الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RépubliqueAlgérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE AHMED DRAIA - ADRAR-

جامعة أحمد دراية-أدرار

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'étude, en vue de l'obtention du diplôme de Master en

Chimie

Option : Chimie de l'Environnement

Thème

SYNTHÈSE ORGANIQUE DE QUELQUE NUCLÉOSIDES À PARTIR D´UN ACIDE AMINE

Présenté Par :

Mlle. BAHOU Somia

Mlle. NADJEMI Naima

Devant le jury composé de:

Mr. A. LOUMANI	Président	MRA	URER/MS -Adrar
Mr. M. RAHMOUNI	Examinateur	MAA	Université Ahmed Draia-Adrar
Mlle. Y. CHERGUI	Promoteur	MCB	Université Ahmed Draia-Adrar

Année Universitaire 2021/2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

People'sDemocraticRepublic of Algeria

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة أحمد دراية- أدرار
المكتبة المركزية
مصلحةالبحثالببليوغرافي

Ministry of Higher Education and Scientific Research
University Ahmed Draia of Adrar
The central library

جامعة أحمد دراية - أدرار

شهادة الترخيص بالإيداع

انا الأستاذ(ة): شرقـــي يـــميـــنة.....

المشرف مذكرة الماستر الموسومة بـــ :

Synthèse organique de quelque nucléosides à partir d´un acide amine.

من إنجاز الطالب(ة): بحو سمية

و الطالب(ة): نجمي نعيمة

كلية : العلوم و التكنولوجيا

القسم : علوم المادة

التخصص: كيمياء المحيط

تاريخ تقييم / مناقشة: 2022/06/07

أشهد ان الطلبة قد قاموا بالتعديلات والتصحيحات المطلوبة من طرف لجنة التقييم / المناقشة، وان المطابقة بين النسخة الورقية والإلكترونية استوفت جميع شروطها.

وبإمكانهم إيداع النسخ الورقية (02) والاليكترونية (PDF).

- امضاء المشرف:

ادرار في :. 2022/06/14

مساعد رئيس القسم:

مساعد رئيس قسم علوم المادة مكلف بما بعد التدرج والبحث العلمي بكلية العلوم والتكنولوجيا

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné la volonté et le courage d'arriver au bout de cet humble travail.

Je remercie très sincèrement mon promoteur, Docteur **CHERGUI. Y** pour sa supervision, sa riche contribution et ses précieux conseils pour nous aider à réaliser ce travail.

Je remercie Monsieur **LOUMANI. A** pour l'honneur qui m'a fait en acceptant de présider mon jury du mémoire. Mes remerciements vont également aux membres de jury **RAHMOUNI. M** pour avoir accepté d'examiner cette étude de recherche :

J'adresse ma profonde gratitude à tous mes instituteurs et enseignants durant mon cursus universitaire, sans oublier le directeur du laboratoire LRNS monsieur IDDOU.A

et les membres du personnel des organismes ci-après :

- Laboratoire de l'Université Ahmed Draïa, Adrar.
- Département de sciences de matière, Université Ahmed Draïa, Adrar
- Laboratoire des Ressources Naturelles Sahariennes, Université Ahmed Draïa, Adrar(LRNS).

Je remercie chaleureusement mes collègues pour leur soutien technique et moral, qui ont été à mes côtés dans les moments les plus difficiles.

MERCI

Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents qui étaient toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de mes langues années d'études. En signe de reconnaissance, qu'ils se trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études ;

Mes amis qui m'ont accompagné dans mon parcours universitaire,

Toutes les familles Bahou et Nadjemi

Tous mes amis.

Naima et Somia

RÉSUMÉ

Les acides aminés et leurs dérivés sont bien connus pour leur utilisation dans le domaine de biologie, pharmacie et de nombreuses applications industrielles.

Ce travail a eu pour but la synthèse de quelque nucléosides, partant de l'acide α aminé en passant par la synthèse de plusieurs produits intermédiaires (ester, hydrazide, thiosemicarbazide, triazole et nucléoside).

Nous avons décrit la méthode conventionnelle utilisée dans la synthèse organique de nucléoside, les produits préparer sont caractérisés par les technique physico-chimique, chromatographie sur couche mince CCM. La détermination de structure de ces composés a été faites sur la base de la spectroscopie infrarouge IR.

Mots clés : Acide aminé,1, 2,4- triazole-3- thiol, mannoséd, chromatographie sur couch mince CCM, spectroscopie infrar-rouge IR.

Abstract

Amino acids and their derivatives are well known for their use in biology, pharmacy and many industrial applications.

This work aimed at the synthesis of some nucleosides, starting from the α amino acid through the synthesis of several intermediate products (ester, hydrazide, thiosemicarbazide, triazole and nucleoside).

We have described the conventional method used in the organic synthesis of Nucleoside, the synthesized products are characterized by the physico-chemical technique, thin layer chromatography (TLC). The structure determination of these compounds was made on the basis of IR infrared spectroscopy.

Key words: Amino acid, 1,2,4-triazole-3-thiol, mannosed, CCM thin layer chromatography, infrared infrared spectroscopy.

الملخص

تشتهر الأحماض الأمينية ومشتقاتها باستخدامها في علم الأحياء والصيدلة والعديد من التطبيقات الصناعية.

يهدف هذا العمل إلى تحضير بعض النيوكليوسيدات بدءاً من الحمض الأميني ألفا مروراً بالعديد من المركبات الوسيطة (استر ، هيدرازيد ، ثيوسيميكاربزايد ، تريازول ونيوكليوزيد).

كما وصفنا الطريقة المعتمدة والمستخدمة في التركيب العضوي للنكليوزيد, المركبات الناتجة تم تشخيصها بالتقنية الكيميائية الفيزيائية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (MCC). تم تحديد بنية هذه المركبات على اساس التحليل الطيفي للاشعة تحت الحمراء .

الكلمات المفتاحية: الأحماض الأمينية ، 1،2،4-تريازول-3-ثيول ، مانوسيد ، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة

التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Pages
Tableau 1	les s-2aminoacidésnaturals les plus courant	07
Tableau 2	Liste des produits chimiques utilisés	16

LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Pages
Figure 1	Schéma de la structure général d'un acide aminé	4
Figure 2	Schéma de Réaction de zwittirion	5
Figure.3	Schéma de Réaction de dicétopipirazin .	6
Figure4	Schéma d'Acides aminés aliphatiques.	8
Figure 5	Schéma de (a) Acides aminés hydroxylés, (b) Acides aminés soufrés	9
Figure 6	Schéma d'Acides aminés chargés négativement et leurs amides.	9
Figure7	Schéma d'Acides aminés basiques	10
Figure8	Schéma d'Acides aminés aromatiques	11
Figure 9	Schéma d'Acides aminés cycliques	11
Figure 10	Schéma de s structure de la glycine	12
Figure11	schéma des différents types des hétérocycles	13
Figure 12	schéma de la Synthèse des 1, 3, 4-oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones	14
Figure13	schéma de la Synthèse des 1, 2, 4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine	15
Figure 14	schéma de la Synthèse des 1, 2, 4-triazol par cyclisation des thiosemicarbazides	15
Figure15	Schéma d'acide glycine	18
Figure 16	Schéma réactionnel global.	22
Figure 17	Schéma de méthode synthèse méthyle aminoacetate ester (G2).	23
Figure 18	Spectre IR du composé méthyle aminoacetate ester (G2)	23
Figure. 19	Schéma de Synthèse du 2-aminoacétohydrazide (G3).	24
Figure. 20	Spectre IR du composé2-aminoacetohydrazide (G3)	25
Figure. 21	Schéma Synthèse du2-(aminoacetyl)hydrazine-1-carbothioamide(G_4)	26
Figure. 22	Spectre IR du composé2-aminoacetohydrazide (G4)	26
Figure 23	SchémaSynthèse du 5-(aminomethyl)-1H-1, 2, 4-triazole-3-thiol (G5)	27
Figure 24	Spectre IR du composé5-(aminomethyl)-1H-1, 2, 4-triazole-3-thiol(G5)	27
Figure25	Schéma Synthèse du mannoséde	28
Figure 26	Spectre IR du composé mannoséd	29

SOMMAIRE

Titres	Pages
Résume ……	i
Liste des tableaux ……	ii
Liste des Figures ……	iii
INTRODUCTION GENERALE ……	
INTRODUCTION GENERALE ……	1
Chapitre I : les acides aminés ……	
I.1 HISTORIQUE ……	3
I.2 DEFINITION ……	3
I .3 STRUCTEURE GENERAL……	3
I .4 LES ACIDE AMINES ESSENTIELS ET NON ESSENTIELS ……	4
I .4.1 Les acides aminés essentiels ……	4
I .4.2 Les acides aminés non essentiels ……	4
I .5 PROPRIETES PHISICOCHIMIQUE ……	4
I .5.1 Propriétés physique ……	4
I .5.1.1 Solubilité ……	4
I .5.1.2 Acido basique ……	5
I .5.1.3 Stéréochimie ……	5
I .5.2 Propriétés chimique ……	6
I .6 CLASSIFICATION DES ACIDE AMINES ……	8
I .7 ACIDE AMINE EN CHIMIE ……	11
I .8 ACIDE AMINEGLYCINE ……	11
I .8.1 Présentation ……	11
I .8.2 Fonctions biologiques ……	12
I .8.3 Exemples et utilisations ……	12
I .9 LES HETEROCYCLE ……	13
I .9.1 Définition des hétérocycles ……	13
I .9.2 Quelque différents types des hétérocycles ……	13
I .9.3 Méthodes de synthèse de quelques composés hétérocycles ……	13
A) Synthèse des 1, 3, 4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CBB ……	14
B) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones ……	14
C) Synthèse des 1, 2, 4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine ……	14
D) Synthèse des 1, 2, 4-triazol par cyclisation des thiosemicarbazides ……	15
CHAPITRE II : Matériels et méthodes ……	
II.1 INTRODUCTION ……	16
II.2 REACTIFS ET LES SOLVANT ……	16
II.3 TECHNIQUE ET APPAREILLAGE UTILISE ……	17
II.3.1 Spectroscopie Infra-Rouge ……	17
II.3.2 Chromatographie sur couche mince (CCM) ……	17
II.3.3 Le point de fusion ……	17
II.4 CARACTRESTIQUE DEACIDE GLYCINE ……	18
II.5 SYNTHESE ORGANIQUE DE L'ACIDE GLYCINE ……	18
II.5.1 Synthèse du méthyle aminoacétate (G2) ……	18
II.5.2 Synthèse du 2-aminoacétohydrazide (G3) ……	19
II.5.3 Synthèse du 2-(aminoacétyl)hydrazine-1-carbothioamide (G4) ……	19
II.5.4 Synthèse du 5-(aminométhyle)-1H-1, 2, 4-triazole-3-thiol (G5) ……	19
II.5.5 Synthèse du mannoside (G6) ……	20

CHAPITRE III : Résultats et Discussions

III.1 Introduction ……... 21
III.2 SYNTHÈSE ORGANIQUE …… 23
III.2.1 Synthèses du méthyle aminoacétate (ester) ……... 23
III.2.2 Synthèse du2-aminoacetohydrazide (G3) …….. 24
III.2.3Synthèse du 2-(aminoacetyl)hydrazine-1-carbothioamide(G4) …….. 25
III.2.4 Synthèse du 5-(aminomethyl)-1H-1, 2, 4-triazole-3-thiol(G4) ……..... 26
III.2.5 Synthèse du Mannoséde (G6) ……. 28
CONCLUSIONGENERALE …… 30
Références bibliographiques …… 31

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GENERALE

Actuellement lorsqu'un patient entre dans la phase active des maladies associes à une infection telle qu'un virus, le traitement clinique qu'il reçoit, est basé sur l'association ou la combinaison de drogues appartenant à la classe des analogues nucléotidiques qui inhibent une enzymes-clé du cycle de réplication virale. L'étude des nucléosides analogues a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans des domaines aussi varies que la biologie, la pharmacologie et l'industrie. [1-3]

Les nucléosides constituent les éléments fondamentaux des acides nucléiques (ADN ou ARN). L'importance biologique de ces composés est apparue dés la première moitié du vingtième siècle en raison de leur rôle dans la transmission de l'information génétique et dans la synthèse des protéines. Cette fonction particulière implique que ces composés, après quelques modifications, présentent une source importante d'agents thérapeutiques. [4,5]

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important. La chimie hétérocyclique est une branche importante de la chimie organique. Sur plus de 20 millions composés chimiques actuellement enregistrés, environ deux tiers contiennent des systèmes hétérocycliques. [6]

Les hétérocycles azotés, en particulier, présentent une gamme variée d'activités biologiques en raison notamment de leurs similitudes avec plusieurs molécules naturelles et synthétiques ayant des effets thérapeutiques connus [7]. Les triazoles, les benzothiazoles et les benzimidazoles constituent un échafaudage important en chimie médicinale et en sciences biologiques. Ils sont doués d'applications fascinantes dans la découverte et le développement de médicaments. [8]

L'objectif principal de notre travail est la synthèse et l'identification de certains dérivés fonctionnalisés des systèmes hétérocycliques azotés : le 1,2,4-triazole et nuclucéde.

Notre travail porte sur trois :

- Le premier chapitre traite une étude approfondie des acides aminés et leur classification, type. et de certaines leurs utilisations. Une étude superficielle des hétérocycles et quelque exemple des synthèses hétérocyclique ;
- Le second chapitre est consacré sur les matériaux et les techniques expérimentales suivies pour la synthèse, l'identification et les essais de pureté, des différents produits synthétisés.
- Le troisième chapitre regroupe les différentes discussions des résultats obtenus.

En fin nous achèverons ce mémoire par une conclusion générale, références bibliographiques.

Chapitre I

Les Acides Aminés

I .1 HISTORIQUE

Les premiers acides aminés standards ont été découverts au début du XIXe siècle. Les chimistes français Louis-Nicolas Vauquelin et Robiquet isolèrent l'asparagine en 1806 à partir d'asperges [9], ou Asparagus Sativus, d'où son nom. La L-cystéine fut découverte en 1810 [10], bien que la D-cystéine, qui est son isomère, ne fût découverte qu'en 1884.

La glycine et la leucine furent découvertes en 1820[3], et le dernier acide aminé standard à avoir été découvert est la thréonine en 1935 par William Cumming Rose [4], qui identifia également les acides aminés essentiels pour l'homme pour assurer un développement optimal. [11]

I .2 DEFINITION

Les acides aminés sont des acides carboxyliques porteurs d'un group amino. Ceux que l'on rencontre le plus couramment dans la nature sont les 2-aminoacides ; encore appelés α -aminoacides qui répondent à la formule générale RCH(NH_2) COOH ; ainsi donc ; la fonction amino est attachée au C_2 c'est à dire au carbone α. le groupe R peut être un alkyle ou un aryle. Le quel peut présenter une fonction hydroxyle, amino, mercapto, sulfure, voire carboxylique ou encore guanidino ou imidazolyle. A cause de la présence simultanée de lafonction amino et de la fonction carboxylique, les acides aminés se comportent à la fois comme des acides et comme des base. [12]

I .3 STRUCTEURE GENERAL

L'acide aminé est une substance organique contenant un carbone tétraédrique central (α) sur lequel sont fixés une fonction amine, une fonction acide carboxylique, un hydrogène et un groupement variable appelé chaîne latérale (R) [13] .Le carbone α est asymétrique sauf pour la glycine où il possède deux substituant hydrogène. La distinction entre les différents acides aminés se fait par la chaîne latérale plus ou moins complexe qui leur confère des propriétés physico-chimiques différentes. [14]

A l'exception de la proline, les acides aminés ou acides α-aminés possèdent tous la même structure (Figure 1) dans laquelle un atome de carbone α est fixé au groupement carboxyle , au groupement amine primaire , à un atome d'hydrogène et à une chaine latérale R correspond à un radical variable selon l'acide aminé considéré. [15]

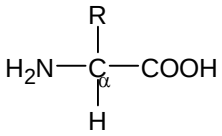


Figure1 : Schéma de la structure général d'un acide aminé

I .4 LES ACIDE AMINES ESSENTIELS ET NON ESSENTIELS

I .4.1 Les acides aminés essentiels

Indispensables pour l'homme, ce sont des acides aminés qui ne peuvent être synthétisés dans les cellules humaines et qui doivent donc être apportés par l'alimentation. Ils sont 8 (auxquels s'ajoute l'histidine chez les nourrissons) : isoleucine, leucine, lysine méthionine, phényle alanine, thréonine, tryptophane, valine. [16]

I .4.2 Les acides aminés non essentiels

Sont synthétisés par l'organisme à partir des acides aminés essentiels. Ils sont 12 : alanine, arginine, asparagine, acide aspartique cystéine, glutamine, acide glutamique, glycine, histidine, proline, serine, tyrosine. Par ailleurs, plus de 200 acides aminés ne sont pas inclus dans des protéines sous leur forme libre, isolés ils jouent un rôle important dans les réactions chimiques cellulaires tells que la synthèse du glucose (acide aminé glucoformateurs), quand celui-ci n'est pas apporté en quantité suffisante par l'alimentation [17]

I .5 PROPRIETES PHISICOCHIMIQUE

I .5.1 Propriétés physique

I .5.1.1 Solubilité :

La solubilité des acides aminés étudiés était maximale dans l'eau et était inversement proportionnelle à la longueur de la partie non polaire de la molécule. Leur solubilité dans la série des solvants alcooliques purs était du même ordre de grandeur mais nettement inférieure à celle dans l'eau. La variation du pH au-dessus et au-dessous du point isoélectrique s'est révélée augmenter la solubilité en fonction de l'addition d'acide ou de base. Dans les systèmes de solvants hydroalcooliques étudiés, la solubilité de la glycine, de la L-alanine, de la L-valine et de la L-phénylalanine est dominée par la partie de l'acide α amino-carboxylique de la molécule. Avec Chaque acide aminé étudié a démontré une capacité à différencier les solvants hydroalcooliques utilisés dans tout l'intervalle de concentration, mais un profil de solubilité similaire a été produit pour toutes les molécules. L'ordre quantitatif de la solubilité de chaque acide aminé a varié avec la

modification du système de solvant. L'ordre de solubilité semble être une fonction d'interactions spécifiques soluté-solvant avec des parties non polaires des molécules d'acides aminés. [18]

I .5.1.2 Acido basique

Comme les acides aminés comportent à la fois une fonction acide (-COOH) et une fonction basique (-NH_2),en solution, ils ne se trouvent pas sous forme neutre, mais sous forme ionique dipolaire appelé **zwittirion**. Selon le pH de la solution à laquelle il se trouve, l'acide amine peut être sous forme cationique, de **zwittirion** globalement neutre, ou anionique

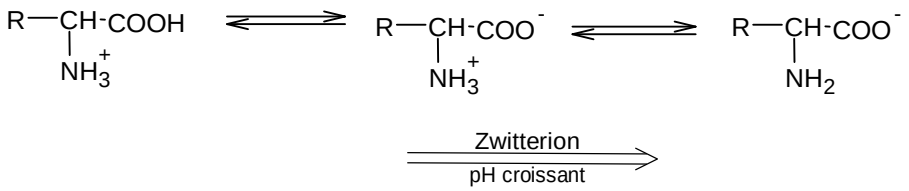


Figure2 : Schéma de Réaction de zwittirion

le pH correspondant à la forme zwitterion est appelée point isoélectrique pHi de l'acide amine dans les cas des acides aminés à chaîne latérale R neutre, cette valeur est la moyenne des pKa des fonctions acide carboxylique et amine , pour les acides aminés à chaine latérale acide le point isoélectrique est la moyenne des deux valeurs les plus faible de pKa pour ceux à chaîne R basique , ils s'agit de la moyenne des deux valeurs les plus élevées [19]

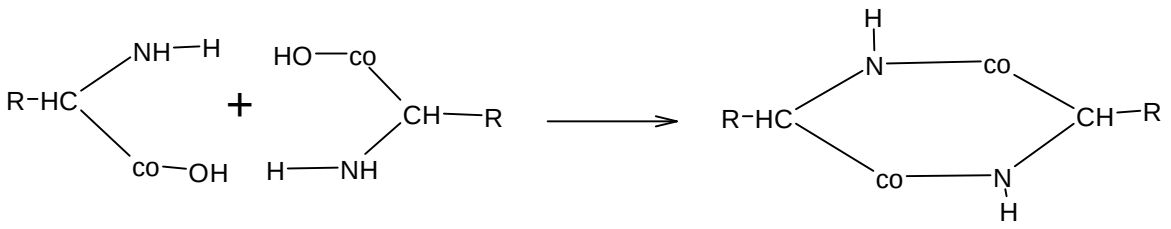
I .5.1.3 Stéréochimie

A l'exception de glycocolles, les acides aminés contiennent tous un carbone asymétrique; C'est le carbone α lié au quatre substituants différents, c'est un carbone chiral qui confère à la molécule une activité optique se manifestant par la déviation du plan de la lumière polarisée, selon le cas, l'acide aminé est soit lévogyre ou dextrogyre. La valeur de l'angle de rotation spécifique ainsi que le sens dépendent de nature de la chaine latérale. La température, la longueur d'onde de la lumière polarisée et le pH de la solution (l'état d'ionisation des acides aminés) affectent le pouvoir rotatoire. C'est pourquoi certains acides aminés sont dextrogyres à pH donné alors que d'autres est lévogyres bien qu'ils possèdent tous la même configuration planaire [20]

I .5.2 Propriétés chimique

Dans la mesure où les acides aminés sont des composés organiques qui possèdent à la fois une fonction acide carboxylique et une fonction amine, ils peuvent subir la plupart des réactions associées à ces groupes fonctionnels, comme l'addition nucléophile, la formation de liaisons amide et la formation d'imines pour le groupe amine, l'estérification, la formation d'une liaison amide et la décarboxylation pour le groupe carboxyle. La combinaison de ces groupes fonctionnels permet aux acides aminés d'être des ligands poly dentâtes efficaces pour des chélates métal-acide aminé. [21]

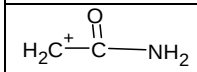
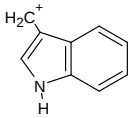
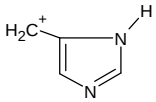
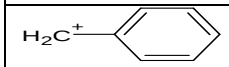
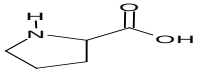
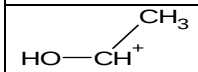
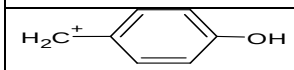
Par ailleurs, les différentes chaînes latérales des acides aminés peuvent elles aussi donner lieu à des réactions chimiques [22]. La nature de ces réactions dépend de la nature de groupes fonctionnels portés par ces chaînes latérales et varient donc significativement d'un acide aminé à l'autre. Ils donnent en outre des réactions de cyclisation intermoléculaire. [23]



Dicétopipirazine

Figure3 : Schéma de Réaction de dicétopipirazin

Tableau 1les s-2aminoacidésnaturals les plus courant[24]

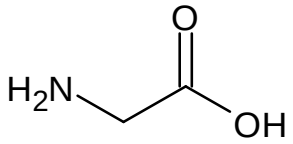
R	Nom	Cod à 3lettre	Cod letter		R	Nom	Cod à 3letter	Cod letter
H	Glycine	Gly	G		Avec fonction hydroxyle			
Avec un group alkyle						Glutamine	Gln	Q
CH_3	Alanine	Ala	A		$(CH_2)_4NH_2$	Lysine	Lys	K
$CH(CH_3)_2$	Valine	Val	V		$(CH_2)3$	Arginine	Arg	R
$CH_2CH(CH_3)_2$	Leucine	Leu	L			Trytophane	Trp	W
$CH_3CHCH_2CH_3$(S)	Isoleucine	Ise	I			Histidine	His	H
	Phénylanine	Phe	F		Avec fonction mercapto ou sulfure			
	Proline	Pro	P		CH_2SH	Cysteine	Cys	C
Avec fonction hydroxyle					$CH_2CH_2SCH_3$	Methionine	Met	M
CH_2OH	Sérine	Ser	S		Avec fonction carboxylique			
	Thréonine	Thr	T		CH_2COOH	Acide aspatique	Asp	D
	Thyrosine	Tyr	T		CH_2CH_2COOH	Acide glutamique	Glu	E

I .6 CLASSIFICATION DES ACIDE AMINES

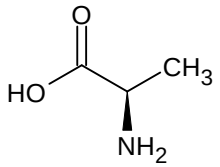
Les acides aminés ont été classifiés dans diverses manières.

I. Basé sur la présence de structure à chaîne latérale, Ce sont classifiés dans 7 classes importantes.

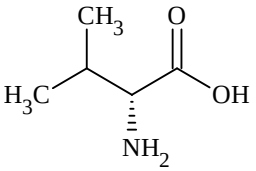
I .1 Acides aminés à chaînes latérales aliphatiques. Ils s'appellent également des acides aminés aliphatiques. Ils sont la glycine, l'alanine, la valine, la leucine et l'isoleucine (figure 4). La valine, la leucine et l'isoleucine s'appellent comme les acides aminés à chaînes embranchés.



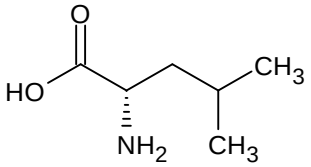
Glycine (Gly, G)



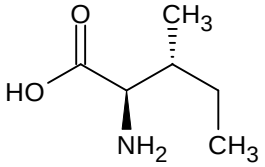
Alanine (Ala, A)



Valine (val, V)



Leucine (Leu, L)



Isoleucine(Ile ,L)

Figure4 :schéma du Acides aminés aliphatiques**.** [25]

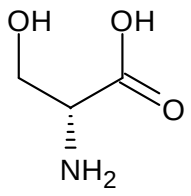
I .2 Acides aminés à chaînes latérales avec groupement hydroxyle. Ils s'appellent également des acides aminés hydroxylés. Ils sont la sérine et la thréonine.

I .3 Acides aminés à chaînes latérales contenant des atomes de soufre. Ils s'appellent également des acides aminés soufrés. Ils sont la cystéine, la méthionine et la cystine. [26]

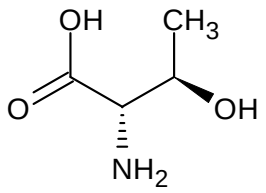
I .4 Acides aminés à chaînes latérales chargées négativement ou leurs amides. Ils s'appellent également des acides aminés acides. Ils sont l'acide aspartique, l'asparagine, l'acide glutamique et la glutamine.

1 .5 Acides aminés à chaînes latérales chargées positivement. Ils s'appellent également des acides aminés basiques. Ils sont l'arginine, la lysine, l'hydroxylysine et l'histidin, [27] [30] (figure 5).

(a)

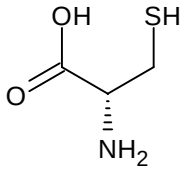


Sérine (Sér,S)

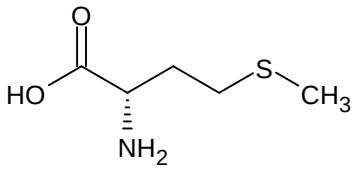


Thréonine(Thr,T)

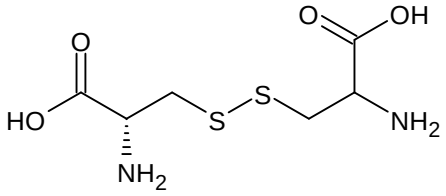
(b)



Cysteine (Cys,C)

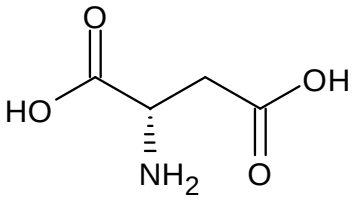


Méthionine(Mét , M)

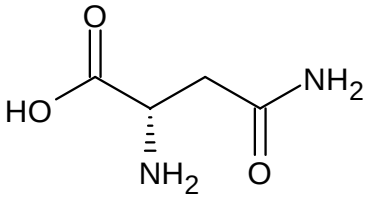


Cystine

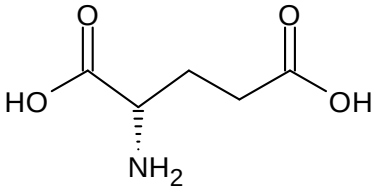
Figure 5 : (a) Acides aminés hydroxylés, (b) Acides aminés soufrés



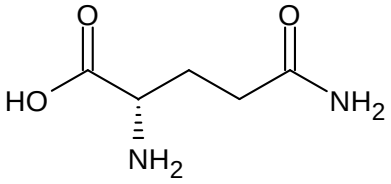
Acide aspartique (Asp ,D)



Asparagine(Asn , N)



Acide Glutamique (Glu ,E)



Glutamine(Gln,Q)

Figure 6:schéma du Acides aminés chargés négativement et leurs amides

I. 6. Acides aminés à chaines latérales aromatiques. Ils s'appellent également des acides aminés aromatiques [31]. Ils sont la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane (**figure 6)**

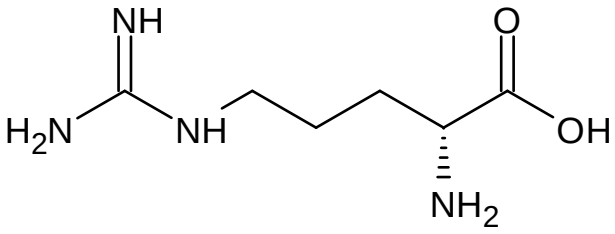
I. 7. Acides aminés à chaines latérales cycliques. Ils sont la proline et la hydroxyproline **(figure 7).**

II. Les acides aminés sont également classifiés selon la réaction en solution ou la charge. Ils sont classés par catégorie en 3 acides aminés : acides, basiques et neutres. Les acides aminés acides sont : acide aspartique, acide glutamique. Les acides aminés basiques sont : arginine, lysine et histidine. Le reste des acides aminés sont des acides aminés neutre. [32]

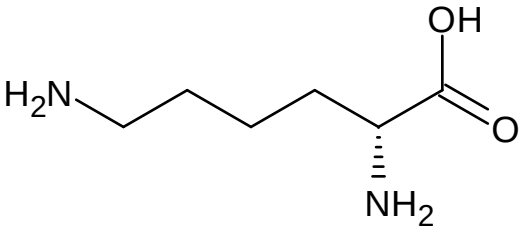
III. Une autre classification des acides aminés est basée sur le nombre de groupes aminés et carboxyliques présents dans la molécule.

Exemple : Monoamine monoacide carboxylique (Glycine), Monoamine acide dicarboxylique (Glutamate).

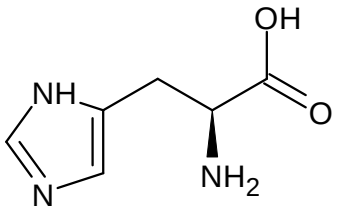
IV. Les acides aminés sont également classifiés selon leur importance alimentaire :



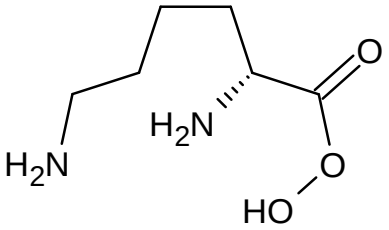
Arginine (Arg, R)



Lysine(Lys, K)

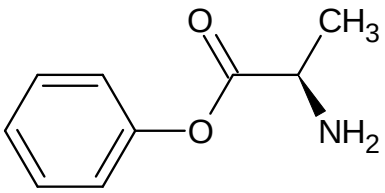


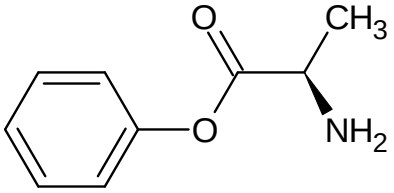
Histidine (His,H)



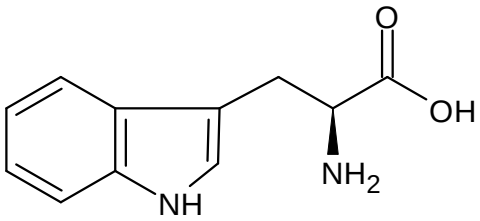
Hydroxylysine

Figure 7 :schéma du Acides aminés basiques [33]



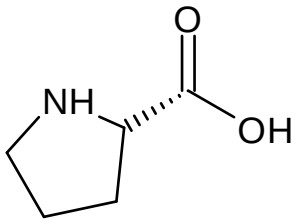


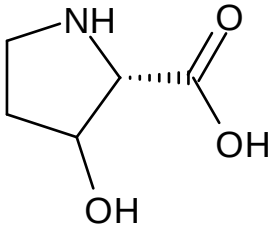
Phénylalanine (Phe,F) Tyrosine (Tyr,Y)



Tryptophane (Tr,w)

Figure 8 : Acides aminés aromatiques





Proline(Pro,P) Hydroxyproline

Figure 9 :schéma du Acides aminés cycliques

I .7 ACIDE AMINE EN CHIMIE

L'importance physiologique du α- acides aminés assure un intérêt soutenu pour leur chimie, en particulier dans l'exploration pharmaceutique pour de nouvelles drogues, et pour leur synthèse, réactions et propriétés physiques. De même que souvent le cas quand la chimie d'une classe biologiquement importante des composés est vigoureusement développée, une gamme croissante des utilisations a été identifiée pour le α- acide aminé dans le contexte plus large de la synthèse stéréo-sélective de laboratoire (études y compris des itinéraires synthétiques biomimétique). [34]

I .8 ACIDE AMINEGLYCINE

I .8.1 Présentation

La glycine (**figure 10)** est le seul acide aminé sans carbone asymétrique. Il s'agit d'un acide aminé non essentiel qui peut pourtant faire défaut chez les sportifs. Elle est synthétisée à

partir de la sérine, de la thréonine, de la choline et de l'hydroxyproline via le métabolisme inter-organes impliquant principalement le foie et les reins. [35]

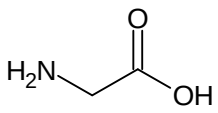


Figure10 : structure de la glycine

Du fait de l'omniprésence de cet acide aminé dans le collagène des muscles, des tendons, des ligaments et de la peau, une activité physique intense va accroître les besoins en glycine.

I .8.2 Fonctions biologiques :

La glycine est utilisée pour la biosynthèse du glutathion, de l'hème, de la créatine, des acides nucléiques et de l'acide urique. En outre, la glycine est un composant important des acides biliaires sécrétés dans la lumière de l'intestin grêle qui est nécessaire à la digestion des graisses alimentaires et à l'absorption des acides gras à longue chaîne.

La glycine a un rôle important dans la régulation métabolique, les réactions antioxydantes et la fonction neurologique. Ainsi, ce nutriment a été utilisé pour : prévenir les lésions tissulaires, améliorer la capacité anti oxydante, favoriser la synthèse des protéines et la cicatrisation des plaies, améliorer l'immunité et traiter les troubles métaboliques de l'obésité, du diabète, des maladies cardiovasculaires, des lésions d'ischémie-reperfusion, des cancers et de diverses maladies inflammatoires.

I .8.3 Exemples et utilisations

La glycine est utilisée principalement pour la récupération nerveuse, musculaire et tendineuse des sportifs (par exemple 3 grammes de glycine avant le coucher raccourcirait la durée d'endormissement. [36] [37]

I .9 LES HETEROCYCLE

I .9.1 Définition des hétérocycles

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans les quels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre. [38,39]

I .9.2 Quelque différents types des hétérocycles

la classification des molécules est basée sur le nombre et la diversité des atomes qui les composent, mais aussi sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure . Un cycle qui est constitue d'au moins deux types d'atomes est un hétérocycle. II existe deux groupes d'hétérocycles : ceux qui contiennent un ou des atomes de carbone lies a un ou plusieurs autres éléments comme I 'oxygène, le soufre, I 'azote... appelées hétéro éléments ou hétéroatomes et qui sont les composés hétérocycliques organiques. [40]

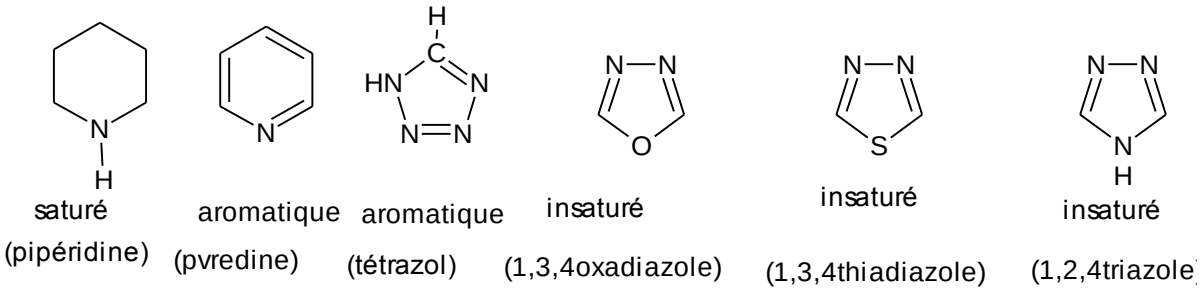


Figure11 : schéma des différents types des hétérocycles

I .9.3 Méthodes de synthèse de quelques composés hétérocycles

Les composés hétérocycles peuvent préparer par plusieurs méthodes, parmi ces méthodes il existe :

A) Synthèse des 1, 3, 4-oxadiazoles par traitement de l'acide hydrazide avec CBB :

Le chlorure de 4-bromobenzoyle (CBB) avec du 4-bromo-benzohydrazide dans la pyridine sont chouffés sous reflux pour obtenir de N,N'-bis(4-bromobenzoyle)-hydrazine , qui par reflux avec le POCl3 a produit 2,5-bis(4-bromophenyl)-[1,3,4]oxadiazole. [41]

B) Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones

L'aryle semicarbazone est formé par réaction entre le semicarbazide et l'aldéhyde substitué. [42]

Le 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole est préparé par cyclisation de en présence de l'acide acétique glacial et le brome. [43]

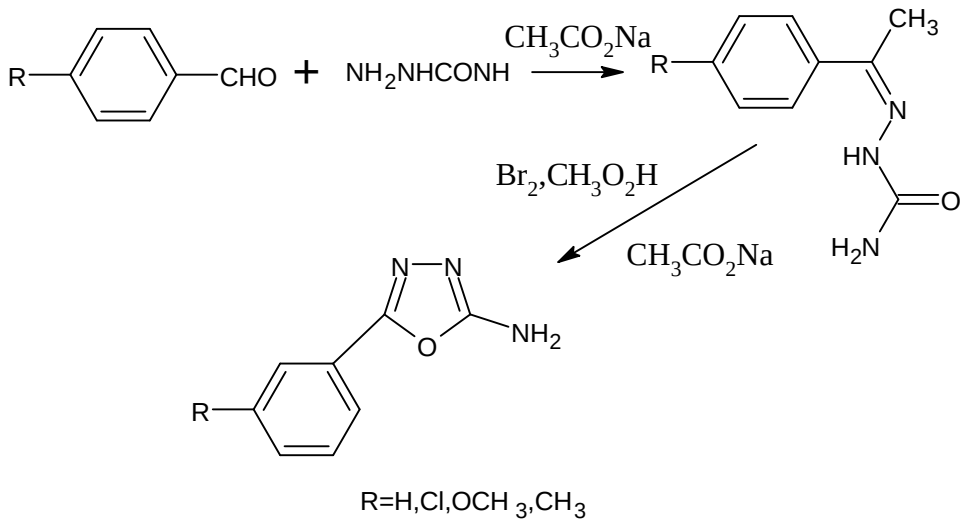
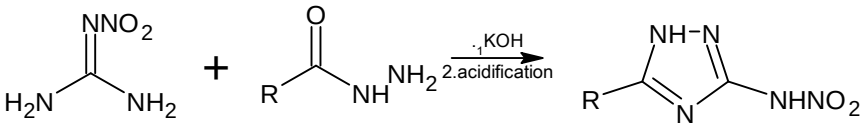


Figure12: schéma de la Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation des semicarbazones

C) Synthèse des 1, 2, 4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine :

En présence d'une quantité équimolaire de KOH, le 2-nitroguanidine a réagi avec l'acide hydrazide pour donner après l'acidification avec HCl le produit 5- substitué3nitroamino1,2,4-triazole.[44]



R=Me.ph

Figure13 : schéma de la Synthèse des 1, 2, 4-triazoles par réaction de l'acide hydrazide avec le guanidine

D) Synthèse des 1, 2, 4-triazol par cyclisation des thiosemicarbazides

Le chlorure de benzoyle est réagi avec le thiosemicarbazide pour donner le produit 2-(arylcarbonyle)-hydrazine carbothioamide, qui est chouffé sous reflux avec le KOH pour former finalement le produit 3-aryle-1,2,4-triazole-5-thione . [45]

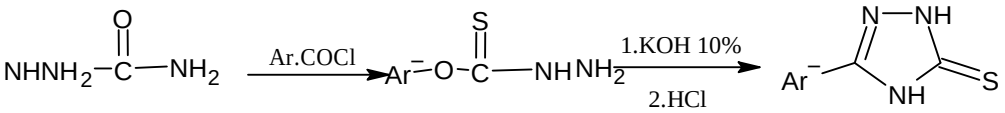


Figure14: schéma de la Synthèse des 1, 2, 4-triazol par cyclisation des thiosemicarbazides.

Chapitre II
Matériels et méthodes

II.1 INTRODUCTION

Le principal objectif de ce travail est la rationalisation de la réactivité et l'intérêt de synthèse organique de l'acide Aminé glycine.

II.2 REACTIFS ET LES SOLVANT

La liste de ces produits chimique (réactifs et solvants) et leurs caractéristiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Liste des produits chimiques utilisés

Les réactifs et les solvants	**La formule chimique**	**T_{eb} (°C)**	**T_f (°C)**	**PM (g/mole)**	**La densité**	**L'origine**
Méthanol	CH_3OH	65	-98	32.04	0.791	Biochimi
Ethanol	C_2H_5OH	78/79	-117	46.07	0.812	Sigma-aldrich
L'acide chlorhydrique 30 %	HCl	48	-30	36.461	1.19	biochimi
Hydrazine hydratée	$NH_2NH_2H_2O$	114	2	50.06	1.01	Porlabo
Cyclohexane	C_6H_{12}	80.75	6.47	84.16	0.7781	Biochimi
Thiocyanate d'ammonium	NH_4SCN	170	149.6	76.121	1.13	Panreac
Dichlorométhane	CH_2Cl_2	40	-95.1	84.93	1.320	Biochimi
Mannose	$C_{16}H_{12}O_6$		133	180.15		
Acétone	CH_3COCH_3	95.4	56	58.08	784	VW chemical
Hydroxyde de potassium	KOH	1324	380	56.1056	2.04	Prolabo

II.3 TECHNIQUE ET APPAREILLAGE UTILISE

II.3.1 Spectroscopie Infra-Rouge : (parfois désignée comme spectroscopie IR)

La spectroscopie IR est un outil important et populaire pour l'élucidation ou l'identification structurale des composés. Les spectres IR des composés synthétisés ont été enregistrés sous forme de PDF entre 400 et 4000 cm^{-1} (pour solide), 600 et 4000 cm^{-1} (pour liquide) et l'analyse infrarouge a été réalisée par un appareil du type Agilent Technologies au niveau de Laboratoire de Chimie, Université d'Adrar.

II.3.2 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince est une technique courante de caractérisation. Elle peut aussi être utilisée comme technique d'extraction. Elle est basée sur la différence d'affinités (au sens d'interactions intermoléculaires) d'un constituant d'un mélange entre une phase solide (silice le plus souvent, mais aussi alumine ou cellulose) et une phase liquide (un éluant ou mélange de solvants organiques. [46]

II.3.3 Le point de fusion

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide.

Les points de fusion des composes synthétisés ont été mesurés dans un appareil du type STAURT (T max est 300 °C) au niveau de laboratoire de Chimie, Université d'Adrar.

II.4 CARACTRESTIQUE DEACIDE GLYCINE

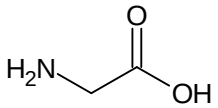


Figure 15 : schéma d'acide glycine

- Nom : G, Gly
- Synonymes : acide 2-aminoéthanoïque
- Formule : $C_2H_5NO_2$
- Masse molaire : 75.066
- PKa : 2.4
- La température de fusion : 232 à 236°C
- La masse volumique : 1.607g.cm^{-3}
- La solubilité : 225 g L^{-1} dan l'eau soluble dans l'éthanol.

II.5 SYNTHESE ORGANIQUE DE L'ACIDE GLYCINE

II.5.1 Synthèse du méthyle aminoacétate (G_2)

Dans un ballon tri-col de 250ml surmonté d'un réfrigérant, G-glycine (G_1) (8,50 gr, 0, 113mol) est dissous dans le méthanol (200ml), on ajoute de l'acide sulfurique concentré (8 ml). Le mélange est porté au reflux à une température de 220 °C pendant 24 heures. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM (éthanol-cyclohexane-acétone 4/2/1),

R_f = 0.71. Après refroidissement de la solution à la température ambiante, on sépare le produit par l'ajout du dichlorométhane et l'eau distillé dans une ampoule à décanté, après séparartion des deux phase oreganique et acqueuse. On récupère la phase organique et le produit est seché par l'évaporation du solvant sous pression, on obtient un produit sous forme liquide huileux de couleur jaune claire (ester) (G_2) (6,90 gr) [47]

- La masse molaire (MM) :89 g/mol
- Rendement du produit : 73 %

- Rapporte frontal R_f : 0.65 (cyclohexane-Acétone-éthanol 1/1/1)

II.5.2 Synthèse du 2-aminoacétohydrazide (G_3)

Dans un ballon tri-col de 250ml surmonté d'un réfrigérant méthyle aminoacétate(ester) (G2) (2 gr, 0.022 mole) est dissous dans l'éthanol (20 ml). On ajoute l'hydrazine hydraté (15 ml).Le mélange est porté au reflux à une température de 80 °C pendant 24 heures. La réaction est suivie par CCM (éthanol-cyclohexane-acétone 4/2/1) R_f=0.5. L'évaporation du solvant conduit à un composé sous forme liquide (G_3) (1.65gr)

- La masse molaire (MM) :89g/mol
- Rapporte frontal R_f : 0.65 (cyclohexane-acéton-éthanol 4/2/1)

II.5.3 Synthèse du 2-(aminoacétyl)hydrazine-1-carbothioamide (G_4)

Dans un ballon tri-col de 250ml surmonté d'un réfrigérant, 2-aminoacétohydrazide (G_3) (1 gr, 0.01 mole) est dissous dans l'éthanol (80 ml), le mélange est traité par thiocyanate d'ammonium NH_4SCN (0,85 gr, 0.00263 mole), en présence de l'acide chlorhydrique HCl (20 ml) (30%). le mélange réactionnel est chouffé sous reflux pendant 20 heures à 220°C pendant 20 heures. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM (éthanol-cyclohexane-acétone 4/2/1) R_f = 0.71. Après refroidissement de la solution à température ambiante, on sépare le produit par l'évaporation du solvant sous pression, le produit obtenu est sous forme de cristaux de couleur blancs appelés : [2-(aminoacetyl) hydrazine-1-carbothioamide]. (G_4)

- La masse molaire (MM) :148 g/mol
- Le point de fusion : 152 à153 °C
- Rendement du produit : 92 %
- Rapporte frontal R_f : 0,65 (cyclohexane-Acétone-éthanol 1/1/1)

II.5.4 Synthèse du 5-(aminométhyle)-1*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiol (G_5)

Dans un ballon tri-col de 250ml surmonté d'un réfrigérant [2-(aminoacetyl) hydrazine-1-carbothioamide](G_4) (2 gr, 0.00270 mole) est dissout dans l'éthanol (200mL), la solution d'hydroxyde de potassium KOH (0.842gr, 0.00714 mole) est dissout dans 20 mL d'éthanol, ensuite, le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant 17 heurs. Après refroidissement ; Le précipité formé est sépare du liquide par l'évaporation, puis recristallisé dans l'éthanol

pour obtenir des cristaux de couleur blancs nommé 5-(amino méthyle)-1*H*-1,2,4-triazole -3-thiol (G_5)

- La masse molaire (MM) :132g/mol
- Le point de fusion : 120°C
- Rendement du produit : 89 %
- Rapporte frontal R_f : 0.4 (cyclohexane-Acéton-éthanol 1/1/1)

II.5.5 Synthèse du mannoside (G_6)

Dans un ballon tri-col de 250ml surmonté d'un réfrigérant, 5-(amino méthyle)-1*H*-1,2,4-triazole -3-thiol (G_5) (2.37 gr, 0, 01mol) est dissous dans le méthanol (50ml), on ajoute de chlorhydrique (1 ml) et le sucre mannose (3.42gr, 0.01ml). Le mélange est porté au reflux à une température de 50 °C pendant 4 heures. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM (éthanol-cyclohexane-acétone 4/2/1) R_f = 0.71. Après refroidissement de la solution à la température ambiante, on sépare le produit par l'évaporation du solvant sous pression pour obtenir un composé de couleur marron (G_6) (4.33 gr)

- La masse molaire (MM) :310g/mol
- Le point de fusion : 100 °C
- Rendement du produit : 42 %
- Rapporte frontal R_f : 0,5 (cyclohexane-Acéton 4/1).

Chapitre III
Résultats
&
Discussions

III.1 INTRODUCTION

Ce travail a pour objectif de synthétiser un nucléoside en partant de l'acide aminé G-glycine comme produit de départ. Pour y parvenir, plusieurs produits intermédiaires ont été préparés selon le schéma réactionnel global décrit dans la (**Figure 16**).

Pour optimiser les rendements des produits synthétisés, plusieurs facteurs étaient mis en jeu tels que : la température, le changement de solvant, le temps de reflux, les proportions des réactifs. Afin de pouvoir distinguer entre les réactifs de départ et les produits préparés, l'avancement des réactions a été suivi par CCM. Les produits synthétisés ont été caractérisés par leurs points de fusion et le spectroscopie Infra- Rouge (IR).

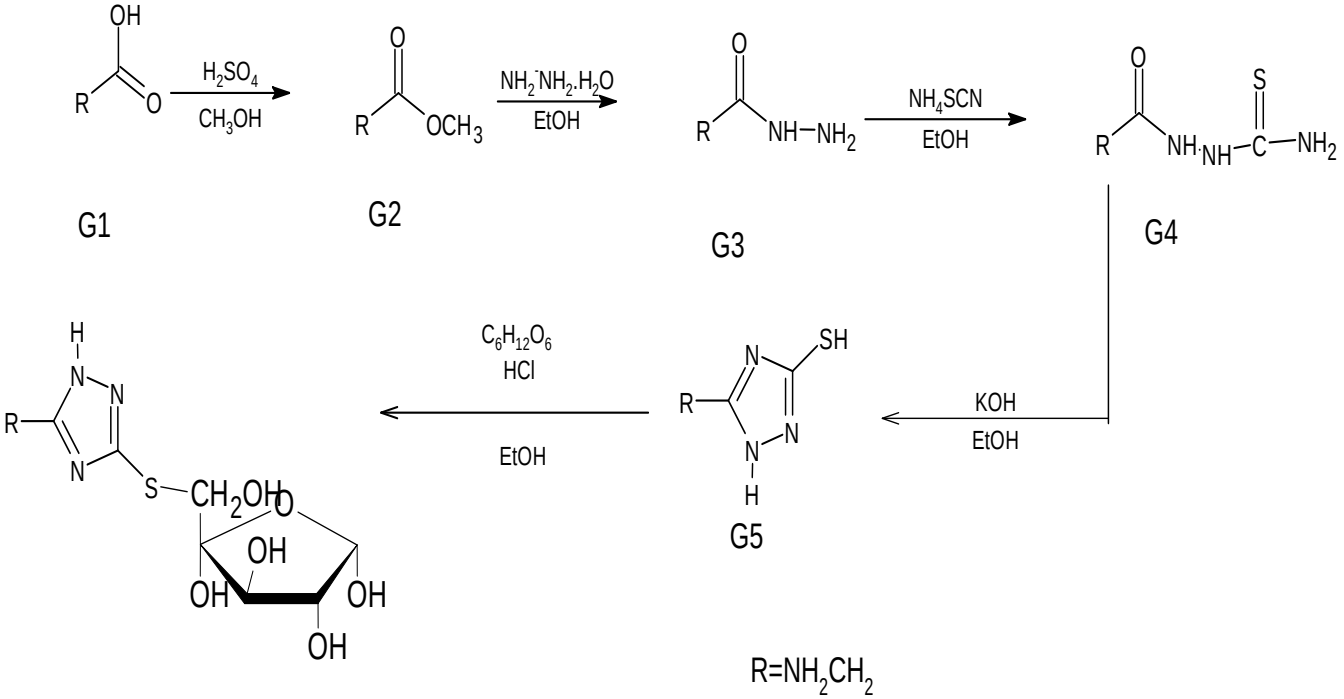


Figure 16: Schéma réactionnel global.

III.2 SYNTHÈSE ORGANIQUE

III.2.1 Synthèses du méthyle aminoacétate (ester)

(G_1) G-glcine a une faible solubilité dans éthanol, méthyle aminoacetate (G_2) est préparé par réaction de Glycine (G_1) avec le méthanol(CH_3OH) en présence de l'acide sulfurique(H_2SO_4) concentré comme catalyseur. Le mélange a été porté au reflux pendant 24heures (schéma 16).

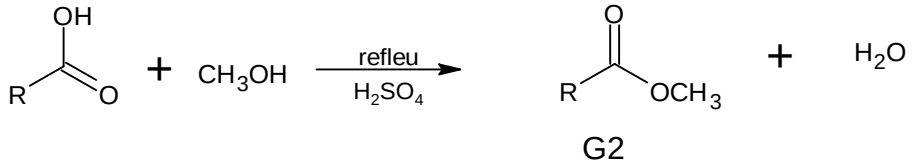


Figure17 : Schéma de méthode synthèse méthyle aminoacetate ester (G_2).

Le produit obtenu est sous forme huileuse et sa couleur jaunes claires avec un avec un rendement 73 %

L'analyse CCM révèle un spot à $R_{f(G2)}$ = 0.74 en utilisant comme éluant le (éthanol-cyclohexane-acétone 4: 2:1).

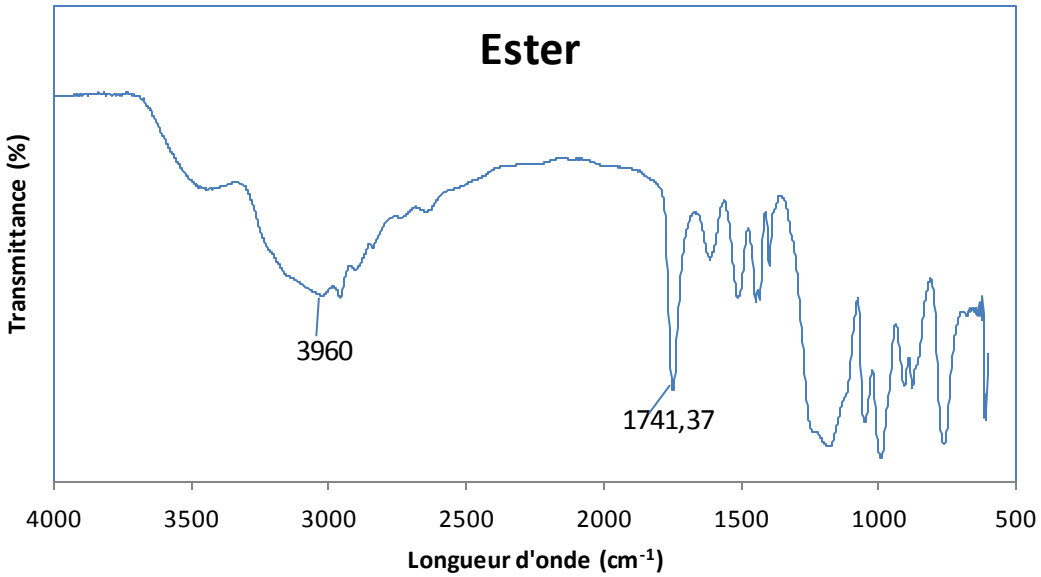


Figure 18: Spectre IR du composé méthyle aminoacetate ester (G_2).

Le spectre infrarouge de la glycinate de méthyle indique l'apparition d'une bande forte intense située à 1741,37 cm^{-1} caractéristique du groupement carbonyle C=O (figure 17).

Les résultats spectroscopiques sont en accord avec ceux de la littérature. [48]

III.2.2 Synthèse du2-aminoacetohydrazide (G3)

2-aminoacetohydrazide (G3) est obtenu par réaction de méthyle aminoacetate ester (G_2) avec l'hydrazine hydratée 64%($N_2H_4.H_2O$) dans l'éthanol. Après 24 heures de reflux, nous avons obtenu le produit(G3) (schéma 18).

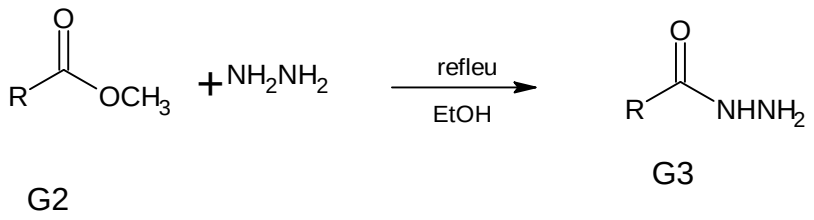


Figure19: Schéma de Synthèse du 2-aminoacétohydrazide (G3)

L'analyse CCM révèle une seule tache avec un $R_{f(G3)}$= 0.5 en utilisant comme éluant le (éthanol-cyclohexane-acétone 4 :2 :1)

Le produit obtenu est sous forme de liquide huileux de couleur jaune pale.

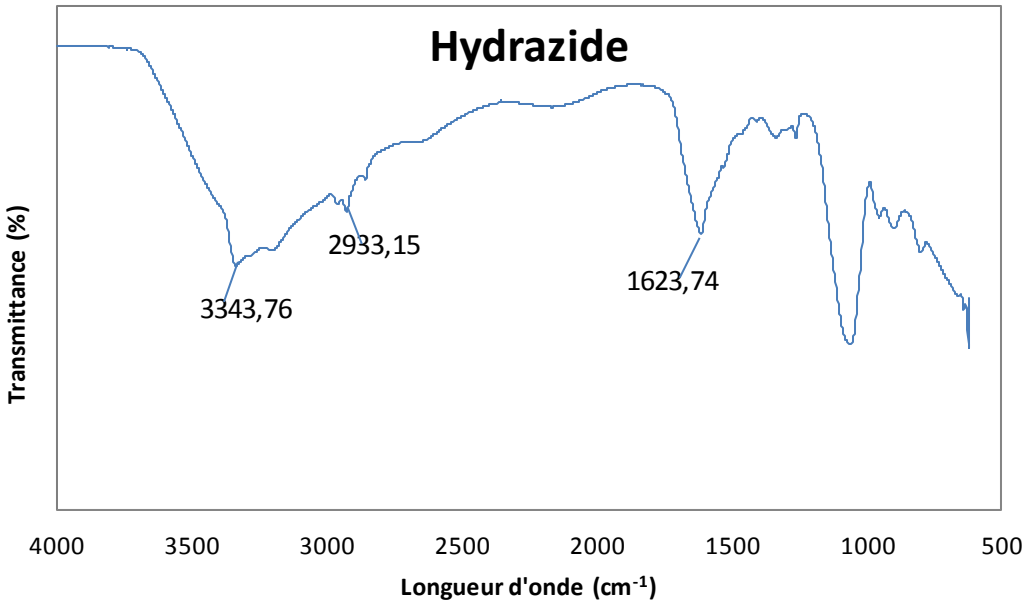


Figure 20: Spectre IR du composé 2-aminoacetohydrazide (G_3)

. L'identification de la structure du composé G3 est caractérisé grâce aux donnés spectrales de IR. Le spectre IR indique une bande large à 3343,76 cm^{-1} attribuée au groupement (NH, NH_2). Les bandes caractéristiques au groupement alkyle apparaissent à 2933,15 cm^{-1}. Le groupement carbonyles (C=O) présente une bande à 1623,74 cm^{-1} et déplaçant vers les faibles fréquences traduisant l'établissement d'une forte liaison hydrogène intramoléculaire. (Figure 20).

III.2.3 Synthèse du 2-(aminoacetyl)hydrazine-1-carbothioamide(G_4)

2-aminoacetohydrazide (G3) avec le HCl (30%) en présence de NH_4SCN dans un excès d'éthanol, sont portés au reflux pendant 20heures, on arrive à synthétiser le2-(aminoacetyl)hydrazine-1-carbothioamide (G4) avec un rendement de 76% (schéma 21)

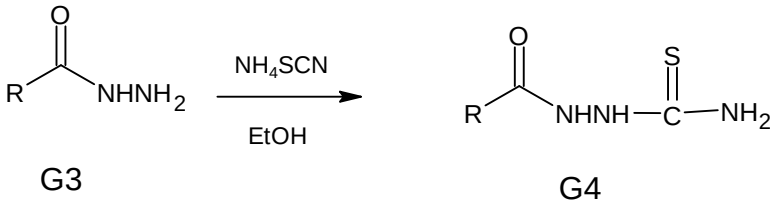


Figure21:Schéma Synthèse du2-(aminoacetyl)hydrazine-1-carbothioamide(G_4)

L'analyse CCM révèle une seule tache avec un $_{Rf(G4)}$= 0.5 en utilisant comme éluant le (éthanol-cyclohexane-acétone 4 :2 :1)

Le produit obtenu est sous forme de solide

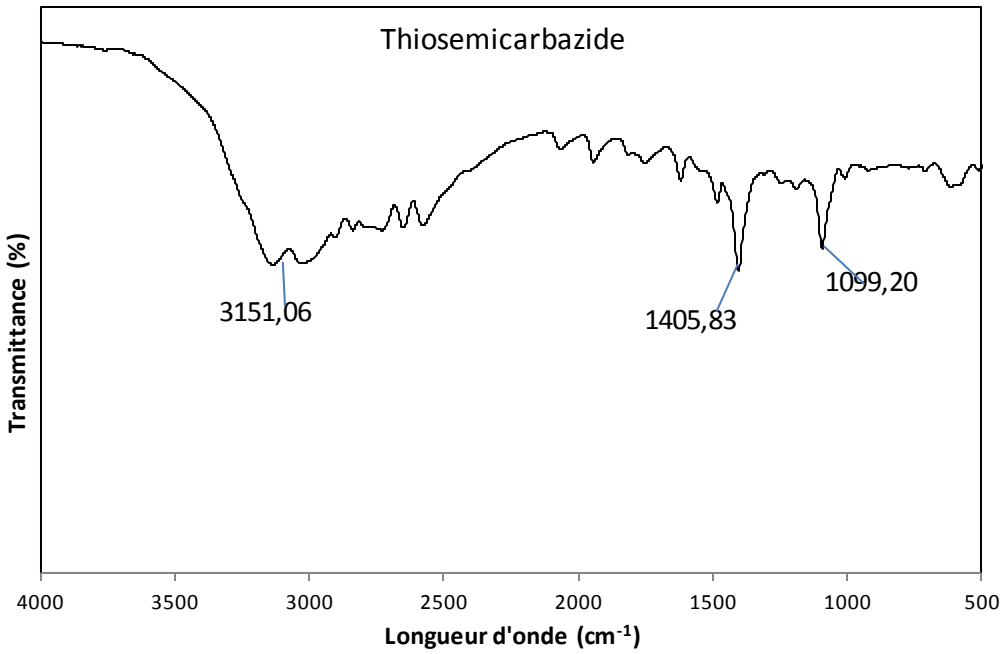


Figure 22: Spectre IR du composé2-aminoacetohydrazide (G4)

Le spectre IR présente une bande large à 3151,06 cm^{-1} attribuée aux groupements NH et NH2. La bande aigue et intense centrée à 1405,83 cm^{-1} est attribuée au groupement carbonyle (N-C=O), et celle située à 1099,20 cm^{-1}est caractéristique de la vibration de liaison (C=S). (Figure 22).

III.2.4 Synthèse du 5-(aminomethyl)-1*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiol

aminoacetyl) hydrazine-1-carbothioamide avec de KOH dans un excès d'éthanol, sont portés au reflux pendant 17 heures, on arrive à synthétiser le5-(aminomethyl)-1*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiol (G5) avec un rendement de 89% (schéma 23)

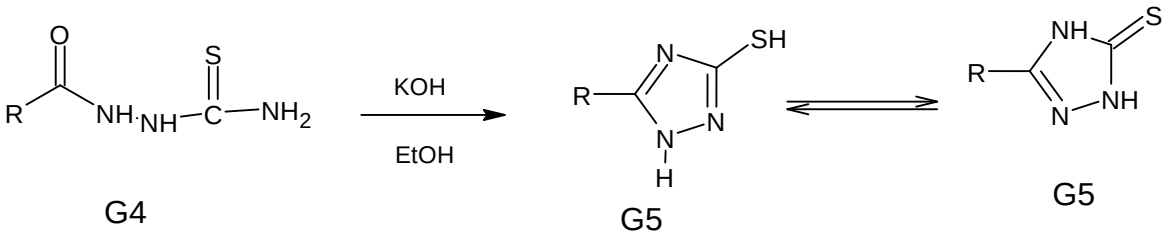


Figure23 :SchémaSynthèse du 5-(aminomethyl)-1*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiol (G5)

L'analyse CCM révèle une seule tache avec un $_{Rf(G5)}$= 0.56 en utilisant comme éluant le (éthanol-cyclohexane-acétone 1 :1 :1)

Le produit obtenu est sous forme solide

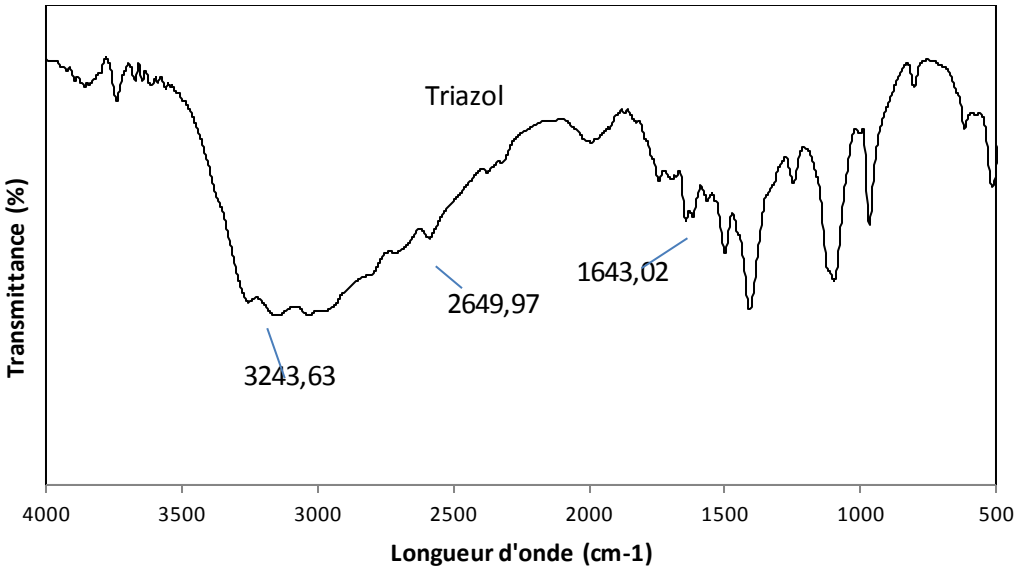


Figure 24: Spectre IR du composé5-(aminomethyl)-1*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiol

C'est-à-dire aucune tache sur la plaque CCM. Nous avons repris la même synthèse mais en jouant sur les paramètres suivant :

- ✓ Augmenter la quantité de KOH
- ✓ Changer le solvant
- ✓ Changer l'éluant

Pour arriver au produit désiré nous avons repris la même synthèse mais en changeant de solvant. La réaction du thiosemicarbazide de l'acide avec KOH dans l'éthanol a été réalisée mais après 17 heures d'agitation, la tache du thiosemicarbazide commence à disparaître sur la plaque CCM, mais aucune tache du nouveau produit n'est apparaître.

Pour assurer l'apparition la nouvelle tache du produit G5 sur la plaque CCM, on a changé le méthanol par cyclohexane-Acéton-éthanol (1 :1 :1) comme éluant. Le rendement de la réaction est de 92% et un point de fusion T_f=132°C. Le produit synthétisé G5

L'identification du composé G_5 a été réalisée à partir des données spectrales IR.

Le spectre IR présente une bande large aux environs de 3243,63 cm^{-1} attribuée au groupement NH, un épaulement situé à 2649,97 cm^{-1} caractéristique à la vibration de la liaison S-H. La bande qui est située à 1643,02 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C=N. (Figure 24).

III.2.5 Synthèse du Mannosede

5-(aminomethyl)-1*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiol (G5)avec de Sucre mannose($C_6H_{12}O_6$) dans un excès d'éthanol, sont portés au reflux pendant 4heures, on arrive à synthétiser le5-(aminomethyl)-1*H*-1, 2, 4-triazole-3-thiol (G6) avec un rendement de 45% (schéma 25)

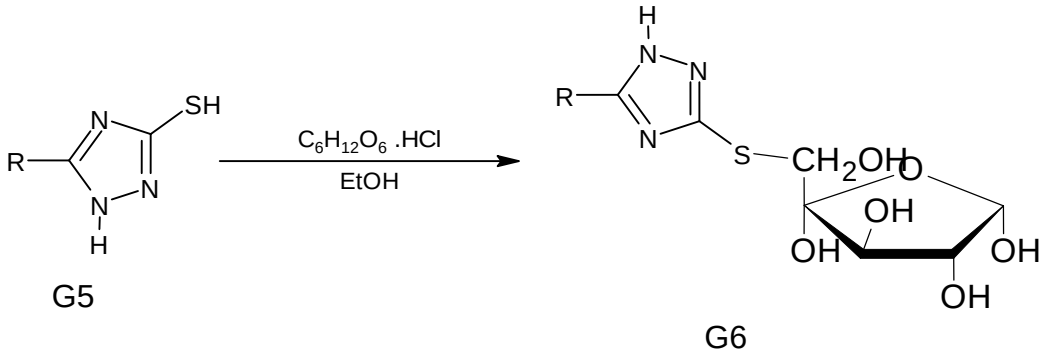


Figure25 : Schéma Synthèse du mannoséde

L'analyse CCM révèle une seule tache avec un $_{Rf(G5)}$= 0.56 en utilisant comme éluant le (éthanol-cyclohexane-acétone 1 :1 :1)

Le produit obtenu est sous forme de sirop marron

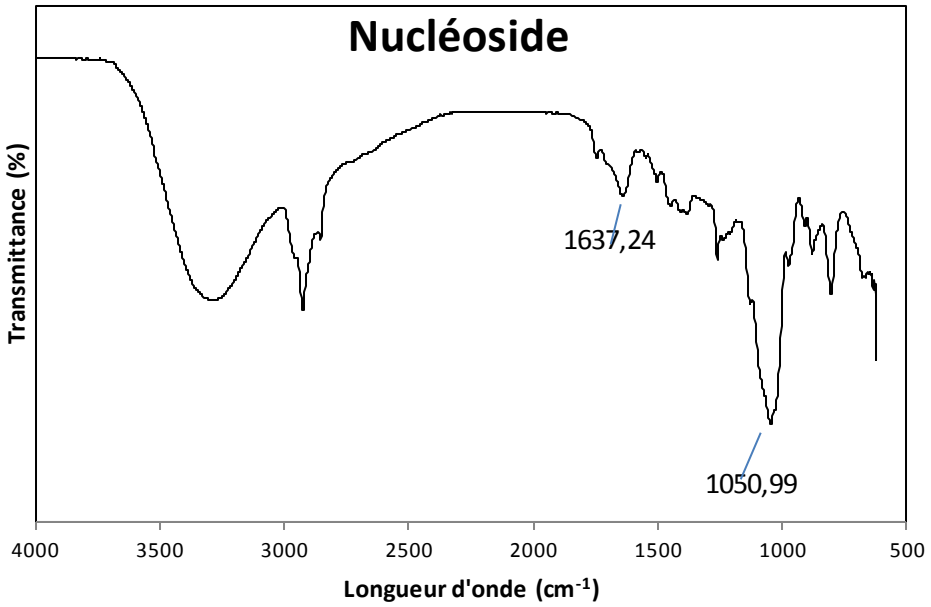


Figure 26: Spectre IR du composé mannoséde

La réaction du G_6 avec le mannose dans l'éthanol en présence de l'acide chlorhydrique donne le produit désiré G6 après un reflux de 10 heures. Le G_6 est sous forme de sirop marron avec un rendement de 45% et un $R_{f(G6)}$= 0.91. (Schéma 26).

La structure du composé G6a été établie grâce aux données spectrale IR.

Le spectre infrarouge du produit (G_6) présente une bande large centrée à 3353,55 cm^{-1} révélant la présence du groupement OH et celle du groupe CH aliphatiques située à 2917,74 cm^{-1} ainsi que le groupe C=N qui se trouve à 1637,24 cm^{-1}, une bande forte intense situé à 1050,99 cm-1 révélant la présence du groupement –C-O-C- et le groupe C-N-C située à 806,08 cm^{-1} (Figure 26). [49]

CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSIONGENERALE

L'estérification de l'acide α-aminé a donné un bon rendement (73%) et la réaction de l'hydrazide un faible rendement.

La synthèse de thiosemicarbazide a donné un rendement de (92%) à partir le hydrazide.

La réalisation de la synthétise de 1, 2, 4- triazole-3-thiole est confirmé initialement par spectroscopie Infra Rouge, et son greffage avec le sucre est réalisé avec un rendement de (45%).

La pureté a été aussi déterminée par une analyse séparative : chromatographie sur couche mince, qui a confirmé les résultats précédents :

Ester G_2 (R_f =0,32) ; hydrazide G_3(R_f=0,55) ; et thiosemicarbazideG_4(R_f=0,6) ;

triazolG_5(R_f=0,4) et nannosideG_6(R_f=0,5)

L'identification est confirmé par une analyse spectrale : analyse infrarouge pour tous les produits synthétisés (Ester ; Hydrazide ; Thiosemicarbazide ;Triazole ; Néculéoside). Cette analyse a prouvé son importance dans l'identification des groupements fonctionnels de la structure des différents produits synthétisés.

L'intérêt thérapeutique des produits synthétisés pourrait être démontrée par des essais précliniques sur culture cellulaire mais cette partie n'entait pas possible car la période de travail dans le laboratoire est réduite et limité par l'administration donc elle cette partie sera prise en considération en perspective.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] J. Watson, F. Crick. «Astructure for Deoxyribose Nucleic Acid-Nature». Library Journal. 1953, 171,737.

[2] P. Lévy, J. Pépin, C. Arnaud , J. Baguet, M. Dematteis , F. Mach . «Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. Progress in cardiovascular diseases». Journal of thoracic disease. 51: 400-410, 2009.

[3] E. De Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, M. Baba, D. Schols, H. Nakashima, J. Balzarini, Z. Debyser, B.A. Murrer, D. Schwartz, D. Thornton, G. Bridger, S. Fricker, G. Henson, M. Abrams, D. Picker, Proc. Natl. Acad. Sci. «Highly potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus by the bicyclam derivative». Journal of Medicinal Chemistry. 1992, 89, 5286-5290.

[4] W. Hasseltine. «Pour la Science». Ed beréal. 2002, 291, 52-59

[5] A. Bouazza, Thèse de doctorat, « Utilisation de bases pyrimidiques pour l'obtention de nouveauxagents anti-viraux et anti-cancéreux». Université de Limoge, 2007.

[6] TH. Eicher, S. Hauptmann. «The Chemistry of Heterocyclic ». Ed John&wily 2003.

[7] R. De Simone, K. Mitchell, J. Darrow, D. Pippin. « Privileged Structures: Applications in Drug Discovery». Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2004, 7, 473-493.

[8] M. Aouad, M. soliman, M. Alharbi. «Design, Synthesis and Anticancer Screening of Novel Benzothiazole-Piperazine1,2,3-Triazole Hybrids. Molecules ». Journal List Molecules 2018, 23, 2788.

[9] L.Vauquelin, R. Pierre Jean. «The discovery of a new plant principle in Asparagus sativus». Ann Chim. 1806;57:88–93

[10] H. William , Wollaston, « An analysis of several varieties of British and Foreign Salt, (muriate of Soda) with a view to explain their fitness for different economical purposes»Ed Royal Society. 1810, p 223-230.

[11] I. Jaime, H. Braconnot. «Science produits chimiques», Revista CENIC Ciencias Químicas, Vol. 38, No. 2, 2007

[12] D. Robert, S. Robert, H. Martha. « Traité de chimie organique».Ed Paris. vol. 277, no 37, 2002.

[13] K. Petter, C. Vollhadt, Neil E Schorre. «Traité de chimie organique». Ed Paris , 2004.

[14] M. Tahar. « Synthèse et caractérisation de résines fonctionnalisées et étude de leur affinité vis-à-vis de l'albumine humaine». Université Ferhat Abbas 1 Sétif. 2015. p144.

[15] J. Borg, A. Reeber. « Les cours du PCEM», Ed Ellipses, 2004, p3- 47.

[16] D. Ricquier. « Métabolisme des acides aminés et cycle de l'urée, Chimie biochimie et biochimie». Ed Omniscience . 2016.

[17] T. waffa. «Etude quantique et dynamique du peptide de fixation de la therombospondine TSP1en solution». Universite d'oran es-senia. 2010.

[18] H. Jean, « petit 545544RRencyclopédie médicale ». Ed Flammarion –Médecine 1984.

[19] P. Lovigot, « Biochimie : introductions chimique : glucides et acides nucléiques ». Ed France, Sinep (1980)

[20] G. Alex, M. Janet Thornton. « Comprendre la boîte à outils catalytique de la nature». vol.30, n o 11. 2005. p 622-629.

[21] T. Needham E.Jr. Paruta, A. Gerraughty. «Solubility of Amino Acids in Mixed Solvent Systems Journal of Pharmaceutical Sciences». Vo60, Issue 2, February 1971, P 258-260

[22] L. Jaqesuziel. « Chimie organique en 25 fichiers», Dunode paris. 2008.

[23] G. Alex , M. Janet Thornton. « chimie organique ». vol.30, n o 11, 2005, p 622-629.

[24] C. Ouahes. « Chimie organique, office des publications universitaires», Alger, 1988, p403.

[25] K. Peter , C.Vollhardt , E. Neil Schorre , «Traité de chimie organique». Ed paris. 2004, p1297.

[26] H. Garrett , C. Grisham . « Biochimie». Ed paris . 2000, p 82.

[27] N. Mallikarjuna Rao, «Biochimie médicale». jornal New Delhi, 2006.

[28] J.Amaya-Farfan, MT. Bertoldo. Pacheco. « Amino Acid Encyclopedia of Food Science and Nutrition» 2003, p 181-192.

[29] G. Antonopoulou, E. Barbayianni, V. Magrioti, N. Cotton, D. Stephens, «Bioorganic § Medicinal Chemistry», 16, 24, 2008, 10257-10269.

[30] P. Young, J. Schultz. « Biol.Chim»285, 2010, 11039-11044.

[31] A. Goulding, S. Shrestha, K. Dria, E. Hunt, S. K. Deo, «Protein Eng Des.Sel», 21, 2008, 101-106.

[32] B. Bycroft, « Amino-acids, Peptides, and Proteins». Ed CRC press . 2001.

[33] L. Merkel, L. Moroder, N. Budisa, « Chemical Protein Engineering ». Ed Reseach Gate GmbH 2008, 29-64.

[34] E, Juaristi, V, Soloshonok. «Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids, 2nd Canada». Ed John&wiley. 2005.

[35] K. Rodgers, N. Shiozawa, «The International Journal of Biochemistry & Cell Biology», 40, 2008, 1452–1466.

[36] B. Beaufrère, «Métabolisme des acides aminés chez l'homme normal». Ed France, 2002.

[37] W.Wang , Wu Z, Dai Z, Yang Y, Wang .« Wu G. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. Amino Acids». sept 2013;45(3):463-77.

[38] W. Yamadera , K. Inagawa , S. Chiba , M.Bannai , M.Takahashi , K.Nakayama . «Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. Sleep and Biological Rhythms». 2007, 5(2):126-31.

[39] M. Bannai, N. Kawai . «New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep». J Pharmacol Sci. 2012;118(2):145-8.

[40].R.R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta. « Heterocyclic Chemistry: Five membered Heterocycles ». 1st ed. India, Springer, 2005.

[41] A. katritzky, J. lagowski. «Principe de la chimie des composes hétérocycliques»

[42] M. Keil . « chimie organique». Ed Estem. 2004

[43] M. rené. «chimie organiquehétérocyclique». Scinces. 2003

[44] Ch. Liu, P. Zhao, W. Huang, Cent. Eur. J. Chem., 5, No. 1, 303–315 (2007).

[45] N. Jain, et al, Med. Chem. Res. 10, 9496-9503 (2010).

[46] E. Metelkina, T. Novikova, j. Russ. Org.Chem. 40, No. 4, 593 (2004).

[47] B. Modzelewska-Banachiewicz, et al, Monatsh. Chem.140, 439–444 (2009).

[48] B. Tozkoparan, al. Med. Chem. Res.9508-9517 (2010).

[49] Chromatographie sur couche mince, Version 1.2 (2009).

http://www.educnet.education.fr/rnchimie/

[49] Khiati, Z. Othman, A. A. Gussase, B., S. Afr. J. Chem., 2007, 60, 20.

[50] Y. Chergui, A. Othman. « synthesis and antimacrobial activity of some new l-lysine glycoside derivatives». Chem. Bull., 2016, 5(8), 330-334