



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOUBAKR BELKAID - TLEMCCEN

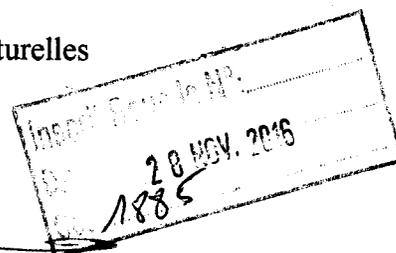
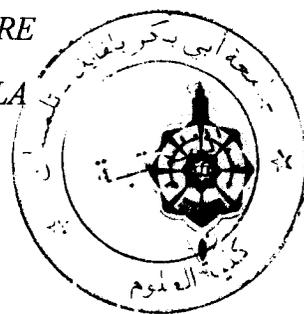
Faculté des Sciences

Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles

et

Analyses - COSNA -



## ***Synthèse du Valproaldéhyde, adjuvant dans le traitement du VIH***

Mémoire présenté par

**Abdelmoumin MEZRAI**

En vue de l'obtention du diplôme de

***Master de Chimie***

***Spécialité : Chimie Bio-Organique et Thérapeutique***

*Soutenue publiquement le: 10 juin 2009 devant le jury composé de:*

Pr. Tabti B.	Président	UAB-Tlemcen
Pr. Ghalem S.	Examineur	UAB-Tlemcen
Pr. Bensaid O.	Examineur	UAB-Tlemcen
Dr. Arrar Z.	Examineur	UAB-Tlemcen
Dr. Atmani A.	Examineur	UAB-Tlemcen
Dr. Allali H.	Examineur	UAB-Tlemcen
Pr. J. Kajima Mulengi	Directeur de mémoire	UAB-Tlemcen



Imprimé le No. ....  
Date: 23 SEP 2009  
Code: 36 79

*Dédicace*

*A mes parents*

*A ma famille,*

*A mes frères et sœurs,*

*A mes ami(e)s*

*A toutes les mains qui m'ont été tendues...*

## Remerciements

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique Substances Naturelles et Analyses COSNA, sous la direction du Professeur Joseph Kajima Mulengi. Je tiens à le remercier pour m'avoir offert l'opportunité de travailler au sein de son groupe de recherche et pour la confiance qu'il m'a accordée pour mener à bien ce sujet.

Je voudrais remercier une deuxième fois le Professeur Joseph Kajima Mulengi directeur de mon sujet pour l'aide très précieuse qu'il m'a apporté au quotidien dans la réalisation de ce sujet, pour sa grande disponibilité, ses conseils, son soutien dans les moments difficiles, ainsi que pour les bons moments passés ensemble.

Monsieur le Professeur Tabti B, je vous remercie d'avoir présidé le jury de ce mémoire.

Je remercie le Pr GHALEM S., Dr ARRAR Z., Pr BENSALD O., Dr ATMANI A., ainsi que le Dr ALLALI H. de l'honneur qu'ils me font de juger ce travail.

Je tiens à remercier tous mes camarades de « promo » MISSOM Noureddine, MELLAH Ilyes, CHIKHI Ilyes, ZIRAR Mohammed, MASMOURI Mourad, YOUSSEF M<sup>ed</sup> el amine, KENICH Assia, CHOUIKHI Dalila, BENSABEUR Khadra et YOUNES Kawthar...

Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance à tout les membres du Laboratoire de Chimie Organique Substances Naturelles et Analyses COSNA.

Mes chaleureux remerciements vont vers, Monsieur Bendiabdellah Djamel, pour tous les spectres IR.

Je souhaite également exprimer mon profond respect, ma reconnaissance et mon admiration pour Messieurs: Joseph Kajima Mulengi, Tabti B., GHALEM S., Arrar Z., BENSALD O., ATMANI., Allali H., MeKalleche S.M., Bendiabdellah D., ... dont j'ai eu la chance et l'honneur d'être un élève durant mes études universitaires. Par la qualité de leur enseignement et leur passion pour la Science, ils m'ont fait découvrir l'émerveillement que

*peuvent procurer la contemplation et l'étude de notre Univers. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à eux.*

*Je souhaite également remercier mes ami(e)s, en particulier: BENAÏSSA Mohammed, BENABDELLAH Housine, BENDIAF Abdelhalime, BOURSALI Djamel, BENDRAOUI Fekreddine, BENBOUZIANE Oussama, AMMAR Hamza, MARDJI Hamid, BENBRAHIM Imad, et à tout mes collègues de métier pour leurs encouragements et leur soutien permanent, sans oublier bien sûr mes chers cousins MEZRAI Lakhdar et MEZRAI Abdelghani, Bouhassoun Azeddine, et tous ceux que j'oublie ici ...*

*Je tiens à remercier tous mes oncles en particulier MEZRAI Mohammed, BOUALI Mohammed, BOUALI Ali et BOUALI Abdellatif et les autres...*

*Merci à toutes et à tous....*

## *Introduction générale*

Introduction.....	1
1. Les classes de médicament antirétrovirales .....	2
1.1. Analogues nucléosidiques (INTI) .....	2
1.2. Les analogues non nucléosidiques (INNTI).....	2
1.3. Les Inhibiteurs de la protéase (IP).....	3
1.4. Les Inhibiteurs de l'intégrase.....	3
1.5. Les Inhibiteurs de l'entrée .....	3
2. La multithérapie .....	3
3. Choix thérapeutiques .....	4
4. La clé d'un traitement curatif.....	5
5. L'acide valproïque dans le traitement de VIH .....	6
6. Présentation de travail .....	7
Références .....	8

## *Chapitre 01: Données bibliographiques*

1. Les imines.....	9
1.1. Introduction.....	9
1.2.Synthèse des imines .....	10
1.2.1. Utilisation des micro-ondes.....	10
1.2.2. Méthode classique :.....	10
2. Les énamines :.....	10
2.1.Origine.....	10
2.2.Synthèse des énamines.....	11
2.3.Acylation .....	12
2.4.Alkylation régiosélective des cétones .....	13
2.5.Régiosélectivité de l'élimination.....	14
2.6.Réaction de Stork.....	15
3. Oxydation de Baeyer-Villiger .....	16
3.1.Mécanisme de l'oxydation de Baeyer-Villiger .....	16
4. Préparation des halogénures des alcanes .....	18
4.1.Introduction.....	18
4.2.Préparation des dérivés halogènes .....	18
4.2.1. Substitution radicalaire à partir d'un alcane .....	18
4.2.2. Addition d'un hydracide sur un alcène .....	18
4.2.3. Halogénéation d'un alcool .....	19
Références .....	20

## *Chapitre 02 : Synthèse organique*

A. Résultats obtenus ultérieurement .....	21
1. La synthèse de l'acide valproïque à partir de l'acide malonique .....	21
1.1.Estérification de l'acide malonique .....	21
1.2.Alkylation de l'ester malonique.....	21
1.3.Hydrolyse et décarboxylation .....	22
B. Travail effectué .....	23
1. Synthèse du valproaldéhyde .....	23

1.1.Synthèse de l'imine.....	23
1.2.Préparation du bromure de n-propyle .....	24
1.3.Synthèse de l'énamine.....	25
1.4.L'alkylation de l'énamine .....	25
1.5.Hydrolyse .....	26
2. Avantages de la synthèse du valproaldéhyde en passant par l'énamine .....	26
3. Synthèse de l'acide valproïque : autre approche possible.....	26
3.1.L'alkylation de cyclopentanone en $\alpha$ du carbonyle (réaction de Stork) .....	26
3.1.1. Synthèse de l'énamine .....	26
3.1.2. L'alkylation de l'énamine.....	27
3.1.3. Hydrolyse.....	28
3.2.L'Oxydation de Baeyer-Villiger .....	28
Références.....	30
<i>Conclusion et perspectives.....</i>	<i>31</i>
<i>Partie expérimentale.....</i>	<i>33</i>

## *Introduction générale*

### **Introduction :**

Le VIH est un rétrovirus pathogène qui fait partie de la sous-famille des Lentivirus<sup>(1)</sup>. Il affaiblit le système immunitaire et provoque la survenue d'infections jusqu'alors inconnus. L'une des caractéristiques étonnantes du nouveau syndrome est d'affecter des personnes jusque là saines, la plupart du temps des hommes dans la force de l'âge, et ne présentant aucun facteur de risque évident de complications menaçant leur vie. Cet ensemble de symptômes, d'infections et de cancers, qui s'accompagnent de résultats de laboratoire indiquant une déficience immunitaire, est appelé sida<sup>(2,3)</sup>.

Aux premiers jours de l'épidémie du sida, on avait bon espoir de trouver rapidement un traitement curatif, c'est-à-dire un traitement qui procurerait une guérison complète. Les médecins et les personnes vivant avec le VIH/sida (PVVIH) eurent de grandes attentes à l'égard du premier médicament anti-VIH homologué, l'AZT (Retrovir, zidovudine). Malheureusement, utilisé seul (en monothérapie), l'AZT n'était pas assez puissant pour détruire les cellules infectées par le VIH et avait des effets limités pour ce qui était d'éliminer les symptômes du sida<sup>(2,3)</sup>.

Certains chercheurs pensaient qu'il serait possible d'éliminer effectivement le VIH en intensifiant le traitement à l'AZT, c'est-à-dire en administrant des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées aujourd'hui. Même si ces doses élevées risquaient d'endommager la moelle osseuse, une transplantation de la moelle osseuse après un traitement à l'AZT à fortes doses allait contribuer à la régénération de cette dernière, avec élimination totale du VIH, c'est du moins ce qu'on espérait. Cependant, les expériences avec des fortes doses ne procurèrent pas beaucoup d'avantages thérapeutiques : l'infection au VIH ne se résorbait pas et le traitement s'accompagnait d'une grande toxicité. L'AZT fait partie de la catégorie des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ; et même si un plus grand nombre d'INTI sont devenus disponibles, le traitement avec les médicaments de cette classe n'arrive pas davantage à éliminer complètement le VIH<sup>(2,3)</sup>.

Ce n'est qu'au milieu des années 1990, au moment où un plus grand nombre de chercheurs acquéraient de l'expérience avec une nouvelle catégorie de médicaments plus puissants, les inhibiteurs de la protéase (IP), que l'on recommença à penser à la guérison de l'infection au VIH. Pour la première fois depuis le début de l'épidémie du sida, les médecins virent une amélioration de la santé de nombreuses PVVIH et ce, grâce aux IP en association avec d'autres médicaments anti-VIH<sup>(2,3)</sup>.

Ayant constaté qu'une trithérapie avec des IP pouvait réduire fortement la production de nouveaux virus, certains virologistes se mirent à espérer qu'une telle suppression virale maintenue pendant plusieurs années pourrait permettre à l'organisme de se débarrasser du VIH par lui-même. Ce ne fut malheureusement pas le cas. Après tant de déceptions, on ne s'étonne guère que les tentatives plus récentes de guérir ou d'éliminer l'infection au VIH aient été annoncées ou poursuivies plutôt discrètement <sup>(2,3)</sup>.

### **1- Les classes de médicament antirétrovirales**

Quatre classes de médicaments sont approuvées pour le traitement de l'infection au VIH, à savoir, les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INRT), les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs des protéases (IP), et les inhibiteurs de fusion <sup>(4)</sup>.

La Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie (ICAAC), qui se tient chaque année en Amérique du Nord, a été surnommée le «*festival of drugs and bugs*» (festival de médicaments et de microbes). Plusieurs sessions et présentations-affiches (posters) ont été consacrées au VIH/sida lors du congrès ICAAC tenu à San Francisco en 2005. A la fin de la dernière conférence, un rapport portait sur une nouvelle classe de médicaments utilisés pour combattre le VIH : les inhibiteurs de l'intégrase <sup>(5)</sup> qui constituent la cinquième classe des médicaments antirétroviraux.

#### **1-1- Analogues nucléosidiques (INTI) :**

Les analogues nucléosidiques furent les premiers médicaments que l'on a mis au point pour combattre le VIH et ils demeurent une composante importante des multithérapies antirétrovirales. Les médicaments suivants sont des analogues nucléosidiques : AZT (zidovudine, Retrovir); d4T (stavudine, Zerit); ddI (didanosine, Videx); 3TC (lamivudine, Epivir); ABC (abacavir, Ziagen); FTC (emtricitabine, Emtriva) <sup>(6,3)</sup>.

#### **1-2- Les analogues non nucléosidiques (INNTI) :**

Ces médicaments agissent en perturbant l'activité d'une autre enzyme nécessaire au VIH; il s'agit de la transcriptase inverse. De nouveaux analogues non nucléosidiques en sont

## **Introduction générale**

---

aux stades avancés des essais chez les humains, y compris le TMC125 (étravirine) et le TMC278 (rilpivirine) <sup>(7)</sup>.

### **1-3- Les Inhibiteurs de la protéase (IP)**

L'action de ces médicaments consiste à bloquer l'activité de la protéase ; les cellules infectées par le VIH ont besoin de celle-ci pour produire d'autres copies du virus<sup>(3)</sup>. Les IP suivants sont généralement disponibles dans les pays à revenu élevé : Fosamprenavir (Telzir), atazanavir (Reyataz), darunavir (Prezista), indinavir (Crixivan), lopinavir + ritonavir (Kaletra, Aluvia), nelfinavir (Viracept), ritonavir (Norvir), saquinavir (Invirase) et tipranavir (Aptivus)<sup>(8)</sup>.

### **1-4- Les Inhibiteurs de l'intégrase :**

Ils agissent en interférant avec une enzyme appelée intégrase ; le VIH a besoin de cette dernière pour prendre le contrôle des cellules infectées. Deux inhibiteurs de l'intégrase en sont aux stades avancés des études menées chez les humains, il s'agit du raltégravir et de l'elvitégravir. Le raltégravir (Isentresse, autrefois appelé MK-0518) est actuellement disponible au Canada dans le cadre d'un programme d'accès élargi <sup>(9)</sup>.

### **1-5- Les Inhibiteurs de l'entrée :**

Ceux-ci agissent en bloquant un co-récepteur appelé CCR5 qui est utilisé par le VIH pour infecter les cellules du système immunitaire <sup>(10)</sup>. Le T-20 est le premier agent anti-VIH d'une classe appelée inhibiteurs de fusion. Ce nom provient du fait que le T-20 agit en empêchant le VIH de fusionner (de s'attacher) avec les cellules, ce qui permet d'éviter l'infection <sup>(11)</sup>. Le maraviroc et le vicriviroc sont deux médicaments qui agissent contre ces corécepteurs <sup>(12,13)</sup>.

## **2- La multithérapie**

La multithérapie consiste généralement en une combinaison de trois médicaments (d'où le terme trithérapie), comme suit :

## Introduction générale

- Un analogue non nucléosidique (INNTI) et deux analogues nucléosidiques (INTI) et/ou nucléotidiques\* (INtTI);
- Un inhibiteur de la protéase potentialisé, tel que le lopinavir/ritonavir (Kaletra) ou l'atazanavir (Reyataz)/ritonavir, ainsi que deux analogues nucléosidiques et/ou nucléotidiques\* (INtTI).

\* À l'heure actuelle, un seul analogue nucléotidique est homologué au Canada : le ténofovir (Viread) <sup>(14)</sup>.

### **3- Choix thérapeutiques :**

Depuis le début des années 1990 des trithérapies ont vu le jour pouvant être prescrites en fonction du stade clinique, du taux de lymphocytes T CD4+ et de la charge virale. Ce traitement antirétroviral comprend actuellement trois médicaments, en général deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, associés à un inhibiteur des protéases ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, ou parfois à un troisième inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (trithérapies). Un inhibiteur de fusion y est éventuellement associé.

Il n'y a pas de critère précis pour tous les patients en ce qui concerne la détermination de la date précise du début d'un traitement antirétroviral, cette décision doit être adaptée à chaque malade. Il existe tout de même quelques critères basés sur le nombre de lymphocytes T CD4+. Ainsi, lorsqu'un séropositif a un taux de CD4+ supérieur à  $350/\text{mm}^3$ , il n'est pas nécessaire de commencer un traitement. Mais sous la barre des  $200/\text{mm}^3$ , il est impératif de le commencer. Le nombre de CD4 par rapport au nombre totales de lymphocytes est également un critère. Ainsi, lorsque les CD4+ représentent moins de 15% de tous les lymphocytes, un risque d'infection par des maladies opportunistes apparaît <sup>(15)</sup>.

Lors d'un premier traitement, la quasi-totalité des patients voient leur charge virale plasmatique rendue indétectable dans les six premiers mois. Ce premier traitement doit être le plus simple et le mieux toléré possible. C'est la non observance du traitement qui est la principale cause de l'échec thérapeutique <sup>(16)</sup>.

Bien que les traitements antirétroviraux soient très efficaces lorsqu'ils sont bien suivis, le VIH n'est pas pour autant totalement éliminé de l'organisme ; en effet, seule sa multiplication est ralentie. De plus, bien qu'indétectable dans le sang, ce dernier, ainsi que le sperme, restent contagieux.

## Introduction générale

---

Les cellules qui, selon les chercheurs, font partie du réservoir permanent du VIH dans l'organisme comprennent les suivantes : un groupe de cellules T appelées lymphocytes CD4+ à l'état latent, les cellules CD4+ à mémoire, les cellules monocytes, macrophages et dendritiques <sup>(17)</sup>.

Selon les expériences menées avec des singes atteints d'une affection comparable au sida et d'après les échantillons de cerveau prélevés chez des PVVIH décédées, le système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière), est un réservoir pour le VIH. La membrane de la barrière hémato-encéphalique (barrière sang-cerveau) comporte de nombreuses petites pompes qui chassent les médicaments anti-VIH ayant réussi à pénétrer dans le cerveau. Le cerveau et sa barrière protectrice demeurent ainsi un obstacle majeur à l'éradication du VIH. Malgré tous ces obstacles, certains scientifiques poursuivent leurs travaux en vue de trouver un traitement curatif du VIH <sup>(18)</sup>.

### **4- La clé d'un traitement curatif**

Certains chercheurs estiment que la clé d'un traitement curatif de l'infection au VIH repose sur la possibilité d'obliger le VIH à l'état latent à sortir des cellules. La multithérapie n'y arrive pas, mais des chercheurs en Amérique du Nord et dans l'Union européenne essaient de trouver des médicaments offrant cette capacité. Les substances mises à l'essai freinent toutes une enzyme nommée HDAC-1, laquelle empêche l'activation du VIH. Voici des exemples des composés possédant ce potentiel :

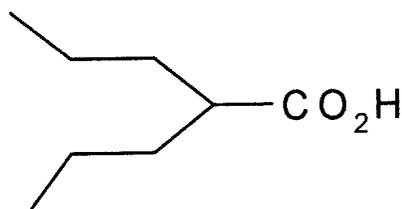
- Composé Q (tricosanthine) - un extrait de melon amer chinois

- l'**acide valproïque** - un médicament anticonvulsivant d'emploi répandu <sup>(18)</sup>.

Les chercheurs ont utilisé l'acide valproïque parce que ce médicament est autorisé pour la maîtrise des convulsions et qu'il est utilisé depuis longtemps, de sorte que ses effets secondaires et ses interactions sont bien connus <sup>(18)</sup>.

### 5- L'acide valproïque dans le traitement du VIH :

Malgré la simplicité de sa structure, [1] l'acide valproïque, acide 2-propylpentanoïque) est un acide carboxylique qui est utilisé dans des crises variées de l'épilepsie ; de plus il s'est avéré d'une activité biologique très prometteuse dans le traitement de VIH <sup>(19)</sup>.



[1] Acide valproïque

Les propriétés thérapeutiques de l'acide valproïque ont été découvertes par un hasard heureux, au début des années soixante à la faculté de médecine et de pharmacie de Grenoble <sup>(20)</sup>. En effet, l'acide valproïque, produit liquide, était le solvant utilisé dans le laboratoire pour solubiliser certaines molécules supposées actives. En fait, il s'est avéré que ce solvant était lui-même actif. Effectivement, l'acide valproïque commercialisé en France sous le nom de depamide par la firme Sanofi-Aventis est un anti convulsivant utilisé en association pour traiter certaines épilepsies avec des manifestations psychiatriques. Il est aussi employé dans le traitement de psychoses maniaco-dépressives ou d'états agressif <sup>(21)</sup>.

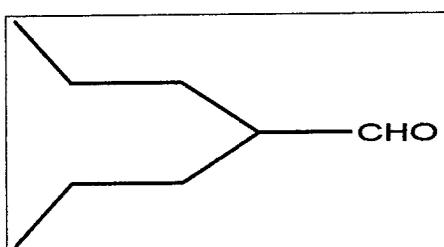
Des recherches préliminaires publiées dans la revue médicale *The Lancet* en août 2005 dévoilent comment des chercheurs ont utilisé l'acide valproïque pour affaiblir le virus HIV dormant dans l'organisme <sup>(22)</sup>.

Des chercheurs à Dallas (Texas) ont mené une étude sur l'éradication du VIH et publié récemment un compte rendu de leurs travaux. Entre 2002 et 2005 quatre PVVIH ayant des charges virales très faibles (moins de 50 copies) depuis plusieurs années ont été inscrites à l'étude, qui visait à réduire le taux d'infection au VIH de leurs cellules. En plus de leurs régimes traitants, tous les participants ont pris du T-20 (enfuvirtide, Fuzeon) et de l'acide valproïque, un anticonvulsivant. Ce dernier médicament semble contribuer à faire sortir le VIH des cellules T à l'état latent. Au bout de trois mois, les chercheurs ont constaté que le niveau de VIH dans les cellules à l'état latent avait diminué de façon significative dans le cas de trois des quatre PVVIH. C'est la première fois qu'un traitement semble réduire le réservoir de VIH dans

l'organisme. Cette nouvelle suscite l'espoir qu'il sera possible de chasser le VIH de l'organisme si le protocole de Dallas est appliqué pendant plusieurs années consécutives <sup>(23)</sup>.

### 6- Présentation du travail :

Le but de notre mémoire est la synthèse de valproaldéhyde [2]. Le choix de valproaldéhyde n'a pas été fait au hasard, car et malgré la simplicité de sa structure, le 2-propylpentanal est un adjuvant dans le traitement du VIH. L'oxydation du valproaldéhyde donne l'acide valproïque qui présente les activités thérapeutiques citées précédemment.



[2] Valproaldéhyde.

Donc l'objectif à atteindre en premier lieu est la synthèse de 2-propylpentanal [2], qui est subdivisée en quatre étapes :

- la synthèse de *N*-t-butylpentanimine : à partir de *t*-butylamine et le pentanal.
- la synthèse de l'énamine correspondante de *N*-t-butylepentanimine. l'alkylation de l'énamine avec le bromure de *n*-propyle :
- Préparation du bromure de *n*-propyle.
- l'alkylation de l'énamine.
- Et finalement, l'hydrolyse acide.

**Références :**

1. Gaël Vidricaire, « *Étude des étapes précoces du cycle DE réplication du virus d'immunodéficience humaine de type 1 dans les cellules trophoblastiques* », **2006**, université de LAVAL.
2. S. Hsein, *Traitement Sida* 152 Lett, **2005**, 17, 1.
3. Jean-Marie Huraux, « *traité de virologie médical* », **2003**, Éditions ESTEM, 319.
4. S. Hsein, *Traitement Sida* 164 Lett, **2007**, 19, 1.
5. Sepkowitz (K.A.) - *AIDS--the first 20 years.* - *N. Engl. J. Med.*, 2001, **344**(23), 1764.
6. S. Hsein, *Traitement Sida* 153 Lett, **2005**, 17, 2.
7. N. Sluis-Cremer, G. Tachedjar, *Virus Research*, **2008**, 134, 147
8. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **2005**, 144, 126
9. S. Hsein, *Traitement Sida* 163 Lett, **2007**, 19, 2.
10. S. Hsein, *Traitement Sida* 163 Lett, **2007**, 19, 1.
11. S. Hsein, *Traitement Sida* 147 Lett, **2005**, 17, 6.
12. S. Hsein, *Traitement Sida* 157 Lett, **2006**, 18, 4.
13. Dorr P *et al.* *AAC* **2005**;49:4721-32
14. S. Hsein, *Traitement Sida* 165 Lett, **2008**, 20, 1.
15. J-F. Delfraissy et autres, « *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH – Rapport* » **2004**, Éditions Flammarion, 43.
16. J-F. Delfraissy et autres, « *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH – Rapport* » **2004**, Éditions Flammarion, 48.
17. S. Hsein, *Traitement Sida* 153 Lett, **2005**, 17, 2.
18. S. Hsein, *Traitement Sida* 152 Lett, **2005**, 17, 3.
19. Lehman, *G lancet*, **2005**, 366, 549.
20. S. Hsein, *Traitement Sida* 165 Lett, **2008**, 20, 1.
21. a). Berthelot-Mozitz, F ; Ghadda ; Chanavaz, I ; Leray, J.P. Droy, J. M. Bonmanchand, D., Leroy, J. *Fatal. Intensive Care Med.* **1997**, 60, 599.  
b). Bolanos JP, Medina JM, *Mini review. Life Sci.* **1997**, 60, 1942.
22. Routry, J-P. *HIV infection. Lancet.* **2005**, 366, 523.
23. S. Hsein, *Traitement Sida* 152 Lett, **2005**, 17, 4.

*Chapitre 01*  
*Données bibliographiques*

## 1. Les imines :

### 1.1. Introduction :

Notre travail porte sur la synthèse du valproaldéhyde, adjuvant dans le traitement du VIH (voir introduction générale). Afin d'aboutir à ce produit, nous aurons à synthétiser des imines ainsi que des énamines. C'est pourquoi, en guise d'introduction générale, nous faisons le point sur ces deux intermédiaires synthétiques.

Les imines sont d'une grande importance dans le domaine de la synthèse organique <sup>(1)</sup>. En effet, elles peuvent être utilisées comme intermédiaires pour la préparation de quelques dérivés organiques ainsi que de substances biologiquement actives <sup>(2, 3)</sup>. On accède généralement aux imines par condensation des amines primaires avec des aldéhydes ou des cétones ; les études cinétiques sont en accord avec un mécanisme en deux étapes <sup>(4)</sup> [(Schéma 1).

L'équilibre est déplacé dans le sens de la formation de l'imine par élimination de l'eau qui se forme, soit par distillation azéotropique <sup>(5, 6)</sup>, soit en utilisant des desséchants tels que le sulfate de magnésium anhydre, les tamis moléculaires (4Å) <sup>(7, 8)</sup>, le tétrachlorure de titane en présence de triéthylamine <sup>(3)</sup>, le chlorure de zinc <sup>(9)</sup>, des catalyseurs complexes <sup>(10)</sup>, etc.

Toutes ces condensations ont été réalisées dans un solvant organique, alors que d'autres condensations sur support solide (alumine) ou en milieu sec ont été décrites dans la littérature <sup>(11)</sup>.

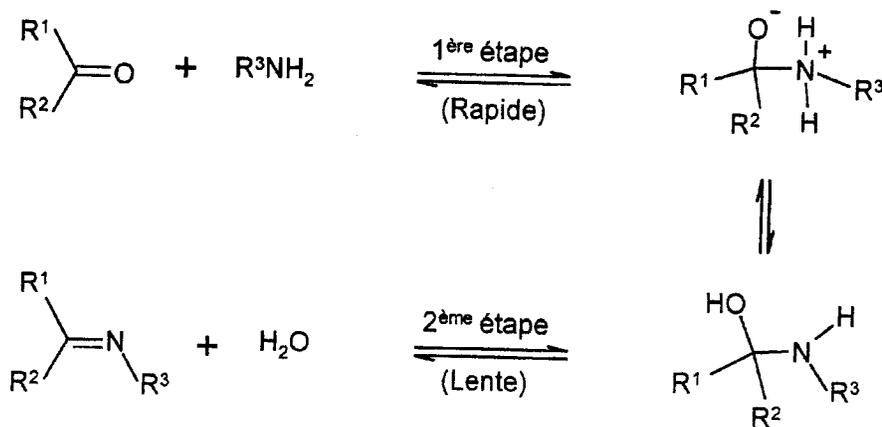


Schéma 1.

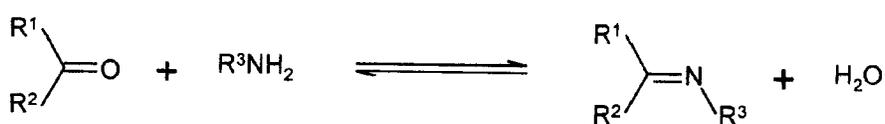
## 1.2. Synthèse des imines :

### 1.2.1. Utilisation des micro-ondes :

Dans un réacteur cylindrique en Pyrex adapté au réacteur micro-ondes, on introduit l'aldéhyde fraîchement purifié avec l'amine sans solvant. Le mélange réactionnel est homogénéisé, puis irradié sous micro-ondes, avec agitation mécanique durant le temps requis (2 à 3 min) <sup>(12)</sup>.

### 1.2.2. Méthode classique :

On prépare les imines à partir d'une amine primaire et une cétone ou un aldéhyde (*Schéma 2*).



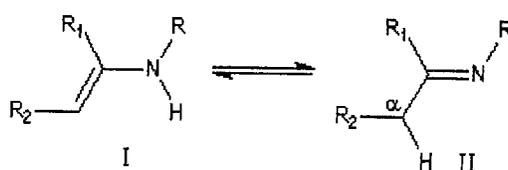
*Schéma 2.*

On place dans un ballon monocol la cétone ou l'aldéhyde et l'amine, ainsi que l'acide *p*-toluènesulfonique comme catalyseur. On ajoute ensuite un solvant (toluène, ou benzène) puis on adapte sur ce ballon l'appareil de Dean-Stark et un réfrigérant. On chauffe au reflux (pendant 5 à 8 h), jusqu'à ce que la quantité théorique d'eau soit recueillie dans le piège. On laisse refroidir, puis on chasse le solvant à l'évaporateur rotatif <sup>(12)</sup>.

## 2. Les énamines :

### 2.1. Origine

Les énamines peuvent être considérées comme les analogues azotés des énols et des éthers d'énols. Les énamines possédant un atome d'hydrogène sur l'azote sont instables et se réarrangent en imines. L'équilibre entre énamine (I) et imine (II) constitue un exemple de tautomérie comparable à la tautomérie céto-énolique (*Schéma 3*).



**Schéma 3.**

L'exemple ci-dessous concerne une énamine primaire.

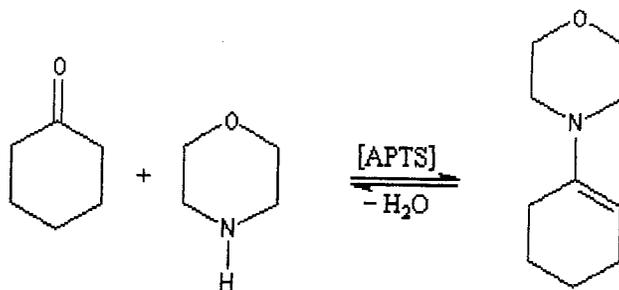


Les énamines tertiaires ne possèdent pas d'atome d'hydrogène lié à l'azote et ne peuvent pas donner lieu à l'équilibre de tautomérie.

## 2.2. Synthèse des énamines

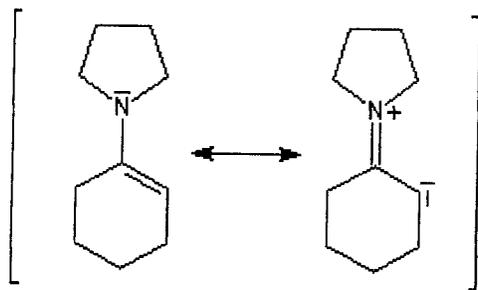
On prépare les énamines par réaction entre une amine secondaire et un composé carbonyle possédant un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en  $\alpha$  du carbonyle, en présence d'un catalyseur comme l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS). L'équilibre n'est pas favorable au produit. Une méthode couramment utilisée pour déplacer l'équilibre, consiste à éliminer l'eau du milieu réactionnel par distillation azéotropique en utilisant un décanteur de Dean-Stark <sup>(13)</sup>.

Les énamines sont stables en milieu basique et peuvent être utilisées dans certains cas comme groupement protecteur de la fonction carbonyle. Le traitement de l'énamine par un excès d'eau en présence d'une quantité catalytique d'acide régénère à la fois l'amine et le composé carbonyle parent (*Schéma 4*).



*Schéma 4.*

Les énamines sont des intermédiaires très utilisés en synthèse organique. Comme le montrent les formules mésomères dans le *Schéma 5*, une charge négative peut se développer sur l'atome de carbone situé en  $\beta$  de l'azote.



*Schéma 5.*

Les énamines sont des nucléophiles qui peuvent réagir avec des substrats électrophiles acylant ou alkylant.

### 2.3. Acylation :

La réaction entre une énamine et un agent acylant assez réactif comme un chlorure d'acyle permet la synthèse de systèmes dicarbonylés 1, 3 (*Schéma 6*)<sup>(14)</sup>.

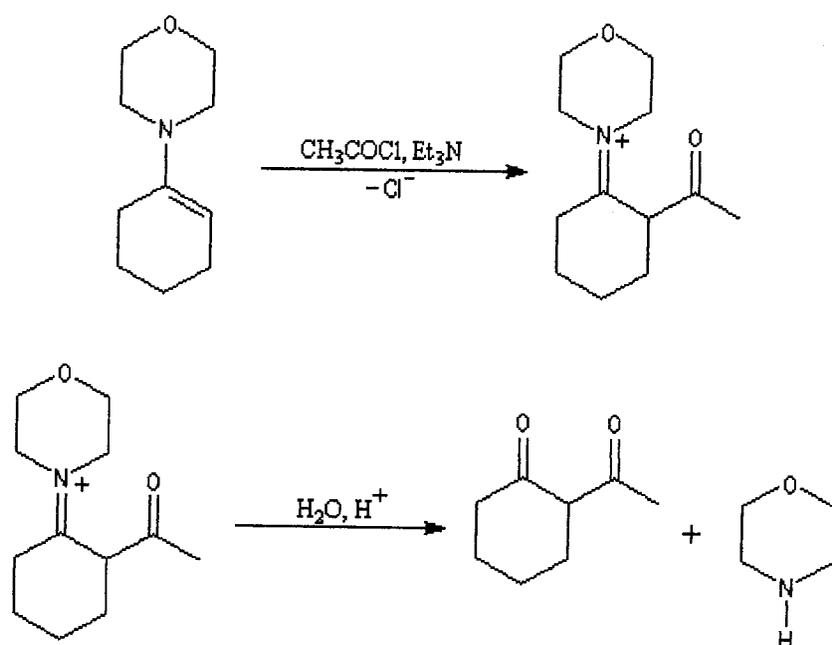


Schéma 6.

#### 2.4. Alkylation régiosélective des cétones :

La méthylation des cétones sur l'atome de carbone en  $\alpha$  du carbonyle pose un problème de polyalkylation. La réaction par union directe de la cétone et d'un réactif alkylant comme l'iodométhane fournit un mélange de cétone mono et polysubstituée. Pour pallier cette difficulté plusieurs méthodes ont été proposées. L'une d'elles, mise au point par le chimiste américain d'origine belge G. Stork, consiste à utiliser une énamine comme intermédiaire (Schéma 7).

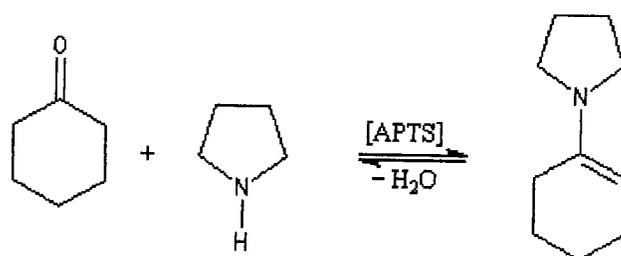
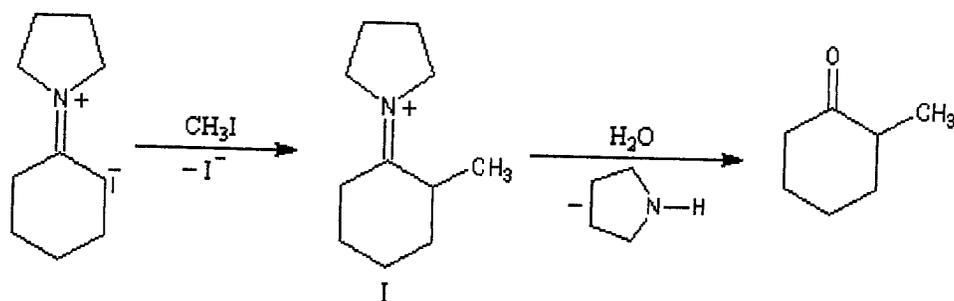


Schéma 7

L'énamine réagit avec un équivalent de dérivé halogéné pour fournir l'ion immonium (I). Ce dernier, traité par l'eau, conduit à la cétone alkylée (*Schéma 8*).



*Schéma 8.*

L'ion immonium (I) ne possède pas d'atome de carbone nucléophile. Le problème de la suralkylation ne se pose pas. La technique est également applicable avec des agents alkylants suffisamment réactifs comme les halogénures allyliques ou benzyliques. Avec des agents alkylants de moyenne réactivité comme l'iodure d'éthyle, c'est surtout la N-alkylation qui prédomine. Une autre méthode d'alkylation régiosélective des cétones consiste à mettre à profit les propriétés des éthers de silyle.

### 2.5. Régiosélectivité de l'élimination

La réaction entre la méthylcyclohexanone et la pyrrolidine fournit l'énamine possédant la liaison double la moins substituée (A) à l'exclusion de son isomère (B). La régiosélectivité de l'élimination est donc contraire à la règle de Zaytsev (*Schéma 9*).

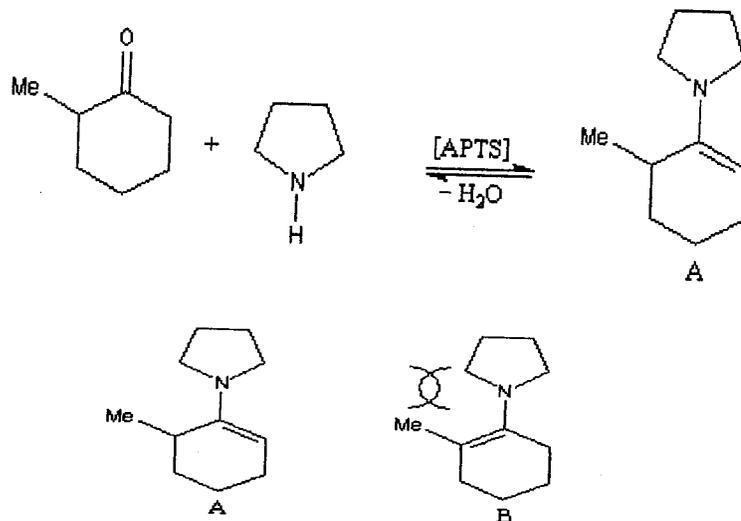


Schéma 9.

L'examen des molécules (A) et (B) fournit l'explication de la régiosélectivité observée. La conjugaison entre le doublet de l'atome d'azote et la double liaison impose que les atomes impliqués soient dans un même plan. Cette condition n'est pas réalisée dans (B) du fait de la forte répulsion entre le groupe méthyle orienté de façon pseudo-axiale et un groupe méthylène du cycle <sup>(15)</sup> (Schéma 9).

## 2.6. Réaction de Stork:

La réaction de Stork c'est l'alkylation ou l'acylation des cétones cycliques en  $\alpha$  du carbonyle, en passant par des énamines (Schéma 10) <sup>(16)</sup>.

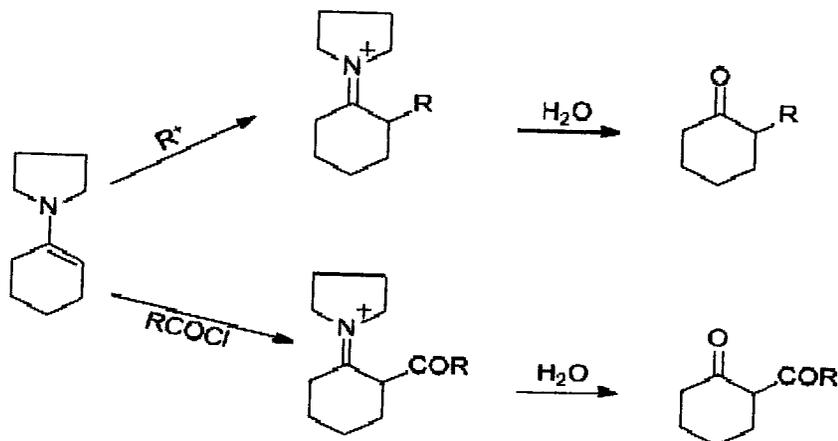
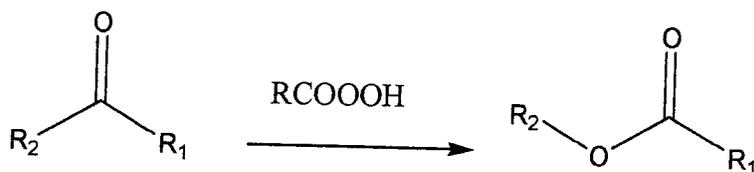


Schéma 10.

### 3. Oxydation de Baeyer-Villiger :

En 1899, les Allemands A. Baeyer et V. Villiger ont constaté que le traitement d'une cétone par un peracide ( $\text{RCO}_3\text{H}$ ) peut donner un ester. Un atome d'oxygène est inséré à côté de groupement carbonyle (*Schéma 11*) <sup>(17)</sup>.

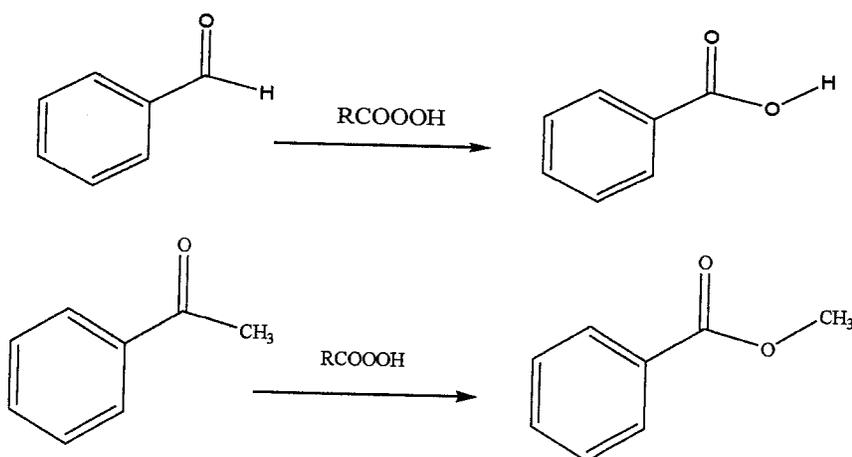


*Schéma 11.*

Dans le cas où  $\text{R}_1 \neq \text{R}_2$ , l'aptitude migratoire des différents groupes est la suivante:

$\text{H} > \text{phényle} > \text{alkyle tertiaire} > \text{alkyle secondaire} > \text{alkyle primaire} > \text{méthyle}$ .

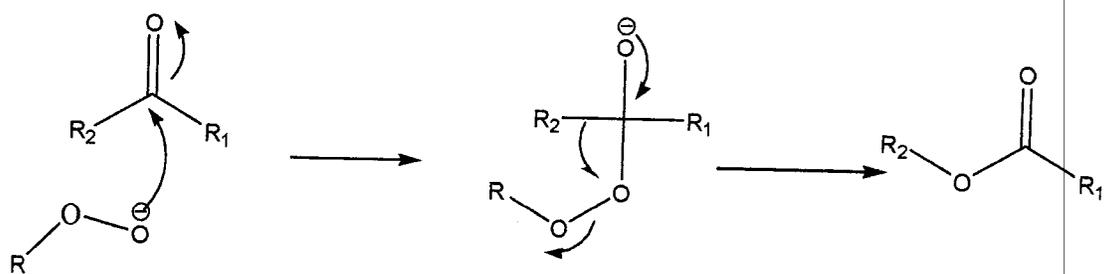
Ainsi, l'oxydation de Baeyer-Villiger d'un aldéhyde mène à la formation d'un acide carboxylique, et celle d'une cétone donne un ester (*Schéma 12*) <sup>(17)</sup>.



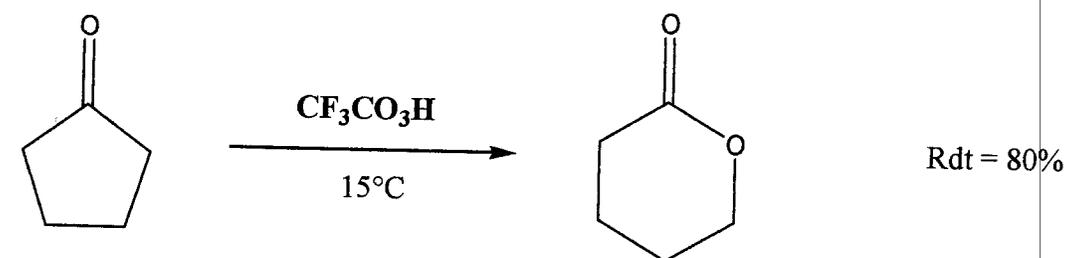
*Schéma 12.*

#### 3.1. Mécanisme de l'oxydation de Baeyer-Villiger :

Le mécanisme de cette réaction est illustré sur la page suivante <sup>(17)</sup> :

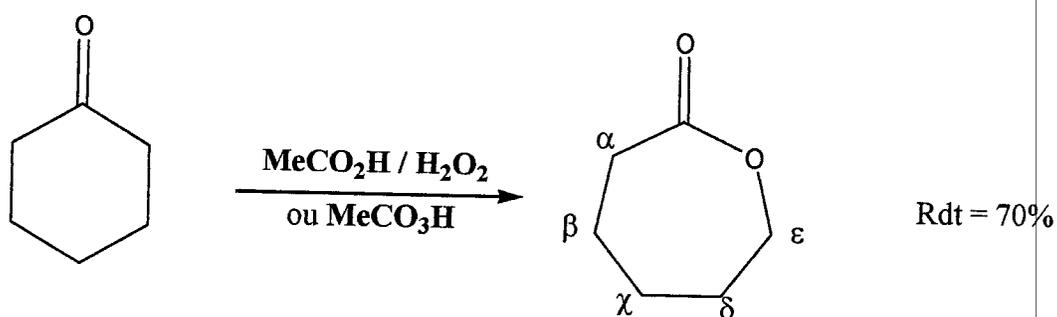


L'oxydation de Baeyer-Villiger d'une cétone cyclique fournit une lactone, c'est-à-dire un ester cyclique<sup>(18)</sup> (Schéma 13).



cyclopentanone

$\delta$ -valérolactone  
(pentanolide)



cyclohexanone

$\epsilon$ -Caprolactone (hexanolide)

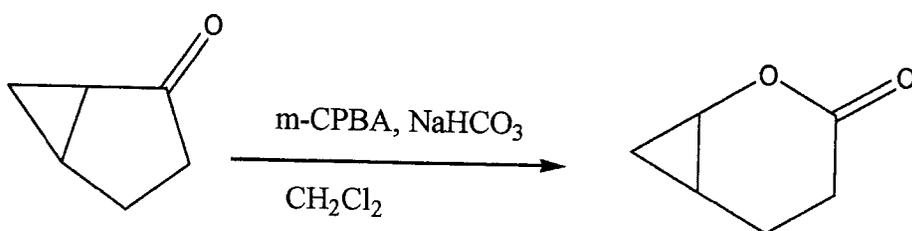


Schéma 13.

#### 4. Préparation des halogénures des alcanes :

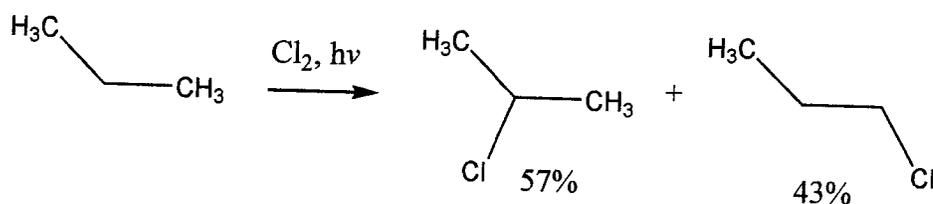
##### 4.1. Introduction

Les dérivés halogénés sont des composés qui possèdent une liaison carbone-halogène. L'halogène pouvant être le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Plus on descend dans la classification périodique et plus l'atome d'halogène est gros, plus la liaison carbone-halogène est faible et donc facile à rompre.

##### 4.2. Préparation des dérivés halogènes

###### 4.2.1. Substitution radicalaire à partir d'un alcane

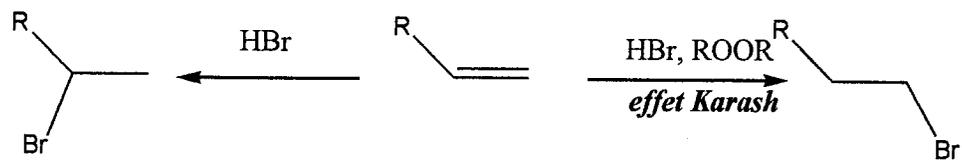
C'est une méthode qui permet de former un dérivé halogène à partir d'un alcane et de dichlore. Cependant cette méthode de synthèse possède un inconvénient de taille. En effet, cette substitution radicalaire n'est pas sélective et forme le produit désiré, accompagné de ses isomères (*Schéma 14*). En conclusion, ce processus ne constitue pas une méthode de choix pour la synthèse de dérivés halogénés<sup>(19)</sup>.



*Schéma 14.*

###### 4.2.2. Addition d'un hydracide sur un alcène :

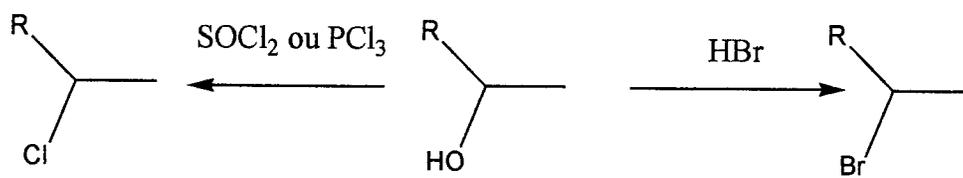
A noter que selon les conditions utilisées, on peut avoir une addition anti-Markovnikov (par voie radicalaire, c'est l'effet Karash) ou une addition classique<sup>(20)</sup> (*Schéma 15*).



*Schéma 15.*

#### 4.2.3. Halogénéation d'un alcool :

L'halogénéation permet de remplacer la fonction hydroxyle (-OH) par une fonction halogénée (-Cl, -Br, -I, -F) <sup>(20)</sup> (*Schéma 16*).



*Schéma 16.*

## Références

1. Tae cho B., Chun Y.S., *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 1583.
2. (a) Mosser M., Rihs G., Sauter H., *Z. Naturforsch. B* 376 (1982);  
(b) Suzuki Y., Takahashi H., *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 3, 2895.
3. Ukaji Y., Watai T., Sumi T., Fujisawa T., *Chem. Lett.* **1991**, 1555.
4. Barton D., Ollis W.D., *Comprehensive Organic Chemistry, the Synthesis and Reaction of Organic Compounds*, vol. II, 385.
5. (a) Frahm A.W., Knupp G.; *Tetrahedron Lett.* 22, **1981**, 2636 ;  
(b) Leardini R., Nanni D., Tundo A., Zanardi G., Ruggieri F., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1842.
6. Charles J.P., Christol H., Solladie G., *Bull. Soc. Chim. France*, **1970**, 4439.
7. Midland M., Koops R., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1158.
8. Sreekumar R., Pillai C.N., *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, 4, 2095.
9. Billmann J.H., Tai K.M., *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 535.
10. Dumas F., Maine V., Cave G., D'Angelo J., *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, 5, 339.
11. Texier-Boullet F., *Synthesis*, **1985**, 679.
12. T. Ridha et al. : *C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIc, Chimie : Chemistry* **2000**, 3, 35.
13. J. R. Mohrig, D. C Neckers, *Laboratory Experiments in Organic Chemistry (D. Van Nostrand Company)*, **1973**.
14. S. Hünig, E. Lücke, W. Brenninger, *Organic Syntheses*, 5, 533.
15. G. Stork, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1975, 3363
16. (a). G. Stork, H. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029.  
(b). G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5128.
17. (a). Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber.*, **1899**, 24, 3625.  
(b). Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber.*, **1900**, 33, 858.  
(c). House, H.O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed. **1972**, Benjamin; Menlo Park, CA., pp. 306-307, 321-328.
18. (a). E. Brown «TRAITE DE CHIMIE ORGANIQUE» Éditions Ellipses, **1999**, 202.  
(b). Wiberg, K.B.\*; Snoonian, J.R. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1390.
19. E. Brown «TRAITE DE CHIMIE ORGANIQUE» Éditions Ellipses, **1999**, 90.
20. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers «CHIMIE ORGANIQUE » Éditions de Boeck , **2003**, 509.

*Chapitre 02*  
*Synthèse organique*

**A. Résultats obtenus ultérieurement :**

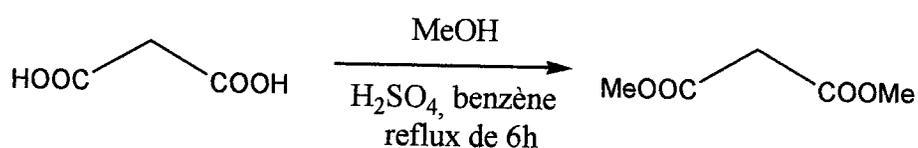
**1. Synthèse de l'acide valproïque à partir de l'acide malonique :**

L'acide valproïque a déjà été synthétisé dans notre laboratoire, au sein de l'équipe de synthèse organique et analyse, dans le cadre du mémoire du magister de chimie organique appliquée de M<sup>lle</sup> N. BOUAZZAOUI. Cette synthèse a été réalisée en trois étapes, en partant de l'acide malonique comme réactif de départ <sup>(1)</sup>:

- Estérification de l'acide malonique.
- Alkylation de l'ester malonique.
- Hydrolyse et décarboxylation.

**1.1. Estérification de l'acide malonique :**

La première étape consistait à estérifier l'acide malonique, dont les deux fonctions acides étaient protégées sous forme d'ester méthylique (*Schéma 1*).



*Schéma 1.*

**1.2. Alkylation de l'ester malonique :**

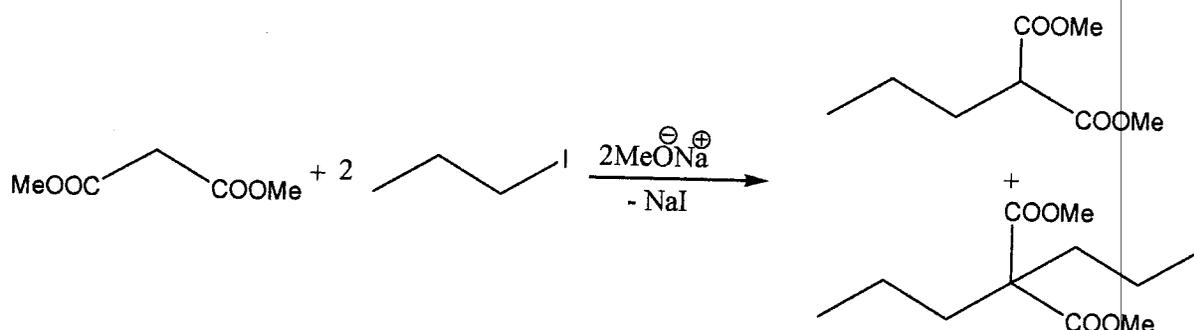
Premièrement, on fait agir le méthanolate dans le méthanol anhydre sur le malonate de diméthyle (*Schéma 2*).



*Schéma 2.*

La deuxième étape consiste à faire une substitution nucléophile d'un dérivé halogéné (l'iodure de n-propyle), avec le carbanion obtenu précédemment. Pour cela, l'ester

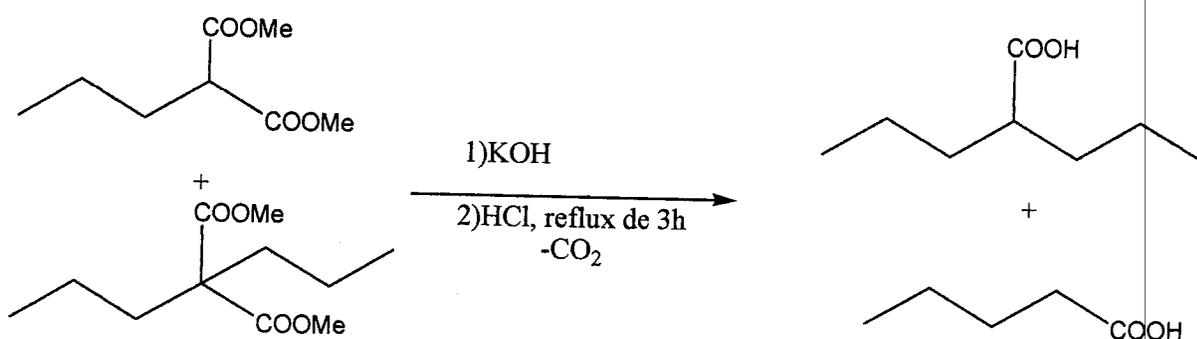
diméthylique est traité avec deux équivalents d'halogénure en présence d'un peu plus de deux équivalents de méthanolate de sodium (*Schéma 3*).



Même si la réaction conduit à un meilleur rendement du produit doublement alkylé, il reste toujours du produit monoalkylé dans le mélange réactionnel. Par conséquent, il fallait trouver une méthode de séparation adéquate pour séparer les deux composés. A cause de la difficulté de séparer les deux composés par chromatographie sur colonne et même par distillation sous vide, le mélange avait été engagé dans l'étape suivante avec l'espoir de séparer les acides correspondants.

### 1.3. Hydrolyse et décarboxylation :

L'hydrolyse et la décarboxylation du mélange des deux esters mono et doublement alkylés avait engendré l'acide valproïque ainsi que l'acide pentanoïque (*Schéma 4*).



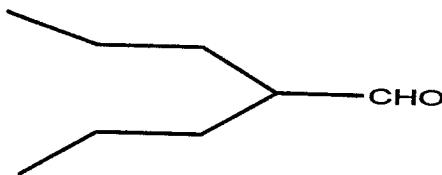
Cependant, la même difficulté de séparation avait subsisté dans ce cas aussi, comme le montraient la chromatographie sur couche mince, l'infra rouge et aussi l'analyse RMN. C'est pour cela que nous avons pensé à suivre un autre cheminement, plus régiosélectif, afin d'aboutir à un précurseur de cet acide, à savoir, l'aldéhyde valproïque.

## B. Travail effectué :

### 1. Synthèse du valproaldéhyde :

L'objectif à atteindre est la synthèse du valproaldéhyde, ou 2-propylpentanal (*Schéma 5*). Pour ce faire, nous avons envisagé un processus en quatre étapes :

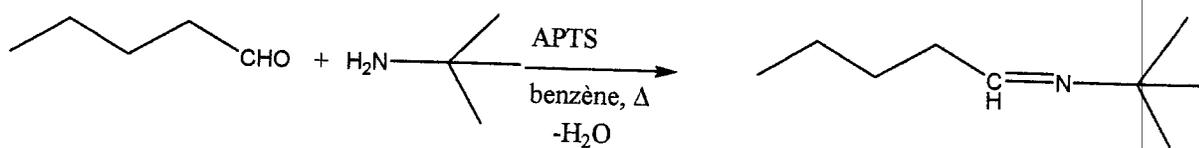
- Synthèse de l'imine.
- Synthèse de l'énamine correspondante (non isolée).
- Alkylation de l'énamine *in situ*.
- Hydrolyse.



*Schéma 5.*

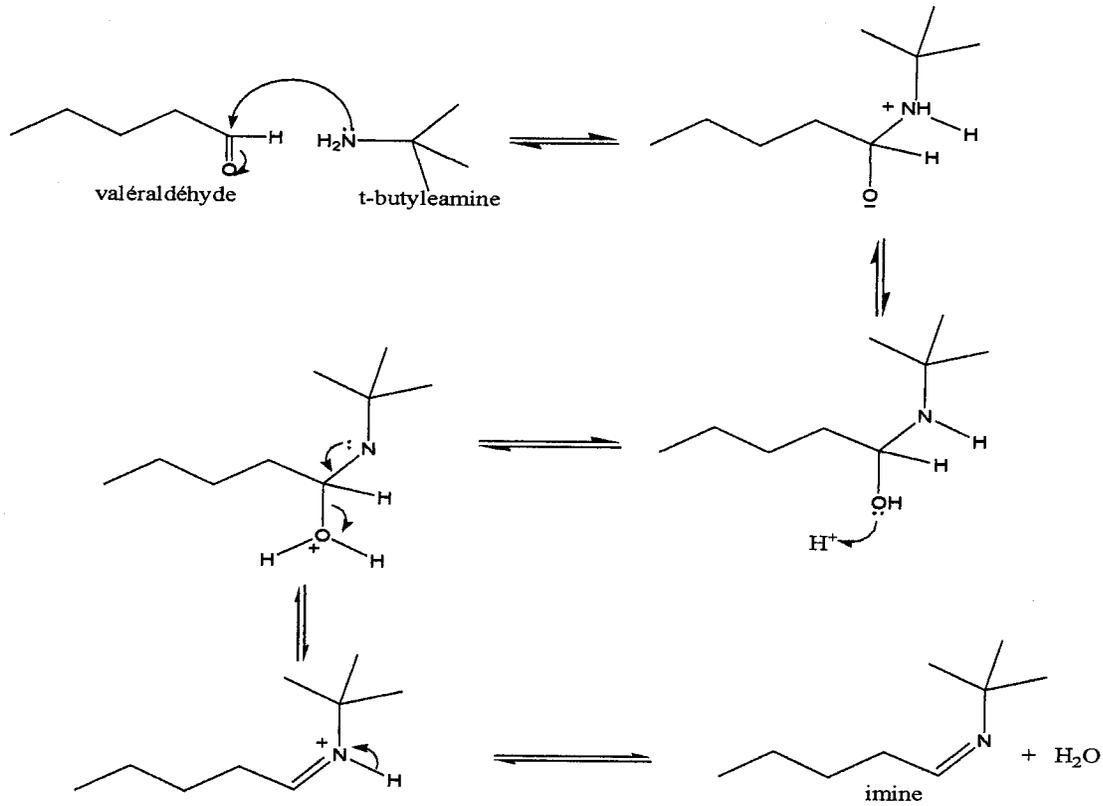
#### 1.1. Synthèse de l'imine :

On fait réagir le valéraldéhyde (pentanal) avec la t-butylamine en présence d'un catalyseur acide (acide *p*-toluènesulfonique). L'équilibre est déplacé par distillation azéotropique (benzène-eau), dans le sens de l'imine 1 par élimination de l'eau qui se forme (*Schéma 6*). Nous avons utilisé comme solvant le benzène anhydre afin de pouvoir obtenir une estimation précise de la quantité de l'eau théorique à éliminer.



*Schéma 6.*

Le produit obtenu après évaporation des solvants a pu être isolé sous forme d'un liquide jaunâtre avec un rendement de 70%. Nous proposons le mécanisme suivant pour expliquer le déroulement de la réaction <sup>(2)</sup> :



### 1.2. Préparation du bromure de n-propyle :

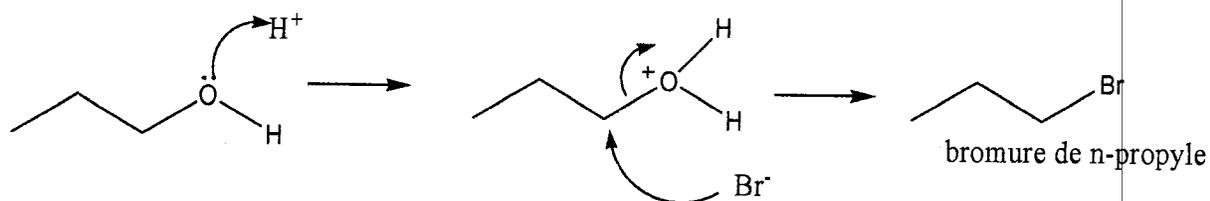
Le bromure de n-propyle a été préparé à partir du propanol en présence de HBr (*Schéma 7*).



*Schéma 7.*

La distillation lente du mélange propanol, HBr à 48% donne le bromure de n-propyle sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 75% après une distillation atmosphérique.

Le mécanisme de la réaction est le suivant <sup>(3)</sup> :



### 1.3.Synthèse de l'énamine:

Le traitement de l'imine avec le bromure de magnésium sec ( $MgBr_2$ ), donne le composé A, qui est en équilibre avec l'intermédiaire B (Schéma 8).

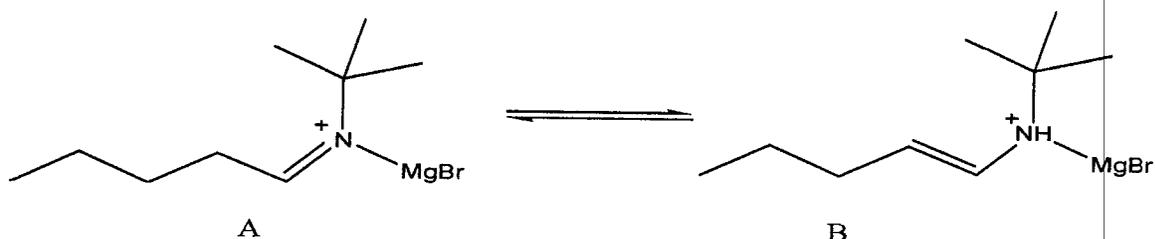
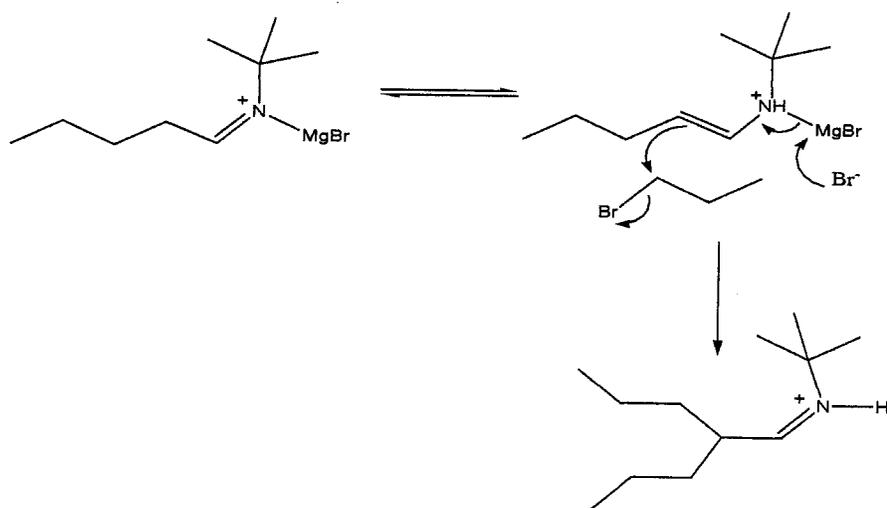


Schéma 8.

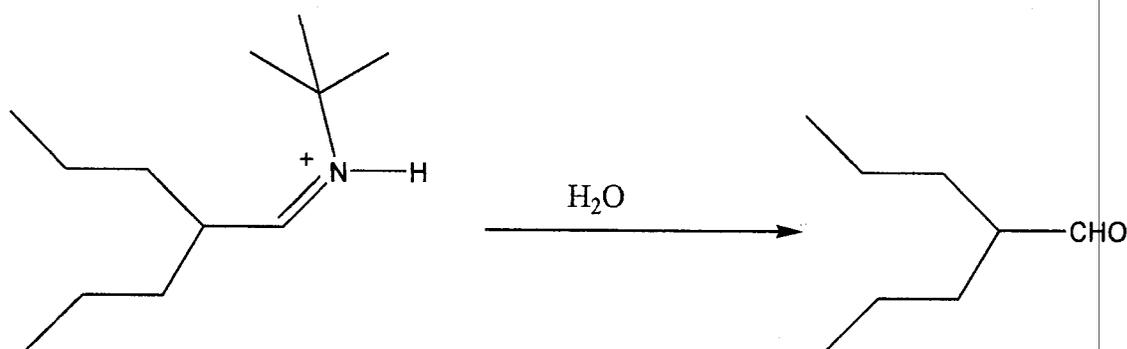
### 1.4.L'alkylation de l'énamine :

Cette étape consiste à faire une substitution nucléophile de l'intermédiaire B, sur un dérivé halogéné (bromure de n-propyle) selon le mécanisme suivant



### 1.5. Hydrolyse :

L'hydrolyse acide du produit obtenu suite à l'alkylation de l'énamine, donne le valproaldéhyde (*Schéma 9*).



*Schéma 9.*

Sur le plan pratique, la synthèse de l'énamine, son alkylation et l'hydrolyse subséquente se font dans le même ballon de réaction. Le produit obtenu, l'aldéhyde, après extraction, lavage et évaporation des solvants a pu être isolé sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 78.60%.

### 2. Avantages de la synthèse du valproaldéhyde en passant par l'énamine :

Contrairement à la synthèse malonique, cette méthode permet d'obtenir le valproaldéhyde pur, non mélangé à un quelconque produit parasite et par conséquent, on peut arriver à l'acide valproïque pur grâce à une simple oxydation.

### 3. Synthèse de l'acide valproïque : autre approche possible.

#### 3.1. L'alkylation de la cyclopentanone en $\alpha$ du carbonyle (réaction de Stork) :

##### 3.1.1. Synthèse de l'énamine :

On fait réagir la cyclopentanone avec la pyrrolidine en présence d'un catalyseur acide (acide *p*-toluènesulfonique). L'équilibre est déplacé dans le sens de la formation de l'énamine C par élimination de l'eau, (benzène-eau) (*Schéma 10*).

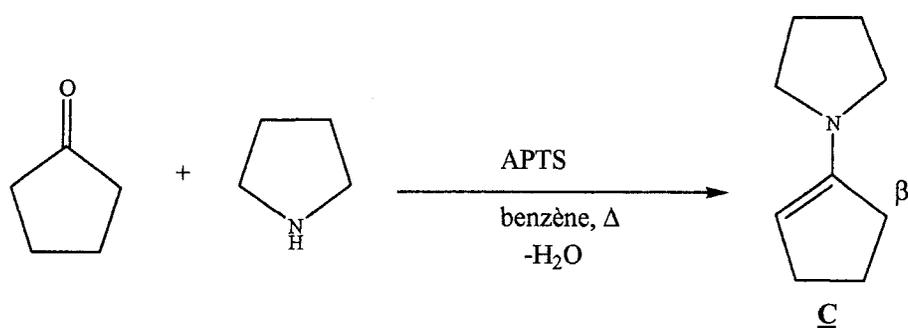
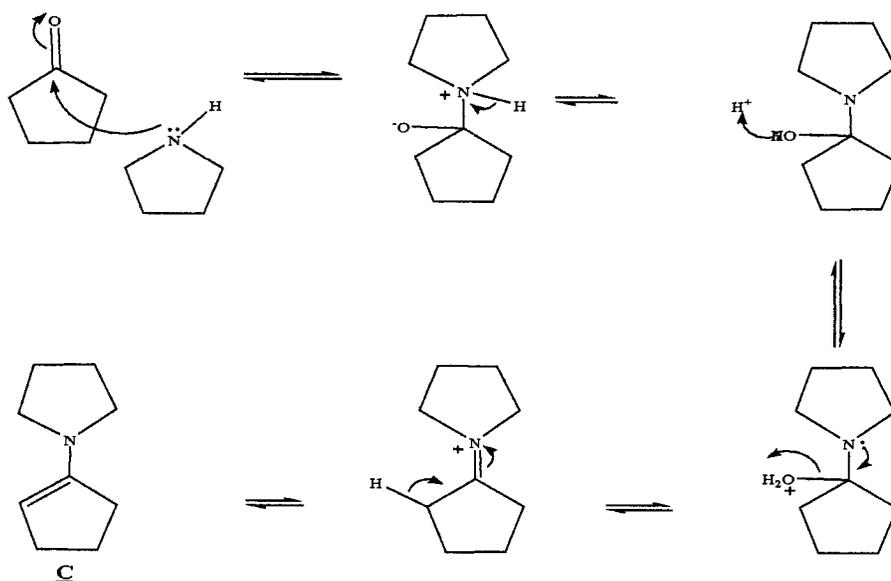


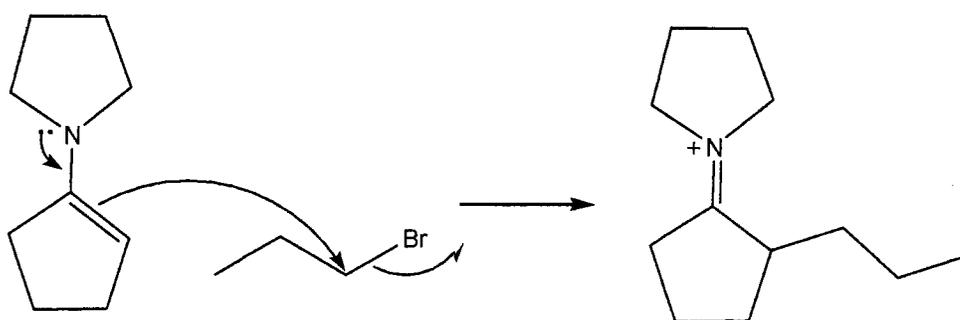
Schéma 10.

Le mécanisme de la réaction est le suivant <sup>(4)</sup> :



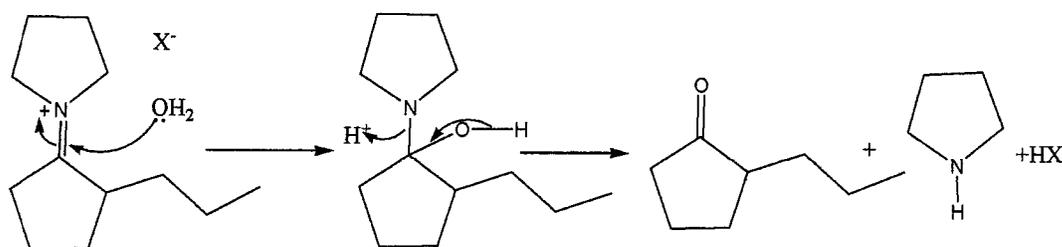
### 3.1.1. L'alkylation de l'énamine :

Cette étape consiste à mettre en œuvre le pouvoir nucléophile de l'énamine **C**, afin de substituer un halogénure d'un dérivé halogéné. L'énamine **C** est ainsi alkylée sur le carbone  $\beta$  par le bromure de n-propyle. Le mécanisme de l'alkylation est le suivant <sup>(5)</sup> :



## 3.1.2. Hydrolyse :

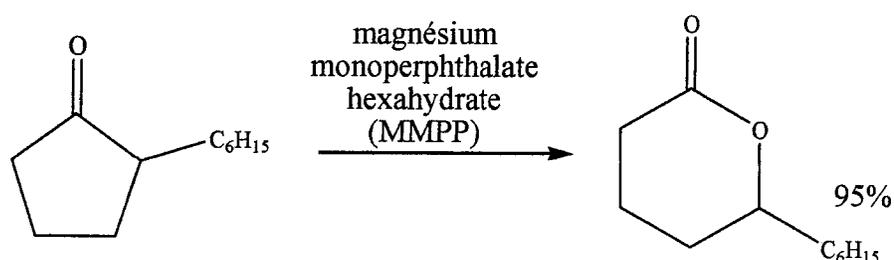
Par hydrolyse acide avec  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1h de reflux), l'ion iminium fournit la cétone de départ alkylée en  $\alpha$  du carbonyl. Le mécanisme de l'alkylation est le suivant <sup>(4)</sup>:



Le produit obtenu après extraction, lavage, évaporation des solvants a été isolé sous forme d'une pâte rouge foncée, avec un rendement de 42.46%.

## 3.2.L'Oxydation de Baeyer-Villiger :

Voici un exemple décrit dans la littérature<sup>(5)</sup>:



Dans notre cas, une oxydation de notre cétone alkylée selon la méthode de Baeyer-Villiger donne majoritairement le produit D (*Schéma 11*), accompagné d'un régioisomère E qui, après hydrolyse de la lactone, devrait conduire à l'acide valproïque.

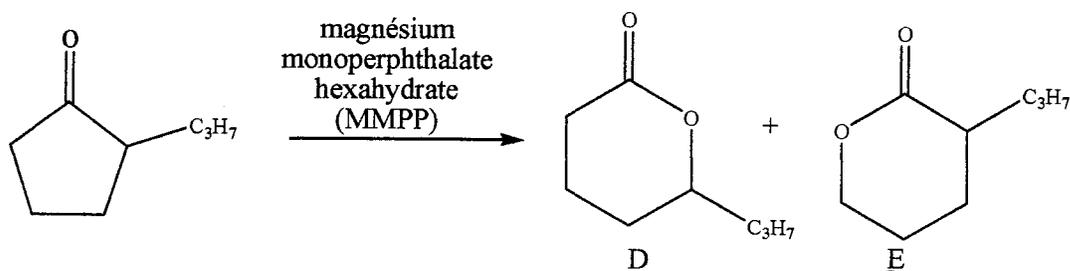


Schéma 11.

Cependant, ce produit E (*Schéma 11*) est minoritaire ( $\pm 5\%$ ), et en plus avec cette méthode, on rencontre aussi le problème de mélange des deux produits. Par conséquent, le passage par l'énamine tertiobutylique pour obtenir le valproaldéhyde constitue la meilleure méthode pour obtenir l'acide valproïque pur.

### Références

1. N. BOUAZZAOU, «*synthèse des aziridines, vérification des mécanismes réactionnels*», mémoire de magister de chimie organique appliqué, **2007**.
2. (a) P. Araud, «*chimie organique*», *Éditions 17*, **2004**, 423.  
(b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers «*CHIMIE ORGANIQUE* » *Éditions de Boeck*, **2003**, 509.
3. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers «*CHIMIE ORGANIQUE* » *Éditions de Boeck* , **2003**, 409.
4. (a) E. BROWN «*TRAITE DE CHIMIE ORGANIQUE*» *Éditions ellipses*, **1999**, 209.  
(b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers «*CHIMIE ORGANIQUE* » *Éditions de Boeck*, **2003**, 353.
5. Mino, T. Masuda, S. Masayuki, N. Yamashita, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2633.

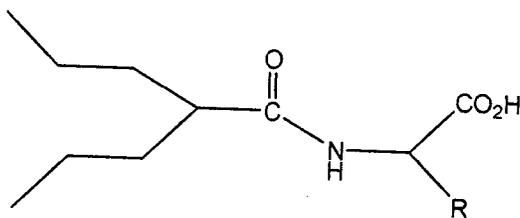
*Conclusion*  
*et*  
*perspectives*

### Conclusion et perspectives :

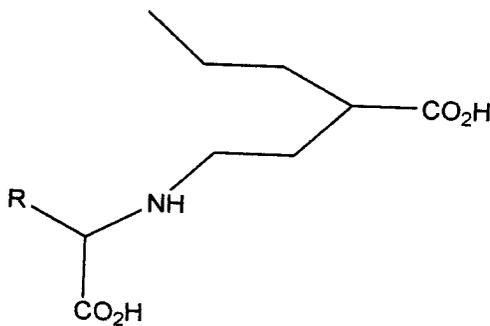
L'acide valproïque est un acide carboxylique qui est utilisé dans des crises variées de l'épilepsie ; de plus il s'est avéré d'une activité biologique très prometteuse dans le traitement de VIH. En effet, il possède le potentiel d'obliger le virus du VIH à l'état latent à sortir des cellules du système nerveux central.

Notre mémoire s'est attaché à préparer le précurseur immédiat de cet acide, à savoir l'aldéhyde valproïque, que nous avons obtenu à l'état pur selon un schéma synthétique simple, et réalisé avec des réactifs courants. Ce précurseur peut être converti en acide cible par simple oxydation.

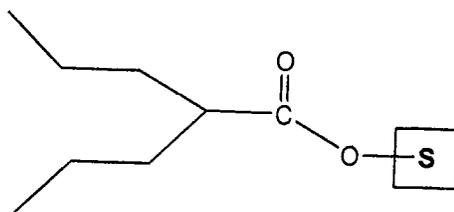
Une fois l'acide obtenu, on peut envisager en guise de perspectives, de lui greffer différents substrats comme les aminoacides pour obtenir les molécules suivantes :



Par ailleurs, la même fonctionnalisation peut cibler un autre site de la même molécule, à conditions de synthétiser un acide valproïque dont la chaîne latérale porte un groupe réactif :



Une autre fonctionnalisation peut cibler l'introduction de motifs sucres sur le même substrat, afin d'aboutir à une structure du genre de celle qui est indiquée ci-dessous.



Enfin, on sait que la séquence RGD, qui correspond à l'enchaînement des acides aminés Arg-Gly-Asp possède comme activités

- de stimuler l'apoptose dans les tumeurs.
- d'inhiber les récepteurs des intégrines  $\alpha\upsilon\beta$ .

Une perspective intéressante serait d'associer deux structures bioactives comme le sont l'acide valproïque et le RGD dans l'espoir d'aboutir à une molécule nouvelle dont l'activité dans le domaine de la thérapie antivirale serait modulée dans un sens que nous espérons positif.

## *Partie expérimentale*

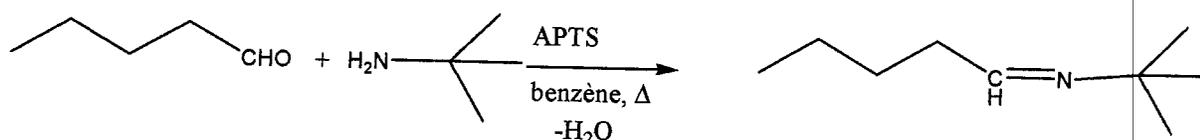
**Généralités :****• Purification des solvants :**

Benzène : séché sur sodium effilé.

Le THF : distillé et gardé dans une bouteille contenant du sodium effilé.

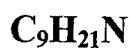
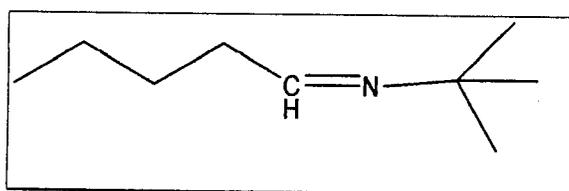
**• Appareils utilisés :****Infra rouge :**

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés au centre de mesure du laboratoire COSNA sur un spectromètre Mattson Genesis II FTIR, et les valeurs de fréquences sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Les produits huileux ont été directement traités dans des cellules sous forme de film, et les solides ont été analysés sous forme de pastilles de KBr.

**A. Synthèse du valproaldéhyde :****1. Synthèse de l'imine :****Mode opératoire :**

On place dans un erlenmeyer 10g (116.09 mmol) de valéraldéhyde et 8.5g de t-butylamine ainsi que 200mg d'acide *p*-toluènesulfonique. On ajoute ensuite 100 ml de benzène, puis on adapte sur ce ballon l'appareil de Dean-Stark. On chauffe au reflux (pendant 5h, jusqu'à ce que la quantité théorique d'eau soit recueillie dans le piège (2.9ml). On laisse refroidir, puis on chasse le benzène à l'évaporateur rotatif.

***N*-t-butylpentanimine :**



***Caractéristiques physico-chimiques :***

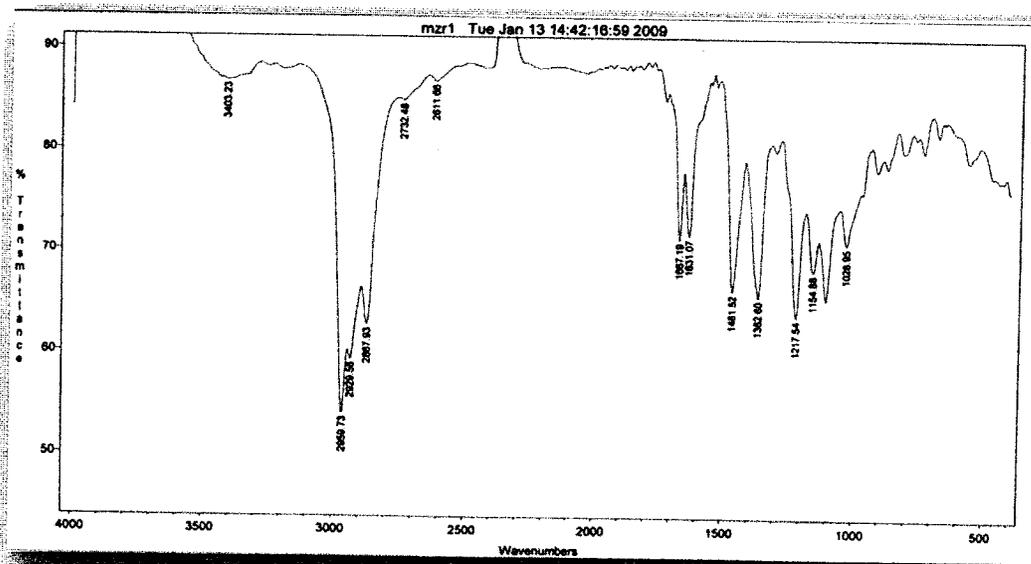
$M = 141.28 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement = 70%

Aspect: liquide jaunâtre

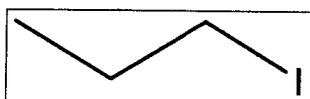
***Données spectrales:***

**IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1631.07(C=N).



**2. Synthèse de l'iodure de n-propyle :****Mode opératoire 01 :**

On place dans un erlenmeyer 60.09g (1mole) de n-propanol, puis on ajoute 16.30g de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> à 85% et 27.62 de l'iodure de potassium KI. On chauffe au reflux pendant 4h. On laisse refroidir, puis on ajoute de l'eau et de l'éther, on prend la partie étherée par extraction. On extrait deux fois la phase aqueuse avec l'éther et on réunit les phases organique. On traite la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium à 5%, puis avec une solution de thiosulfate à 5%, puis on sèche sur chlorure de calcium sec. On filtre puis on chasse le l'éther à l'évaporateur rotatif.

**Iodure de n-propyle :****Caractéristiques physico-chimiques :**

$$M = 169.99 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Rendement = des traces de produit.

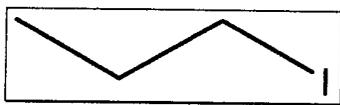
Aspect: huile jaune

**Mode opératoire 02 :**

On place dans un erlenmeyer 9,07g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, puis on ajoute 21.5g (0.352mole) de n-propanol, 34.5g de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> à 85%, et 58.27 de l'iodure de potassium KI. On chauffe au reflux pendant 4h. On laisse refroidir, puis on ajoute de l'eau et de l'éther, on recueille la partie étherée par extraction. On extrait deux fois la phase aqueuse avec l'éther et on réunit les phases organiques.

## PARTIE EXPERIMENTALE

On traite la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium à 5%, puis avec une solution de thiosulfate à 5%, puis on sèche sur chlorure de calcium sec. On filtre puis on chasse le l'éther à l'évaporateur rotatif.



### *Caractéristiques physico-chimiques :*

$M = 169.99 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

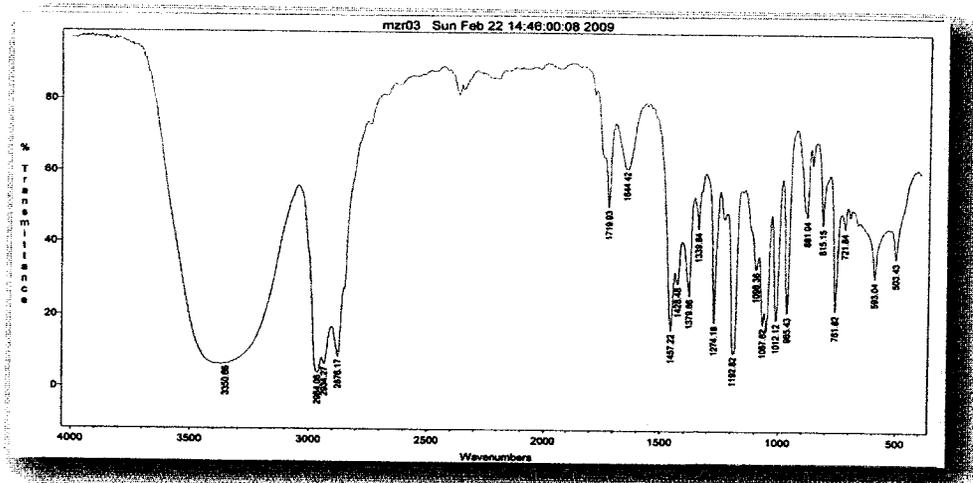
Rendement = 78%.

Aspect: huile jaune

### *Données spectrales:*

**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 503.43 (C-I); 2876.17-2964.06 (C-H); 3350.56 (O-H)

**Remarque:** l'iodure de n-propyle est mélangé avec le n-propanol.

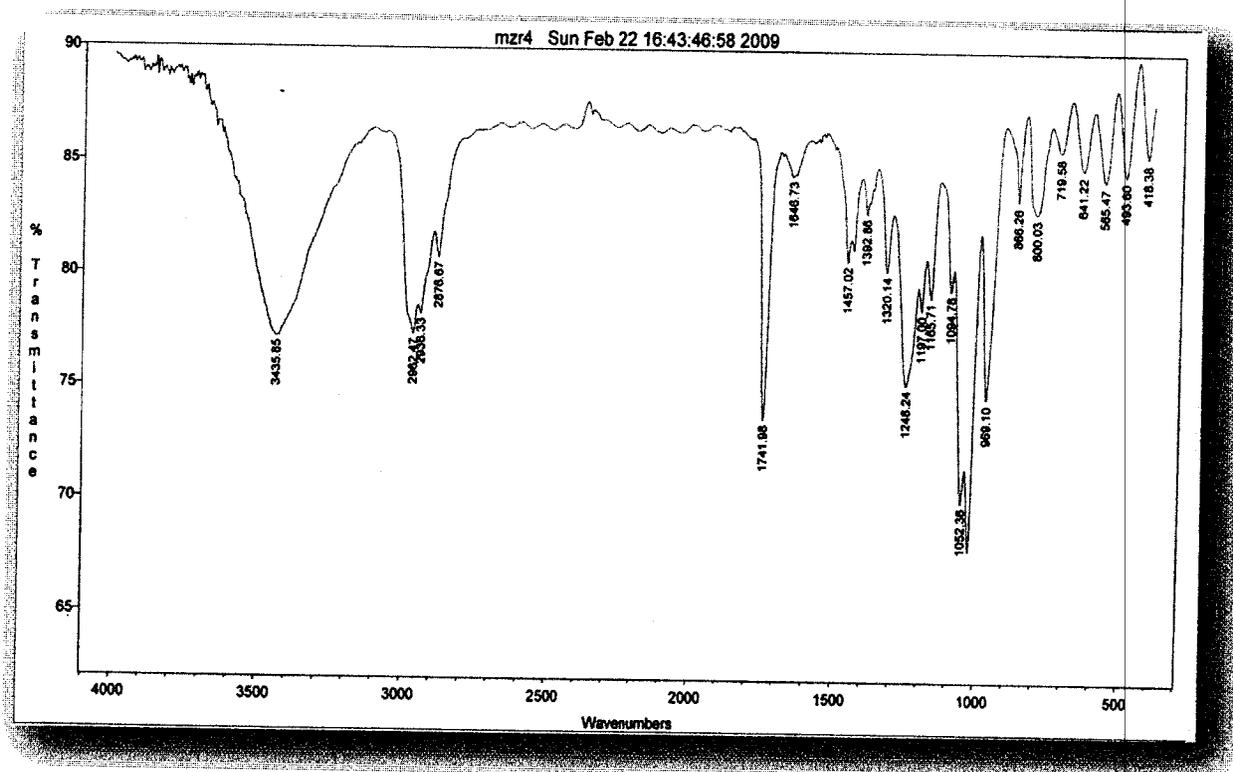
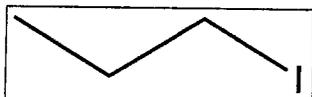


## PARTIE EXPERIMENTALE

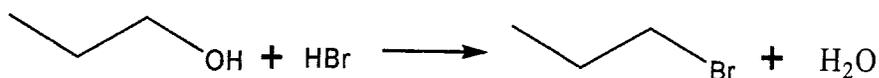
Après une distillation sous pression normale :

### Données spectrales:

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 493.60 (C-I); 2876.67-2962.47 (C-H); 3435.85 (O-H) (Il reste toujours du n-propanol)



## 3. Synthèse du bromure de n-propyle :

**Mode opératoire :**

On place dans un ballon 68.04g (0.84mol) de HBr à 47%, on ajoute lentement par portions 24g de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis on ajoute lentement en plusieurs portions 40g de n-propanol, suivi par 33.5g de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en plusieurs portions. On met une pierre ponce, et on lance une distillation pendant 2 à 3h jusqu'à la séparation des deux phases dans le ballon de réception. On sépare la phase organique, on lave cette dernière avec de l'eau distillée froide, puis avec une solution de HCl, suivie d'un lavage par une solution concentrée de bicarbonate de sodium, puis on sèche sur chlorure de calcium sec. On filtre et on distille le bromure de n-propyle à pression normale.

**Caractéristiques physico-chimiques :**

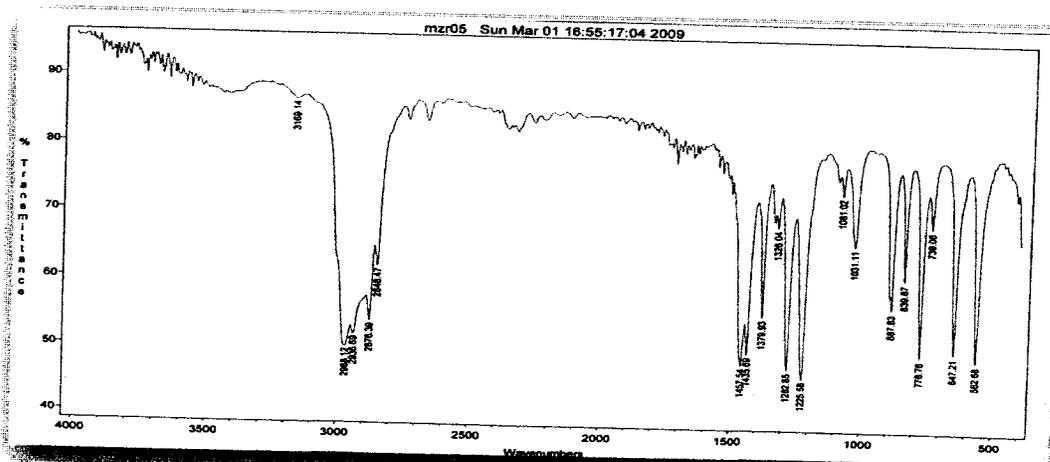
M = 122.99g.mol<sup>-1</sup>

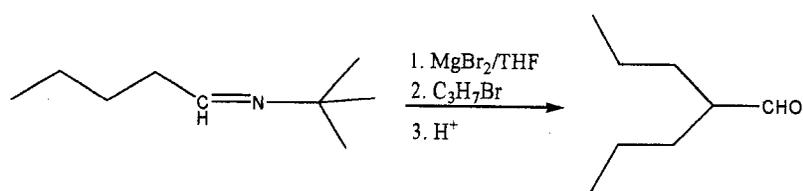
Rendement = 75%.

Aspect: liquide incolore

**Données spectrales:**

IR (cm<sup>-1</sup>): 562.68, 647.21 (C-Br).



**4. Synthèse du valproaldéhyde :****Mode opératoire :**

Sous courant d'azote, on place dans un bicol 0,60g de  $\text{MgBr}_2$  anhydre dans 20ml de THF ; on place le bicol dans un bain de glace, et on ajoute goutte à goutte 3,4g d'imine (0.024 mol) dans 30ml de THF. On laisse agiter toute une nuit puis, on introduit très lentement 2.95g (0.024mol) de bromure de n-propyle dans 10ml de THF. On chauffe au reflux pendant 1h30.

Après le reflux, on refroidit le mélange et on lui additionne 20ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  à 5%. On sépare la phase organique et on extrait deux fois la phase aqueuse avec 20ml de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaCl}$ , puis séchées sur sulfate de calcium. On filtre, puis on chasse les solvants à l'évaporateur rotatif.

**Caractéristiques physico-chimiques :**

$M = 128\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}$

Rendement = 78.60%.

Aspect: huile jaune.

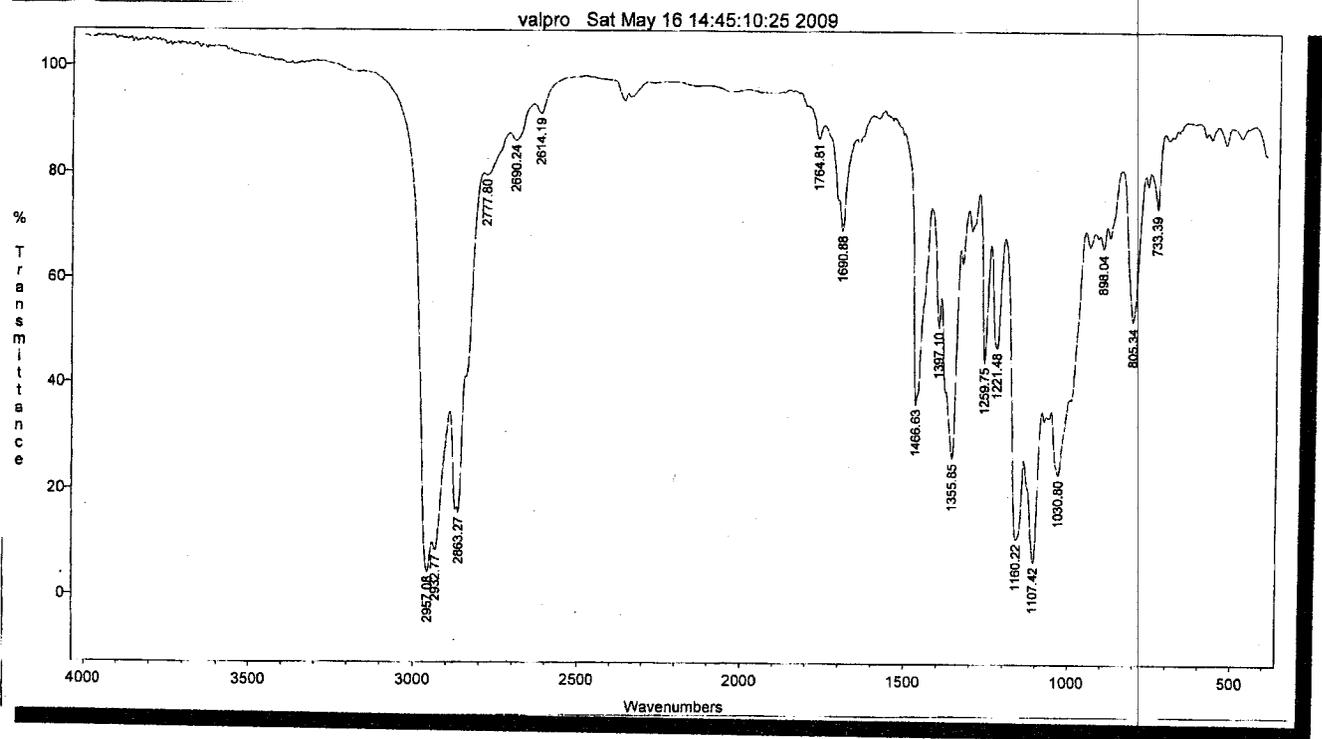
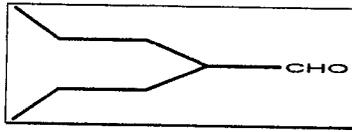
**Test avec la liqueur de FEHLING**

Afin de nous assurer de la formation de l'aldéhyde, environ 2 à 3 gouttes de produit sont mélangées avec 3 ml de liqueur de Fehling, on chauffe 2 à 3 min, puis on laisse refroidir et reposer le tout. L'apparition d'un dépôt rouge de  $\text{CuO}$  dans le fond du tube confirme la présence de l'aldéhyde.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Données spectrales:

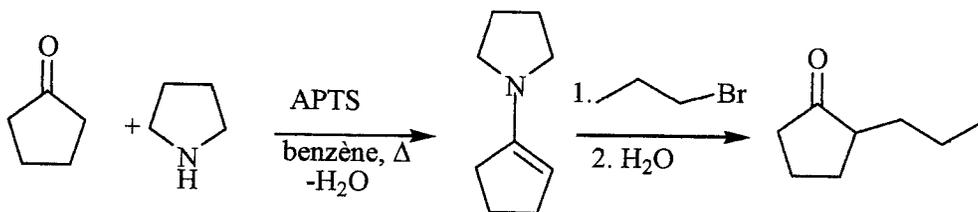
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 11764.81(C=O); 2690.24-2777.80 (C-H de l'aldéhyde)



### Synthèse de l'acide valproïque :

Approche synthétique à partir de la réaction de Stork

#### 1. Synthèse du 2-propylcyclopentanone :



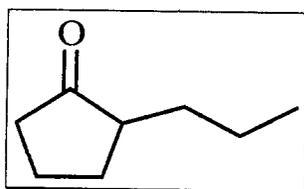
**Mode opératoire :**

On place dans un erlenmeyer 5g (0.06 mol) de cyclopentanone et 4.26g (0.06 mol) de pyrrolidine ainsi que 1.2 (0.006 mol) g d'acide *p*-toluènesulfonique. On ajoute ensuite 60 mL de benzène, puis on adapte sur cet erlenmeyer l'appareil de Dean-Stark et un réfrigérant. On chauffe au reflux (pendant 6h, jusqu'à ce que la quantité théorique d'eau soit recueillie dans le piège (1.08ml). On laisse refroidir.

On remplace le Dean-Stark par un réfrigérant, puis on ajoute 7.4g de bromure de *n*-propyle et on chauffe au reflux pendant 2h. On laisse refroidir, puis on ajoute une solution à 5% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et on chauffe au reflux pendant 1h puis on laisse refroidir.

On sépare la phase organique et on extrait deux fois la phase aqueuse avec 20ml de dichlorométhane. On lave les phases organiques réunies avec une solution à 5% de bicarbonate de sodium, puis on les mélange, et on sèche sur sulfate de calcium. On chasse le benzène et le dichlorométhane à l'évaporateur rotatif.

**a) 2-propylcyclopentanone**



**Caractéristiques physico-chimiques :**

M = 126g.mol<sup>-1</sup>

Rendement = 42.46%.

Aspect: visqueux rouge

# PARTIE EXPERIMENTALE

## Données spectrales:

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3456.09 (O-H), 1634.94 (C=C) équilibre céto-énolique

