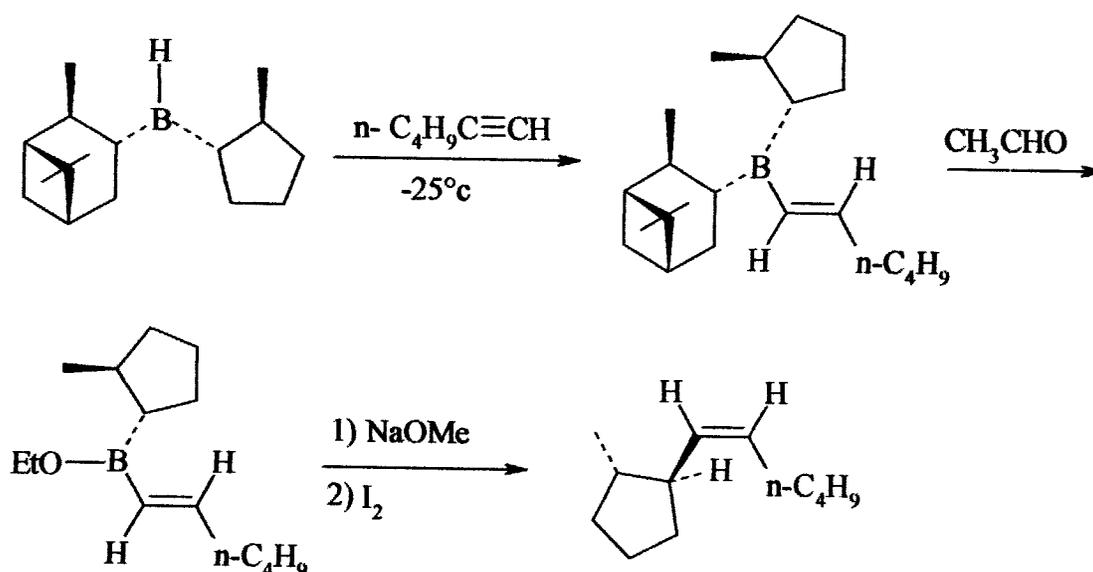


Schéma 6

### III. 2. 1. 2. Réactifs chiraux

En synthèse asymétrique, les réactifs chiraux sont porteurs soit d'un groupe chiral lié à un réactif de façon covalente, soit un ligand chiral qui n'est pas déplacé de la sphère de coordination du métal au cours de la réaction. Dans cette approche, le réactif chiral n'est jamais transféré sur le substrat après que la réaction a eu lieu contrairement à la méthode mettant en jeu l'auxiliaire chiral. Les réactifs chiraux peuvent être employés en quantité stœchiométrique ou en quantité catalytique à côté d'un réactif achiral.

Un exemple a été rapporté par Corey et coll. (13) qui ont utilisé différents oxazaborolidines en quantité catalytique, comme réactifs chiraux lors de la réduction de la fonction carbonyle. Cette réaction est effectuée à  $-78^{\circ}\text{C}$  avec une excellente énantiosélectivité. (schéma 7).

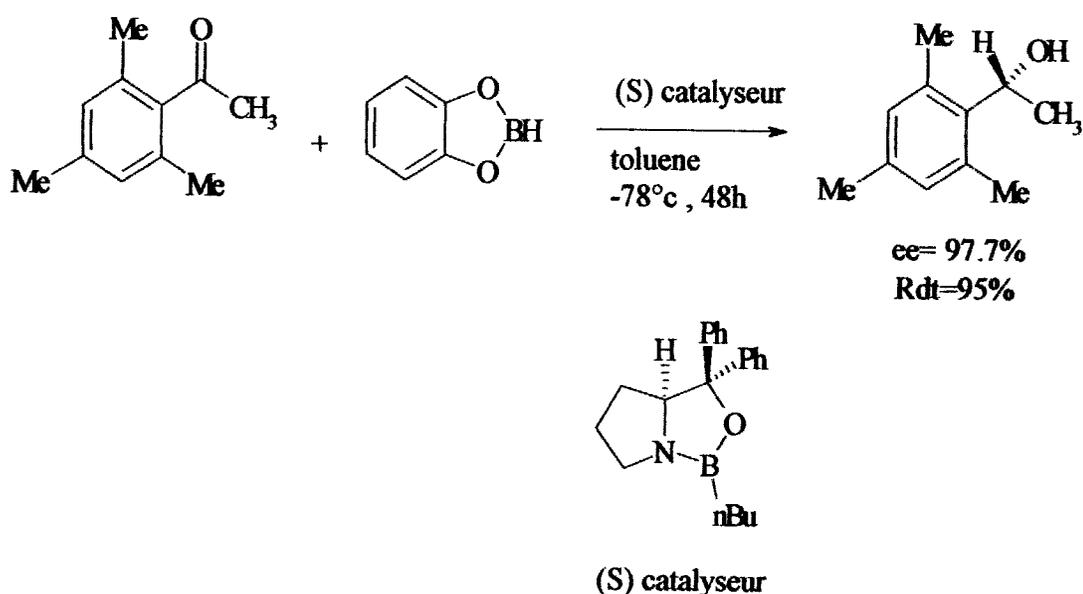


Schéma 7

### III. 2. 1. 3. Catalyseurs chiraux

La synthèse de composés optiquement purs via l'utilisation des catalyseurs chiraux est une méthode très intéressante en synthèse asymétrique, elle met en jeu des molécules chirales telles que les bases azotées chirales, les éthers couronnes chiraux ou encore les acides de Lewis porteurs de groupements chiraux. Par ailleurs, lors des réactions catalysées par les complexes des métaux de transition, des ligands chiraux du métal induisant également l'asymétrie, cette technique permet de fournir des composés optiquement actifs en utilisant des quantités catalytiques de réactifs chiraux.

Un exemple de la littérature (14) illustre l'utilisation des catalyseurs chiraux dans la préparation des alcools énantiomériquement enrichis. Ainsi la réaction d'hydrosilylation asymétrique du norborane par  $\text{HSiCl}_3$ , catalysé par le complexe du palladium formé à partir de  $[\text{PdCl}-(\text{II-C}_3\text{H}_5)]_2$  et le (R)-2-méthoxy-2'-diphénylphosphino-1,1'-binaphtyl ((R)-(+)-MOP) donne l'alcool secondaire avec une excellente énantiosélectivité 96%. (schéma 8).

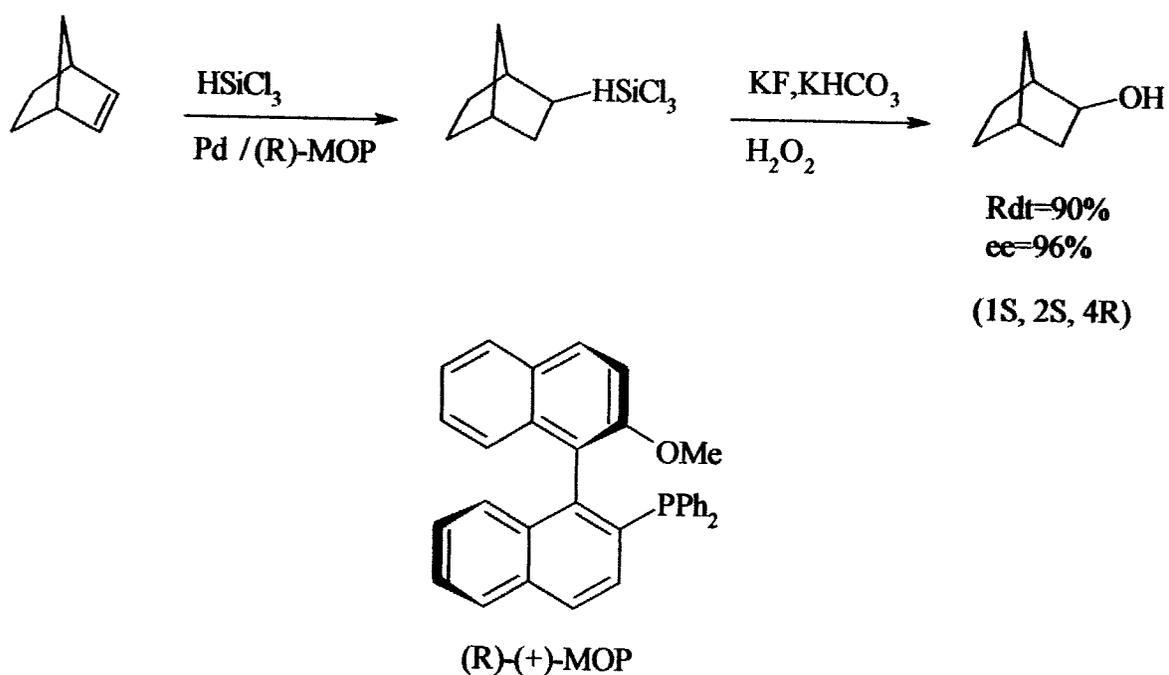


Schéma 8

Un autre exemple est celui de la réduction du  $\omega$ -bromoacétophenone en présence de (S)- $\alpha,\alpha$ -diphenyl-tert-leucinol donne l'alcool avec une énantiosélectivité supérieur à 95% (15). (schéma 9)

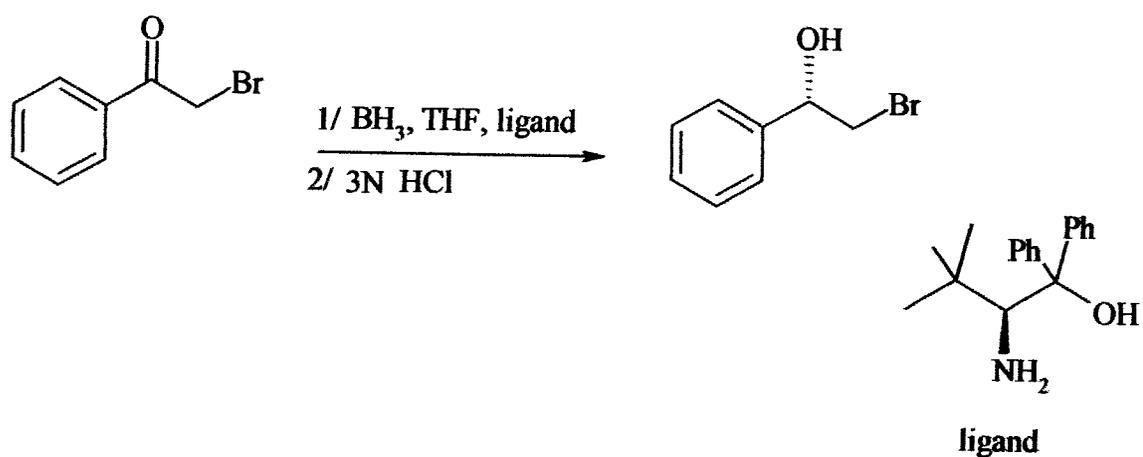


Schéma 9

### III. 2. 2. Méthodes enzymatiques

Le domaine d'application principal en synthèse organique reste la production de composés énantiomériquement purs, tant on sait que les enzymes sont des catalyseurs asymétriques par excellence. Les systèmes enzymatiques doivent être manipulés avec précaution. D'autre part, il faut respecter le domaine de la température et du pH correspondant à l'activité maximale de l'enzyme. Les réactions catalysées par les enzymes présentent une très bonne stéréospécificité. L'hydrolyse enzymatique de l'ester qui était un composé symétrique au départ permet d'engendrer un centre asymétrique en utilisant la lipase (*pseudomonas sp.*) à pH 6.5 e à 0°C (16). (schéma 10).

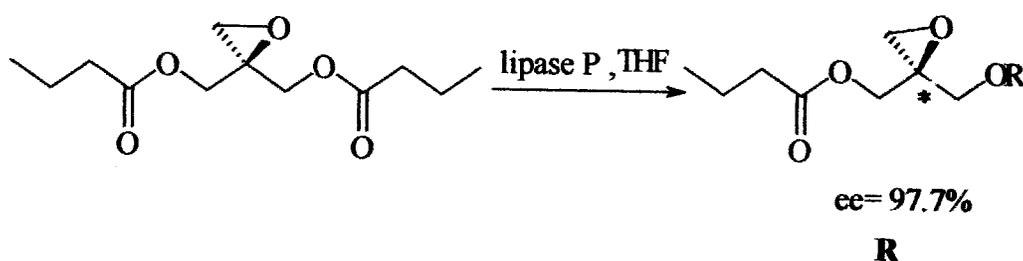


Schéma 10

Un autre exemple est celui de la levure de boulanger «*saccharomyces cecevisiae*», connue comme un bon réactif dans la synthèse asymétrique (17). La réduction du 2-furylenone avec la levure de boulanger donne l'alcool 2-(S) allylique avec une excellente énantiosélectivité de 99%. (schéma 11).

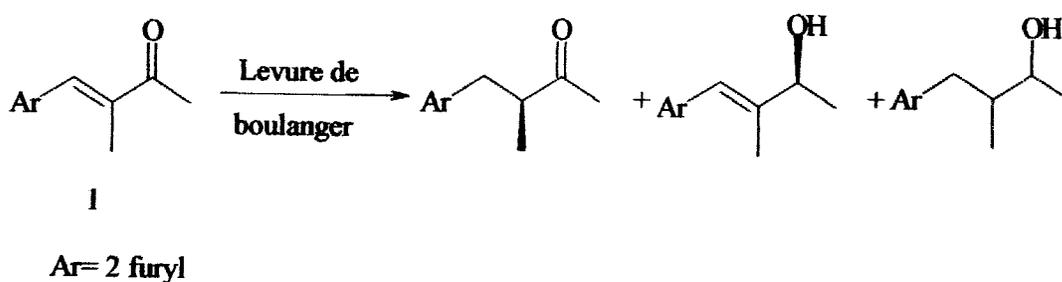


Schéma 11

## IV. Méthodes analytiques

### IV. 1. Détermination de la pureté optique

A partir 1960 des techniques précises et efficaces ont été développées pour la détermination de la pureté énantiomérique. L'essor de la synthèse asymétrique dans ce domaine serait la détermination précise de l'excès énantiomérique.

#### IV. 1. 1. Méthodes polarimétriques

C'est la méthode la plus simple, la plus ancienne, la plus courante, mais aussi la moins précise. Lorsqu'un plan de lumière polarisée passe dans une solution de molécules chirales, il subit une déviation variable suivant le pouvoir rotatoire de la molécule étudiée. Cette déviation peut être positive ou négative.

L'instrument qui permet de mesurer les rotations optiques est le polarimètre. Si le plan de la lumière est tourné dans le sens des aiguilles d'une montre, on dit que la molécule est dextrogyre ou droite (+). Si la rotation s'effectue dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, la molécule est dite lévogyre ou gauche (-).

Le pouvoir rotatoire spécifique des énantiomères dépend de la température du solvant et de la longueur d'onde utilisée.

Le pouvoir rotatoire spécifique est donné selon la loi de Biot.

$$[\alpha]_D^t = \alpha / l c$$

$[\alpha]$  : pouvoir rotatoire spécifique.

$t$  : température en °C.

$D$  : la longueur d'onde de la raie du sodium.

$\alpha$  : angle de rotation observé en degré.

$l$  : longueur de la cellule contenant l'échantillon exprimé en dm (très souvent sa valeur vaut 1dm= 10 cm).

$C$ : concentration exprimé en g/ cm<sup>3</sup> de la solution.



La relation entre le pouvoir rotatoire spécifique et la pureté optique est la suivante

$$\text{Pureté optique (\%)} = ([\alpha]_{\text{observé}} / [\alpha]_{\text{pur}}) * 100$$

L'excès énantiomérique (ee) égale à la pureté optique lorsque le substrat contient un seul carbone asymétrique. L'ee est défini comme suit

$$\text{L'excès énantiomérique} = ([\text{Enant}_{\text{maj}}] - [\text{Enant}_{\text{min}}] / [\text{Enant}_{\text{maj}}] + [\text{Enant}_{\text{min}}]) * 100$$

#### IV. 1.2. Chromatographie en phase chirale

Les techniques chromatographiques appliquées à la détermination des excès énantiomériques se sont considérablement développées ces dernières années. Leur principale attrait réside dans leur très grande sensibilité que ce soit en chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou celle en phase liquide à haute pression (HPLC). Le principe repose sur la reconnaissance chirale soit par une phase stationnaire chirale (CPG et HPLC) soit par un éluant chiral (HPLC) conduisant à la résolution chromatographique de deux énantiomères. Dans le cas de la CPG, les phases stationnaires les plus courantes sont les polysiloxanes chiraux: une nouvelle génération utilise de complexes chiraux de métaux de transition (Ni ou Rh) dispersés dans une phase siliconique (1). Les premières phases stationnaires chirales utilisées en HPLC étaient constituées de composés naturels comme la cellulose. Des entités optiquement actives (acides aminés, binaphtyles) furent ensuite greffés sur des supports classiques comme la silice. Des séparations d'acides aminés énantiomères ont pu être réalisées sur support achiral en utilisant un éluant chiral et en présence d'ions métalliques de transition.

#### IV. 1.3. Résonance magnétique nucléaire (1)

La détermination de la pureté énantiomérique en RMN repose sur l'individualisation des signaux relatifs à chacun des énantiomères. Ceci est réalisable soit en transformant les énantiomères en diastéréoisomères, soit en créant

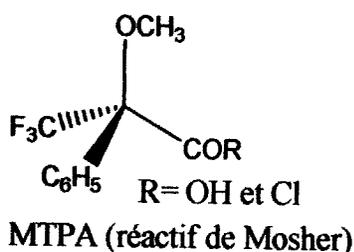


des interactions diastéréoisomères à l'aide d'un solvant ou d'un réactif auxiliaire chiral.

#### a- Dérivatisation des énantiomères en diastéréoisomères

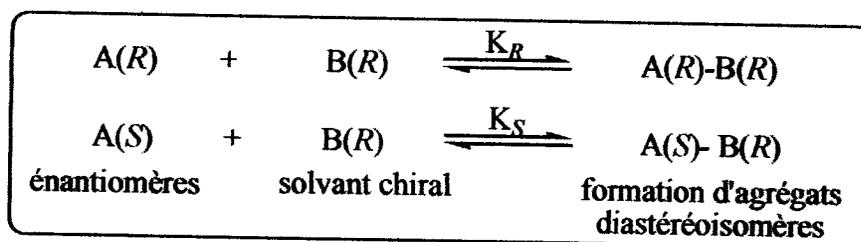
Les principales réactions de dérivation sont essentiellement des estérifications (ou des réactions dérivées telles que les transestérifications ou les interestérifications) et des synthèses d'amides (ou des transamidations). Par le jeu de ces réactions on peut déterminer la composition énantiomérique d'une variété importante de molécules chirales (acides, alcools ou amines). La transformation des énantiomères en diastéréoisomères s'effectue à l'aide de nombreux réactifs chiraux telles que l'acide (R)-mandélique, MTPA (réactif de Mosher), acide (1S, 4R)-(-)- $\omega$ -camphanique...

Le plus important d'entre eux est le réactif de Mosher (acide (R)-ou (S)-(+)- $\alpha$ -méthoxy- $\alpha$ -trifluorométhylphénylacétique (MTPA) ou son chlorure d'acide), qui permet la mesure des excès énantiomériques, à la fois par RMN du  $^1\text{H}$ , du  $^{19}\text{F}$ , ou du  $^{13}\text{C}$ .



#### b- Utilisation des solvants et des complexes de terres rares chiraux

Lorsqu'un solvant chiral s'associe avec un soluté racémique, il en résulte la formation d'agrégats diastéréoisomères qui présentent en général des signaux différents en RMN:

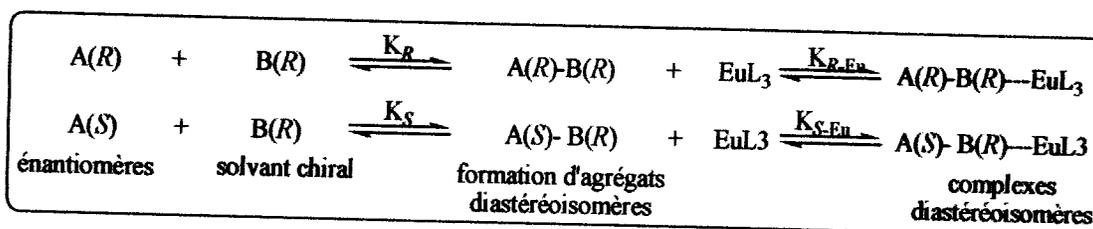


La formation de ces agrégats est en général réversible et rapide par rapport à l'échelle de temps de la RMN. Les déplacements chimiques observés sont en

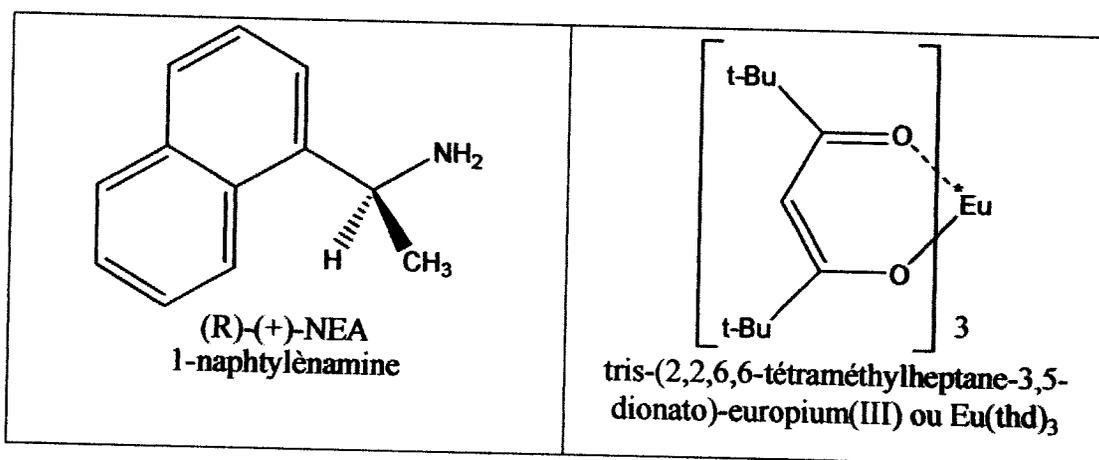


conséquence une moyenne pondérée des résonances propres à chacune des espèces en échange. Ainsi la séparation et l'intégration des signaux correspondant à chacun des antipodes optique permet la mesure de la composition énantiomérique.

En vue de mieux séparer les résonances de chaque énantiomère, on peut les complexer avec des chélates organiques de terre rares (Europium, Praséodyme ou ytterbium).



Exemples d'agent de solvation chiraux et chélate d'euprium (III) non chiraux utilisés en RMN.



**V. Références bibliographiques**

1. Rabiller C. Stéréochimie et chiralité en chimie organique. Deboeck & Larcier. Paris. 1999.
2. Fuxa A., Pelletier T., Policar C. Synthèse organique: une approche expérimentale. Masson. Paris. 1996.
3. Jacques J., Leclercq M., Brienne M-J. La formation de sels augmente-t-elle la fréquence des dédoublements spontanés. *Tetrahedron*. 1981, 37, 1727-1733.
4. Wilen S.H., Collet A., Jacques J. Strategies In Optical Resolutions. *Tetrahedron*. 1977, 33, 2725-2736.
5. Pallavicini M., Valoti E., Villa L., Piccolo O. Resolution of amines with Isopropylidene glycerol hydrogen phtalate. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1997, 8, 1069-1073.
6. Sakurai R., Sakai K. Resolution of racemic cis-1-amino-2-indanol by diastereomeric Salt formation with (S)-2-phenylpropionic acid. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2003, 14, 411-413.
7. Carey. Syndberg. Chimie organique avancée. Tome 1. Structure moléculaire et mécanismes réactionnels. Deboeck & Larcier .S. A. Paris. 1996.
8. Ji A., Wolberg M., Hummel W., Wandrey C., Muller M. Dynamic kinetic resolution of tert-butyl 4-methyl-3,5-dioxohexanoate through enzymatic reduction. *Chem. Commun*. 2001, 57-58.
9. Bellemin-Laponnaz S., Tweddell J., Craig Ruble J., Breitling F.M., Fu G.C. The kinetic resolution of allylic alcohols by a non-enzymatic acylation catalyst; application to natural product synthesis. *Chem. Comm*. 2000, 1009-1010.
10. Crosby J. Synthesis Of Optically Active Compounds: A Large Scale Perspective. *Tetrahedron*. 1991, 47, 4789-4846.
11. Allali H. Préparation d'alcools à hauts excès énantiomérique, utilisation en synthédse et en analyse. *Dotorat*. 2004.
12. Brown H.C., Iyer R.R., Mahindroo V.K., Bhat N.G. Chiral Synthesis via



- Organoboranes. 31. A Simple Synthesis of Enantiomerically Pure (Z)- and (E)- Alkenes, (Z)-RCH=CHR\* and (E)- RCH=CHR\*. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1991, 2, 277-286.
13. Corey E.J., Cheng X-M., Cimprich K.A., Sarshar S. Remarkably Effective and Simple Syntheses of Enantiomerically Pure Secondary Carbinols From Achiral Ketones. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 6835-6838.
14. Uozumi Y., Lee S-Y., Hayashi T. Asymmetric Functionalization of Bicycloalkenes By Catalytic Enantioselective Hydrosilylation. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 85-7188.
15. Bommarius A.S., Schwarm M., Stingl K., Kottenhahn M., Huthmacher K. and Drauz K. Synthesis and Use of Enantiomerically Pure tert-Leucine. *Tetrahedron : Asymmetry*. 1995, 6, 2851-2888.
16. Seu Y-B., Lim T-K., Kim C-J., Kang S-C. Preparation of Enantiomerically Pure (R)-2-Butyryloxymethylglycidol by Lipase-catalysed Asymmetric Hydrolysis. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1995, 6, 3009-3014.
17. Kawai Y., Saitou K., Hida K., Ohno A. Asymmetric Reduction of  $\alpha,\beta$  Unsaturated Ketones with bakers' Yeast. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1995, 6, 2143-2144.



*Chapitre III*

*Synthèse de précurseurs chiraux de nature  
pipérazinique*



## Chapitre III: Synthèse de précurseurs chiraux de nature pipérazinique

### I. Introduction

Les dérivés de la 1,4 di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazine substituée en position 2 sont synthétisés selon le procédé général (1-3), (schéma 1). Une réaction de cyclisation permet d'obtenir la 1,4-dibenzylpipérazine substituée en position 2 par un groupement attracteur  $-\text{CO}_2\text{Et}$  ou  $-\text{CN}$ , (composés A). La fonction ester (ou nitrile) est alors réduite en fonction alcool ou amine, (composés B). Ces derniers subissent diverses réactions selon la nature du substituant R en position 2 désirée (composés C). La débenzylation des composés C conduit aux pipérazines substituées D. Enfin, une réaction d'amidification par le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyl permet d'aboutir aux produits finaux E.

En ce qui nous concerne, nous avons synthétisé les composés A et B. Les composés B ( $\text{Y} = \text{CH}_2\text{OH}$  et  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) subissent des réactions de dédoublement afin de séparer les énantiomères correspondants. Ceci nous a permis d'obtenir les précurseurs chiraux des composés E.

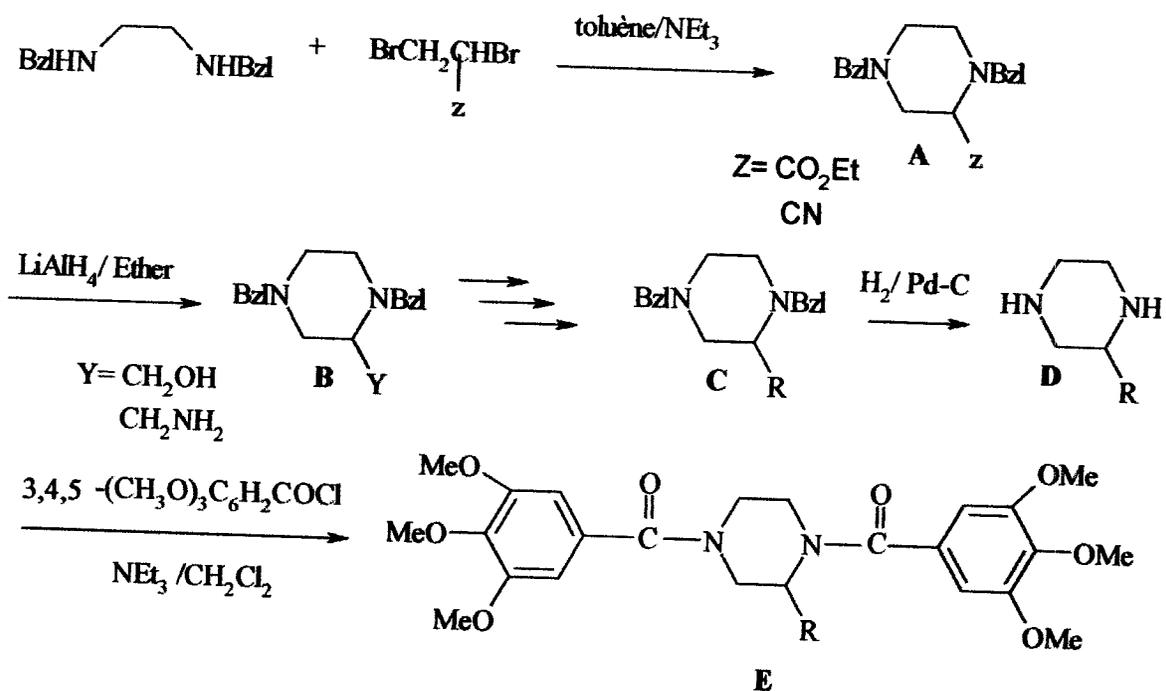


Schéma 1

Avant le passer aux synthèses effectuées, on se propose d'étudier quelques méthodes d'obtention du cycle pipérazinique.

## II. Synthèse de la pipérazine substituée

La synthèse des pipérazines substituées connaît un intérêt croissant ces dernières années, à cause de leurs larges spectres qui définissent l'étendue de l'activité pharmacologique. L'activité biologique augmente lorsqu'il s'agit des dérivés pipéraziniques chiraux (4).

À l'heure actuelle, plusieurs approches synthétiques existent et qui permettent d'aboutir au cycle pipérazinique chiral ou non. Les différentes voies synthétiques se distinguent les unes des autres par le mécanisme et la stéréochimie. Les divers exemples de formation du cycle pipérazinique trouvés dans la littérature sont:

- ❖ L'hydrogénation catalytique de la tétrahydropyrazine substituée permet non seulement la formation de la pipérazine correspondante, mais aussi l'énantiosélectivité qui est assurée par le catalyseur Rh-BINAP (5,6). (Schéma 2).

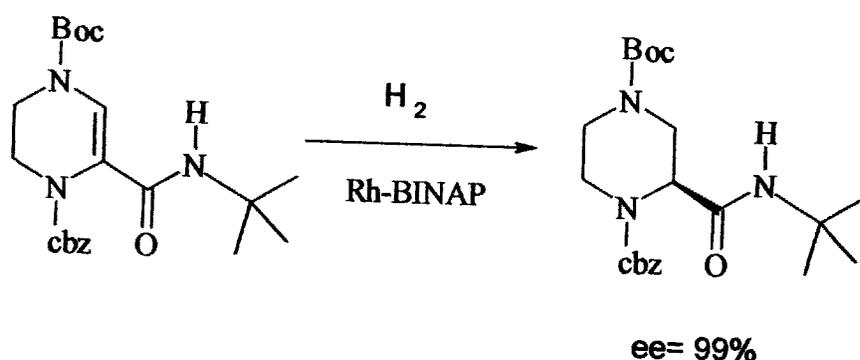


Schéma 2

- ❖ La condensation de la N-alkyléthylène diamine sur le chloroacétaldéhyde en présence de l'isocyanide et l'acide formique conduit à la pipérazine correspondante (7). (Schéma 3).

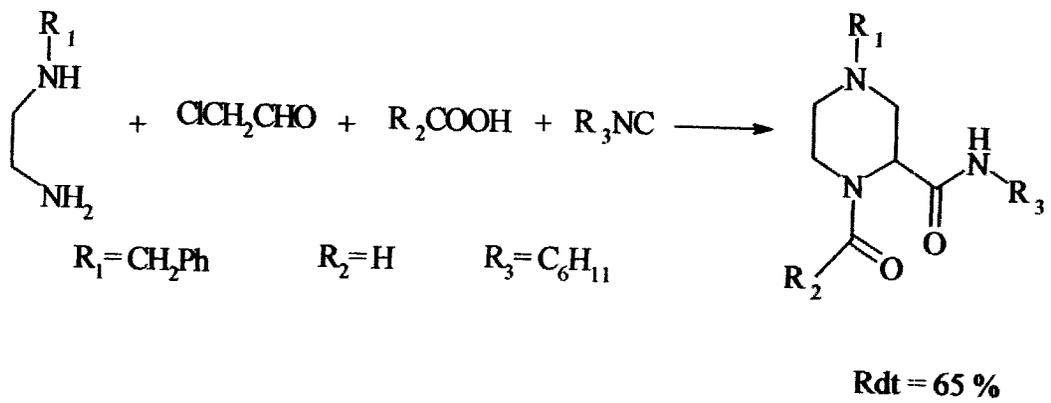


Schéma 3

- ❖ Un autre exemple montre qu'à partir de la N-monobenzyl glutamate avec un dérivé dichloré mène d'abord à une dicétopipérazine, qui est réduite ensuite pour conduire à l'alcool pipérazinique (8). (schéma 4).

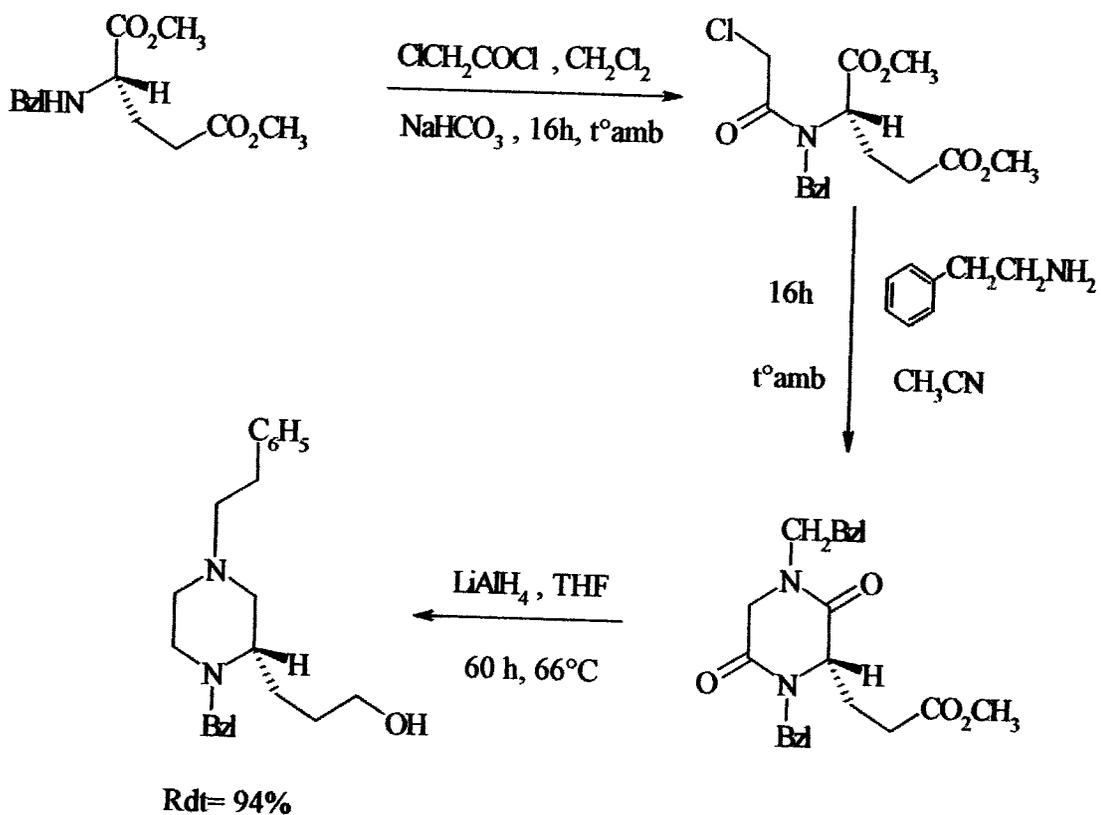
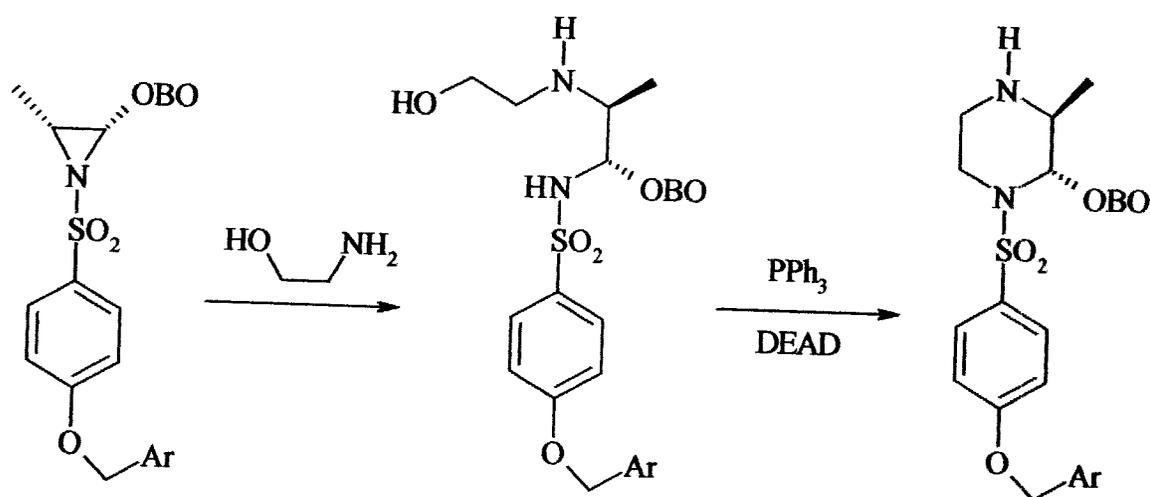


Schéma 4

- ❖ Formation du cycle pipérazinique à partir de l'ouverture d'un autre cycle suivi d'une cyclisation. Dans cet exemple l'obtention de la pipérazine se fait

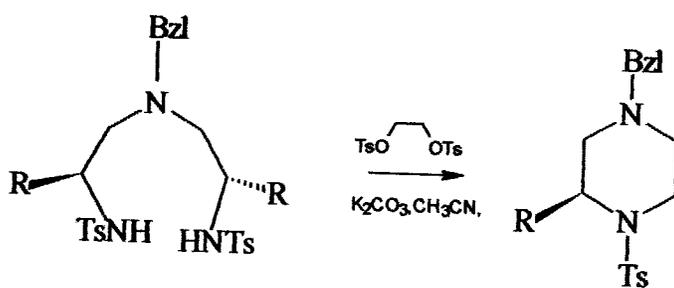
à partir du cycle aziridine substitué, l'étape clef de cette formation réside dans l'ouverture du cycle à cause de l'encombrement stérique et est possible qu'en présence du 2-aminoéthanol. Enfin la cyclisation se fait en présence du  $\text{PPh}_3$  et DEAD avec un rendement de 65% (9). (Schéma 5).



OBO : 4 - méthyl -2,6,7 - trioxabicyclo [2,2,2] oct 1-yl-ester

Schéma 5

- ❖ L'exemple suivant montre la formation de pipérazine par une cyclisation intramoléculaire avec élimination du cycle N-tosylaziridine. Le mécanisme de formation a été proposé par Scheurmann et coll. (10) (schéma 6).



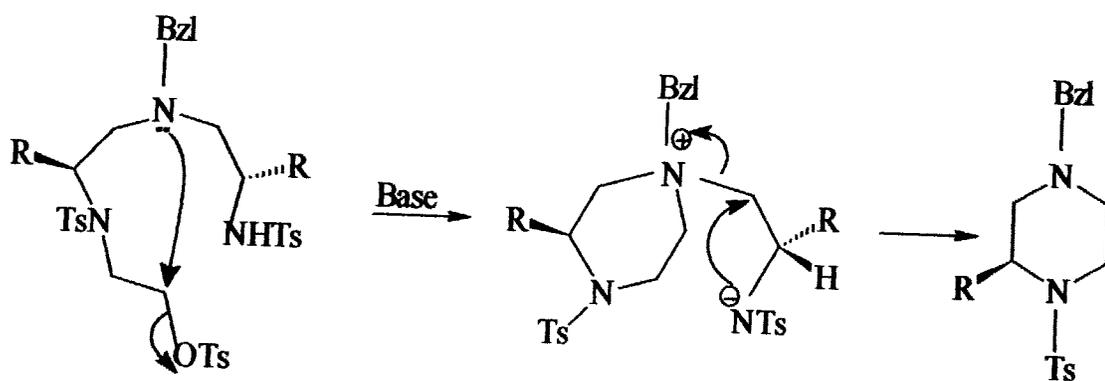


Schéma 6

- ❖ La cycloaddition intramoléculaire [2+3] d'un azide sur une double liaison C=C mène à la formation d'un triazolopyrazine substitué et lui même conduit à la formation de pipérazine substituée majoritairement en présence de MeCN (11). (schéma 7).

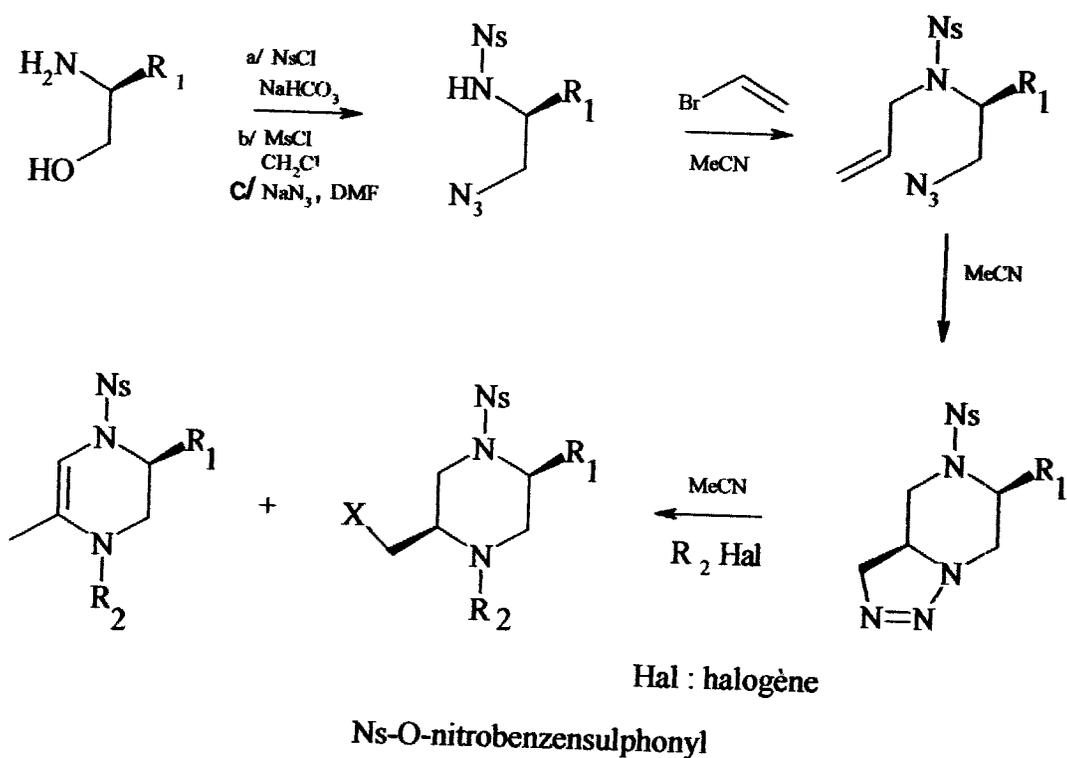


Schéma 7

## III. Synthèses effectuées

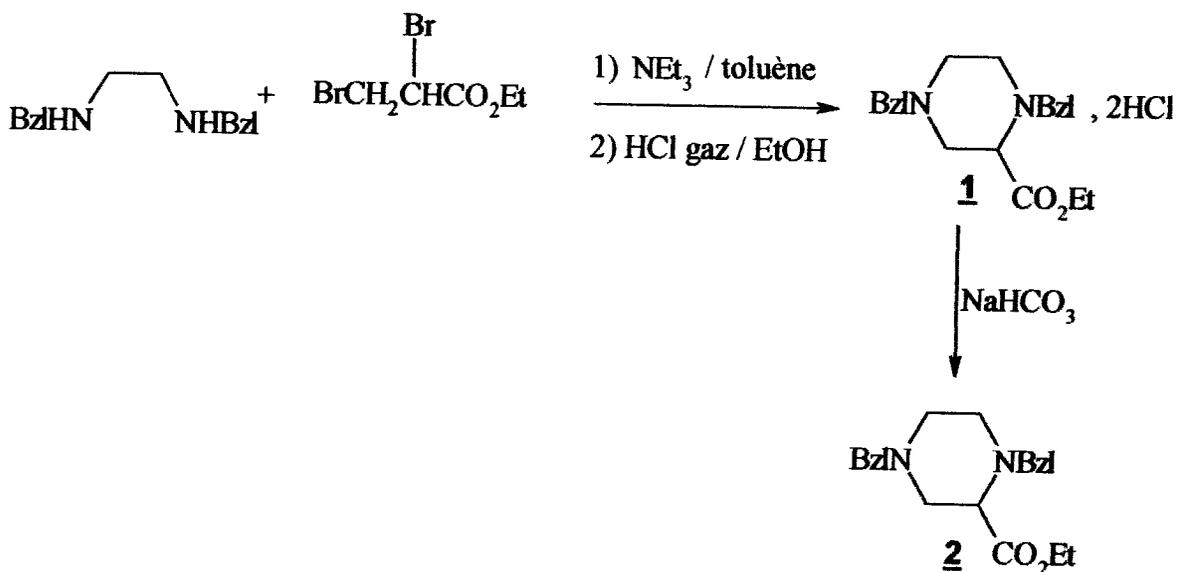
III. 1. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 2

Schéma 8

La 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 2 est obtenue par une réaction de cyclisation selon la méthode de Jucker et coll (12). En effet la condensation de la 1,4-dibenzyléthylène diamine avec la 2,3-dibromopropionate d'éthyle dans le toluène en présence de la triéthylamine, suivie d'une chlorhydratation conduit au sel 1. La neutralisation de ce dernier permet l'obtention du composé 2 pur et avec de bon rendement. Le bon rendement de la réaction est dû au caractère attracteur du groupement  $\text{CO}_2\text{Et}$  porté par le carbone 2 de la 2,3-dibromopropionate d'éthyle. En effet il a été démontré que pour un groupement donneur tel que  $\text{CH}_2\text{OH}$ , alkyl et aryl les rendements sont médiocres et formation de nombreux produits secondaires (13).

Le spectre IR du composé 1 montre une bande large à  $2224\text{ cm}^{-1}$  caractéristique des chlorhydrates ( $\text{H-N}^+$ ).

Le composé 2 est caractérisé en IR par l'existence de la bande intense du carbonyle  $\text{C=O}$  de l'ester à  $1735\text{ cm}^{-1}$ . La vibration de valence  $\text{C=C}$  du benzène apparaît à

1602  $\text{cm}^{-1}$ . Les vibrations en dehors du plan (C–H) du benzène monosubstitué se situent à 736 et 698  $\text{cm}^{-1}$ .

La RMN  $^1\text{H}$  du composé 2 montre des pics caractéristiques de l'ester. Les hydrogènes du  $\text{CH}_2$  résonnent sous forme d'un quadruplet à 4.22 ppm et les hydrogènes du  $\text{CH}_3$  résonnent sous forme d'un triplet à 1.27 ppm.

En RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone de l'ester  $\text{C}=\text{O}$  résonne à 171.69 ppm.

### III. 2. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine 3

On trouve dans la littérature (14) plusieurs réducteurs forts tels que  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$  et les réducteurs faibles plus sélectifs tels que  $\text{NaBH}_4$ .

En ce qui nous concerne on a utilisé  $\text{LiAlH}_4$  (14,15) en tant que réducteur. La réaction se fait dans l'éther anhydre à 0° C pendant une heure puis à température ambiante toute une nuit.

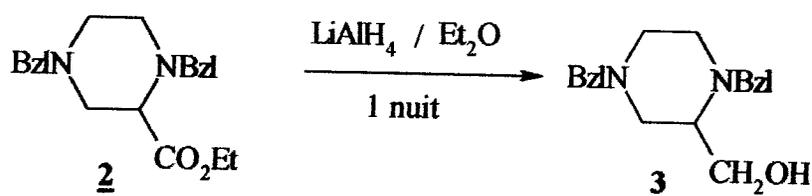


Schéma 9

Le spectre IR du composé 3 montre la disparition de la bande  $\text{C}=\text{O}$  de l'ester 2 de départ à 1735  $\text{cm}^{-1}$  et l'apparition de la bande  $\text{O}-\text{H}$  à 3339  $\text{cm}^{-1}$ .

En RMN  $^1\text{H}$ , le proton de l'alcool résonne sous forme d'un singulet large à 3.80 ppm. On note que nous avons pris un autre spectre dans le  $\text{D}_2\text{O}$ , afin de confirmer le déplacement chimique du proton échangeable de l'alcool.

### III. 3. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine 5

Le composé 5 est obtenu selon le même procédé que le composé 2. Une condensation de la de la 1,4-dibenzyléthylène diamine avec la 2,3- dibromopropionitrile, suivi d'une chlorhydratation pour conduire au composé 4. La neutralisation



de ce dernier avec le  $\text{NaHCO}_3$ , puis une recristallisation dans l'hexane fournit le composé 5.

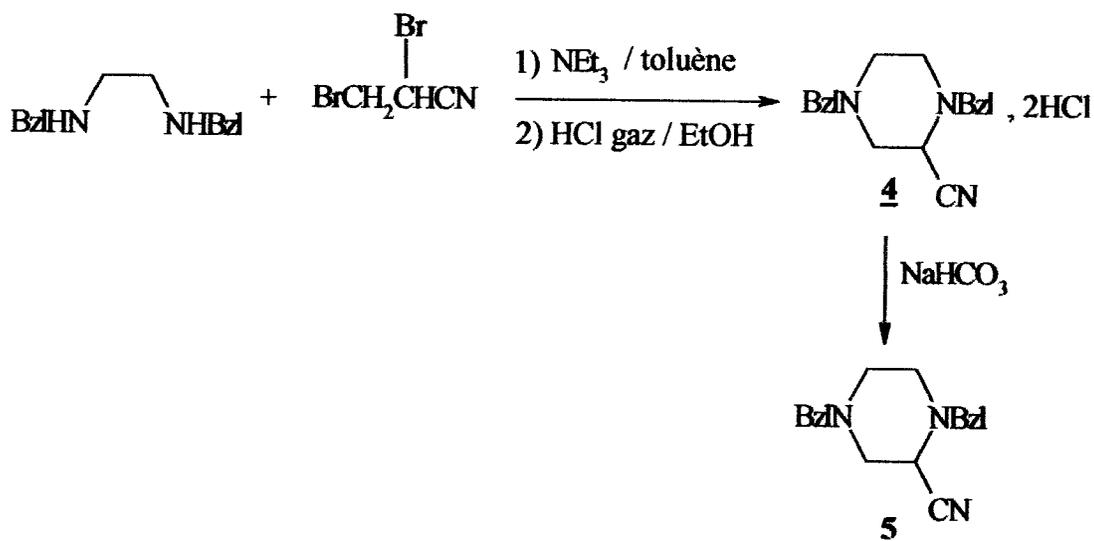


Schéma 10

Le spectre IR du composé 5 montre une bande moyenne à  $2225 \text{ cm}^{-1}$ , située dans une région dégagée du spectre, caractéristique du groupement nitrile ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

En RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone du nitrile résonne à  $116.10 \text{ ppm}$ .

#### III. 4. Synthèse de la 1,4-dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine 6

La fonction nitrile du composé 5 est convertie en amine, composé 6 par la réduction avec le  $\text{LiAlH}_4$  selon le même procédé que celui du composé 3.

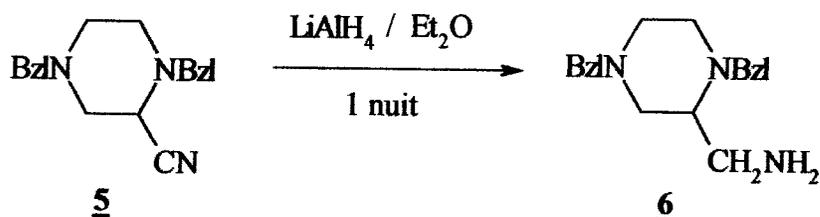
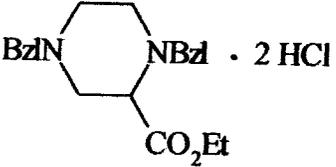
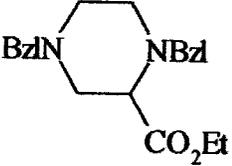
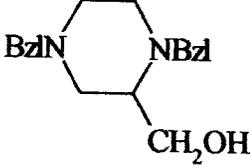
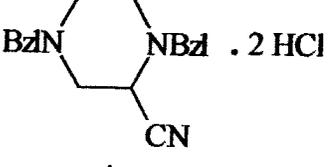
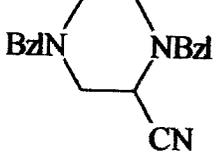
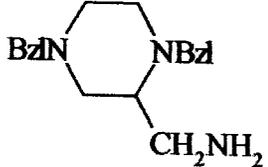


Schéma 11

Le spectre IR montre la disparition de la bande nitrile à  $2225 \text{ cm}^{-1}$  du composé 5 et l'apparition d'une bande à deux pics caractéristiques du groupe amine  $\text{NH}_2$  du composé 6 à  $3295$  et  $3368 \text{ cm}^{-1}$ .

Les rendements ainsi que les températures de fusion des composés **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** sont donnés dans le tableau ci dessous.

Structure	Rdt	PF(°c)
 <p style="text-align: center;"><b>1</b></p>	70	176
 <p style="text-align: center;"><b>2</b></p>	62	visqueux
 <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	76	74
 <p style="text-align: center;"><b>4</b></p>	74	285
 <p style="text-align: center;"><b>5</b></p>	60	61
 <p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	71	visqueux

#### IV. Obtention des énantiomères de la pipérazine substitué en position 2

Les composés optiquement actifs peuvent être obtenus par synthèse asymétrique ou par dédoublement de mélanges racémiques, les deux méthodes ont ceci en commun qu'elles font appel obligatoirement à une substance naturelle chirale laquelle constitue la source primaire d'activité optique (16).

Dans la littérature on évoque la résolution des dérivés pipéraziniques chiraux, qui s'effectue par des méthodes de dédoublement des mélanges racémiques ou alors résolution cinétique, citons quelques exemples illustratifs :

- ❖ D.R. Gauthier et coll. (17) ont rapporté la résolution du pipérazine amide racémique par la méthode classique du dédoublement en utilisant l'agent de dédoublement qui est l'acide 1S (+)-10- camphosulfonique (CSA). Le produit bis S -CSA est obtenu avec un rendement de 34% et ee > 98% (schéma 12).

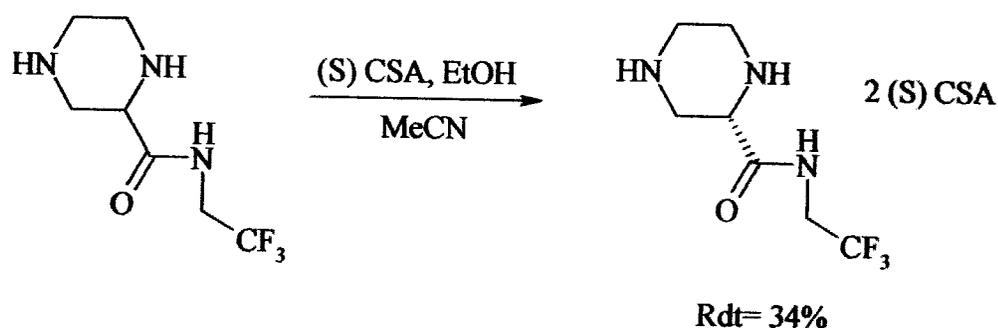


Schéma 12

- ❖ Un autre exemple est celui de la résolution cinétique de la 2-pipérazine carboxamide qui se fait par le biais de catalyseurs enzymatiques. La stéréosélectivité de la réaction dépend du catalyseur utilisé (18). (schéma 13).

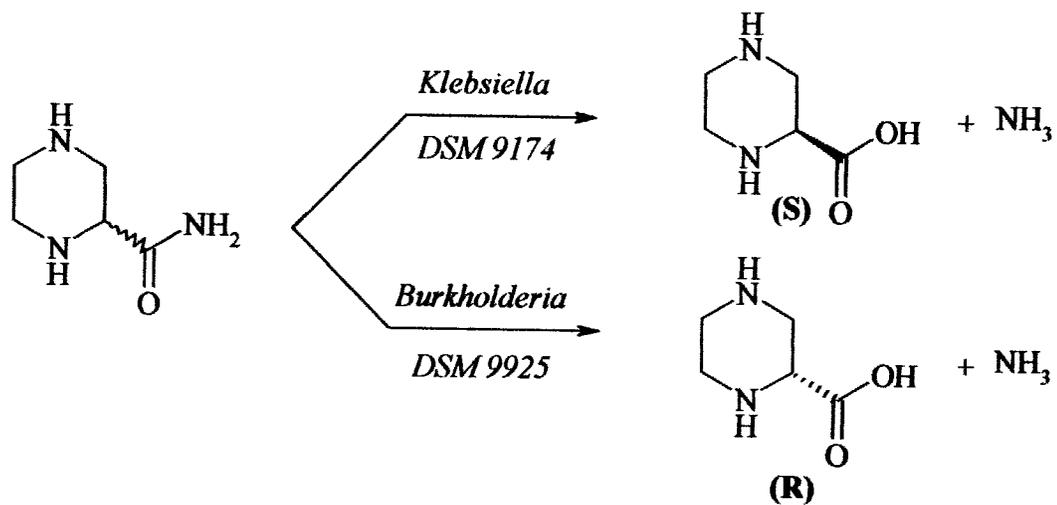


Schéma 13

- ❖ L'hydrolyse stéréosélective de la (R,S) -2-terbutylpipérazine carboxamide conduit à L'acide (S)-2-pipérazine carboxylique qui est obtenu cette fois en utilisant le *Pseudomonas azotoformans* IAM 1603 comme amidase (19).(schéma 14).

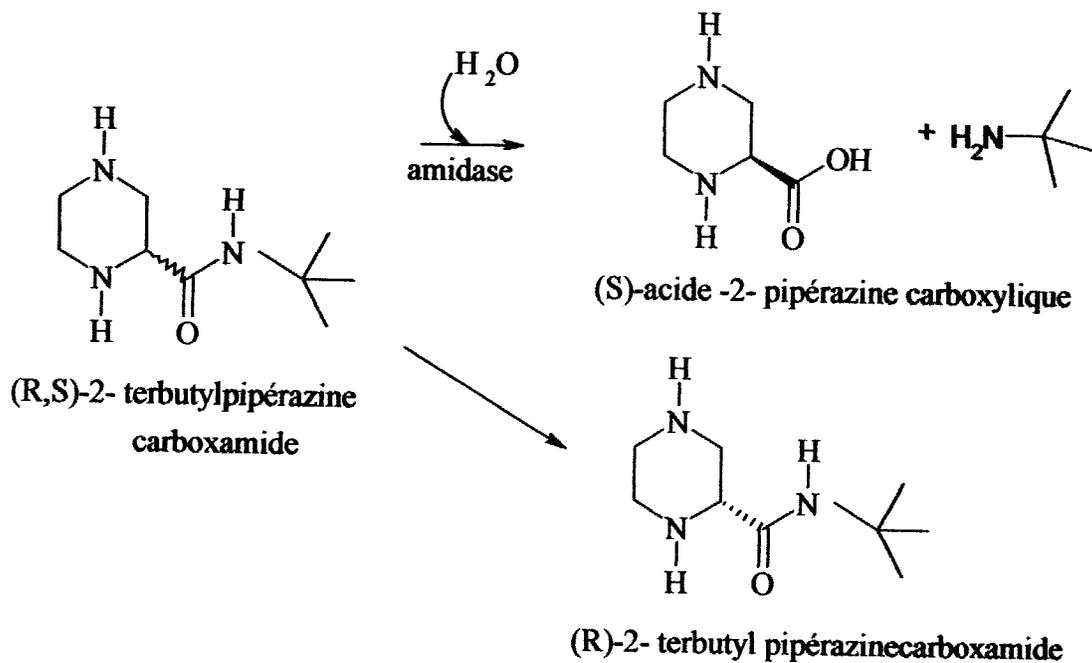


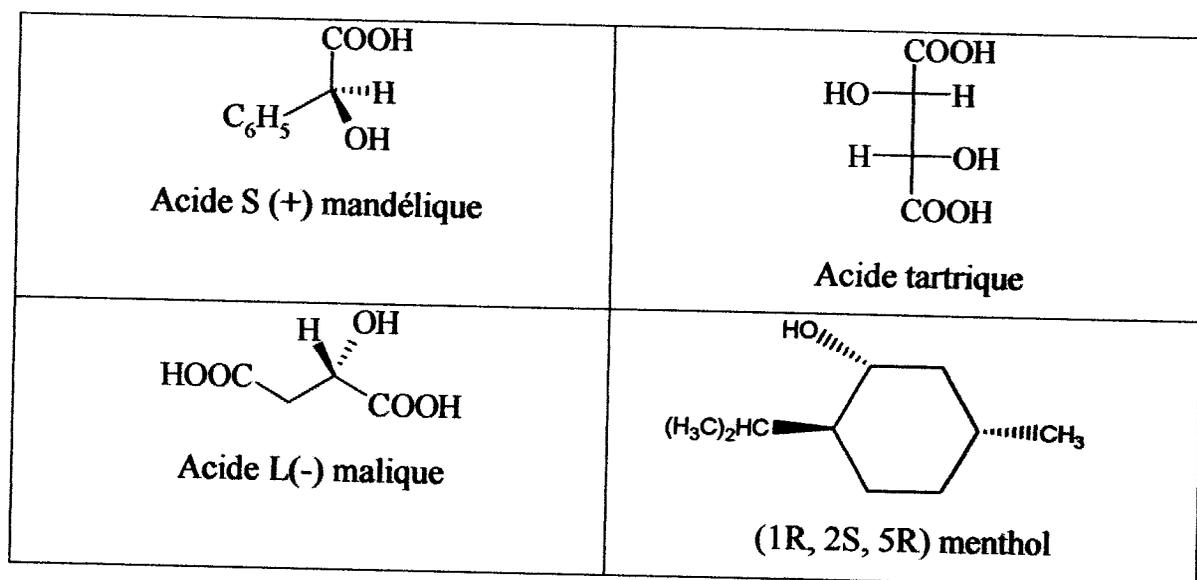
Schéma 14

la classique résolution celle menée par des techniques de cristallisation reste la plus commune méthode rencontrée dans les types de dédoublement effectués par l'intermédiaire de diastéréoisomères (en particulier de mélanges de sels diastéréoisomères) qui présentent des différences de solubilité, ce procédé est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique (20).

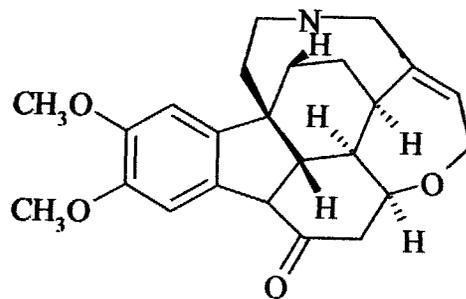
L'autre moyen de dédoublement est la séparation chromatographique de diastéréoisomères covalents, alors qu'il est possible actuellement de réaliser des séparations de mélanges de sels diastéréoisomères par chromatographie (21). En ce qui nous concerne nous avons adopté la séparation par recristallisation fractionnée dans notre travail.

Afin de réussir la séparation des énantiomères on doit choisir le bon agent de dédoublement. Les agents de dédoublements acides serviront à la séparation des bases racémiques et vice versa. On trouve dans la littérature (22,23) les acides optiquement actifs les plus utilisés du commerce, tel que l'acide tartrique, l'acide camphosulphonique, l'acide malique et l'acide mandélique.

Dans notre travail les agents de dédoublement qu'on a utilisé sont : -acide (S) (+) et (R) (-) mandélique; - acide L (-) malique; - l'acide D(-) tartrique et le (1R, 2S, 5R) menthol.



Notons que les agents de dédoublement peuvent être d'origine naturel en particulier les alcaloïdes comme la brucine (21).



Brucine

Ou alors peuvent être préparés, citons par exemple l'obtention du (-) menthol à partir du méta-Crésol (24).

## V. Résolution des énantiomères de l'alcool 3 et l'amine 6

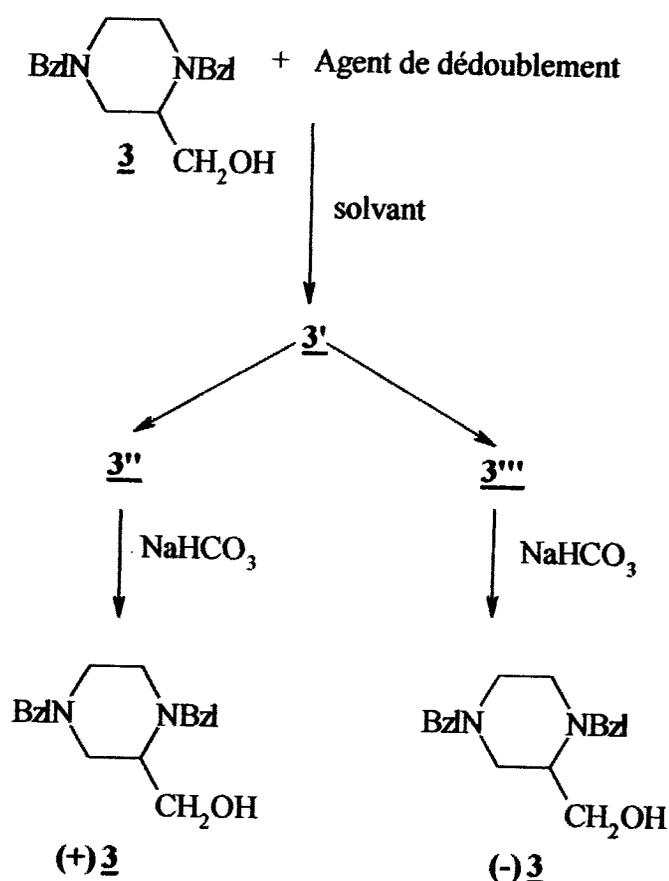
### V. 1. Résolution des énantiomères de l'alcool 3

Nous avons essayé deux méthodes de séparation des énantiomères de l'alcool 3.

#### V. 1. 1. À partir de l'alcool 3

Les inverses optiques de l'alcool 3, sont obtenus selon le procédé général (schéma 15). En effet, la réaction de l'alcool 3 avec l'agent de dédoublement (acide chiral) dans un solvant approprié conduit au mélange de deux sels diastéréoisomères, 3'' et 3'''. Ces derniers sont séparés par recristallisation fractionnée. Le traitement des deux diastéréoisomères 3'' et 3''' par une solution  $\text{NaHCO}_3$ , fournit les deux énantiomères (+)3 et (-)3.





Nous avons employés trois agents de dédoublement, et le solvant utilisé est l'acétate d'éthyle qui a permis la cristallisation préférentielle de l'un des sels diastéréoisomères pour les trois cas étudiés.

Dans le tableau ci-dessous figurent les trois acides chiraux utilisés, ainsi que les pouvoirs rotatoires et les rendements respectifs de l'alcool (+) **3** et (-) **3**.

Agent de dédoublement	composé	$[\alpha]_D$	Rendement (%)
Acide S (+) mandélique	(-) <b>3</b>	-43.1°	58
	(+) <b>3</b>	+37.3°	33
Acide L (-) malique	(-) <b>3</b>	-50°	10
	(+) <b>3</b>	+29.4°	68
Acide R (-) mandélique	(-) <b>3</b>	-75.5°	43
	(+) <b>3</b>	+47.7°	45

Les résultats obtenus indiquent que l'acide S (+) mandélique est le meilleur agent de dédoublement pour l'alcool **3** car l'écart entre la valeur absolue de  $[\alpha]_D$  entre l'énantiomère et son antipode est le plus petit.

#### V. 1. 2. À partir de l'ester

Les énantiomères de l'alcool **3** sont obtenus selon le procédé général (25) (schéma 16). La transestérification du carboxylate d'éthyle de l'ester **2** par le (1R, 2S, 5R) menthol conduit au mélange des deux diastéréoisomères (composé **9**). Ces derniers sont séparés par recristallisation fractionnée dans un mélange éthanol et une solution aqueuse de HCl 0.2N. Les premières fractions donnent le composé (+)**9**. La recristallisation du filtrat obtenu, de la première recristallisation, dans un mélange éthanol et une solution aqueuse de HCl 0.2N fournit le composé (-)**9**.

Les deux esters ainsi obtenus sont ensuite réduits par l'hydrure de lithium aluminium pour conduire aux deux alcools (+)**3** et (-)**3** respectivement.

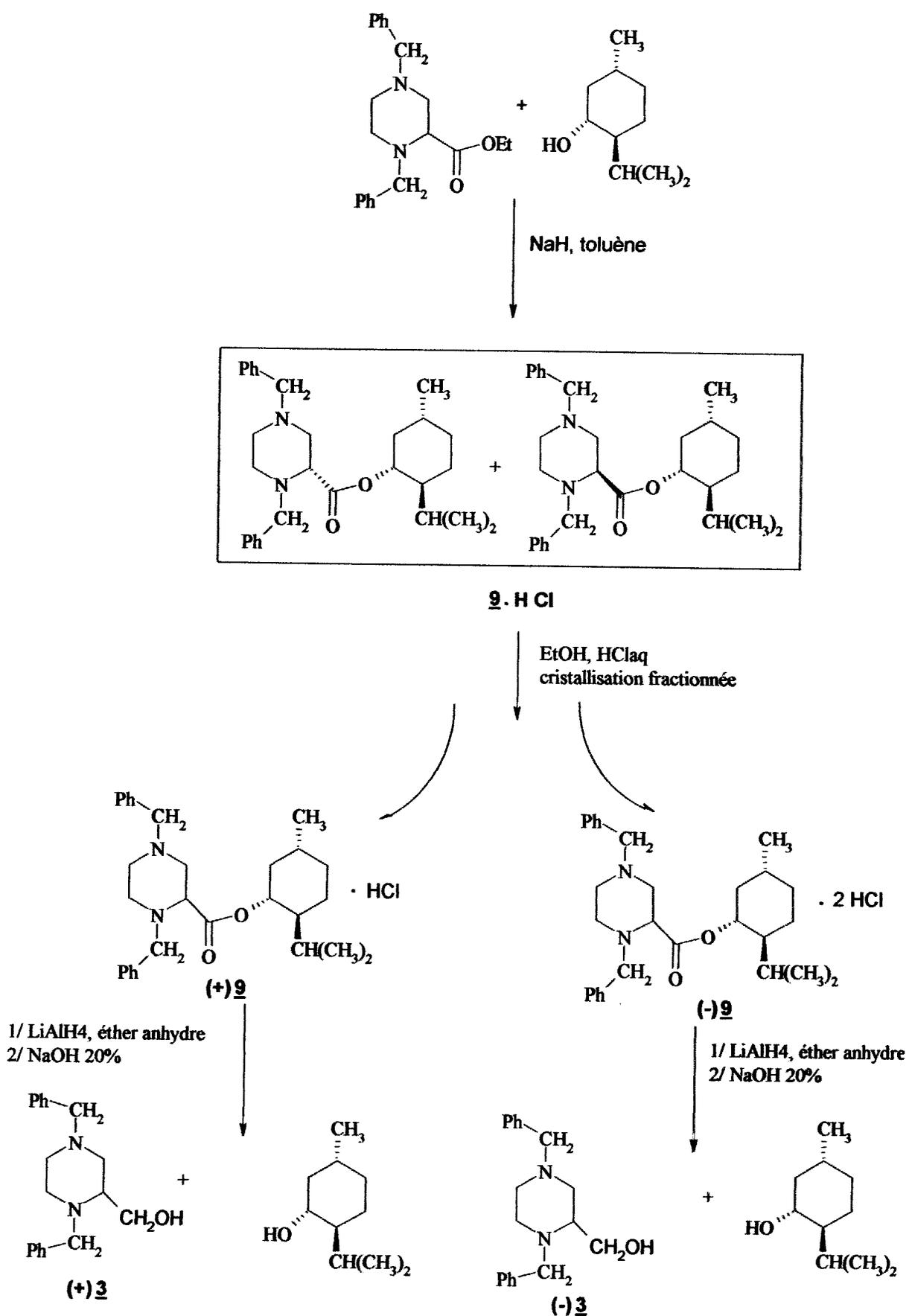
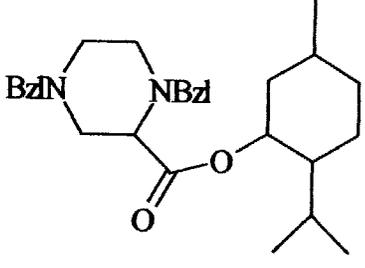
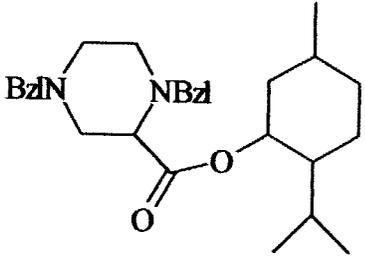
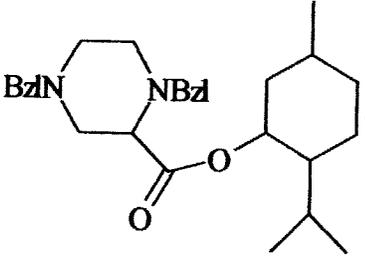
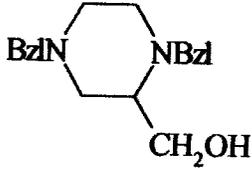
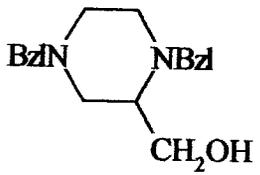
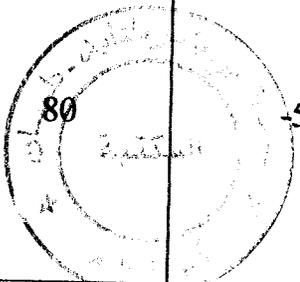


Schéma 16

Le tableau ci-dessous donne les résultats des composés obtenus.

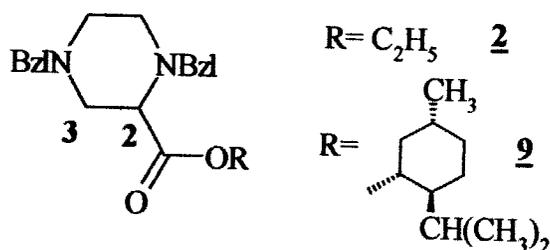
Composé	Rdt (%)	$[\alpha]_D$
 <b>2</b> . HCl	58	***
 <b>(+)</b> <b>2</b> . HCl	17	+111°
 <b>(-)</b> <b>2</b> . 2 HCl	9	-55°
 <b>(+)</b> <b>3</b>	64	+83°
 <b>(-)</b> <b>3</b>		-50°

Le composé **2** est caractérisé en IR, par l'apparition de la bande C=O de l'ester à  $1729\text{ cm}^{-1}$ . On signale que la bande C=O de l'ester du composé de départ **2** apparaît à  $1736\text{ cm}^{-1}$ . Le chlorhydrate de l'ester **2** montre la bande C=O de l'ester à  $1757\text{ cm}^{-1}$  et la bande large (H-N<sup>+</sup>) de la pipérazine à  $2235\text{ cm}^{-1}$ .

Le tableau ci-dessous réunit les bandes C=O de l'ester et les bandes (H-N<sup>+</sup>) de la pipérazine des composés **2**, **2**.HCl, (+)**2**, (-)**2**.

Composé	$\nu_{\text{(C=O)}}\text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{(H-N+)}}\text{ cm}^{-1}$
<b>2</b>	1729	****
<b>2</b> .HCl	1757	2229
(+) <b>2</b>	1756	2235
(-) <b>2</b>	1757	2235

Le tableau ci-dessous réunit quelques déplacements chimiques des protons des carbones des composés **2** et **2**.



RMN <sup>1</sup> H	
Composé <b>2</b>	Composé <b>2</b>
4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz, OCH <sub>2</sub> )	4.85 (1 H, m, OCH)
3.39 (1H, dd, J = 3.2 et 5.9 Hz, H-C <sub>2</sub> pipé)	3.37 (1 H, m, H de la pipérazine)
3.16 (1H, m, H de la pipérazine)	3.11 (1H, m, H de la pipérazine)
2.84 (1H, dd, J = 10.7 et 5.9 Hz, H-C <sub>3</sub> pipé)	2.83 (2 H, m, H de la pipérazine)
2.65 (1H, dd, J = 10.7 et 3.2 Hz, H-C <sub>3</sub> pipé)	
2.31 (3H, m, H de la pipérazine)	2.44 (3 H, m, H de la pipérazine)

RMN <sup>13</sup> C	
Composé <u>2</u>	Composé <u>9</u>
171.68 (C=O)	171.14 (C=O)
62.40 (C <sub>2</sub> H de la pipérazine)	62.54 (C <sub>2</sub> H de la pipérazine)

### V. 2. Résolution des énantiomères de l'amine 6

La résolution des énantiomères de l'amine 6 est effectuée selon le même procédé que celui de l'alcool 3 (schéma 17).

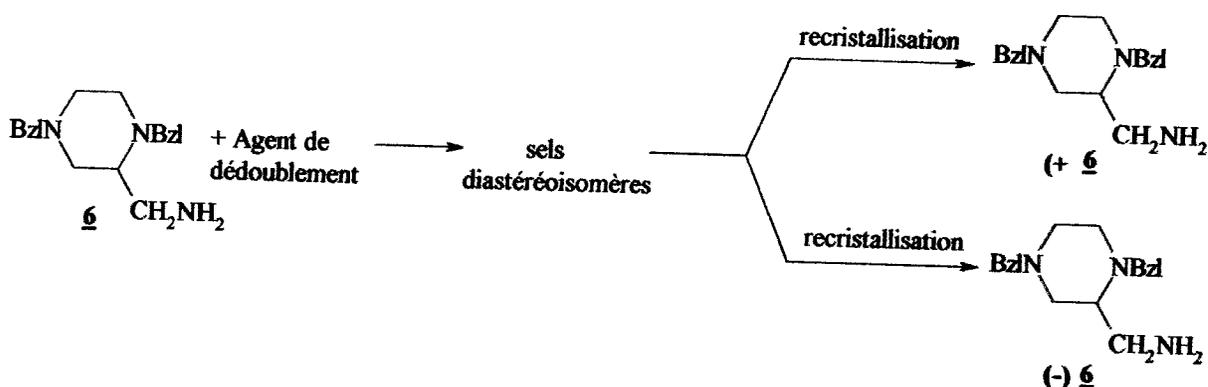


Schéma 17

Nous avons utilisé deux agents de dédoublement, l'acide D (-) tartrique et l'acide S (+) mandélique, ainsi les solvants employés sont respectivement l'éthanol et un mélange d'hexane avec le dichlorométhane. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Agent de dédoublement	Composé	$[\alpha]_D$	Rendement (%)
Acide S (+) mandélique	(-) <u>6</u>	-11.1°	57
	(+) <u>6</u>	+12.8°	33
Acide D (-) tartrique	(-) <u>6</u>	-96.1°	10
	(+) <u>6</u>	+3.2°	59

Le résultat qui figure au tableau montre que l'acide S (+) mandélique est le meilleur agent de dédoublement puisque l'écart de la valeur absolue entre l'énantiomère et son antipode est le plus petit.

### Conclusion

L'acide S (+) mandélique est le meilleur agent de dédoublement pour l'alcool **3** et l'amine **6**. Ainsi, nous avons pu séparer les énantiomères de l'alcool **3** et l'amine **6**, intermédiaires clefs dans la synthèse des composés anti-inflammatoires et anti-viraux.

### V. 3. Synthèse de la (-) 1,4 dibenzyl-2-(éthoxycarbonyloxyméthyl)pipérazine(-)**7**

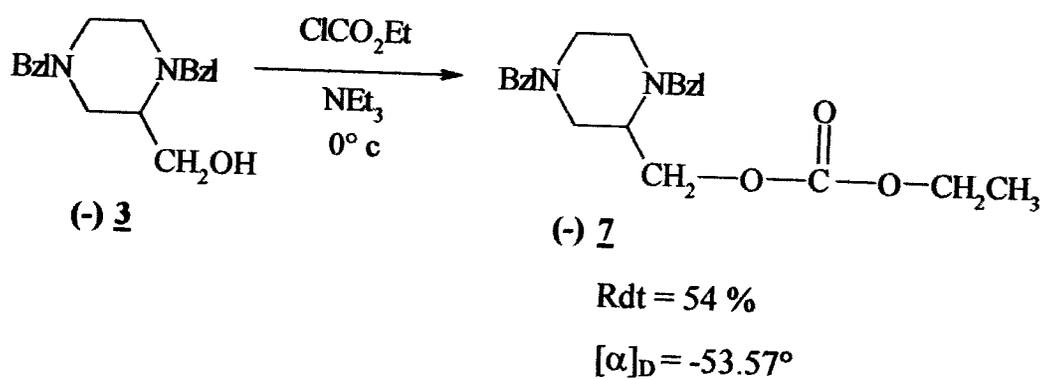
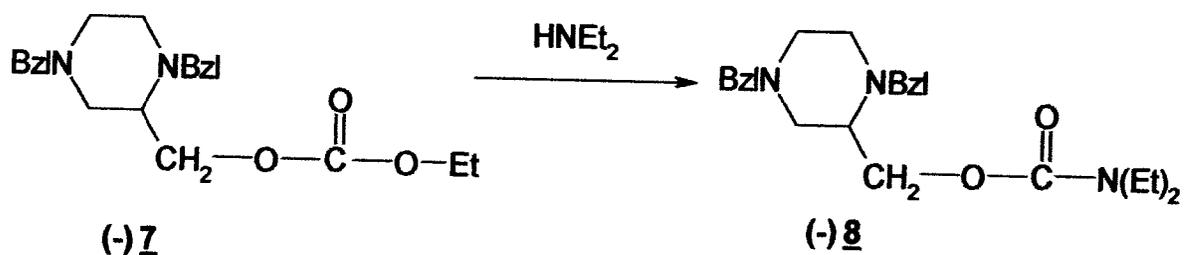


Schéma 18

Le carbonate (-)**7** est obtenu par condensation de l'alcool (-)**3** sur le chloroformiate d'éthyle.

L'étude du spectre IR, du composé (-)**7** montre une bande caractéristique C=O du carbonate à  $1760 \text{ cm}^{-1}$ .

### V. 4. Synthèse de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(N,N-diéthylaminocarbamoyloxyméthyl) pipérazine (-)**8**



Rdt = 64%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -83°

Schéma 19

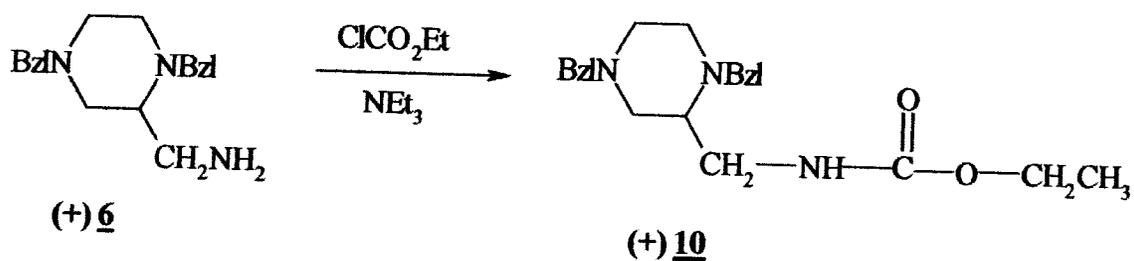
La substitution du groupe éthoxy du composé (-)7 labile par la diéthylamine conduit au carbamate (-)8.

L'analyse du spectre IR du composé (-)8, montre une bande caractéristique C=O du carbamate à 1725 cm<sup>-1</sup>.

En RMN<sup>1</sup>H, les protons CH<sub>2</sub>-O- résonnent à 4.44 et 4.27 sous forme de deux doublets avec des constantes de couplage à 4.3, 6.1 et 11.1 Hz.

En RMN<sup>13</sup>C, le carbone du C=O du carbamate résonne à 155.48 ppm.

### V. 5. Synthèse de la (+) 1,4 dibenzyl-2-(éthoxycarbonylaminoéthyl)pipérazine (+)10



Rdt = 68 %

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +41°

Schéma 20

L'action du chloroformiate d'éthyle sur l'amine (+) 6 en présence de la triéthylamine conduit au composé (+)10.

Le spectre IR du composé (+)10 montre l'existence d'une bande à 3330 cm<sup>-1</sup> de NH et à 1675 cm<sup>-1</sup> caractérise la bande C=O, et celle de O-C apparaît à 1257 cm<sup>-1</sup>.

**VI. Références bibliographiques**

1. Serradji N., Bensaïd O., Martin M., Kan E., Dereuddre-Bosquet N., Reduïlh N., Huet J., Heymans F., Lamouri A., Clayette P., Dong C.-Z., Dormont D., Godfroid J.-J. Structure-Activity Relationships in Platelet-Activating Factor (PAF).10. From PAF Antagonism to Inhibition of HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2149-2154.
2. Serradji N., Martin M., Bensaïd O., Cisternino S., Rouselle C., Dereuddre-Bosquet N., Huet J., Redeuilh C., Lamouri A., Dong C.-Z., Clayette P., Schermann J.-M., Dormont D., Heymans F. Structure-Activity Relationships in platelet -Activating Factor. 12. Synthesis and Biological Evaluation of Platelet Activating Factor-Antagonists with Anti-HIV-1 Activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6410-6419.
3. Lamouri A., Heymans F., Tavet F., Dive G., Batt J P., Blavet N., Braquet P., Godfroid J.-J. Design and Modelling of New Platelet-Activating Factor Antagonists.1. Synthesis and Biological Activity of 1,4-Bi(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-[[[(substituted carbonyl and carbamoyl)oxy]methyl]-piperazines. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 990-1000.
4. Abdel-Jalil R.J., Al-Qawasmeh R.A., Al-Abed Y., Voelter W. A Streospecific Synthesis of Tetra-substituted Chiral Piperazines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7703-7704
5. Rossen K., Weissman S.A., Sager J., Reamer R.A., Askin D., Volante R.P., Reider P.J. Asymmetric hydrogenation of tetrahydropyrazines : Synthesis of (S)-Piperazine-2-tert-butylcarboxamide, an Intermediate in the Preparation of the HIV Protease Inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6419-6422.
6. Rossen K., Pye P.J., Dimichele L.M., Volante R.P., Reider P.J. An Efficient Asymmetric Hydrogenation Approach to the Synthesis of the Crixivan® Piperazine Intermediate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823-6826.
7. Rossen K., Sager J., Dimichele L.M. An Efficient and Versatile Synthesis of Piperazine-2- carboxamides. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183-3186.
8. Weigl M., Wünsch B. Synthesis of chiral non-racemic 3-(dioxopiperazin-2-yl) propionic acid derivatives. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 1173-1183.

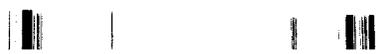


9. Letavic M.A., Barberia J.T., Carty T.J., Hardink J.R., Liras J., Lopresti - Morrow L.L., Mitchell P.G., Noe M.C., Reeves L.M., Snow S.L., Stam E.J., Sweeney F.J., Vaughn M.L., Yu C.H. Synthesis and Biological Activity of Piperazine -Based Dual MMP-13 and TNF- $\alpha$  Converting Enzyme Inhibitors. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3243-3246.
10. Scheuermann J.E.W., Ronketti F., Motevalli M., Vaughan Griffiths D., Watkinson M. The synthesis of C<sub>2</sub>-symmetric 1,4,7-triazacyclononane ligands derived from chiral aziridine. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1054-1059.
11. Lukina T.V., Sviridov S.I., Schorshnev S.V., Alexandrov G.G., Stepanov A.E. Intramolecular [2+3]-addition of an azide to a C=C double bond as a novel approach to piperazines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1205-1207.
12. Jucker E., Und Rissi E. Über C-substituierte piperazine derivate. *Helvetica Chimica Acta.* **1962**, *45* Fasc. 7, N° 272-273, 2383-2402.
13. Lamouri A. Antagonistes du PAF dérivés de la pipérazine synthèse ; pharmacotoxologie et structure activité. *Doctorat. Université Paris VII.* **12-10-1990**.
14. Augustin R.L. Reduction Techniques and Applications in Organic Synthesis Department of University seton hall University south orange, *New Jersey. Marcel. Deckker, Inc, New York.* **1968**, 59-74.
15. Nystrom R.F. Reduction of organic compounds by mixed hydrides. III. 3-bromopropionic acid, 3-bromopropionyl chloride, methyl 3-bromopropionate and halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 610-613.
16. Touet J., Faveriel L., Brown E. Agents de Dédoubléments. III. Ethers Benzyliques du (R)-(-) et du (S)-(+)-2- Aminobutan-1-ol, et leur Utilisation dans le Dédoublement de dérivés N-Acylés de la phénylglycine et de la p-Hydroxyphényl glycine. *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 1709-1720.
17. Gauthier R.D., Ikemoto N., Fleitz F.J., Szumigala R.H., Petrillo Jr.D., Liu J., Reamer R.A., Armstrong J.D., Yehl P.M., Wu N., Volante R.P. Total synthesis of a second generation HIV protease inhibitor. *Tetrahedron : Asymmetry.* **2003**, *14*, 3557-3567.

18. Eichhorn E., Roduit J-P., Shaw N., Heinzmann K., Keiner A. Preparation of (S)-piperazine-2-carboxylic acid, (R)-piperazine-2-carboxylic acid, and (S) piperidine-2-carboxylic acid by kinetic resolution of the corresponding racemic carboxamides with stereoselective amidases in whole bacterial cells. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1997**, *8*, 2533-2536.
19. Komeda H., Harada H., Washika S., Sakamoto T., Ueda M., Asano Y.S., Stereoselective piperazine-2-tert-butylcarboxamide hydrolase from *Pseudomonas azotoformans* IAM 1603 is a novel L-amino acid amidase. *Eur. J. Biochem.* **2004**, *271*, 1465-1475.
20. Rabiller C. Stéréochimie et chiralité en chimie organique. *Deboeck & Larcier. Paris. 1999*.
21. Eliel E.L., Wilen H.S. Stéréochimie des composés organiques. *Tec & Doc. 1996*.
22. Brown E., Viot F., Le Floch. A new chiral acid for the resolution of racemic bases : (S)-(-)-(2-phenylcarbamoyloxy)propionic acid (carbamalactic acid). *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4451-4452.
23. Brown E., Moudachirou M. Agent de dédoublement.2. Synthèse d'aryluréthane de l'acide (S)-lactique et leur utilisation dans le dédoublement de bases racémiques. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 10309-10320.
24. Crosby J. Synthesis Of Optically Active Compounds: A Large Scale Perspective. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 4789-4846.
25. Aebischer B., Frey P., Haerter H-P., Herrling P.L., Mueller W. Synthesis and NMDA Antagonists Properties of the Enantiomers of 4-(3-Phosphonopropyl) piperazine-2-carboxylic Acid (CCP) and of the Unsaturated Analogue (E)-4-(3-Phosphonoprop-2-enyl) piperazine-2-carboxylic Acid (CPP-ene). *Helvetica Chimica Acta*. **1989**, *72*, 1043-1051.



***CONCLUSION***



## Conclusion et perspectives

Les composés chiraux actifs sont inéluctablement ceux qui reflètent l'impact immédiat entre une structure chimique et son activité biologique, par conséquent la géométrie spatiale d'une molécule demeure la clef de l'efficacité ou alors de la nocivité du produit surtout lorsqu'il s'agit des médicaments et cela revient d'une utilité incontournable dans le domaine de la médecine, la biologie, et la chimie pharmaceutique.

Notre travail repose sur la synthèse de pipérazines substituées chirales précurseurs de composés anti-inflammatoires et antiviraux. Nous avons commencé notre travail par la préparation de l'alcool 3 et l'amine 6, intermédiaires clefs dans la synthèse des composés anti-inflammatoires et antiviraux. Puis, Nous avons séparé les énantiomères l'alcool 3 et l'amine 6.

Afin de séparer les énantiomères, nous avons adopté la résolution chimique du mélange racémique par des agents de dédoublement. Ainsi :

- ❖ l'obtention des énantiomères de l'alcool 3 a été effectuée selon deux voies:
  - à partir de l'alcool 3, suivie d'une résolution du mélange racémique;
  - par synthèse de l'intermédiaire 9, une cristallisation fractionnée 9 conduit aux deux diastérisomères, suivie de leurs réductions respectives.
- ❖ et l'obtention des énantiomères de l'amine 6 par une résolution du mélange racémique.

Nous avons trouvé que l'acide S (+) mandélique est le meilleur agent de dédoublement pour l'alcool 3 et pour l'amine 6.

Nous avons synthétisé d'autres précurseurs chiraux à partir des énantiomères l'alcool 3 et l'amine 6.

Ces précurseurs chiraux représente la clef pour arriver aux composés finaux tel que le PMS 601 surtout lorsqu'il s'agit de molécules qui ont une double activité et cela est d'intérêt thérapeutique grandiose dans le traitement de l'infection par le VIH elle même et les conséquences de cette infection au niveau du système nerveux central, en limitant la neurotoxique liée au PAF.

Cela nous incombe à poursuivre les travaux dans ce contexte, l'existence d'un carbone asymétrique sur le cycle pipérazinique ouvre la voie à de nombreuses démarches de synthèse qui a pour objectif :

- ❖ la synthèse des deux énantiomères du PMS 601 et ses analogues permet de vérifier l'effet de chaque énantiomère sur l'activité biologique.
- ❖ d'essayer d'élucider le mode d'action qui jusqu'à présent n'est pas apparent.



*Partie expérimentale*



## Partie expérimentale

### Techniques expérimentales

- Chromatographie sur couche mince

L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque Merck recouverte de gel de silice 60F254 prêtes à l'emploi. Les taches ont été révélées avec une lampe UV ou avec la vapeur d'iode.

- Chromatographie sur colonne

La chromatographie sur colonne utilise comme support gel de silice de granulométrie 0.063-0.200 mm.

- Infrarouge

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil << Mattson Genesis II FTIR >>. Les valeurs des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

- Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés à l'université Paris 7 (France) sur un appareil Brücker AC à 200 MHz pour la RMN  $^1\text{H}$  et 50.32 MHz pour la RMN  $^{13}\text{C}$ . Les solvants d'analyse étant le chloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ) et l'eau ( $\text{D}_2\text{O}$ ).

Les données spectrales en RMN  $^1\text{H}$  sont présentées dans l'ordre : déplacement chimique, nombre de protons, multiplicité, constante de couplage (Hz) et attribution. Les déplacements chimiques en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) étant pris comme référence. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s : singulet, sl : singulet large, d : doublet, t : triplet, q : quadriplet, m : multiplet ou massif.

- Température de fusion

Les points de fusion ont été déterminés sur appareil Banck koffler.



- **Pouvoir rotatoire**

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Schmidt Haensch (220 V, 50Hz) à cercle graduée d'une précision de  $\pm 0.05^\circ$ , muni d'une lampe de sodium, la cellule utilisée mesure 100 mm de longueur. Les concentrations sont exprimés en g /100 cm<sup>3</sup> dans le chloroforme.

- **Purification des réactifs et des solvants**

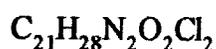
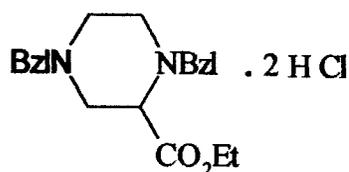
Lors des réactions effectuées, les solvants ou réactifs sont purifiés par distillation à pression normale et séchés sur sodium effilé: cas de l'éther diéthylique, toluène ou alors sur CaCl<sub>2</sub> pour le chloroforme, le dichlorométhane.



## Modes opératoires

1. Préparation de la 1,4 - dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 21<sup>ère</sup> étape

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigérant muni d'une garde et d'une ampoule à addition sont introduits 15 g (0.062 moles) de N,N-dibenzyléthylène-diamine et 21.9 ml de triéthylamine dans 80 ml de toluène. Une solution de 9.9 ml (0.068 moles) de 2,3-dibromopropionate d'éthyle dans 30 ml de toluène est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures, sous agitation. Après refroidissement et filtration du solide, le toluène et la triéthylamine en excès sont évaporés. Le résidu est repris dans le chloroforme lavé à l'eau, séché sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporé. Le produit est dissous dans 100 ml d'éthanol pur et on fait barboter un courant de HCl gazeux (obtenu par addition de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sur NaCl) jusqu'à saturation de la solution. L'addition d'éther fait précipiter le chlorhydrate 1 qui est récupéré par filtration. On obtient 17.8 g de chlorhydrate 1, pF = 176° C, Rdt = 70 %.



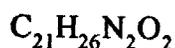
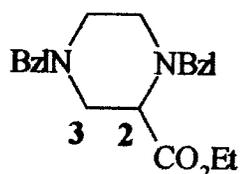
1

IR v max (KBr) : 2984 (C-H) , 2224 (N<sup>⊕</sup>-H), 1758 (C=O) cm<sup>-1</sup> .

2<sup>ème</sup> étape

8g du chlorhydrate 1 sont neutralisés par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse est extraite 3 fois avec 20 ml d'éther diéthylique. La phase organique est lavée à l'eau distillée, puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation. On obtient 4 g du composé 2. Rdt = 62%.





2

IR  $\nu$  max (film): 3027 (C-H arom), 2810 (C-H), 1736 (C=O), 1602 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{(\text{=CH})} = 736$  et  $698 \text{ cm}^{-1}$ .

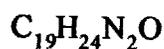
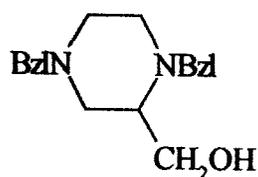
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.32 (10 H, m, H arom), 4.22 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.99 (1H, d,  $J = 13.3$  Hz, CH-Ph), 3.67 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, CH-Ph), 3.61 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, CH-Ph), 3.45 (1H, d,  $J = 13.3$  Hz, CH-Ph), 3.39 (1H, dd,  $J = 3.2$  et  $5.9$  Hz, H- $\text{C}_2$  de la pipérazine), 3.16 (1H, m, H de la pipérazine), 2.84 (1H, dd,  $J = 10.7$  et  $5.9$  Hz, H- $\text{C}_3$  de la pipérazine), 2.65 (1H, dd,  $J = 10.7$  et  $3.2$  Hz, H- $\text{C}_3$  de la pipérazine), 2.31 (3H, m, H de la pipérazine), 1.27 (3H, t,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 171.68 (C=O), 137.99; 137.71; 128.74; 128.58; 127.90; 126.76 (C arom), 62.40 (CH de la pipérazine), 62.29; 59.94 ; 59.27 ; 55.20 ; 52.84 ; 48.21 ( $\text{OCH}_2$ ,  $2\text{CH}_2$  benzyle,  $3\text{CH}_2$  de la pipérazine), 13.99 ( $\text{CH}_3$ ).

## 2. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine 3

Dans un ballon surmonté d'une ampoule à addition, 1 g (0.023 moles) de  $\text{LiAlH}_4$  sont agités dans 25 ml d'éther diéthylique sec, et maintenue à  $0^\circ \text{C}$  dans un bain de glace. Une solution de 7.6 g (0.023 moles) du composé 2 dans 25 ml d'éther est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation à  $0^\circ \text{C}$  pendant une heure puis à température ambiante pendant une nuit. L'excès de  $\text{LiAlH}_4$  est détruit par addition d'eau distillée goutte à goutte. La phase organique est lavée avec une solution 20% de  $\text{NaOH}$  puis  $\text{H}_2\text{O}$ , séchée sur  $\text{CaSO}_4$  puis évaporée. Le

résidu est recristallisé dans l'hexane. On obtient 4.5 g du composé **3**. Rdt = 76%,  
pF= 74° C.



**3**

IR  $\nu$  max (KBr): 3399 (O-H), 3028 (C-Harom.), 2812-2949 (C-H), 1602 (C=Carom)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{(\text{C-H})} = 739$  et  $699 \text{ cm}^{-1}$ .

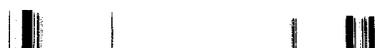
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 7.31 (10H, m, H arom), 4.00 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , CH-Ph), 4.05 (1H, m, CHO), 3.80 (sl, OH échangeable), 3.61 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , CH-Ph), 3.58 (1H, m, CHO), 3.50 (2H, s,  $\text{PhCH}_2$ ), 2,96 (1H, m, H de la pipérazine), 2.68 et 2.63 (6H, 2m, H de la pipérazine).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 138.41; 137.53; 129.03; 128.75; 128.23; 127.11; 126.97 (C arom), 63.08; 62.02; 57.93; 55.92; 52.38; 49.77 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $2\text{CH}_2$  benzyle,  $3\text{CH}_2$  de la pipérazine), 58.59 (CH de la pipérazine).

### 3. Dédoublément de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine **3**

#### 3. 1. Avec l'acide S (+) mandélique

Deux solutions sont préparées, d'une part 2 g (6.7 mmoles) d'alcool racémique **3** dans 15 ml d'acétate d'éthyle, d'autre part 2.05 g (13.5 mmoles) d'acide S (+) mandélique dans 10 ml d'acétate d'éthyle. Les deux solutions sont chauffées au bain marie, sous agitation puis mélangées lentement. La solution obtenue est mise au réfrigérateur pendant une nuit. Un précipité apparaît qui est filtré (sel (+) **3**). Le filtrat est évaporé (sel (-) **3**). Les sels (+) et (-) **3** sont repris séparément au chloroforme, lavés avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  jusqu'à pH basique et lavés à l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage sur  $\text{CaSO}_4$ , filtration, évaporation, une cristallisation dans l'heptane fournit les deux énantiomères:



- (+) **3**: m = 0.67 g, Rdt = 33 %, ( $[\alpha]_D = +37.3^\circ$ ; C = 1.34).
- (-) **3**: m = 1.16 g, Rdt = 58 %, ( $[\alpha]_D = -43.1^\circ$ ; C = 2.32).

### 3. 2. Avec l'acide R (-) mandélique

Même mode opératoire qu'avec l'acide S (+) mandélique. On a utilisé 1 g (3.3 mmoles) d'alcool racémique **3** et 1.02 g (6.7 mmoles) d'acide R (-) mandélique. On obtient les deux énantiomères :

- (+) **3**: m = 0.45 g, Rdt = 45 %, ( $[\alpha]_D = +47.7^\circ$ ; C = 0.9).
- (-) **3**: m = 0.43 g, Rdt = 43 %, ( $[\alpha]_D = -75.5^\circ$ ; C = 0.86).

### 3. 3. Avec l'acide L (-) malique

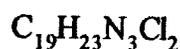
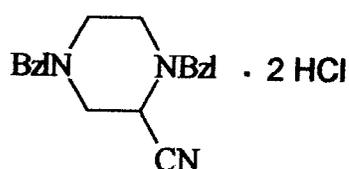
Même mode opératoire qu'avec l'acide S (+) mandélique. On utilise 1g (3.3 mmoles) d'alcool racémique **3** et 0.9 g (6.7 mmoles) d'acide L (-) malique. On obtient les deux énantiomères :

- (+) **3**: m = 0.68 g, Rdt = 68%, ( $[\alpha]_D = +29.4^\circ$  ; C = 1.36).
- (-) **3**: m = 0.10 g, Rdt = 10%, ( $[\alpha]_D = -50^\circ$ ; C = 0.2).

## 4. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine **5**

### 1<sup>ère</sup> étape

Dans un ballon bicol surmonté d'un réfrigérant muni d'une garde et d'une ampoule à addition sont introduites 15 g (0.06 moles) de N,N-dibenzyléthylène-diamine et 22 ml de triéthylamine dans 100 ml de toluène. Une solution de 7 ml (0.07 moles) de 2,3- dibromopropionitrile dans 60 ml de toluène est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 heures, sous agitation. Après refroidissement et filtration du solide, le toluène et la triéthylamine en excès sont évaporés. Le résidu est repris dans le chloroforme lavé à l'eau, séché sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporé. Le produit est dissout dans 120 ml d'éthanol pur et on fait barboter un courant de HCl gazeux jusqu'à saturation de la solution. L'addition d'éther fait précipiter le chlorhydrate **4**, le solide est récupéré par filtration. m = 16.7 g, pF = 285°C, Rdt = 74%.

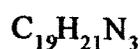
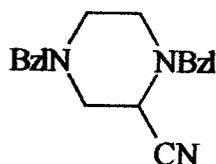


4

IR  $\nu$  max (KBr) : 2914 (C-H), 2513 ( $\text{N}^{\oplus}\text{-H}$ ), 1605 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**2<sup>ème</sup> étape**

10 g du chlorhydrate 4 sont neutralisés par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse est extraite 3 fois avec 35 ml d'éther diéthylique. La phase organique est lavée à l'eau distillée, puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration et évaporation de l'éther, on obtient 7.17 g du composé 5 sous forme d'une huile visqueuse qui cristallise dans l'hexane. Rdt = 60%, pF = 61°C.



5

IR  $\nu$  max (KBr): 2225 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3028 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 2820 (C-H), 1602 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

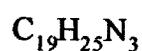
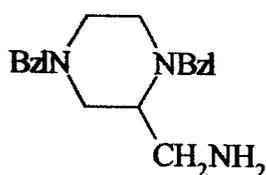
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.32 (10H, m, H arom), 3.77 (1H, d, J = 13 Hz, CH-Ph), 3.60 (1H, d, J = 13 Hz, CH-Ph), 3.65 (1H, d, J = 11.2 Hz, CH-Ph), 3.59 (1H, d, J = 11.2 Hz, CH-Ph), 3.49 (1H, m, HC-CN), 2.91 et 2.78 (4H, 2m, H de la pipérazine), 2.36 (2H, 1m, H de la pipérazine).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 137.37; 136.36; 128.99; 128.61; 128.43; 128.25; 127.58; 127.11 (C arom), 116.10 (CN), 61.81 ; 59.81 (2 $\text{CH}_2$  benzyle), 51.80 (CH de la pipérazine), 53.92; 52.14; 49.13 (3 $\text{CH}_2$  de la pipérazine).



### 5. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine **6**

Dans un ballon surmonté d'une ampoule à addition, 1.8 g (0.047 moles) de  $\text{LiAlH}_4$  sont agités dans 40 ml d'éther diéthylique sec, et maintenu à  $0^\circ\text{C}$  dans un ballon de glace. Une solution de 4.6 g (0.015 moles) du composé **5** dans 20 ml d'éther est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation à  $0^\circ\text{C}$  pendant une heure puis à température ambiante pendant une nuit. L'excès de  $\text{LiAlH}_4$  est détruit par addition d'eau distillée goutte à goutte. La phase organique est lavée avec une solution de  $\text{NaOH}$  20% puis à l'eau distillée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  filtrée enfin évaporée. On obtient 3.28 g du composé **6**. Rdt = 71%.



**6**

**IR** v max (film): 3368 et 3295 ( $\text{NH}_2$ ), 3028 ( $\text{C-H}_{\text{arom}}$ ), 2800 ( $\text{C-H}$ ), 1601 ( $\text{C=C}_{\text{arom}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.24 (10H, m, H arom), 3.97 (1H, d,  $J = 13.4$ , CH-Ph), 3.88 (2H, NH échangeable), 3.48 (2H, s,  $\text{CH}_2$ -Ph), 3.40 (1H, d,  $J = 13.4$ , CH-Ph), 3.11 (1H, dd,  $J = 5.3$  et  $13.3$  Hz,  $\text{CH-NH}_2$ ), 2.94 (1H, dd,  $J = 3.6$  et  $13.3$ ,  $\text{CH-NH}_2$ ), 2.79 (3H, m, H de la pipérazine), 2.50 (4H, m, H de la pipérazine).

**RMN**  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 138.43; 137.74; 128.92; 128.69; 128.14; 128.09; 126.91; 126.84 (C arom), 62.91; 57.49; 54.57; 51.63; 49.13; 40.24 ( $\text{CH}_2$  benzyle,  $\text{CH}_2$  de la pipérazine,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 59.17 (CH de la pipérazine).



## 6. Dédoublément de la 1,4-dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine **6**

### 6. 1. Avec l'acide D (-) tartrique

Deux solutions sont préparées, d'une part 2.8 g (0.009 moles) d'amine racémique **6** dans 30 ml de méthanol, d'autre part 3.5 g (0.022 moles) d'acide D (-) tartrique dans 34 ml de méthanol. Les deux solutions sont mélangées et portées à reflux pendant une heure et demi, on laisse refroidir. Un précipité est filtré (sel (+) **6**, le filtrat est évaporé (-) **6**. Les sels (+) et (-) **6** sont repris séparément au dichlorométhane lavés avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, jusqu'à pH neutre. Après séchage (MgSO<sub>4</sub>). Filtration et évaporation. On obtient les deux énantiomères :

- (+) **6**: m = 1.57 g, Rdt = 59 %, ( $[\alpha]_D = +3.2^\circ$ ; C = 3.14).
- (-) **6**: m = 0.25 g, Rdt = 10 %, ( $[\alpha]_D = -96.1^\circ$ ; C = 0.5).

### 6. 2. Avec l'acide S (+) mandélique

Même mode opératoire qu'avec l'acide D (-) tartrique. On obtient 2.62 g (0.008 moles) de l'amine **6** et 2.7 g (0.018 moles) d'acide S (+) mandélique. On obtient les énantiomères:

- (+) **6**: m = 0.78 g, Rdt = 33 %, ( $[\alpha]_D = +12.8^\circ$ ; C = 1.56).
- (-) **6**: m = 1.35 g, Rdt = 57 %, ( $[\alpha]_D = -11.1^\circ$ ; C = 2.7).

## 7. Préparation de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonyloxyméthyl) pipérazine (-) **7**

Dans un erlen rodé, surmonté d'une ampoule à addition, et placé dans un bain de glace, on refroidit à 0° C une solution de 0.44 g (1.48 mmoles) du composé (-) **3** dans 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 0.17 ml de la triéthylamine. Après addition goutte à goutte de 0.18 g (1.63 mmoles) de chloroformiate d'éthyle dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le mélange est agité pendant une heure à 0° C, puis pendant 3 heures à température ambiante. La phase organique est lavée une fois avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis à l'eau 3 fois et séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation. On obtient 0.28 g du composé (-) **7**. Rdt = 54 %, ( $[\alpha]_D = -53.5^\circ$ ; C = 0.56).



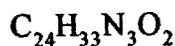
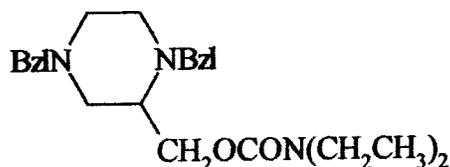


(-) 7

IR  $\nu$  max (KBr) : 3028 (C-H arom), 2944 (C-H), 1760 (C=O), 1594 (C=C arom)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8. Préparation de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(N,N-diéthylaminocarbamoyloxyméthyl) pipérazine (-) 8

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant et placé dans un bain marie, on dissout 0.18 g (0.48 mmoles) du composé (-) 7 dans 20 ml de la diéthylamine. On chauffe à reflux pendant 48 h. Après refroidissement et évaporation de l'amine en excès, le résidu est repris au  $\text{CHCl}_3$  et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée. La purification est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97 :3, v/v). On obtient 0.12 g du composé (-) 8, Rdt = 64%, ( $[\alpha]_{\text{D}} = -83^\circ$ ; C = 0.24).



(-) 8

IR  $\nu$  max (film) : 2963 (C-H), 1725 (C=O), 1603 (C=C arom)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.30 (10 H, m, H arom), 4.44 (1 H, dd, J = 4.3 et 11.1 Hz,  $\text{CH-O-}$ ), 4.27 (1 H, dd, J = 6.1 et 11.1 Hz,  $\text{CH-O-}$ ), 4.07 (1 H, d, J = 13.5 Hz,  $\text{CH-Ph}$ ), 3.55 (1 H, d, J = 13.1,  $\text{CH-Ph}$ ), 3.47 (1 H, d, J = 13.1,  $\text{CH-Ph}$ ), 3.43 (1 H,

d,  $J = 13.5$  Hz, CH-Ph), 3.24 (4 H, m,  $(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ ), 2.74 (3 H, m, 3 H de la pipérazine), 2.58 (1 H, m, H de la pipérazine), 2.51 (3 H, m, 3 H de la pipérazine), 1.09 (6 H, sl,  $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 155.48 (C=O), 138.92; 138.02; 128.81; 128.55; 127.97; 126.75; 126.63 (C arom), 58.93 (CH de la pipérazine), 63.95; 62.81; 58.35; 55.72; 52.91; 49.87 ( $\text{OCH}_2$ ,  $2\text{CH}_2$  benzyle,  $3\text{CH}_2$  de la pipérazine), 41.63; 41.01 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 13.78; 13.49 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

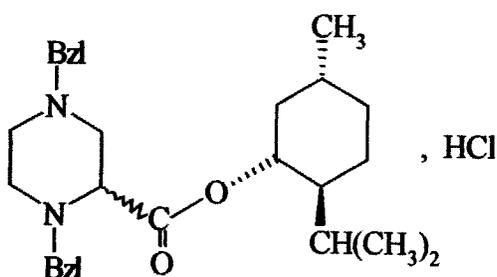
### 9. Préparation des diastéréoisomères de la 1,4-dibenzyl-2- menthyloxy carbonyl - pipérazine (+) et (-) **9**

7 g (0.02 moles) de l'ester **2** et 4.06 g (0.026 moles) de (1R, 2S, 5R) menthol sont placés dans un ballon surmonté d'une ampoule à additionner et d'une colonne à distiller, elle-même équipée d'un réfrigérant. On place une éprouvette graduée à la sortie du réfrigérant. Le ballon est plongé dans un bain d'huile. On y ajoute une solution (0.2 g (0.089 moles) de NaH (60 % en suspension dans l'huile) dans 100 ml de toluène anhydre à 40° C. Le mélange est ensuite agité et chauffé à une température permettant d'avoir une distillation lente du mélange (toluène / éthanol formé au fur et à mesure de la réaction). Ce mélange est remplacé dans le milieu réactionnel par autant de toluène. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le mélange est alors refroidi à température ambiante, et traité comme suit, 80 ml d'une solution d'HCl 2N et 200 ml d'éther sont ajoutés au mélange refroidi. La solution est agitée vigoureusement pendant 60 min. Le précipité qui se forme est filtré et lavé avec une solution aqueuse d'HCl 1N.

La recristallisation du précipité dans un mélange éthanol / HCl<sub>aq</sub> (0.2N) fournit le composé. (+) **9**:  $m = 1.7$  g, Rdt = 17 %, ( $[\alpha]_D = +111^\circ$ ;  $C = 3.4$ ).

Le filtrat récupéré est concentré sous vide. Le résidu ainsi obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol / HCl<sub>aq</sub> (0.2N) pour conduire au composé (-) **9**.  $m = 0.98$  g, Rdt = 9 %, ( $[\alpha]_D = -55^\circ$ ;  $C = 1.96$ ).





**9**

**Caractéristiques du composé 9 neutre après avoir neutraliser avec  $\text{NaHCO}_3$ .**

**IR**  $\nu$  max (film): 2925 (C-H), 1729 (C=O), 1602 (C=C arom)  $\text{.cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7.33 (10 H, m, H arom), 4.85 (1 H, m, OCH), 4.01 (1 H, d,  $J = 13$  Hz, CH-Ph), 3.65 (1 H, d,  $J = 13$  Hz, CH-Ph), 3.61 (1 H, d,  $J = 13$  Hz, CH-Ph), 3.40 (1 H, d,  $J = 13$  Hz, CH-Ph), 3.37 (1 H, m, H de la pipérazine), 3.11 (1H, m, H de la pipérazine), 2.83 (2 H, m, H de la pipérazine), 2.44 (3 H, m, H de la pipérazine), 2.13; 1.93; 1.70; 1.46 et 1.07 (1H, 1H, 2H, 2H et 3H, H du menthol) 0.97 ; 0.85 et 0.81 (9 H, 3d,  $J = 6.7$  Hz 3  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 171.14 (C=O), 137.88; 137.49; 128.74; 128.61; 128.52 ; 127.79; 126.64 (C arom), 73.71 (OC), 62.54 (CH de la pipérazine), 62.39; 59.17; 55.81; 52.19 ; 48.29 ; 40.66 ; 33.87 ; 22.67 (2 $\text{CH}_2$  benzyle, 3 $\text{CH}_2$  de la pipérazine et 3  $\text{CH}_2$  du cycle menthol), 46.59; 30.99; 25.53 (3CH du cycle menthol), 21.74; 20.51 (2  $\text{CH}_3$ ), 15.51 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 10. Préparation de la (+) 1,4-dibenzyl-2-hydroxyméthylpipérazine (+) 3

0.72 g (1.6 mmoles) du composé (+) 9 solubilisés dans 15 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 0.1 g (1.6 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 20 ml d'éther anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu à  $0^\circ\text{C}$  pendant une heure puis à température ambiante pendant une nuit. L'excès de  $\text{LiAlH}_4$  est détruit



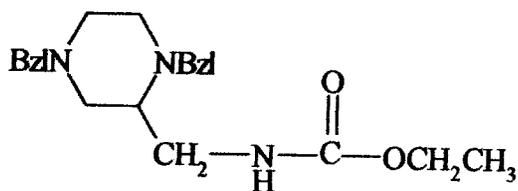
par addition goutte à goutte, d'une solution d'hydroxyde de sodium. Le résidu est repris dans 100 ml d'éther et la solution est acidifiée avec 100 ml d' $\text{HCl}_{\text{aq}}$  (2N). Le dichlorhydrate de (+) **3** ainsi formé est soluble dans la phase aqueuse, alors que (1R, 2S, 5R) menthyle régénéré est soluble dans la phase étherée. La phase aqueuse est neutralisée par  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et extraite à l'éther. Après séchage de la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporation de l'éther. Le composé (+) **3** pur est recristallisé dans l'heptane. On obtient 0.3 g du composé (+) **3**. Rdt = 64 %, pF = 74 °C,  $([\alpha]_{\text{D}} = +83.3^\circ; C = 0.6)$ .

### 11. Préparation de la (-) 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine (-) **3**

Même mode opératoire que (+) **3**. On utilise 0.38 g du composé (-) **2** solubilisés dans 10 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 0.1 g (0.8 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 15 ml d'éther anhydre. On obtient 0.2 g du composé (-) **3**. Rdt = 80 %, pF = 74 °C,  $([\alpha]_{\text{D}} = -50^\circ; C = 0.4)$ .

### 12. Préparation de la (+) 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonylaminoéthyl) pipérazine (+) **10**

Dans un ballon, surmonté d'une ampoule à addition et d'une garde à  $\text{CaCl}_2$  et placé dans un bain de glace, on refroidit une solution de 0.4 g (1.3 mmoles) de (+) 1,4 dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine **6** dans 2.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 0.1ml de triéthylamine. Après addition goutte à goutte de 0.2 ml (1.9 mmoles) de chloroformiate d'éthyle dans 1.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , le mélange est agité pendant 1 h à 0° C, puis 5h à température ambiante. La solution es lavée avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , puis à l'eau et séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration et évaporation du solvant. On obtient 0.32 g du composé (+) **10**. Rdt = 68 %,  $([\alpha]_{\text{D}} = +41^\circ; C = 0.64)$ .



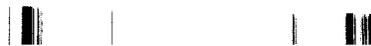
(+) **10**

IR v max: 3300 (NH), 1675 (C=O), 1257 (C-O).  $\text{cm}^{-1}$

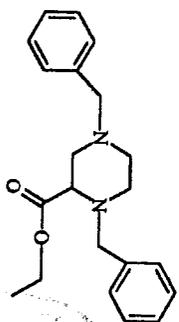


*Annexe*

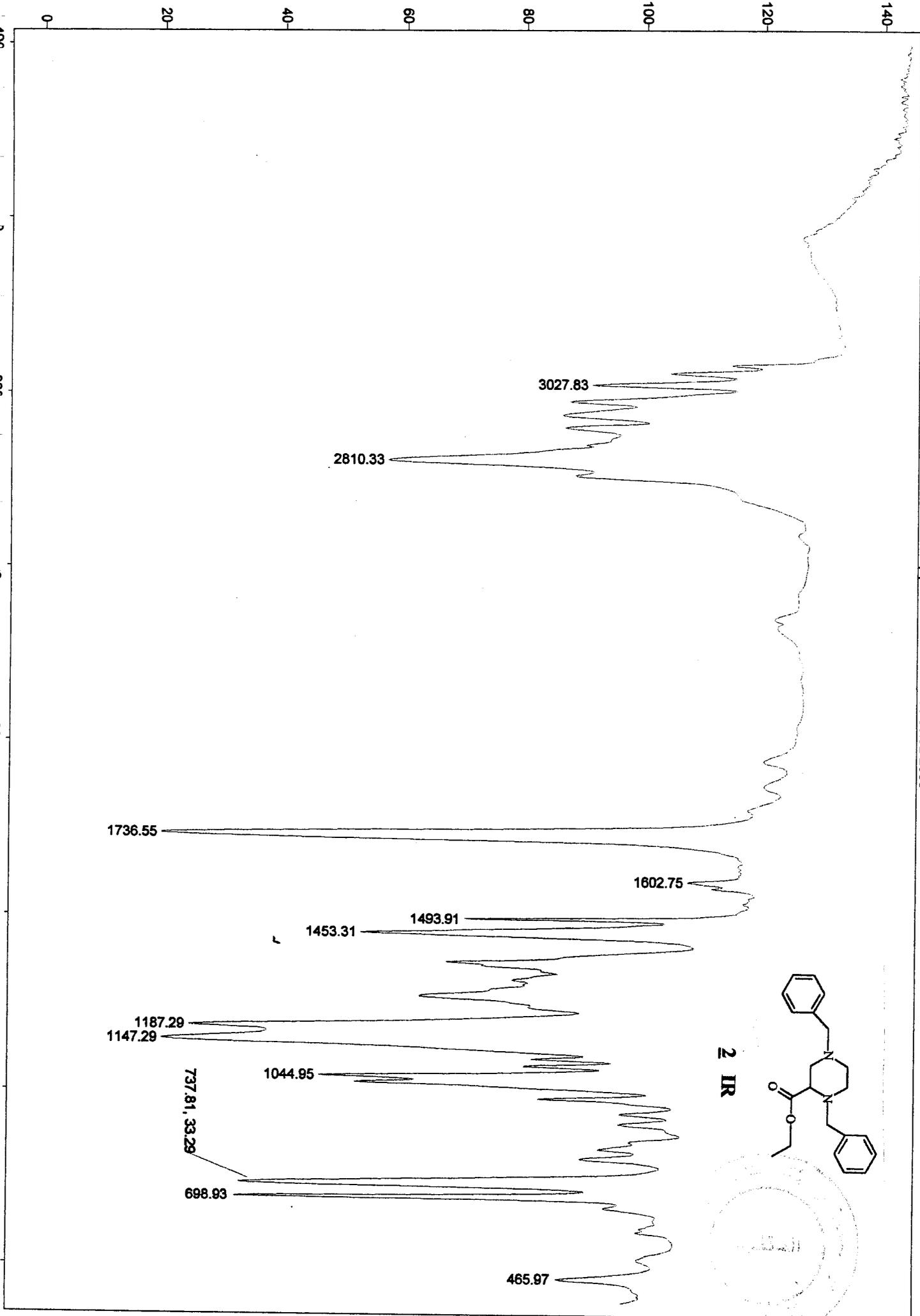
*Spectres (IR, RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C)*



pipet Sun Oct 19 16:59:36:52 2003



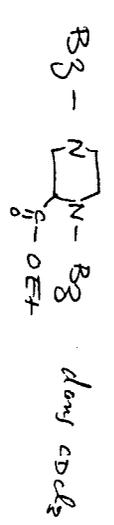
2 IR



UV

10 Janvier 2005  
C. Blocka

FRANCO01.10NM

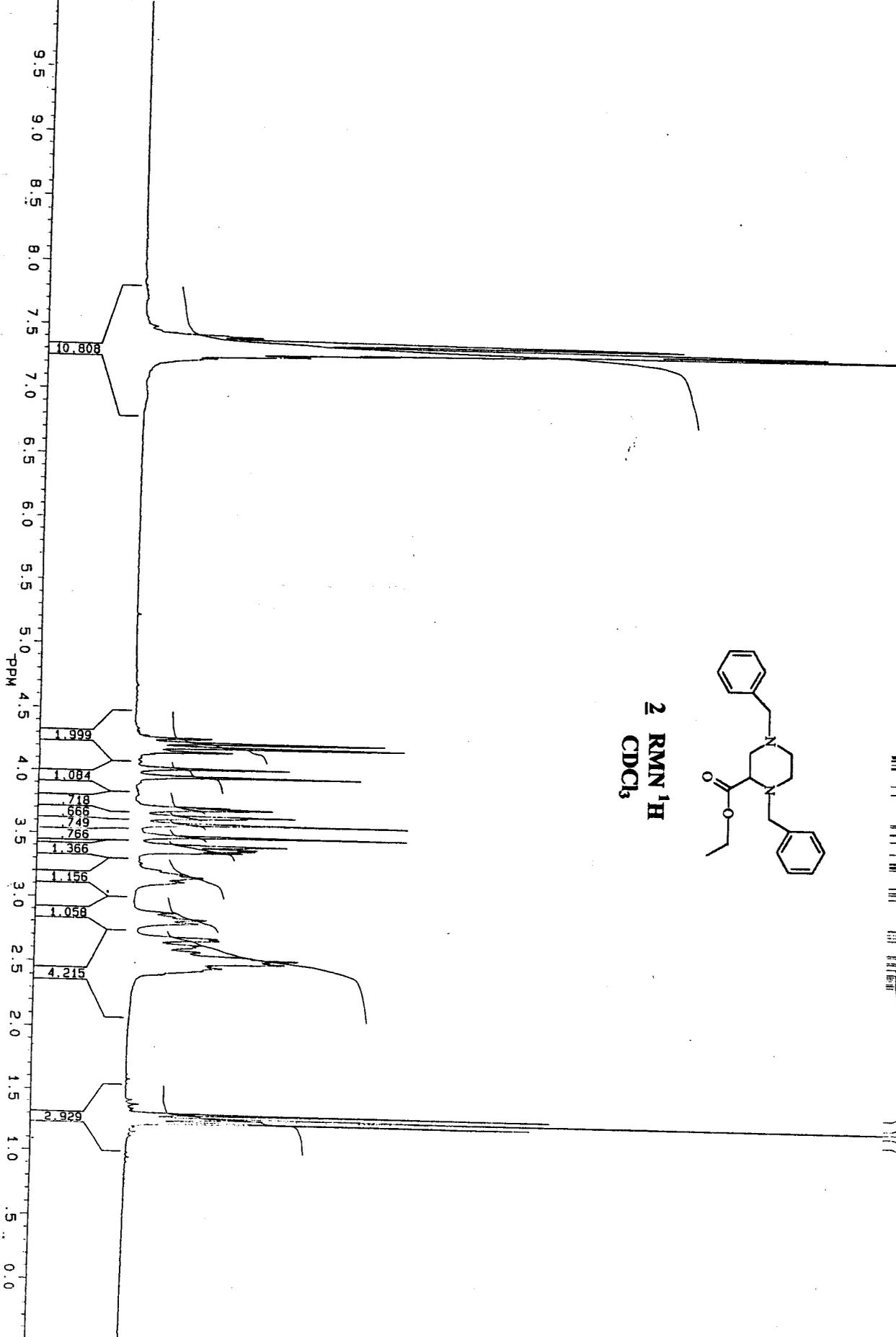
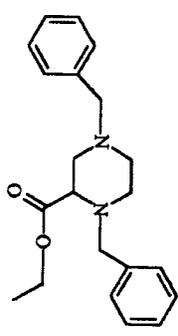


PPM

7.48677  
7.42248  
7.41174  
7.34374  
7.32333  
7.30604  
7.28390  
7.26314  
7.24244  
7.23303

4.27063  
4.26516  
4.25274  
4.24469  
4.23039  
4.19867  
4.17414  
4.16280  
4.02727  
3.96048  
3.71584  
3.70094  
3.64507  
3.63467  
3.48153  
3.47000  
3.46593  
3.38181  
3.35284  
3.34207  
3.33140  
3.32073  
3.31006  
3.29939  
3.28872  
3.27805  
3.26738  
3.25671  
3.24604  
3.23537  
3.22470  
3.21403  
3.20336  
3.19269  
3.18202  
3.17135  
3.16068  
3.15001  
3.13934  
3.12867  
3.11800  
3.10733  
3.09666  
3.08600  
3.07533  
3.06466  
3.05400  
3.04333  
3.03266  
3.02200  
3.01133  
3.00066  
2.99000  
2.97933  
2.96866  
2.95800  
2.94733  
2.93666  
2.92600  
2.91533  
2.90466  
2.89400  
2.88333  
2.87266  
2.86200  
2.85133  
2.84066  
2.83000  
2.81933  
2.80866  
2.79800  
2.78733  
2.77666  
2.76600  
2.75533  
2.74466  
2.73400  
2.72333  
2.71266  
2.70200  
2.69133  
2.68066  
2.67000  
2.65933  
2.64866  
2.63800  
2.62733  
2.61666  
2.60600  
2.59533  
2.58466  
2.57400  
2.56333  
2.55266  
2.54200  
2.53133  
2.52066  
2.51000  
2.49933  
2.48866  
2.47800  
2.46733  
2.45666  
2.44600  
2.43533  
2.42466  
2.41400  
2.40333  
2.39266  
2.38200  
2.37133  
2.36066  
2.35000  
2.33933  
2.32866  
2.31800  
2.30733  
2.29666  
2.28600  
2.27533  
2.26466  
2.25400  
2.24333  
2.23266  
2.22200  
2.21133  
2.20066  
2.19000  
2.17933  
2.16866  
2.15800  
2.14733  
2.13666  
2.12600  
2.11533  
2.10466  
2.09400  
2.08333  
2.07266  
2.06200  
2.05133  
2.04066  
2.03000  
2.01933  
2.00866  
1.99800  
1.98733  
1.97666  
1.96600  
1.95533  
1.94466  
1.93400  
1.92333  
1.91266  
1.90200  
1.89133  
1.88066  
1.87000  
1.85933  
1.84866  
1.83800  
1.82733  
1.81666  
1.80600  
1.79533  
1.78466  
1.77400  
1.76333  
1.75266  
1.74200  
1.73133  
1.72066  
1.71000  
1.69933  
1.68866  
1.67800  
1.66733  
1.65666  
1.64600  
1.63533  
1.62466  
1.61400  
1.60333  
1.59266  
1.58200  
1.57133  
1.56066  
1.55000  
1.53933  
1.52866  
1.51800  
1.50733  
1.49666  
1.48600  
1.47533  
1.46466  
1.45400  
1.44333  
1.43266  
1.42200  
1.41133  
1.40066  
1.39000  
1.37933  
1.36866  
1.35800  
1.34733  
1.33666  
1.32600  
1.31533  
1.30466  
1.29400  
1.28333  
1.27266  
1.26200  
1.25133  
1.24066  
1.23000  
1.21933  
1.20866  
1.19800  
1.18733  
1.17666  
1.16600  
1.15533  
1.14466  
1.13400  
1.12333  
1.11266  
1.10200  
1.09133  
1.08066  
1.07000  
1.05933  
1.04866  
1.03800  
1.02733  
1.01666  
1.00600  
0.99533  
0.98466  
0.97400  
0.96333  
0.95266  
0.94200  
0.93133  
0.92066  
0.91000  
0.89933  
0.88866  
0.87800  
0.86733  
0.85666  
0.84600  
0.83533  
0.82466  
0.81400  
0.80333  
0.79266  
0.78200  
0.77133  
0.76066  
0.75000  
0.73933  
0.72866  
0.71800  
0.70733  
0.69666  
0.68600  
0.67533  
0.66466  
0.65400  
0.64333  
0.63266  
0.62200  
0.61133  
0.60066  
0.59000  
0.57933  
0.56866  
0.55800  
0.54733  
0.53666  
0.52600  
0.51533  
0.50466  
0.49400  
0.48333  
0.47266  
0.46200  
0.45133  
0.44066  
0.43000  
0.41933  
0.40866  
0.39800  
0.38733  
0.37666  
0.36600  
0.35533  
0.34466  
0.33400  
0.32333  
0.31266  
0.30200  
0.29133  
0.28066  
0.27000  
0.25933  
0.24866  
0.23800  
0.22733  
0.21666  
0.20600  
0.19533  
0.18466  
0.17400  
0.16333  
0.15266  
0.14200  
0.13133  
0.12066  
0.11000  
0.09933  
0.08866  
0.07800  
0.06733  
0.05666  
0.04600  
0.03533  
0.02466  
0.01400  
0.00333  
0.00266  
0.00200  
0.00133  
0.00066  
0.00000

2 RMN 1H  
CDCl<sub>3</sub>



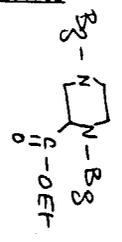
FRANCO01.10NM  
DATE 10-1-5  
SF 200.132  
SY 200.0  
O1 3543.096  
S1 32768  
TD 32768  
SW 3205.128  
HZ/PT .196  
PW 2.0  
RG 0.0  
AQ 5.112  
RG 4  
NS 16  
TE 297  
FW 4100  
DP 02 2937.439  
DL PO  
LB 0.100  
GB 0.0  
CX 35100  
CY 0  
F1 101000P  
F2 501040  
PPM/CM 300  
SR 234093

000

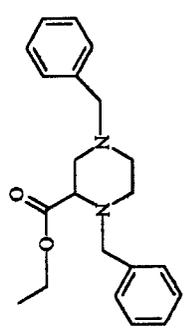
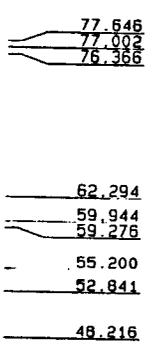
10/11/2005 JACKHU01.3M

Obhaka

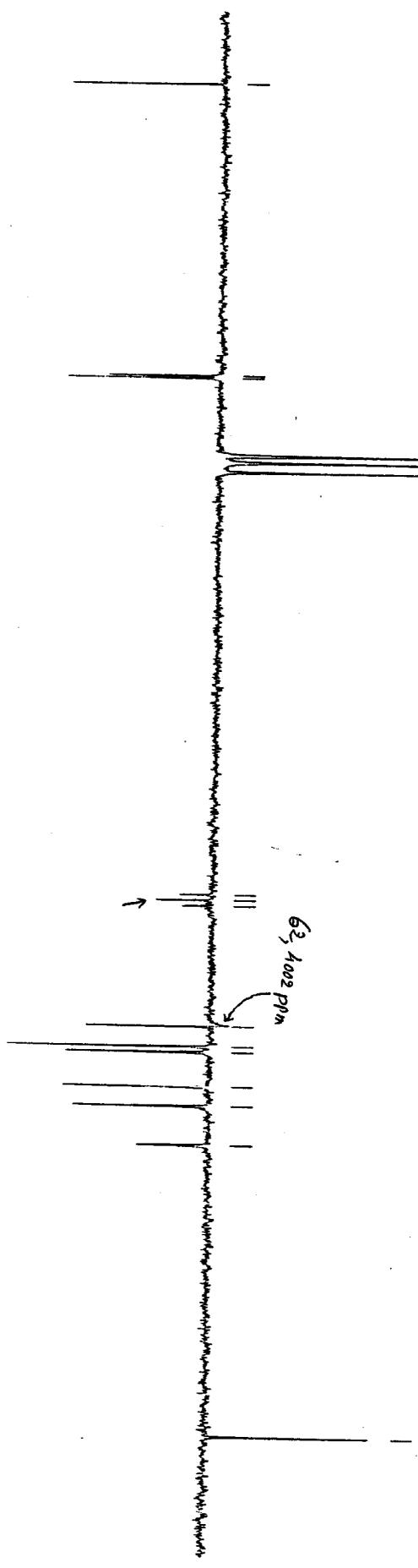
PPM



class CDCl3



2 RMN 13C  
CDCl3



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 PPM



JACKHU01.003.M  
 AU PROS:  
 JMODX.H. AU  
 DATE 10-1-5

SF 50.312  
 OI 4246.50  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 12500.000  
 HZ/PT 297

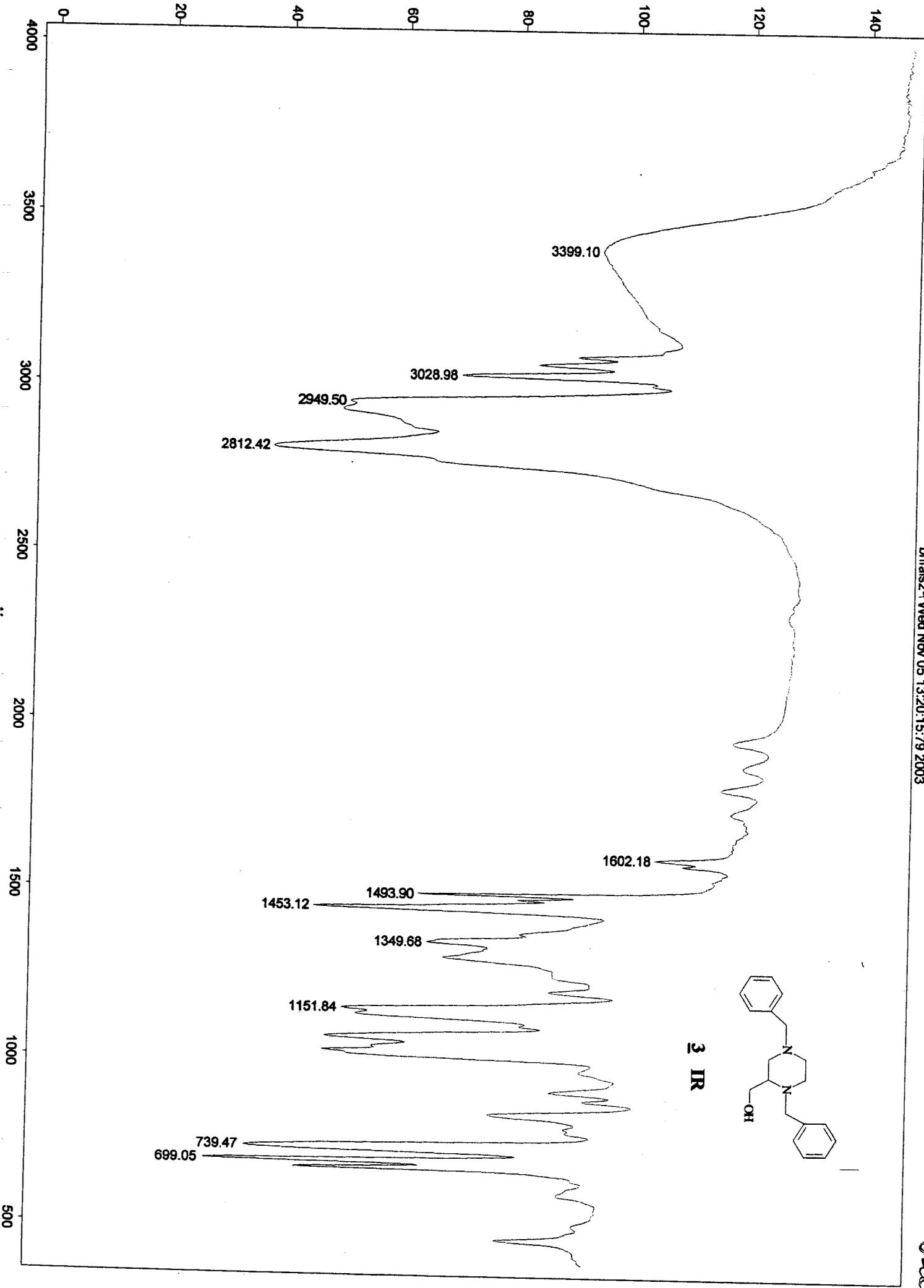
PM 0.0  
 RD 0.0  
 AG 1.31  
 RG 800  
 NS 30  
 TE 297

FW 15700  
 O2 3300.000  
 DP 17H.CPD

LB 2.016  
 GB 0.0  
 CX 35.01  
 CY 13.01  
 F1 180.0128  
 F2 .0115  
 HZ/CM 258.81  
 DPM/CM 5.113  
 SR -1663.81

DA = 8000







10<sup>1</sup> January 2005

C. Frasca

FRANCO 01.1.D0

B<sub>3</sub>-N-B<sub>3</sub> dry CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

Qui

PPM

Q. FRANCO 01.1

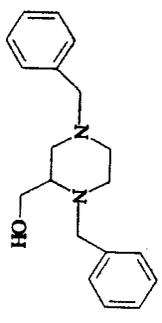
7.42902  
7.33435  
7.31524  
7.27624  
7.26093  
7.25521  
7.23439

5.28315  
5.27780

4.06209  
4.03820  
4.01622  
3.99603  
3.97182

3.62858  
3.56819  
3.49821  
3.42723  
3.16400  
2.99568  
2.95901  
2.94026  
2.91448  
2.73436  
2.69450  
2.65193  
2.64143  
2.62019  
2.54475  
2.52220  
2.48366  
2.47117  
2.41513  
2.36910

AMINE



3 RMN<sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O



FRANCO01.001.D0  
DATE 10-1-5

SF 200.132  
SY 200.01  
O1 3543.096  
SI 32768  
TD 32768  
SM 3205.128  
HZ/P1 .196  
PW 2.0  
RD 0.0  
AQ 5.112  
RG 4  
NS 24  
TE 297  
FW 4100  
O2 2937.439  
DP 2L P0  
LB 100  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 0.0  
F1 10.000P  
F2 1500P  
HZ/CM 60.040  
PPM/CM 300  
SR 2340.93

9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 .5 0.0

8.768

5.254

1.860

1.141

2.091

.451

.999

2.785

2.424

10/Janur 2005

W. Blanka

JACKHU 01.8MH

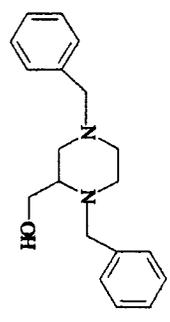
138.415  
137.536

129.032  
128.759  
128.236  
127.111  
126.975

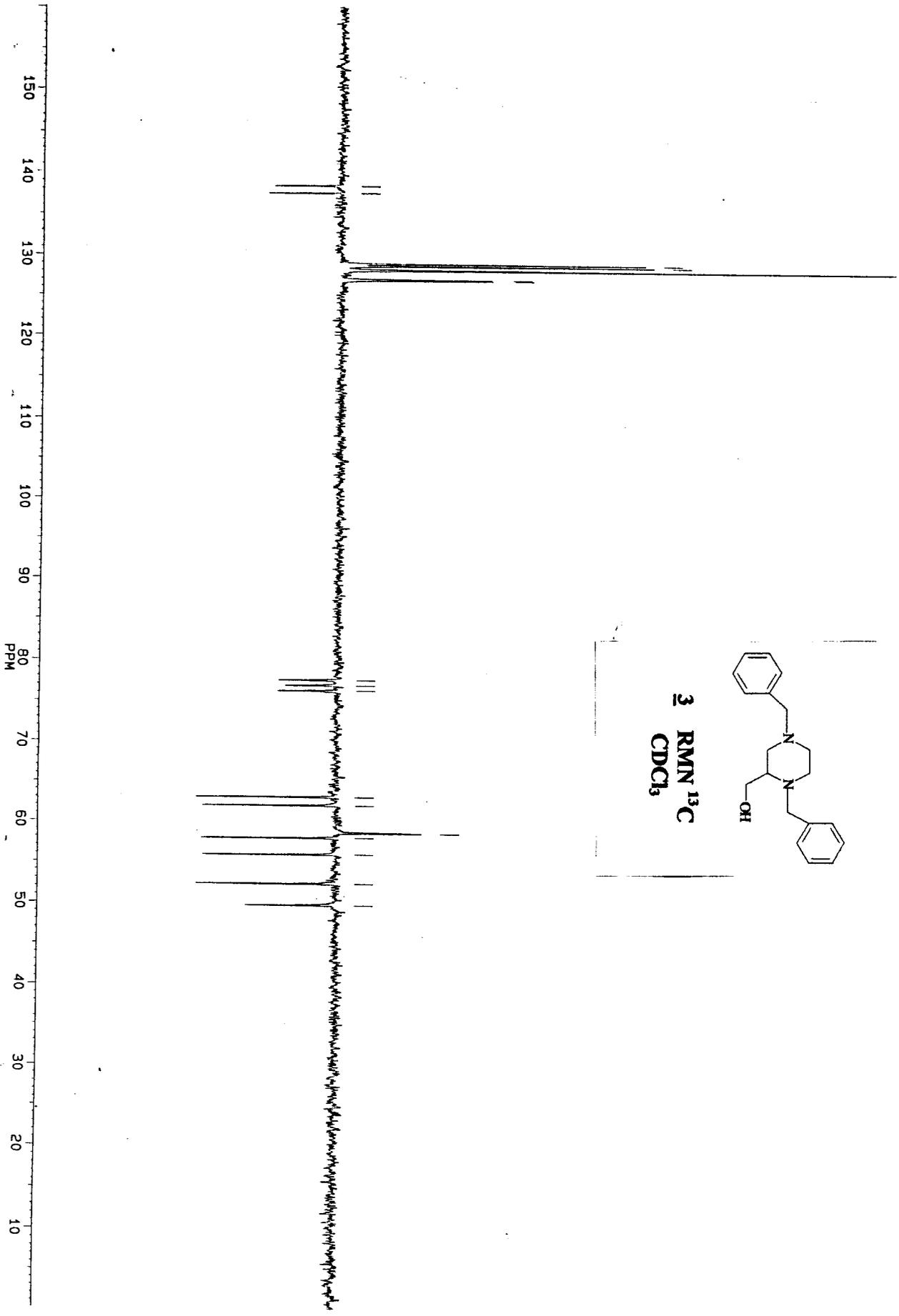
77.629  
76.992  
76.353

63.080  
62.029  
58.592  
57.933  
55.920

52.381  
49.776



3 RMN <sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>



2005

OW

JACKHU 01.8MH



FB88104-004  
 AU PROG: AU  
 JMODXH: AU  
 DATE 10-1-5

SF 50.323  
 SY 50.0  
 O1 4246.557  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 12500.00C  
 HZ/PT .753  
 PM 0.0  
 RD 0.0  
 AG 1.314  
 RG 800  
 NS 120  
 TE .297

FM 15700  
 O2 3300.00C  
 DP 17H CPD  
 LB 2.00C  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 15.00  
 F1 160.00EP  
 F2 .044P  
 HZ/CM 230.037  
 PPM/CM 4.571  
 SR -1576.06

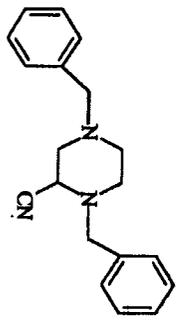
D1 = 5.0 sec

12/1 April 2005

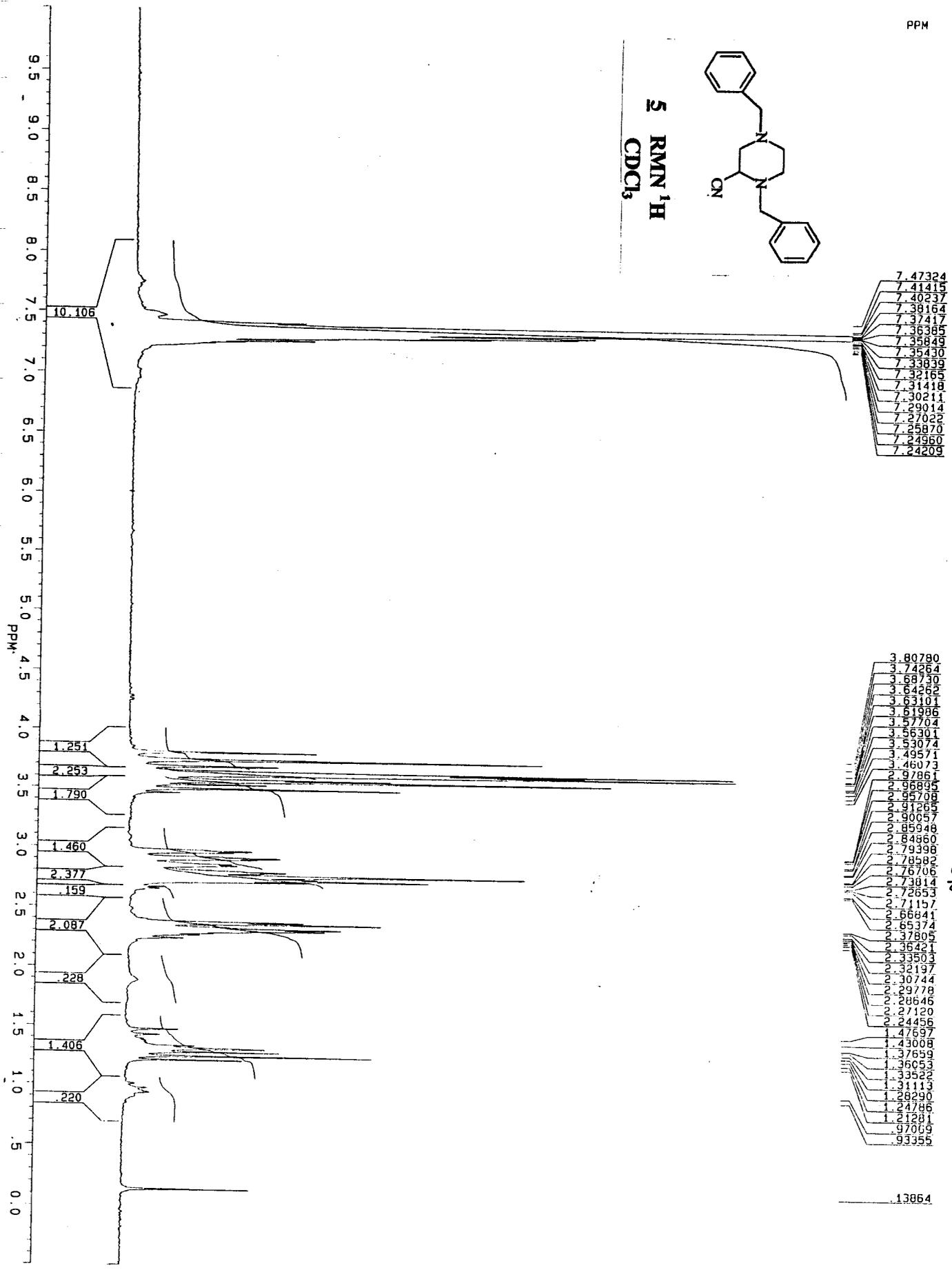
ChRocla

FRANCO 01. 17NH

PPM

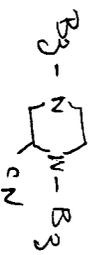


5 RMN 1H  
CDCl3



- 7.47324
- 7.41415
- 7.40237
- 7.38164
- 7.37417
- 7.36385
- 7.35849
- 7.35430
- 7.33839
- 7.32165
- 7.31418
- 7.30211
- 7.29014
- 7.27022
- 7.25870
- 7.24960
- 7.24209

AMANE



day colds

- 3.80780
- 3.74264
- 3.68730
- 3.64262
- 3.63101
- 3.61986
- 3.57704
- 3.56301
- 3.53074
- 3.49571
- 3.46073
- 2.97861
- 2.96895
- 2.95708
- 2.91265
- 2.90057
- 2.85948
- 2.84860
- 2.79398
- 2.78582
- 2.76706
- 2.73814
- 2.72653
- 2.71157
- 2.66841
- 2.65374
- 2.37805
- 2.36421
- 2.35503
- 2.32197
- 2.30744
- 2.29778
- 2.26646
- 2.21200
- 2.24426
- 1.76597
- 1.43008
- 1.37659
- 1.36053
- 1.33522
- 1.31113
- 1.28290
- 1.24786
- 1.21281
- 0.97069
- 0.93355

13864

FRANCO 01. 17NH



TEMOS-400  
DATE 12-1-5

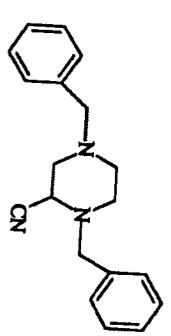
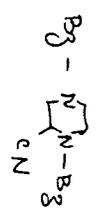
SF 200.132  
 SY 200.0  
 O1 3543.096  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 3205.128  
 HZ/PT .195  
 PW 2.0  
 RD 0.0  
 AQ 5.112  
 RG 4  
 NS 24  
 TE 297  
 FW 4100  
 O2 3300.000  
 DP 17L Pd  
 LB 0.100  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 0  
 F1 10  
 F2 1000P  
 HZ/CM 50.040  
 PPM/CM 300  
 SR 2340 93

12 Jan 2005

Chaska

JACKHU01.8

class CDCl3



5 RMN 13C  
CDCl3

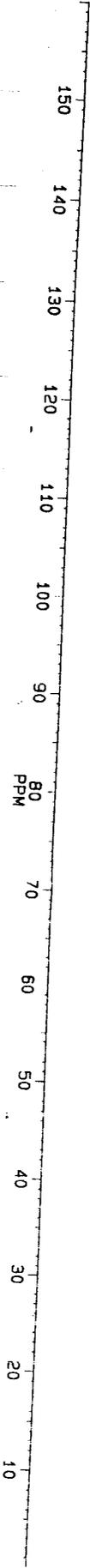
137.370  
136.367  
128.995  
128.613  
128.438  
128.354  
127.554  
127.117

116.103

77.636  
76.996  
76.363

61.812  
59.810

53.025  
52.146  
51.001  
49.131



JACKHU01 048  
AU PROJ:  
UMDDX1.VU  
DATE 12-1-05

SF 50.321  
SI 44246.58  
SI 32768  
TD 32768  
SW 12500.000  
HZ/PT 201

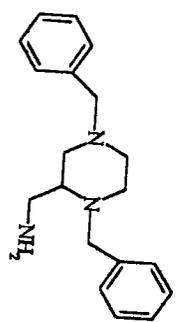
PM 0.0  
RD 0.0  
AG 1.31  
RG 300  
NS 80  
TE 297

FW 15700  
O2 3300.000  
DP 17H CPD

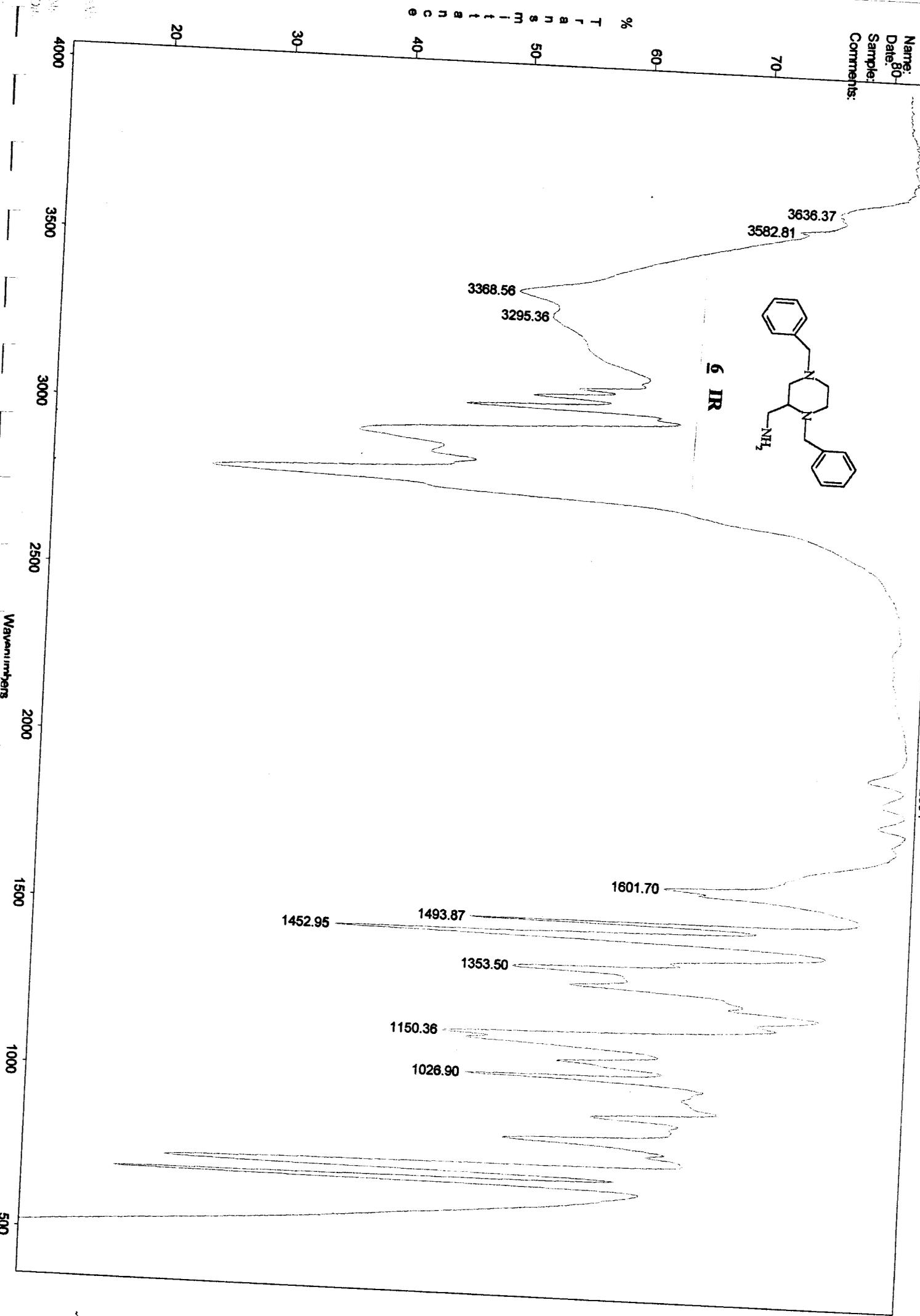
LB 2.000  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 14.00  
F1 160.00 IP  
F2 HZ/CM 230.01 IP  
PPM/CM 4.571  
SR -1573.77

IA = 8.0 sec

Name:  
Date:  
Sample:  
Comments:

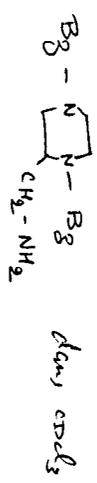


5 IR



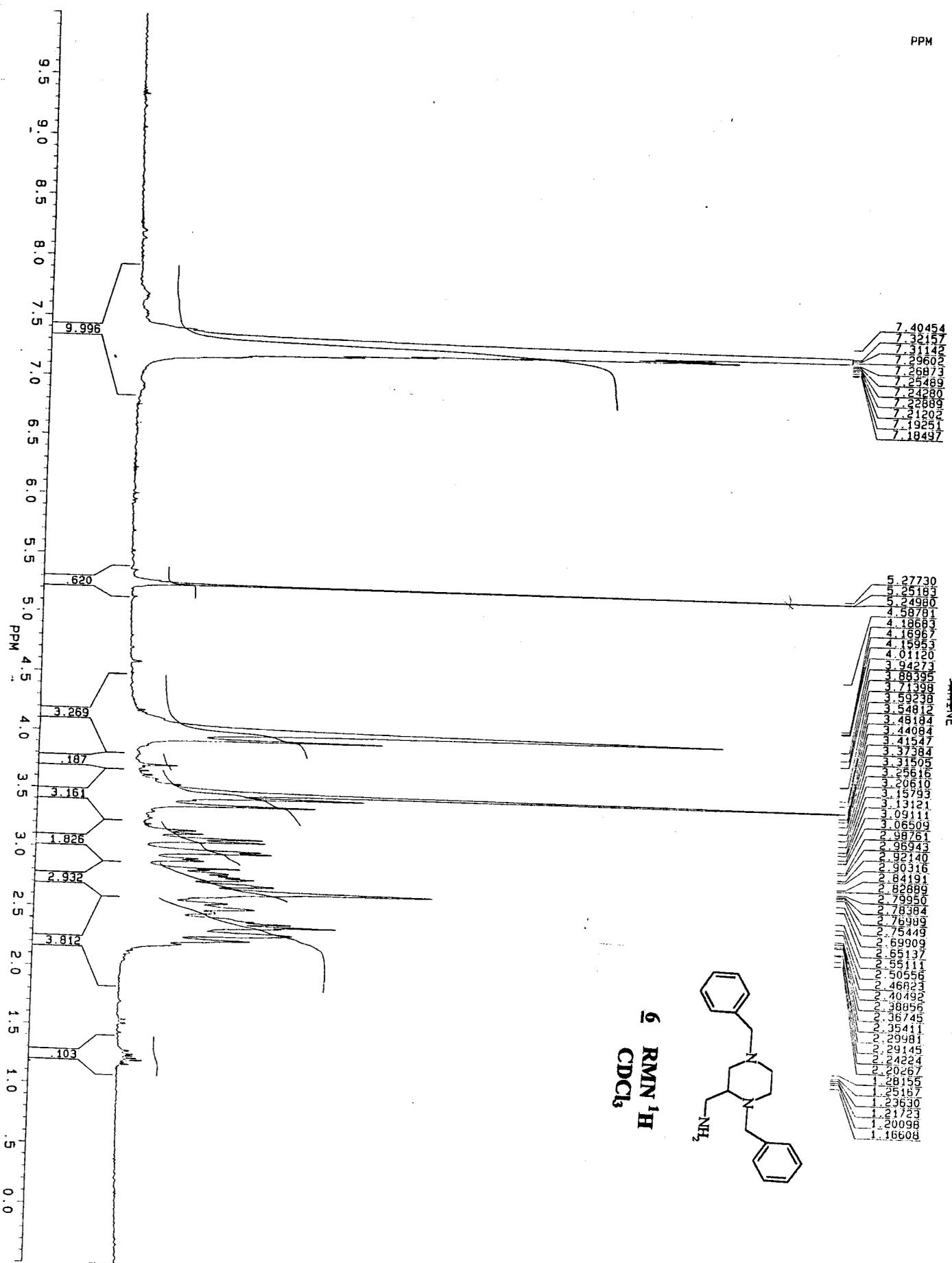
10 January 2005  
C. E. B. B. B.

FRANCO 01.2



du

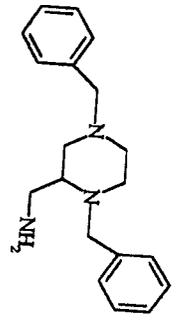
PPM



7.40454  
 7.32157  
 7.31142  
 7.29602  
 7.26873  
 7.25489  
 7.24280  
 7.22889  
 7.21202  
 7.19251  
 7.18497

5.27730  
 5.25183  
 5.24980  
 4.58781  
 4.18683  
 4.16967  
 4.15953  
 4.01120  
 3.94273  
 3.85335  
 3.71339  
 3.69238  
 3.54812  
 3.48184  
 3.44094  
 3.37387  
 3.31505  
 3.25623  
 3.20810  
 3.15933  
 3.13121  
 3.09111  
 3.06509  
 2.98761  
 2.96943  
 2.92140  
 2.90316  
 2.84191  
 2.82889  
 2.79950  
 2.78384  
 2.76989  
 2.75449  
 2.69909  
 2.65137  
 2.55111  
 2.50556  
 2.46823  
 2.40493  
 2.38856  
 2.36745  
 2.35411  
 2.29981  
 2.29145  
 2.24224  
 2.20267  
 2.18155  
 2.15330  
 2.12723  
 2.00988  
 1.66008

6 RMN <sup>1</sup>H  
 CDCl<sub>3</sub>



FRANCO01.002  
 DATE 10-1-5  
 SF 200.132  
 O1 3543.096  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 3205.128  
 HZ/PT .196  
 PW 2.0  
 RD 0.0  
 AG 5.112  
 RG 4  
 MS 30  
 TE 297  
 FM 4100  
 O2 2937.439  
 DP 2L P0  
 LB 0.100  
 GB 0.0  
 CX 39100  
 CY 0.0  
 F1 10.000P  
 F2 -1500P  
 HZ/CM 60.040  
 PPM/CM 300  
 SR 2340.93

17 Janvier 2005

Ublak

FRANCO 01.29NM

B<sub>3</sub>-N-B<sub>3</sub>  
(CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)

CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O

(Hydro)

OW

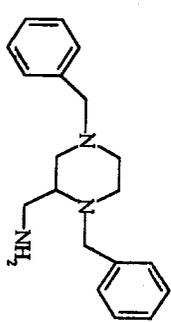
PPM

7.40721  
7.39491  
7.31723  
7.29523  
7.26716  
7.26295  
7.25164  
7.23890  
7.20953

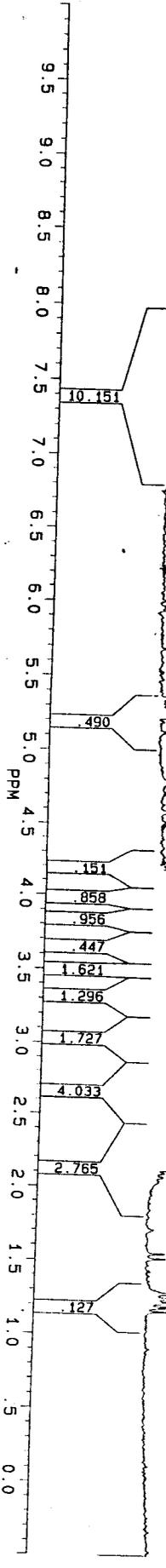
5.27022  
5.24948

4.00741  
3.94055  
3.84991  
3.71401  
3.58041  
3.48041  
3.47724  
3.44865  
3.41251  
3.34601  
3.12769  
3.10081  
3.06132  
3.03416  
2.97137  
2.95243  
2.90441  
2.88605  
2.84348  
2.81313  
2.76771  
2.74006  
2.72872  
2.71075  
2.65844  
2.61711  
2.57365  
2.54988  
2.50365  
2.47541  
2.39921  
2.38874  
2.36623  
2.34801  
2.33587  
2.31524  
2.28153  
2.26904  
2.21976  
1.19540

NAME



6 RMN <sup>1</sup>H  
CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O



FRANCO 01.29NM  
~~BRUKER~~  
 SF 200.132  
 SY 200.01  
 O1 3543.096  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 3205.128  
 HZ/PT .196  
 PM 2.0  
 RD 0.0  
 AG 5.112  
 RG 4  
 NS 24  
 TE 297  
 FM 4100  
 O2 3300.000  
 DP 17L P0  
 LB 0.100  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 0.0  
 F1 10.0000P  
 F2 -1500P  
 HZ/CM 60.040  
 PPM/CM 1300  
 SR 2340.93

10/Janvier 2005

C. Blocher

JACKHU01.6

PPM

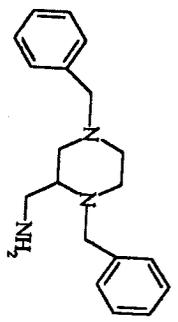
139.432  
137.746

129.924  
129.695  
129.146  
129.050  
129.945  
129.847

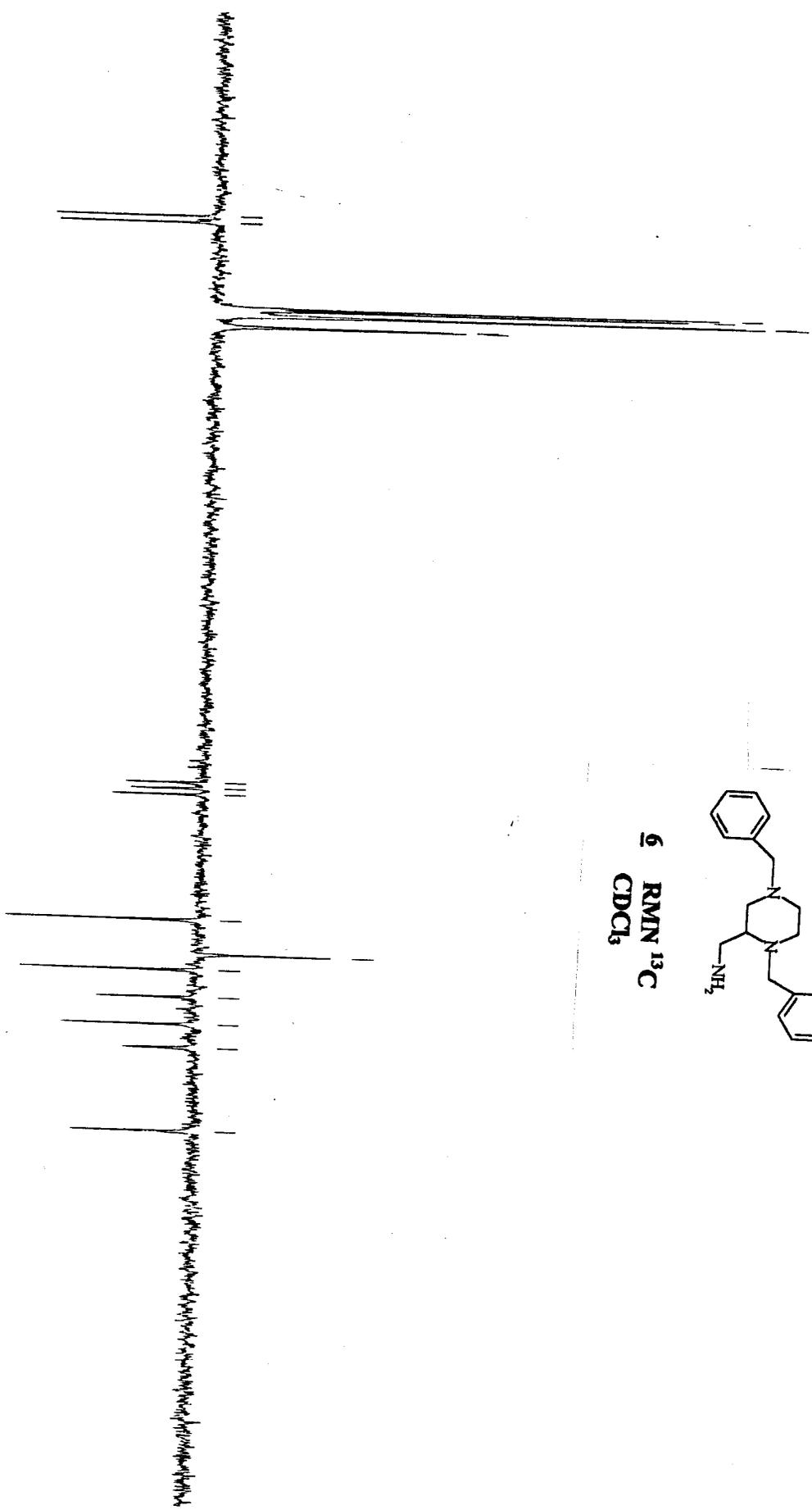
77.637  
77.004  
76.364

62.910  
59.174  
57.495  
54.573  
51.639  
49.132

40.247



6 RMN <sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>

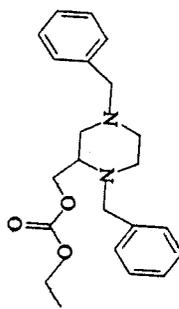


JACKHU01.006  
AU PROG: JMODXH.AJ  
DATE 10-1-5

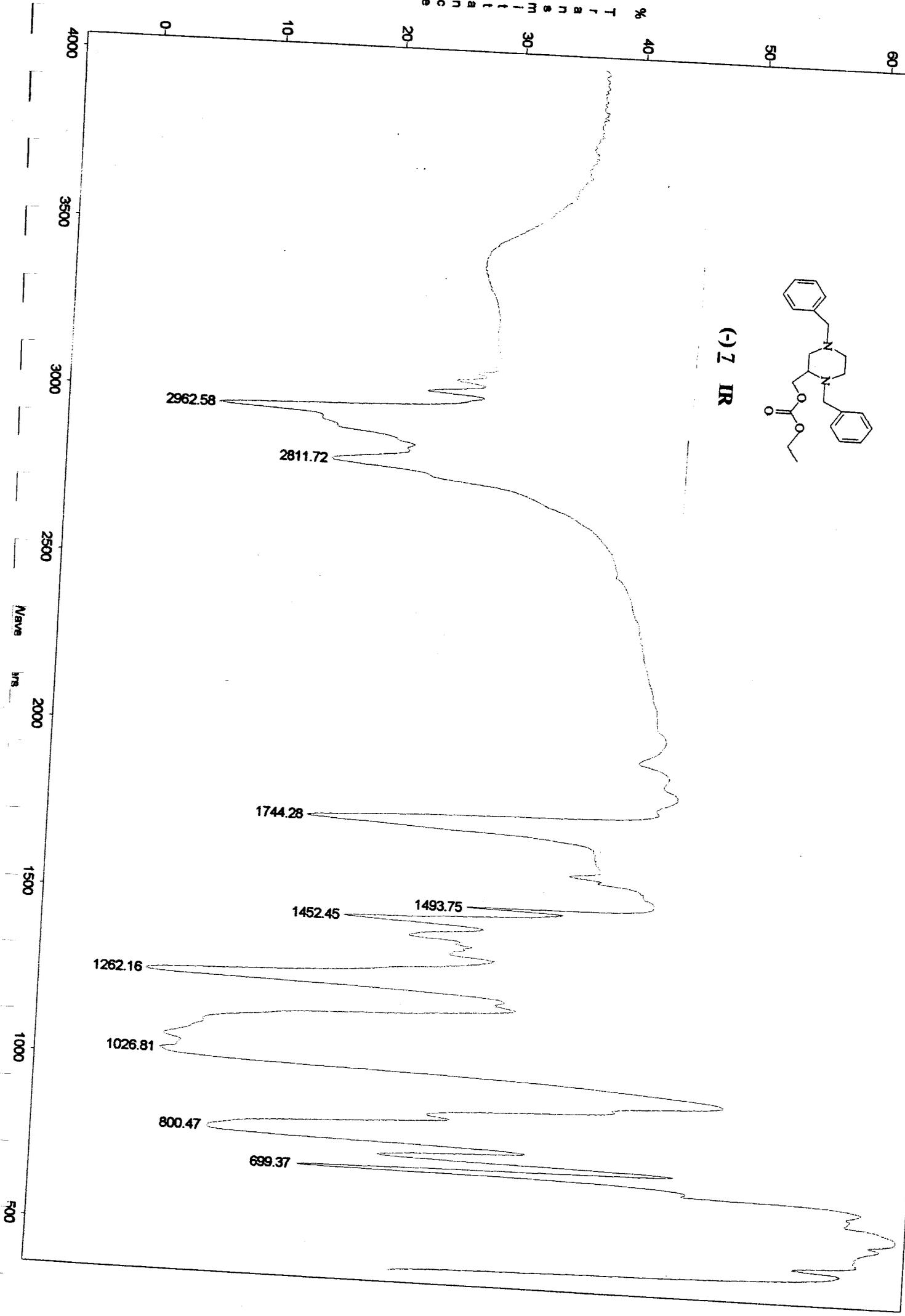
SF 50.1338  
 O1 4248.537  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 12500.000  
 HZ/PT 733  
 PM 0.0  
 RD 0.0  
 AG 1.3.1  
 RG 800  
 NS 100  
 TE 297  
 FW 15700  
 O2 3300.000  
 DP 47H CpD  
 LB 2.000  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 13.00  
 F1 160.0056  
 F2 230.037  
 HZ/CM 4.571  
 PPM/CM -1672.21  
 SR

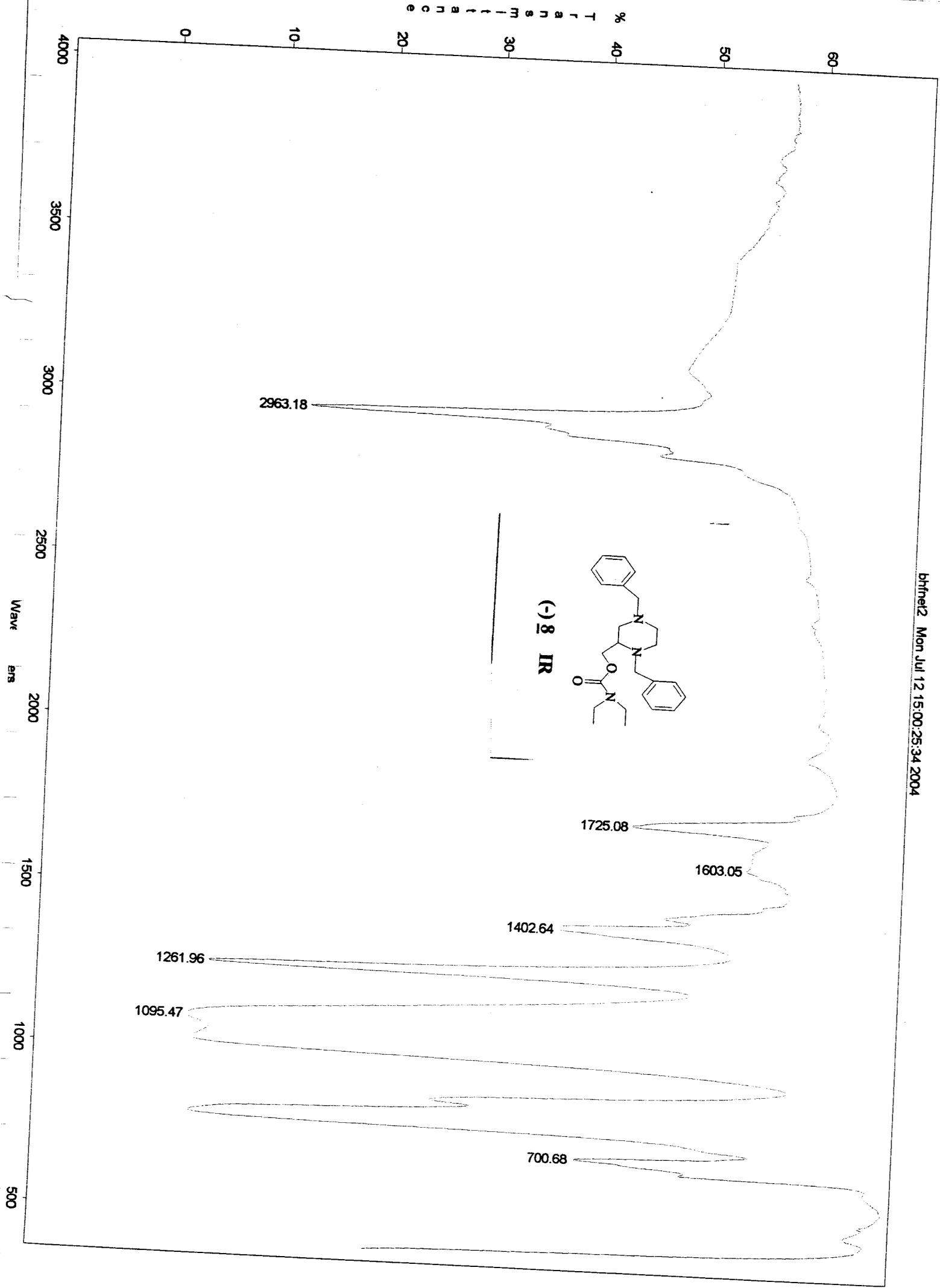
150  
140  
130  
120  
110  
100  
90  
80  
70  
60  
50  
40  
30  
20  
10

PPM



(-) 2 IR







19 January 2005

W. H. H. L.

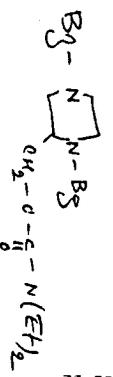
JACKHU01.6Mk

class CDCL3

155.485

63.953  
62.806  
58.935  
50.351  
55.722  
52.911  
49.877  
41.011  
13.779

CDCL3  
CDCL3  
CDCL3  
CDCL3  
CDCL3



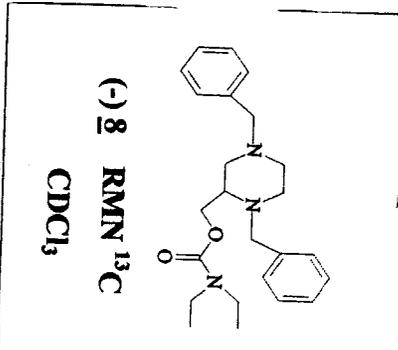
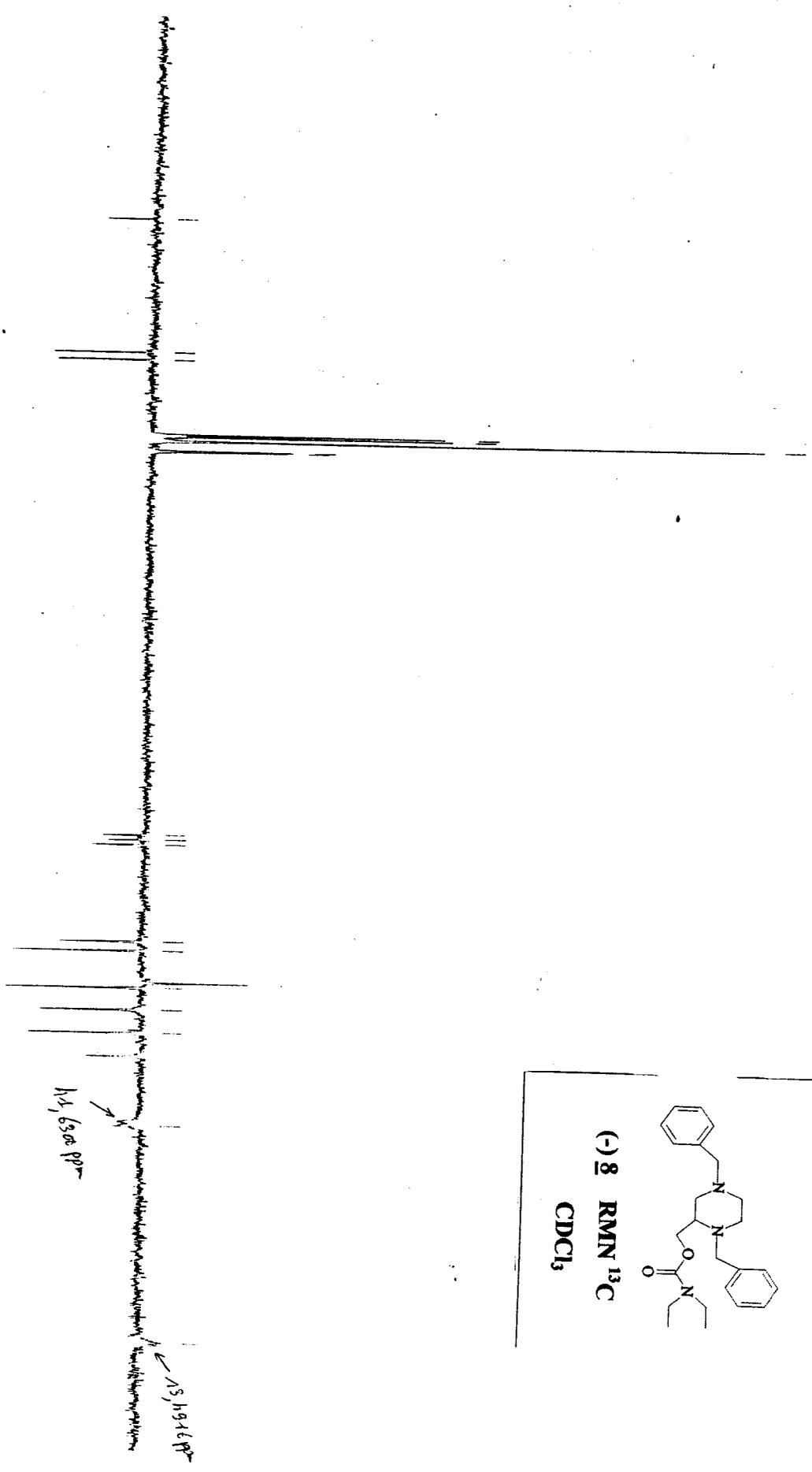
77.629  
77.000  
76.356

63.953  
62.806  
58.935  
50.351  
55.722  
52.911  
49.877

41.011

13.779

W. H. H. L.

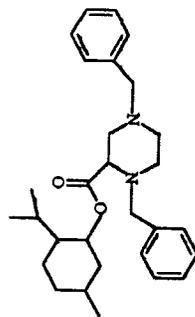


**BILIBER**  
JACKHU01 6Mk  
AU PROG: JMDX.H.AU  
DATE 19-1-5

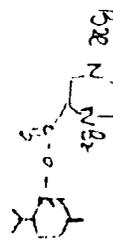
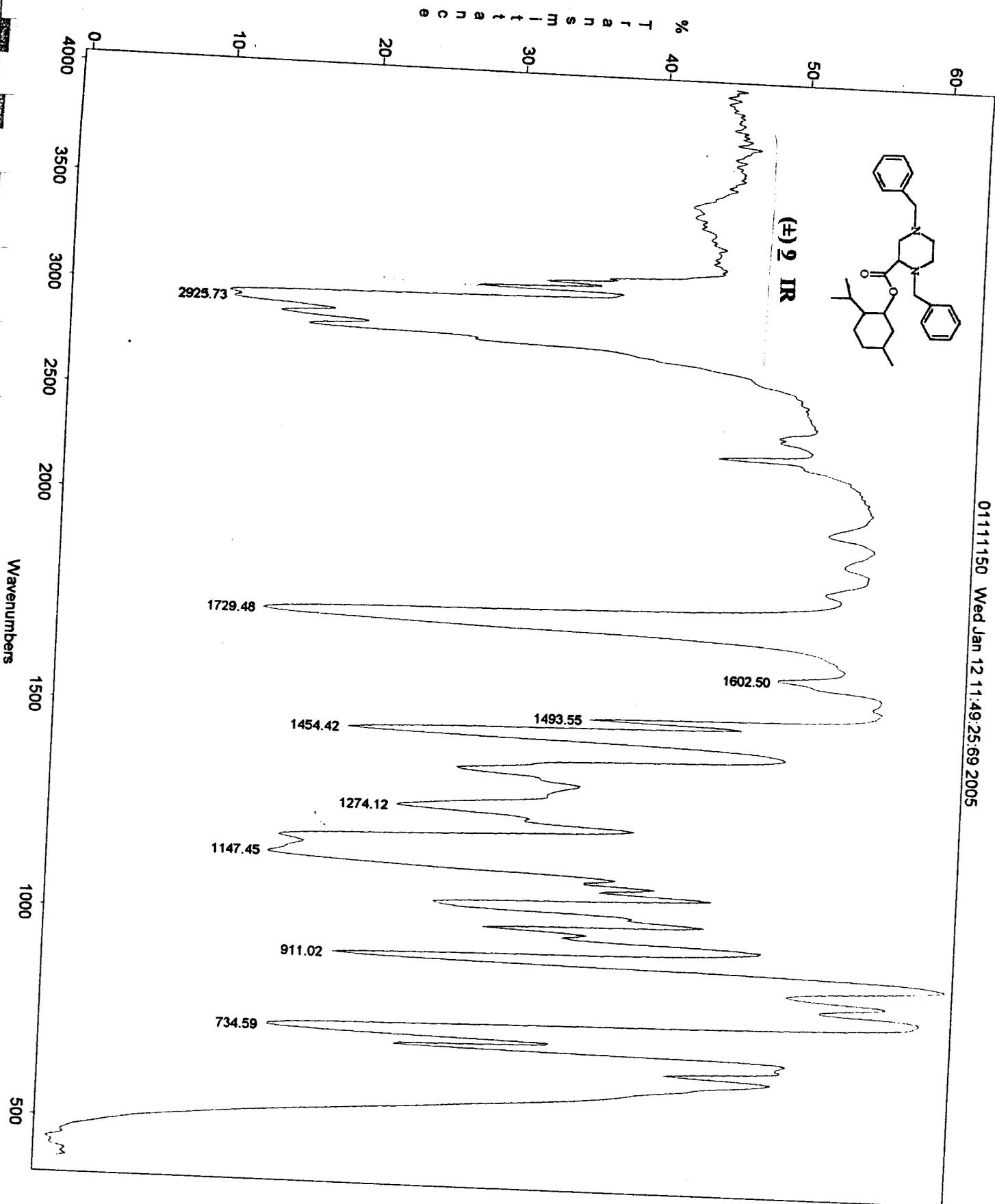
SF	50.323
SY	50.01
O1	4245.567
SI	32768
TD	32768
SW	12500.000
HZ/PT	.763
PW	0.0
RD	0.0
AG	1.311
RG	800
NS	50
TE	297
FM	15700
D2	3300.000
DP	17H.CPD
LB	2.000
G8	0.0
CX	35.100
CY	15.100
F1	190.002P
F2	.003P
HZ/CM	258.814
PBW/CM	5.143
SR	-1570.12

D<sub>1</sub> = 6.02c

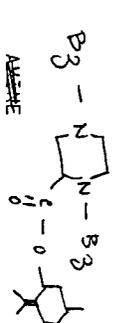
01111150 Wed Jan 12 11:49:25:69 2005



(+) 2 IR



12 Janvier 2005  
 Okaka FRANCO O.D. 19NM



don CDCl<sub>3</sub>

DM

ppm

7.45135  
 7.42009  
 7.38324  
 7.35263  
 7.31728  
 7.26226

5.18560  
 5.18352  
 4.91635  
 4.89712  
 4.86363  
 4.84362  
 4.81058  
 4.79053

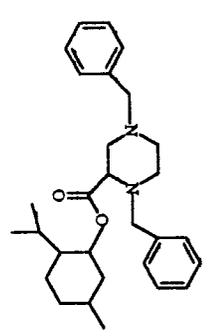
4.04807  
 3.98181

3.68320  
 3.64730  
 3.51735  
 3.50212  
 3.43828  
 3.37318

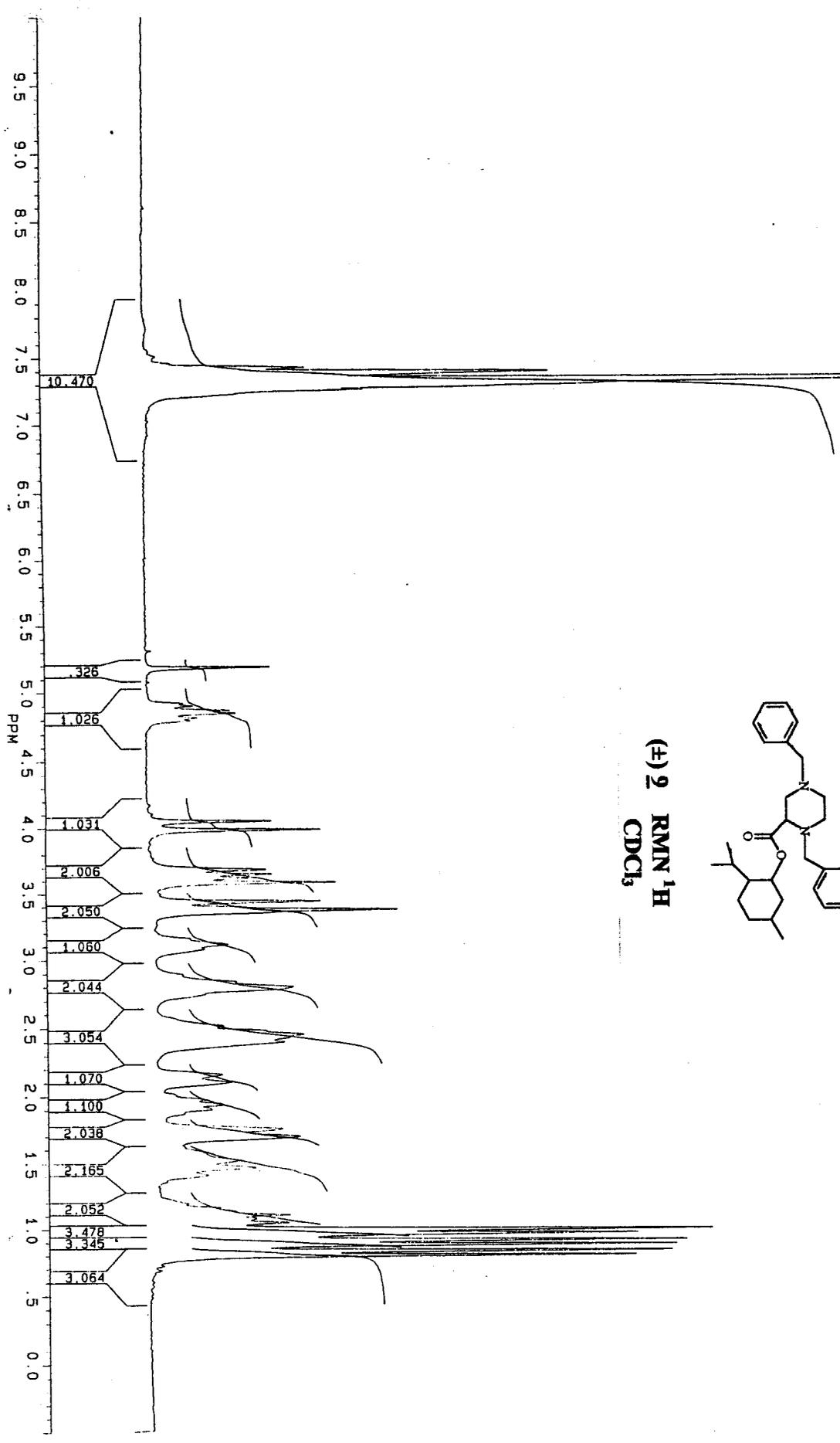
3.11381  
 3.07835  
 3.06657  
 3.03338  
 2.96008

2.51432  
 2.44944  
 2.44944  
 2.39526

2.15895  
 2.10115  
 2.07041  
 1.95977  
 1.90248  
 1.75335  
 1.65659  
 1.52003  
 1.46317  
 1.40704  
 1.19061  
 1.16151  
 1.10536  
 1.07872  
 1.04800  
 99686  
 96532  
 91510  
 88054  
 03305  
 79907



(±) 9 RMN <sup>1</sup>H  
 CDCl<sub>3</sub>



FRANCO O.D. 19NM  
 B<sub>3</sub>-N  
 DATE 12-1-05  
 SF 200.132  
 SY 200.0  
 O1 3543.096  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 3205.128  
 HZ/PT .196  
 PM 2.0  
 RD 0.0  
 AG 5.112  
 RG 2  
 NS 30  
 TE 297  
 FM 4100  
 O2 3300.000  
 DP 17L PD  
 LB .100  
 GB 0.0  
 CX 35100  
 CY 0.0  
 F1 10.000P  
 F2 1500P  
 HZ/CM 60.040  
 PPM/CM 300  
 SR 2340.93

12 Jan 2005 JACKHU01.4NM

*Chhacha*

den CDCl3

DUR

PPM

171.141

137.879  
137.493

128.606  
128.522  
127.786  
126.644

77.646  
77.007  
76.367  
73.711

62.546  
62.390

59.174

55.806

52.193

48.292

46.593

40.659

33.867

30.991

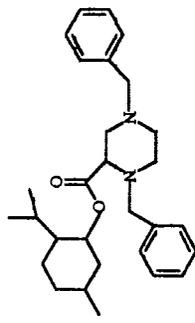
25.533

22.670

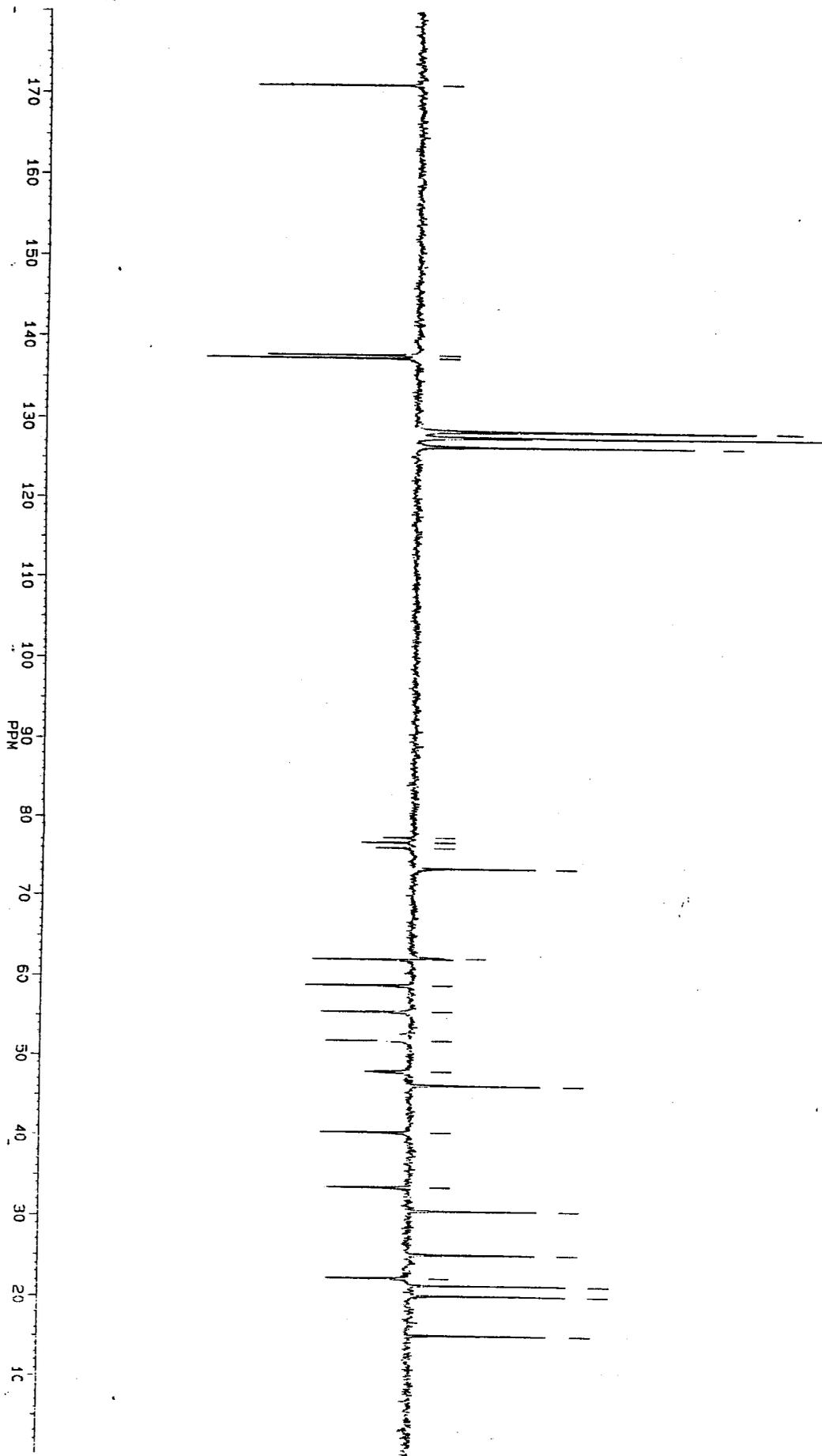
21.743

20.508

15.513



(+) 2 RMN <sup>13</sup>C  
CDCl<sub>3</sub>



JACKHU01.004NM  
4U F803  
JMC03 11  
DATE 12-05

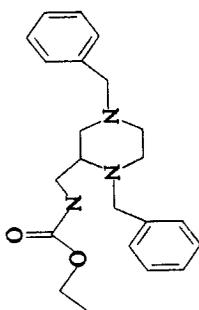
SF 101.3  
SX 5C  
Q1 4246.E  
S1 327EB  
TD 327EB  
SW 12500.C  
HZ/PT 1

PM 0.C  
PD 0.C  
AQ 0.C  
RG 800  
NS 30  
TE 297

FW 15700  
D2 3300.C  
DP 17H CPE

1B 2.C  
0B 0.C  
CX 35.C  
CY 15.C  
F1 180.C  
F2 180.C  
HZ/CM 258.8  
PM/CM 5.1  
SR -1858.5

$\Delta = 8.6$



(+) 10 IR

bh1200 Tue Sep 06 11:27:39:50 2005

