



Année Universitaire : 2013-2014

**Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives**



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**Synthèse et caractérisation d'amino-isoxazoles et de
tétrazoles.**

Présenté par:

EZ-Zoubi Amine.

Encadré par:

**-Pr: EL M. EL HADRAMI.
-Pr : A. BENTAMA.**

Soutenu Le 18 juin 2014 devant le jury composé de:

- Pr : EL M. EL HADRAMI.**
- Pr : A. BENTAMA.**
- Pr : F. OUZZANI.**
- Pr : S. CHAKROUNE.**

Stage effectué au : Laboratoire de chimie organique appliquée (LCOA) FST-Fès.



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom: EZ-Zoubi Amine.

Année Universitaire : 2013/2014

Titre: Synthèse et caractérisation d'amino-isoxazoline et de tétrazoles.

Résumé

Nous avons essayé de préparer de nouvelles amino-isoxazolines par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 à partir du butenylmorpholine et une série d'oxydes de nitriles générés par l'action de l'eau de javel sur les aryloximes correspondants.

En parallèle, on a préparé une autre amino-isoxazoline en générant cette fois-ci l'oxyde de nitrile à partir du chlorure d'hydroxamoyl par l'action de la triéthyle amine.

Pour le moment nous avons réussi à caractériser deux nouvelles amino-isoxazolines (**J** et **K**) par RMN ^1H et ^{13}C . Les autres produits synthétisés seront caractérisés dès la réception de leurs caractéristiques spectrales.

D'un autre côté, la cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azoture de galactose et p-chloroaryloxime a conduit à deux composés qui ne sont pas encore caractérisés.

Mots clés: Amino-isoxazoline, cycloaddition dipolaire-1,3, oxyde de nitrile, eau de javel, aryloxime, chlorure d'hydroxamoyl, triéthyle amine, cycloaddition-1,3, azoture de galactose, p-chloroaryloxime.



Sommaire :

Introduction	4
Chapitre 1 :	6
Rappel sur la préparation d'énamines, d'oxydes de nitrile et mise au point sur les isoxazolines et tétrazoles.	6
1. <u>Les énamines:</u>	6
2. <u>Les Oxydes de nitriles :</u>	10
3. <u>Les réactions de cycloaddition :</u>	14
3.1. <u>Formation de tétrazole par cycloaddition dipolaire :</u>	15
3.1.1. <u>Préparation de tétrazole à partir de nitriles:</u>	16
3.1.2. <u>Préparation de tétrazole à partir d'oxime :</u>	17
3.2. <u>Formation d'isoxazoline par cycloaddition dipolaire :</u>	18
Chapitre 2 :	24
Synthèse et caractérisations d'amino-isoxazolines et de tétrazoles.	24
1. <u>Préparation d'énamine :</u>	25
2. <u>Préparation de l'oxime :</u>	26
3. <u>Préparation de chlorure d'hydroxamoyle.</u>	28
4. <u>Préparation des isoxazolines :</u>	29
4.1. <u>Réaction de cycloaddition en utilisant l'eau de Javel :</u>	29
4.2. <u>Réaction de cycloaddition en utilisant le chlorure d'hydroxamoyle :</u>	34
5. <u>Préparation de tétrazoles :</u>	35
Partie expérimentale.	37
1. <u>Préparation des oximes :</u>	38
2. <u>Préparation de chlorure d'hydroxamoyle :</u>	41
3. <u>Préparation de l'azoture de Galactose :</u>	42
3.1. <u>Préparation du D-Galactose protégé :</u>	42
3.2. <u>Tosylation du D-Galactose protégé :</u>	42
3.3. <u>Préparation de l'azoture du D-Galactose :</u>	43
4. <u>Préparation de l'énamine :</u>	44
5. <u>Réaction de cycloaddition dipolaire -1,3- entre les oximes et butenylmorpholine:</u>	45
6. <u>Réaction de cycloaddition entre chlorure l'hydroxamoyle et butenylmorpholine :</u>	47



7. <u>Formation de tétrazole à partir d'azoture de galactose et p-chlorure d'aryloxime</u> :	47
<u>Conclusion</u> :	48
<u>Références</u> :	49

Introduction



Les réactions de formation de la liaison carbone - hétéroatome ont une importance en chimie organique. Entre autres, ils offrent de fiables méthodes pour la construction d'hétérocycles. Ces derniers prennent de l'importance en raison de leur omniprésence dans une large gamme de molécules naturelles et non naturelles biologiquement actives.

Parmi les méthodes connues pour la formation de liaison carbone-hétéroatome, les réactions de cycloaddition dipolaires sont remarquables par leur capacité à produire des hétérocycles complexes doués d'activités biologiques importantes¹.

L'un des axes de notre équipe de recherche est focalisée sur les glycosyl-1,2-isoxazolines² molécules potentiellement bioactives. Dans ce contexte, nous avons contribué dans ce sens en essayant de diversifier les structures et élargir une chimiothèque en préparant des amino-isoxazolines en mettant en jeu la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et une énamine.

Dans le même contexte et en s'inspirant des travaux de l'équipe de M. Nagarkar³ sur les tétrazoles nous proposons de synthétiser des tétrazoles 2,5-disubstitués, composés très recherchés pour leurs diverses activités.

Ce mémoire est divisé en deux parties :

La première est réservée à une présentation des différentes méthodes pour la préparation d'énamines et d'oxydes de nitrile, tout en mettant une mise au point sur les différentes réactions de préparation d'isoxazolines et de tétrazoles.

La deuxième partie est consacrée à notre propre travail résumant les différentes réactions de préparation de la butenylmorpholine (énamine) et d'oximes, réactifs de départ, ainsi que les essais de synthèses et de caractérisation d'amino-isoxazolines et de tétrazole 2, 5- disubstitués.

Nous terminons avec une partie expérimentale décrivant les modes opératoires, le matériel et les caractéristiques des produits synthétisés.

¹ Vijay Nair, Ani Deepthi, Devipriya Ashok, Anabha E. Raveendran, Rony Rajan Paul, Tetrahedron. 2014, 70, 3085.

² Issam Gaamoussi, Ismail Fichtali, Abdeslem Ben Tama, El Mestafa El Hadrami, Donatella Armentano, Giovanni De Munno, Miguel Julve, Salah-Eddine Stiriba, Journal of Molecular Structure. 2013, 1048, 130.

³ Umakant B. Patil, Kedar R. Kumthekar, Jayashree M. Nagarkar, Tetrahedron Letters. 2012, 53, 3706.



Chapitre 1 :

Rappel sur la préparation d'énamines, d'oxydes de nitrile et mise au point sur les isoxazolines et tétrazoles.

1. Les énamines:



Les énamines ont été intensivement étudiées et utilisées en synthèse organique. Une grande variété a été mise en jeu dans l'alkylation et l'acylation de composés carbonylés⁴. Elles se comportent comme des nucléophiles carbonés de choix et pouvant être employées dans plusieurs réactions d'addition⁵.

Elles ont été utilisées dans la synthèse de produits naturels comme par exemple la synthèse totale de fabianine⁶ et quaiipyridines⁷, la préparation de nouvelles chloroquines à une activité antipaludique⁸ et la synthèse de bases de Schiff à activités anti-oxydantes et antidyslipidémique⁹.

Une énamine est un composé insaturé obtenu par la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec une amine secondaire (schéma 1). Si l'un des substituants de l'azote est un atome d'hydrogène, il s'agit de la forme tautomère d'une imine.

La tautomérie imine-énamine peut être considérée comme analogue à la tautomérie céto-énolique.

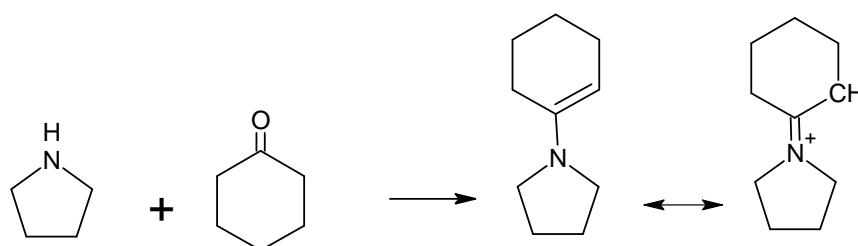


Schéma 1 : Réaction de la formation d'énamine.

La préparation et l'utilisation d'énamine de cétones sont bien décrites dans la littérature ; celles des énamines dérivées d'aldéhydes constituent un défi beaucoup plus important¹⁰. Les énamines d'aldéhydes sont souvent instables, pouvant facilement être hydrolysées, oxydées ou polymérisées.

⁴ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkoicz, J.; Terrell, R. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 207.

⁵ The Chemistry of Enamines, Part 1; Rappoport, Z., Ed. John Wiley & Sons: New York. 1994, Chapitre 14, p. 727.

⁶ Sugita, T.; Koyama, J.; Tagahara, K.; Suzuta, Y. Heterocycles. 1986, 24, 29. (b) Sugita, T.; Koyama, J.; Tagahara, K.; Suzuta, Y. Heterocycles. 1985, 23, 2789.

⁷ Okatani, T.; Koyama, J.; Tagahara, K.; Suzuta, Y. Heterocycles. 1987, 26, 595.

⁸ Koneni V. Sashidhara, Manoj Kumar, Ram K. Modukuri, Rajeev Kumar Srivastava, Awakash Soni, Kumkum Srivastava, Shiv Vardan Singh, J.K. Saxena, Harsh M. Gauniyal, Sunil K. Puri, Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2012, 20, 2971.

⁹ Koneni V. Sashidhara, Jammikuntla N. Rosaiah, Gitika Bhatia, J.K. Saxena, European Journal of Medicinal Chemistry. 2008, 43, 2592.

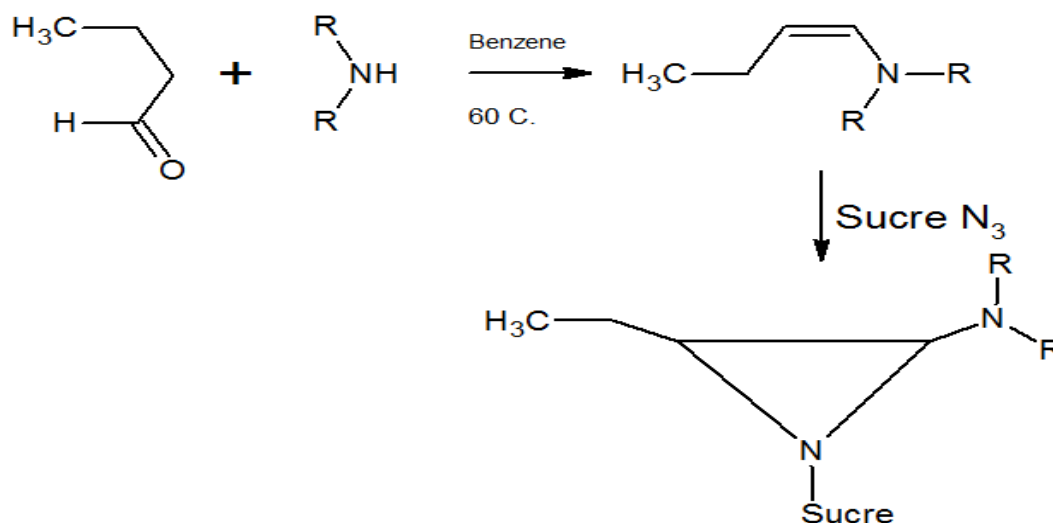
¹⁰ Hamadouche, M.; El Abed, D. J. Soc. Chim. Tun. 1999, 4, 337.



Malgré le fait que la formation d'énamines d'aldéhydes soit connue depuis plus de cinquante ans, il existe peu de méthodes employant des conditions douces de réaction qui permettent leur utilisation en synthèse totale avec des substrats hautement fonctionnalisés.

En effet, les conditions de formation d'énamine encore utilisées aujourd'hui requièrent par exemple l'emploi d'acides de Lewis très réactifs, des déshydratations catalysées en milieu acide, des conditions basiques nécessitant un large excès d'amine, de long temps de réaction ou des températures élevées.

L'équipe de recherche du Professeur E. M. EL HADRAMI a préparé in-situ une série d'énamines qu'elle a fait réagir avec des azotures de sucres pour former des glycosyl aziridines¹¹ (schéma 2).



Le trichlorure d'Indium a été effectivement utilisé comme catalyseur (acide de Lewis) pour la préparation d'énamine en faisant réagir la morpholine avec le cyclohexanone à reflux d'acétonitrile (schéma 3).

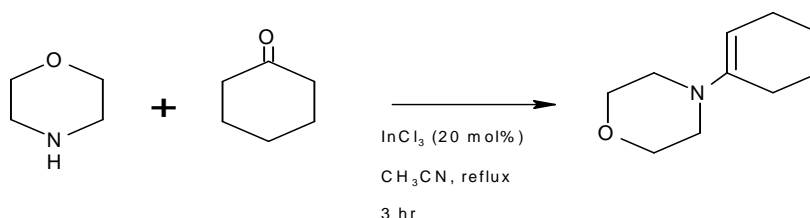
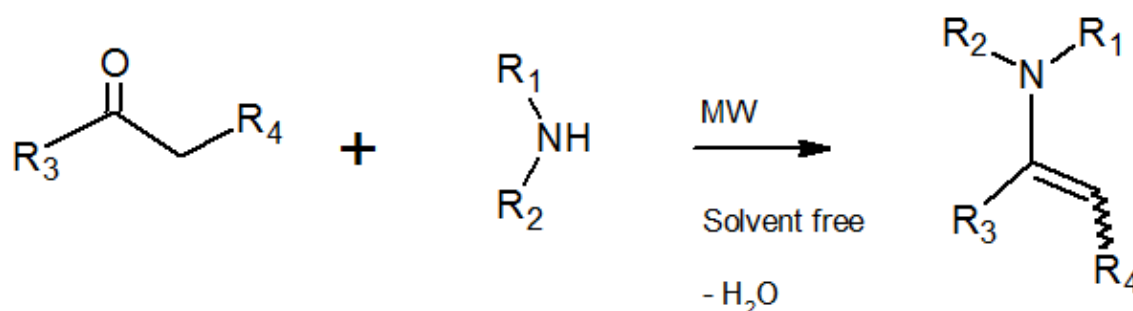


Schéma 3 : Préparation d'énamine catalysée par Indium (III) Chloride¹².

¹¹ A. Hamdach, M. El Hadrami, A. Bentama, M. F. Azaroual. Phys. Chem. News. 2004, 20, 139.

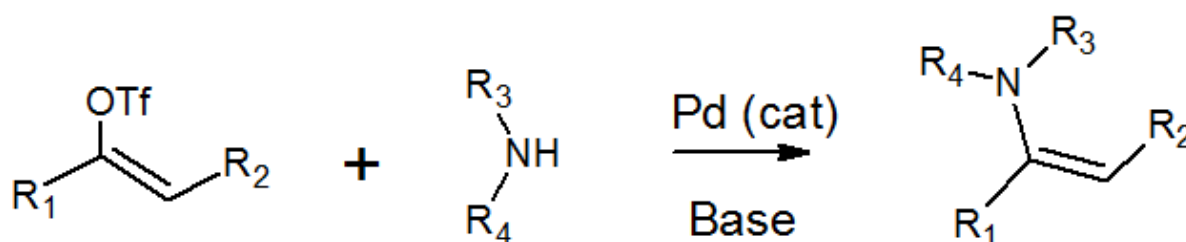


La catalyse par le perchlorate de lithium (LiClO_4), Procédé simple, efficace et originale a été développée pour la synthèse d'énamine en présence de perchlorate de lithium comme un catalyseur dans des conditions sans solvant sous irradiation par micro-ondes. Ce procédé est remarquable par sa douceur et par sa facilité de fonctionnement (schéma 4).



De même que le palladium est utilisé pour former des liaisons C—C ; réaction de Stille, Suzuki et Heck, il est employé aussi pour former des liaisons C—N à partir des triflates d'aryles.

On prépare l'énamine par un catalyseur à base de palladium et en milieu basique, en ajoutant à des triflates d'aryles et des amines secondaires sous l'azote¹⁴ (schéma 5).



¹² Marimuthu Anniyappan, D. Muralidharan, Paramasivan T. Perumal and Jagadese J. Vittal. *Tetrahedron*. 2004, 60, 2965.

¹³ <http://www.usc.es/congresos/ecsoc/12/ECSOC12.htm>. e0006. -Enamines Preparation Under Solvent-free Conditions Catalyzed by LiClO_4 . M. Seyedalikhani, M. R. Naimi-Jamal.

¹⁴ Michael C. Willis and Gareth N. Brace. *Tetrahedron Letters*. 2002, 43, 9085.



Les travaux de Frédéric Ménard ont permis de mettre au point une nouvelle méthode de formation d'énamines d'aldéhydes utilisant de très douces conditions de réactions¹⁵ (schéma 6). Il a été démontré qu'il est possible de générer l'énamine d'un aldéhyde à température ambiante et en milieu neutre, en utilisant la N-méthylaniline dans un solvant aprotique (ex : CHCl₃ ou CH₂Cl₂) en présence de tamis moléculaires¹⁶.

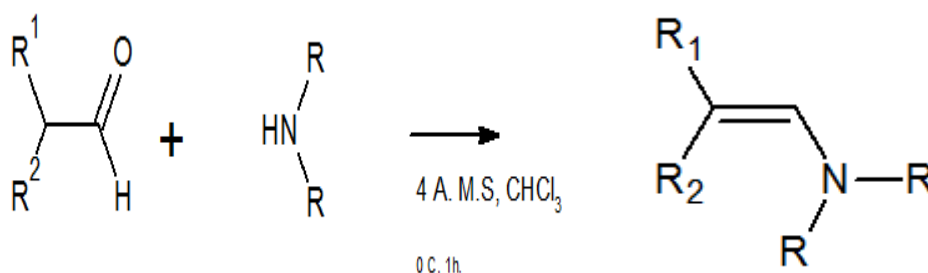


Schéma 6 : Préparation de l'énamine.

Nous avons choisi cette dernière méthode pour l'obtention d'énamine en faisant réagir du butanale sur la morpholine dans le but de la mettre à profit par la suite dans l'étude de son comportement vis-à-vis d'oximes dans des réactions de cycloaddition dipolaires-1,3.

2. Les Oxydes de nitriles :

Toutes les méthodes connues pour la synthèse des oxydes de nitriles commencent par un motif organique contenant déjà l'ordre de C-N-O nécessaire pour la conversion en structure de l'oxyde de nitrile ($R-C\equiv N^+-O^-$). On rapporte plusieurs méthodes produisant l'oxyde de nitrile in-situ comme la déshydrogénation oxydante des aldoximes¹⁷.

La déshydratation des dérivés nitrés primaires de l'isocyanate arylique¹⁸ ou d'autres réactifs¹⁹, et la déshydrohalogénéation des halogénures d'hydroxamoyl²⁰. Les chlorures d'hydroxamoyl sont

¹⁵ Ménard, F. Mémoire de Maîtrise, Université de Sherbrooke. 2006, p.155.

¹⁶ Guillaume Bélanger, Michaël Doré, Frédéric Ménard, and Véronique Darsigny. J. Org. Chem. 2006, 71, 7481.

¹⁷ G. Just, K. Dahl, Tetra. 1968, 24, 5251.

¹⁸ T. Mukaiyama, T. Hosino, J. Am. Chem. Soc. 1982, 82, 5339.

¹⁹ A. Werner, Buss. Ber. Dsch. Chem Ges. 1894, 27, 193.

²⁰ H. Wieland, Ber. Dsch. Chem. Ges. 1907, 40, 166.



produits par chloration d'oxime en utilisant le N-chlorosuccinimide, le chlorure nitrosylique, l'hypochlorite de sodium ou l'hypochlorite tert-butylique²¹.

Ainsi, Tokunaga et coll²² ont utilisé l'acétate d'argent pour la génération de l'oxyde de nitrile à partir des halogénures d'hydroxamoyle. De leur côté, Loupy et al²³ ont développé une nouvelle méthode pour la génération des oxydes de nitrile par l'irradiation des chlorures d'hydroxamoyle en présence de dipolarophile.

Les oxydes de nitrile sont souvent instables à la température ambiante et doivent être formés in-situ en présence d'un dipolarophile. Plusieurs méthodes oxydantes de déshydrogénation d'aldoximes utilisent l'hypohalite en milieu alcalin²⁴, le N-bromosuccinimide suivi d'un traitement par une base²⁵ le chlorobenzotriazole²⁶ ou l'acétate mercurique de chloramine-T²⁷ (Schéma 7).

La génération in-situ de l'oxyde de nitrile de l'aldoxime par le cyanure ferrique de potassium exige un milieu aqueux²⁸, alors que le nitrate d'ammonium cérique peut être employé seulement pour les aldoximes aromatiques²⁹.

Radhakrishna³⁰ a rapporté l'utilisation de composés iodés hypervalent comme oxydant pour la conversion in-situ des aldoximes en oxydes de nitrile.

²¹ Al .Kotyatkina, N .Zhabinsky, A .Khrpach, Russ. Chem. Rev. 2001, 70, 641.

²² Y. Tokunaga, M. Ihara, K .Fukumoto , Heterocycles. 1996, 43,771.

²³ A. Ortiz, E.Darra, A. Hoz, A .Moreno, G. Escalonilla, Loupy A Heterocycles. 1966, 43, 1021.

²⁴ C. Grundmann, Dean RJM, J. Org . Chem. 1965, 30, 2809.

²⁵ C. Grundmann,R. Richter, J . Org. Chem. 1968, 33, 476.

²⁶ J. Kim, Synth Commun. 1990, 20, 1373.

²⁷ N .Linganna, A. Hassner,C. Murthy, Org. Prep. Proced. 1992, 24, 91.

²⁸ A. Gagneux,R. Meier, Tetra. 1970, 53, 1883.

²⁹ N. Avai, M. Iwakoski , K .Tanaka, K. Naranaka , Bull. Chem. Soc. Jpn. 1999, 72, 2777.

³⁰ A. Radhakrishna, K .Sivaprakash, B. Singh, Synth Commun. 1991, 21, 1625.

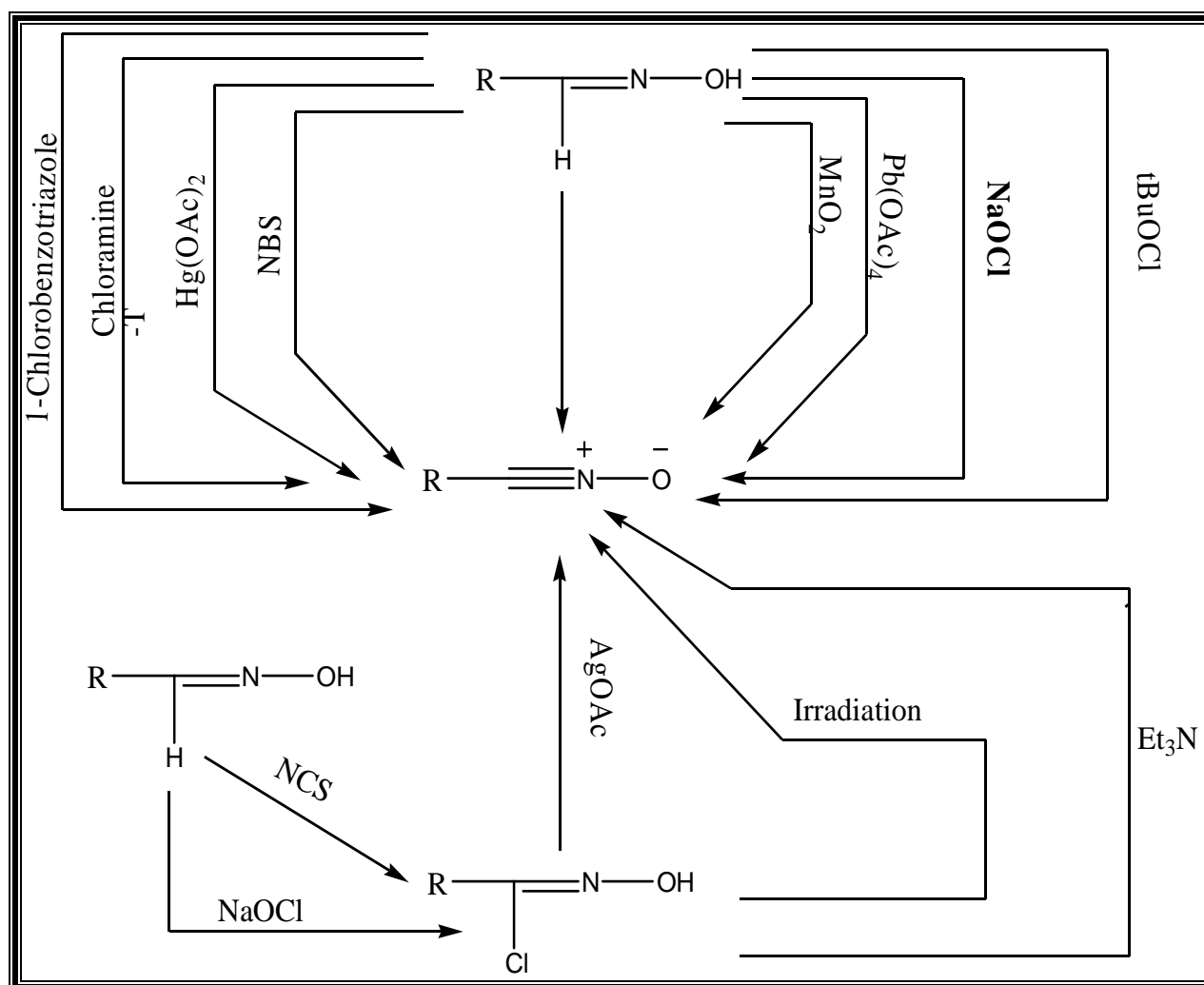


Schéma 7 : Elaboration des oxydes de nitrile.

En ce qui nous concerne, nous allons adopter la méthode de chloration in-situ de l'oxime par l'hypochlorite de sodium parce qu'elle nous semble facile à mettre en œuvre.

Avant de faire un rappel sur la réaction d'oxydes de nitrile avec certains dipolarophiles, citons tout d'abord certaines méthodes de préparation d'oximes.

Les oximes ont un grand intérêt en tant qu'intermédiaires dans la synthèse organique pour la préparation d'amides, amines, nitriles, isoxazolines, isoquinoléines et composés nitrés.

Elles sont également utilisées comme des ligands très importants dans la formation de des complexes métalliques mono-et polynucléaires.

L'oxime a une caractéristique importante dans plusieurs composés biologiquement actifs telle que la perillartine, une oxime de perillaldehyde, qui est d'environ 2 000 fois plus sucrée que le



saccharose³¹, la pralidoxime et l'obidoxime, qui sont des antidotes importants contre l'intoxication aux composés organophosphorés³². En outre, les oximes sont également présentes à titre d'agents antimicrobiens³³, insecticides³⁴, antioxydants³⁵, vasodilatateurs³⁶, et les inhibiteurs de cytochrome P450³⁷.

Les méthodes classiques pour la préparation des oximes comprennent des réactions d'un composé carbonylé avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une quantité stœchiométrique d'une base³⁸. La méthode consiste à faire réagir les dérivés carbonylés et un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux (schéma 8).

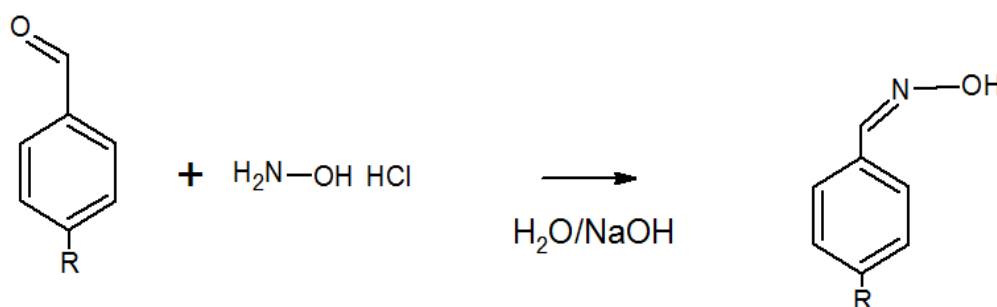


Schéma 8 : la méthode classique pour la préparation de l'oxime.

Une approche synthétique basée sur la bromation d'arènes de méthyle commerciales par action du NBS dans CCl₄ avec une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle et à reflux pendant 8 heures à 70°C a permis la préparation d'oximes après traitement du dibromométhylarène avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de triéthylamine dans de la pyridine anhydre / DMF (schéma 9)³⁹.

³¹ Iwamura, H.J. Med. Chem. 1980, 23, 308.

³² Eyer, P. A.; Worek, F. In Chemical Warfare Agents Toxicology and Treatment; Marrs, T. C., Maynard, R. L., Sidell, F. R., Eds.; Wiley. 2007, 305.

³³ Atria, A.; Michael, M. Pharmazie. 1982, 37, 551.

³⁴ Nakayama, A.; Iwamura, H.; Niwa, A.; Nakagawa, Y.; Fujita, T.J. Agric. Food Chem. 1985, 33, 1034.

³⁵ Ley, J. P.; Bertram, H. J. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2002, 104, 319.

³⁶ Kato, M.; Nishino, S.; Ohno, M.; Fukuyama, S.; Kita, Y.; Hirasawa, Y.; Nakanishi, Y.; Takasugi, H.; Sakane, K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 33.

³⁷ Hartmann, R. W.; Hector, M.; Haidar, S.; Ehmer, P. B.; Reichert, W.; Jose, J.J. Med. Chem. 2000, 43, 4266.

³⁸ Beckman, E. Chem. Ber. 1890, 23, 1680.

³⁹ S. Chandrappa, M. Umashankara, K. Vinaya, C.S. Ananda Kumar, K.S. Rangappa, Tetrahedron Letters. 2012, 53, 2632.

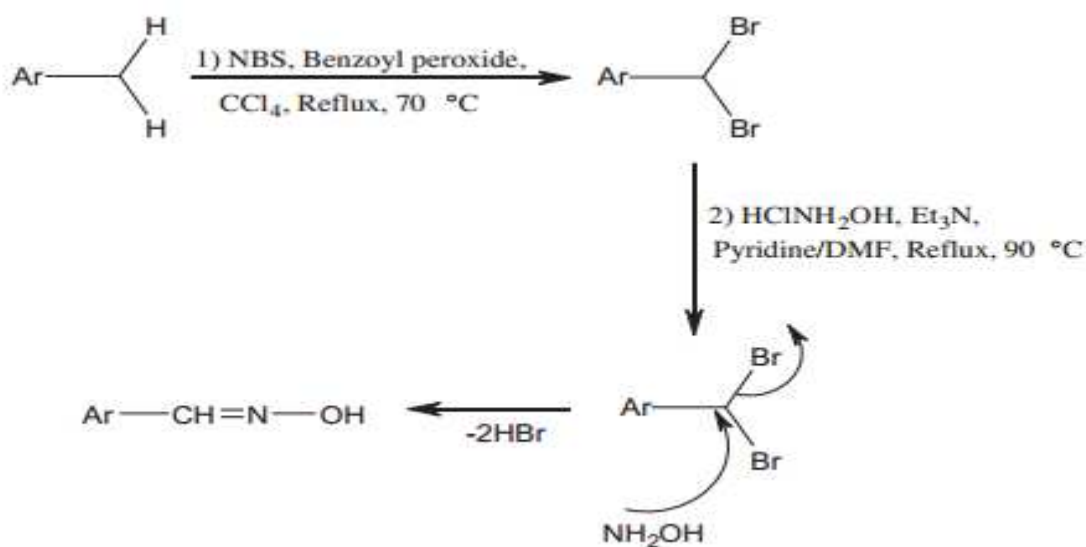


Schéma 9 : la formation de l'oxime.

Une série de chloro-oximes ont été synthétisés et testés pour leur activité antifongique dans les conditions in-vitro *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*⁴⁰...

Le chlorure d'hydroxamoyle est obtenu à partir d'une chloration de l'oxime par le N-chlorosuccinimide (NCS) dans DMF (schéma 10).

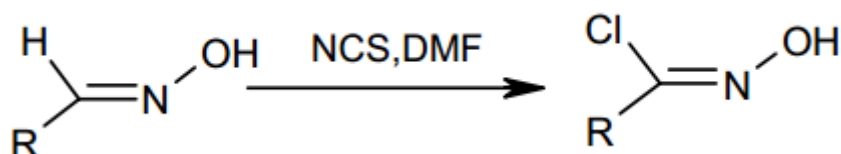


Schéma 10 : Préparation de chlorure d'hydroxamoyle.

3. Les réactions de cycloaddition :

⁴⁰ Tabasum Ismail, Sayed Shafi, Parvinder Pal Singh, Naveed Ahmed Qazi, Sanghapal D Sawant, Intzar Ali, Inshad Ali Khan, H M S Kumar, Ghulam Nabi Qazi et Sarwar Alam. Indian Journal of Chemistry. 2008, 47B, 740.



La cycloaddition 1,3-dipolaire, aussi connue sous le nom de cycloaddition de Huisgen ou réaction de Huisgen⁴¹ est une réaction en chimie organique appartenant à la grande famille des cycloadditions péricycliques concertées. C'est une réaction entre un 1,3-dipôle et un dipolarophile, la plupart du temps un alcène substitué, pour former un cycle à cinq atomes. Rolf Huisgen fut le premier à effectuer des recherches sur cette réaction en variant les 1,3-dipôle et à considérer son importance dans la synthèse d'hétérocycles à cinq atomes.

Le mécanisme des réactions 1,3 -dipolaire sera expliqué à l'aide des orbitales moléculaires frontières étant donné que ces réactions font appel aux influences orbitales.

La cycloaddition 1,3-dipolaire est très versatile puisqu'elle permet la préparation d'hétérocycles comportant des centres stéréogéniques en procédant selon un processus concerté. À l'état de transition, l'oléfine et l'oxyde de nitrile (schéma 11) sont contenus dans un complexe à deux plans parallèles afin de favoriser le recouvrement des orbitales impliquées dans le processus $\pi^4_s + \pi^2_s$.

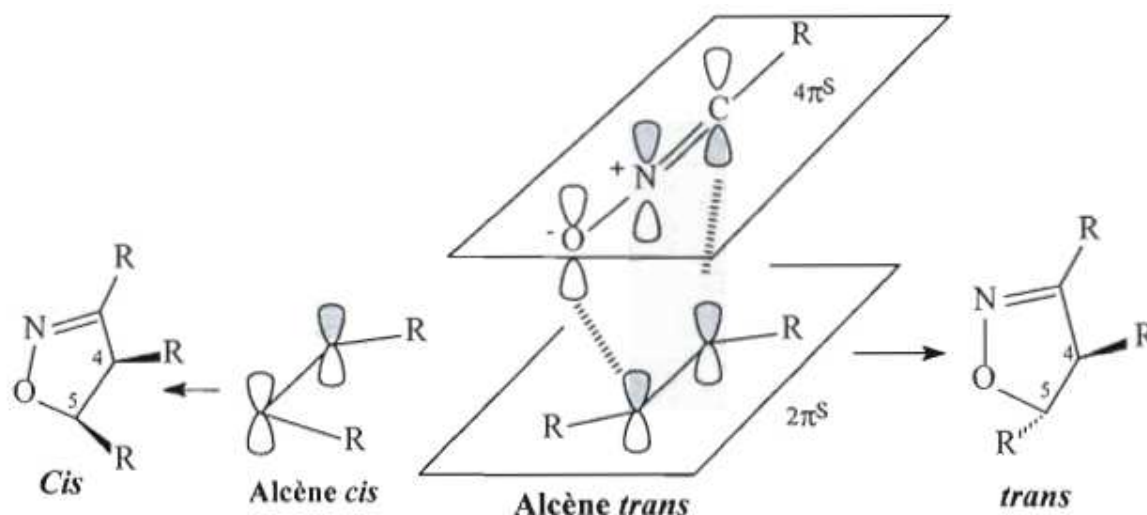


Schéma 11 : État de transition de la réaction 1,3-dipolaire entre un alcène et un oxyde de nitrile.

3.1. Formation de tétrazole par cycloaddition dipolaire :

⁴¹ Rolf Huisgen, « Kinetics and Mechanism of 1, 3 -Dipolar Cycloadditions », Angewandte Chemie International Edition. 1963, 2, 633.



Les tétrazoles sont des composés hétérocycliques ayant un à cinq chaînons contenant un atome de carbone et quatre atomes d'azote. De tels systèmes hétérocycliques ne se trouvent pas dans la nature.

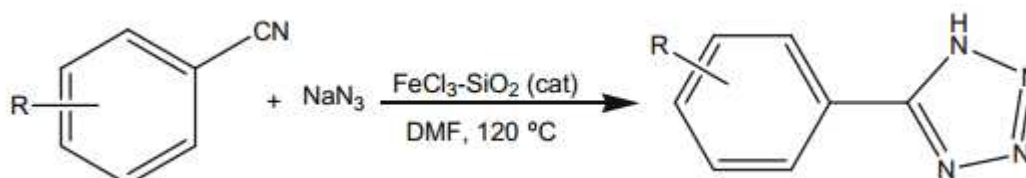
Les composés tétrazoles sont largement utilisés comme explosifs⁴², régulateurs de croissance des végétaux⁴³, des herbicides et fongicides⁴⁴. En plus de cela, ils possèdent une activité antibiotiques⁴⁵, anti-allergiques⁴⁶, antagonistes⁴⁷, antihypertenseur⁴⁸, et des activités antivirales⁴⁹.

Divers procédés ont été rapportés pour la synthèse de 5-1H- tétrazole substitué, dont la plupart sont basés sur l'addition de l'azoture de sodium (NaN_3) ou de l'azoture de triméthylsilyle (TMSN_3) à un groupe nitrile⁵⁰.

3.1.1. Préparation de tétrazole à partir de nitriles:

La cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu un azoture est l'une des meilleures méthodes de formation de tétrazoles. Les exemples ci-dessous illustrant bien cette réaction.

Une série d'aryltétrazole est obtenue en faisant réagir divers arylnitriles avec l'azoture de sodium en présence $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ comme catalyseur et le DMF comme solvant⁵¹ (schéma 12).



⁴² Modarresi-Alam, A. R.; Keykha, H.; Khamooshi, F.; Dabbagh, H. A. *Tetrahedron*. 2004, 60, 1525.

⁴³ Jursic, B. S.; Leblanc, B. W. J. *Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 405.

⁴⁴ Sandmann, G.; Schneider, C.; Boger, P. Z.; *Naturforsch., C. Bioscience.* 1996, 51, 534.

⁴⁵ Andrus, A.; Partridge, B.; Heck, J. V.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 911.

⁴⁶ Peet, N. P.; Baugh, L. E.; Sunder, S.; Lewis, J. E.; Matthews, E. H.; Olberding, E. L.; Shah, D. N. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2403.

⁴⁷ Castro, J. L.; Ball, R. G.; Broughton, H. B.; Russell, M. G. N.; Rathbone, D.; Watt, A. P.; Baker, R.; Chapman, K. L.; Fletcher, A. E.; Smith, A. J.; Marshal, G. R.; Ryecroft, W.; Matassa, V. G. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 842.

⁴⁸ Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 625.

⁴⁹ Wittenberger, S. J. *Org. Prep. Proced. Int.* 1994, 26, 499.

⁵⁰ Bosch, L.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem.* 2007, 119, 3926.

Schéma 12 : Préparation de tétrazole à partir de nitrile.

Une synthèse diastéréosélective de tétrazole par l'intermédiaire d'une réaction « multi composants » basée l'utilisation d'un isocyanide est rapportée dans la littérature. En effet, des tétrazoles sont obtenus par quatre composants (schéma 13) en utilisant des cétones cycliques, triméthylsilylazide, l'hydrazides, et l'isocyanide sans catalyseur et à la température ambiante⁵².

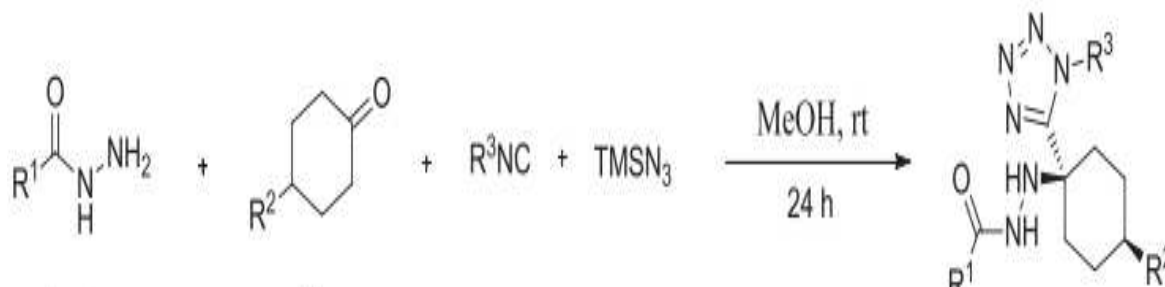
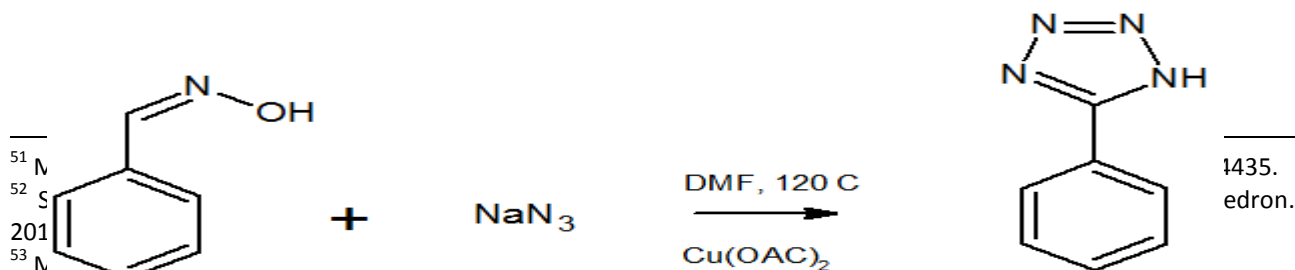


Schéma 13^{*} : Préparation de tétrazole par réaction « multi composants ».

D'autres exemples de synthèses de tétrazoles 5-substitués ont été décrits en utilisant divers catalyseurs tels que AlCl_3 ,⁵³ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,⁵⁴ TBAF,⁵⁵ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,⁵⁶ Zn / Al hydrotalcite,⁵⁷ ZnO ,⁵⁸ et Cu_2O .⁵⁹

3.1.2. Préparation de tétrazole à partir d'oxime :

Un protocole simple et efficace a été développé pour la synthèse de 5-1H-tétrazoles substitués à partir de la réaction entre divers oximes et de l'azoture de sodium (NaN_3) en utilisant l'acétate de cuivre comme catalyseur dans DMF^{60} (schéma 14).



⁵⁴ Kumar, G.; Narayanan, N.; Sreedhar, H.S. *Org. Chem.* 1999, 24, 4702.

⁵⁵ Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L.J. *Org. Chem.* 2004, 69, 2896.

⁵⁶ Gyoung, Y. S.; Shim, J.-G.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4193.

⁵⁷ Kantam, M. L.; Shiva Kumar, K. B.; Phani Raja, K.J. *Mol. Catal. A: Chem.* 2006, 247, 186.

⁵⁸ Kantam, M. L.; Shiva Kumar, K. B.; Sridhar, C. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1212.

⁵⁹ Jin, T.; Kitahara, F.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2824.

⁶⁰ Umakant B. Patil, Kedar R. Kumthekar, Jayashree M. Nagarkar, *Tetrahedron Letters*. 2012, 53, 3706.



Schéma 14 : Préparation de tétrazole à partir des oximes.

3.2. Formation d'isoxazoline par cycloaddition dipolaire :

Les composés hétérocycliques à 5 membres peuvent être classés selon les hétéroatomes qu'ils comportent, l'emplacement de ces hétéroatomes ainsi que le nombre d'insaturations qu'ils contiennent. Un premier type de ces hétérocycles est l'isoxazole ; Celui-ci comporte un atome d'oxygène, un atome d'azote et deux insaturations à l'intérieur du cycle, ce qui lui confère un caractère aromatique. Un deuxième type d'hétérocycle est l'isoxazolidine ; qui consiste en un dérivé saturé de l'isoxazole. Le troisième type d'hétérocycle est la 2-isoxazoline ; Ce composé comporte un atome d'oxygène et un atome d'azote situés en positions 1 et 2 respectivement, ainsi qu'une double liaison entre les atomes 2 et 3 (schéma 15).

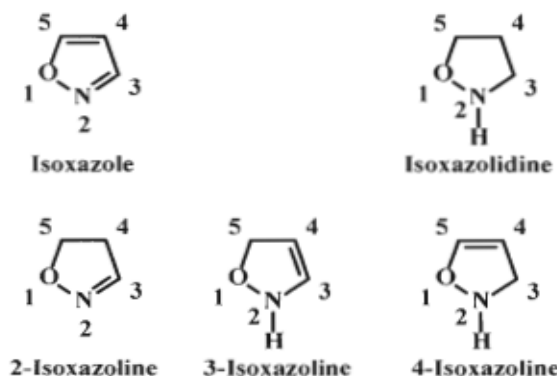


Schéma 15 : Structure et nomenclature de certains hétérocycles à 5 membres.

La 2-isoxazoline est la plus commune, la plus stable et son coût de fabrication demeure relativement faible, ce qui lui donne un net avantage comparativement aux deux autres isomères de position. De plus, la 2-isoxazoline possède différentes propriétés biologiques et représente un précurseur de synthèse polyvalent en synthèse organique⁶¹.

⁶¹ sylvie juneau, mémoire synthèse asymétrique de 2-isoxazolines en vue de la synthèse totale de la négamycine, Université du québec à Montréal. Novembre 2008.



En 2005, l'équipe de Simoni a synthétisé une série d'analogues de la Combrestatine A-4 (CA-4), un agent anti-mitotique⁶² (schéma 16).

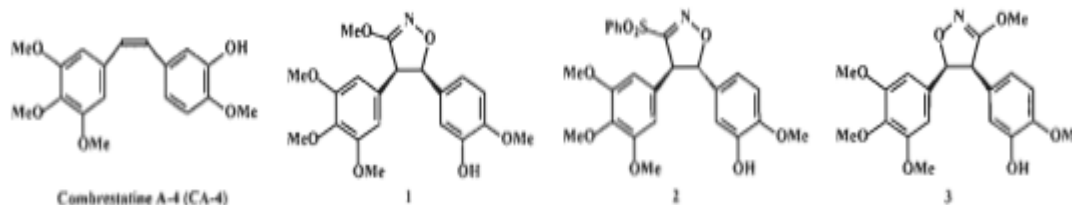


Schéma 16 : Analogues anti-cancer de la Combrestatine A-4.

En 2007, Andrés et ses collaborateurs ont synthétisé une série de composés tricycliques comportant un cycle 2-Isoxazoline. Le dérivé (+)-R226161 (schéma 17) a été retenu pour ses propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine⁶³.

En 2004, l'équipe de Quadrelli a mis au point une méthode de préparation de dérivés nucléosides fusionnés à un noyau 2-isoxazoline. Parmi les molécules obtenues, le composé 4 (schéma 17) a démontré une activité inhibitrice intéressante contre les types 1 et 2 du virus de l'herpès simplex⁶⁴.

On retrouve également des dérivés 2-isoxazolines dans le domaine de l'agriculture. Par exemple, le composé 5 (schéma 17), développé en 2005 par l'équipe de Hwang en Corée⁶⁵, s'est avéré être un excellent herbicide contre les plantes parasites des cultures de riz.

⁶² D. Simoni, G. Grisolia, G. Giardini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F. P. Invidiata, S. Grimaudo, M. K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. D. Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, J. Med. Chem. 2005, 48, 723.

⁶³ J. Andrés, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, Biesmans, J. M. Cid, A. De Lucas, W. Drinkenburg, I. Fernandez, L. M. Font, L. Iturrino, X. Langlois, Lenaerts, S. Martinez, A. A. Megens, J. Pastor, S. Pullan, T. Steckler, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 3649.

⁶⁴ P. Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina, A. Piperno, Tetrahedron. 2004, 60, 3643.

⁶⁵ 1. T. Hwang, H. R. Kim, D. I. Jeon, K. S. Hong, J. H. Song, K. Y. Cho, J Agric. Food Chem. 2005, 53, 8639.

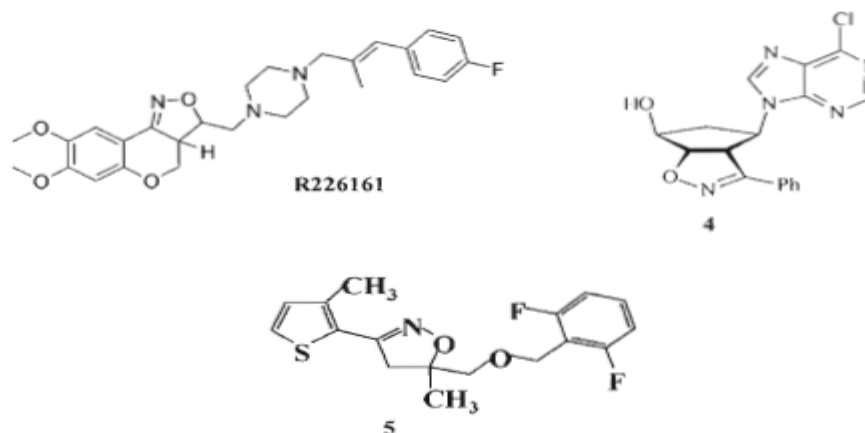


Schéma 17 : Exemples de dérivés 2-isoxazolines possédant diverses bio-activités.

En plus de constituer des cibles thérapeutiques de choix, les dérivés 2-isoxazolines sont des intermédiaires très versatiles lors de la synthèse asymétrique d'alcaloïdes, de prostaglandines et de carbohydrates.

Elles peuvent être transformées en système 1,2-ou 1,3-difonctionnel : en 1,2-cyanoalcool⁶⁶, en β -hydroxycétone⁶⁷ ou en γ -aminoalcool⁶⁸ (schéma 18). Ces molécules sont des synthons très utiles pour l'élaboration de molécules plus complexes.

⁶⁶ R. Lin, J. Castells, H. Rapoport, 1. Org. Chem. 1998, 63, 4069.

⁶⁷ D. P. Curran, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 5826.

⁶⁸ V. Jager, W. Schwab, V. Buss, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1981, 20, 601.

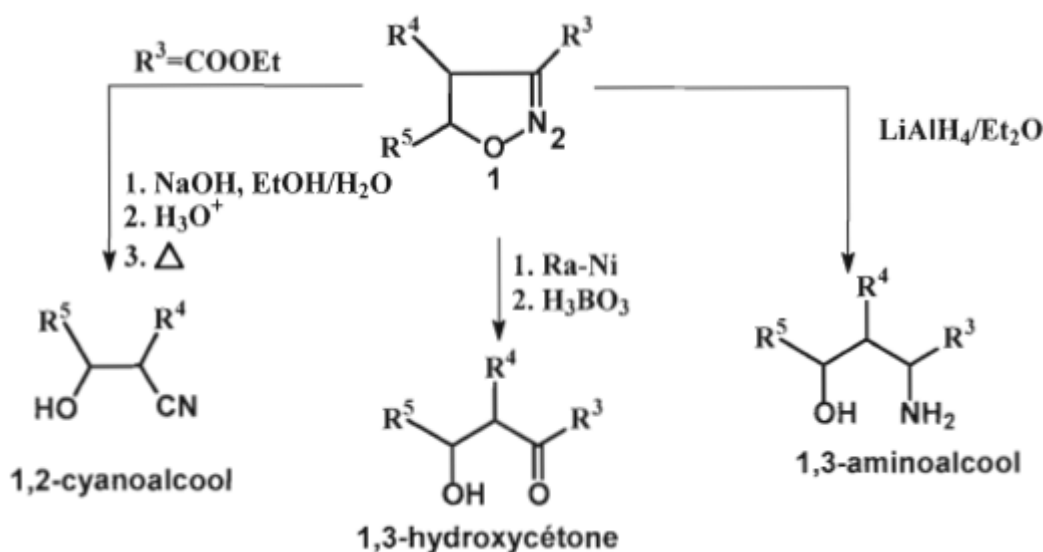


Schéma 18 : Les 2-isoxazolines et leurs conversions en synthons hautement fonctionnalisés.

Il existe trois principales méthodes qui ont été rapportées en ce qui concerne la préparation des cycles 2-isoxazolines.

La première, qui fut très peu utilisée, consiste en la réaction entre un cation nitrosyle et un cyclopropane⁶⁹. Cette réaction procède selon un mécanisme d'ouverture-fermeture du cycle et fournit de bons rendements lorsque le groupe en position C-5 de l'isoxazoline est un groupement électrodonneur, ce qui supporte la formation d'un carbocation comme intermédiaire réactionnel (schéma 19).

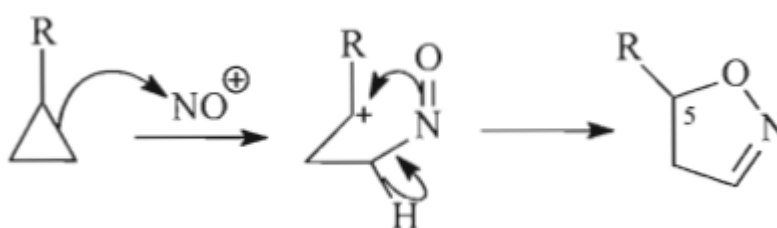


Schéma 19 : Formation de 2-isoxazolines par nitrosation du cyclopropane.

La deuxième méthode, qui implique des nitronates de silyles, procède en deux étapes, D'abord, la cycloaddition 1,3-dipolaire engendre la formation d'une isoxazolidine portant une

⁶⁹ a. Y. S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, Khim. Geterosikl. Soed. 1983, 738.

b. Y.S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, Khim. Geterosikl. Soed. 1984, 309.



fonction O-silylée sur l'azote. La seconde étape consiste en l'élimination du groupe O-trialkylsilylé en milieu acide ou par chauffage afin de générer la double liaison entre l'azote et le carbone situé en a de l'azote (schéma 20). Cette méthode est plutôt efficace et a d'ailleurs déjà été employée par l'équipe du Pro Breau⁷⁰.

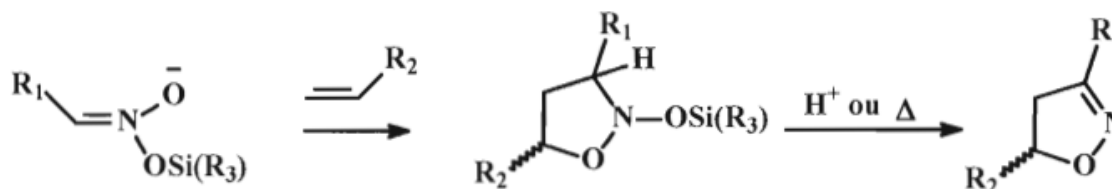


Schéma 20 : Formation de l'anneau isoxazoline par un nitronate de silyle.

La troisième et dernière méthode procède par une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un oxyde de nitrile (dipôle) et une oléfine (dipolarophile), ce qui génère directement le cycle 2-isoxazoline⁷¹ (schéma 21).

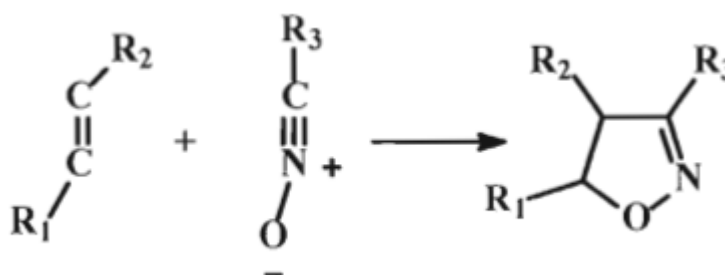


Schéma 21 : Synthèse des 2-isoxazolines par la réaction de cycloaddition entre un oxyde de nitrile et une oléfine.

Cette réaction, qui s'inscrit dans l'un des champs les plus exploités de la synthèse organique, a fait l'objet de plusieurs revues scientifiques ces dernières années⁷².

⁷⁰ H. Marrugo, Étude de la diastéréosélectivité des réactions 1,3-dipolaires via des silacétals, mémoire de maîtrise en chimie, UQÀM, 1999.

⁷¹ H. Pellissier, Tetrahedron. 2007, 63, 3235.

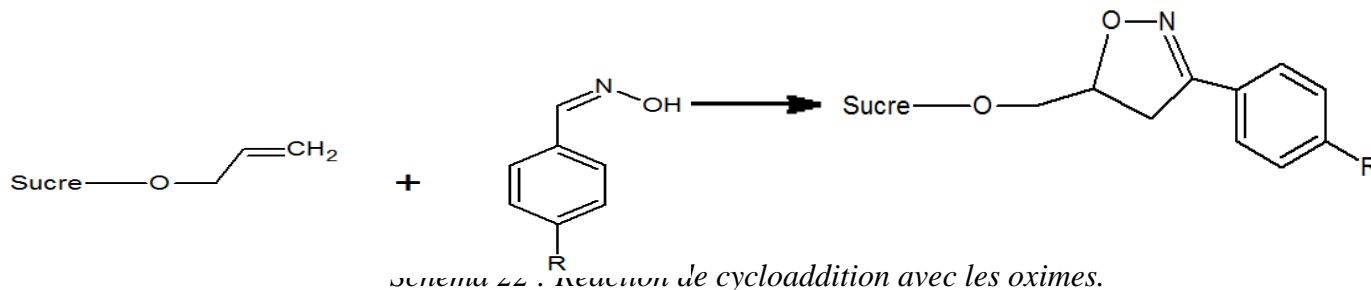
⁷² a. P. Nigam, K. Sheela, V. Nair, K. Radhakrishnan, Tetrahedron. 1999, 55, 14199.

b. W. Gabriel, D. Timothy, V. Vullo, Tetrahedron. 2007, 63, 5251.

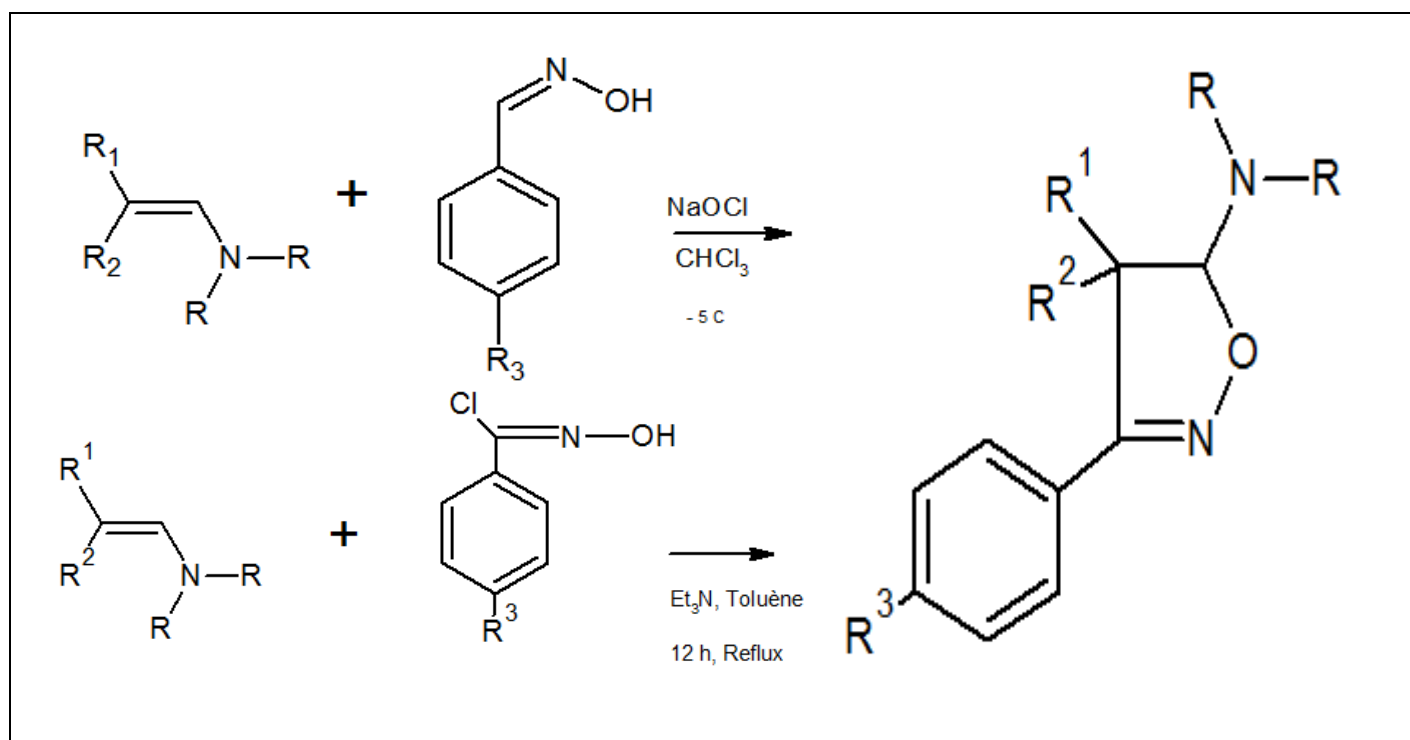
c. J. Romanski, J. Jurczak, J. Jozwik, C. Chapuis, M. Asztemborska, Tetra Asym. 2007, 18, 865.



L'équipe de recherche au sein de laquelle j'ai réalisé ce stage a décrit la synthèse et la caractérisation d'une série de glycosyl-1,2-isoxazoles et glycosyl-1,2-isoxazolines à partir d'oxyde d'arylnitrile, préparé in situ, et de O-propargyl glycosyles et O-allyl glycosyles⁷³ (schéma 22).



En continuité de ce travail nous allons essayer de faire des réactions de cycloaddition des oxydes de nitriles avec l'énamine dérivé de la morpholine (schéma 23) en utilisant les deux méthodes de préparation comme déjà citées précédemment.



d. J. Huiling, Y. Weimin, H. Xiao, Tetrahedron. 2007, 63, 2315.

e. H. Shaojin, J. Ren, W. Zhongwen, Tetrahedron. 2009, 65, 9146.

f. M. Noguchi, A. Tsukimo, A. Kadowaki, J. Hikata, A. Kakehi, Tetrahedron. 2007, 48, 3539.

g. M. Toth, S. Kun, E. Bokor, M. Benlifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, J. Pierre, Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 4773....etc

⁷³ Issam Gaamoussi, Ismail Fichtali, Abdeslem Ben Tama, El Mestafa El Hadrami, Donatella Armentano, Giovanni De Munno, Miguel Julve, Salah-Eddine Stiriba, Journal of Molecular Structure. 2013, 1048, 130.



Schéma 23 : Réaction de cycloaddition entre oxyde de nitrile et énamine.

Chapitre 2 :

Synthèse et caractérisations d'amino-isoxazolines et de tétrazoles.



Dans ce chapitre on va traiter les réactions de cycloaddition dipolaire -1,3 entre une énamine (comme dipolarophile) avec des oximes (comme des dipôles). L'énamine que nous allons utiliser dans ce travail sera préparée à partir de la morpholine et du butanal, comme nous allons synthétiser quatre aryloximes substituées en position para par les groupements: NO₂, Cl, N(Me)₂, O-Me. La pyridine-oxime produit commercial sera aussi mis en jeu dans cette réaction. Les dipôles seront formés in-situ par action de l'eau de Javel (NaOCl) sur ces oximes.

De même nous allons faire réagir des oximes (dipolarophile) avec des azotures organiques à fin de former des tétrazoles.

1. Préparation d'énamine :

Les énamines de cétones sont largement utilisés dans la synthèse organique que les énamines d'aldéhydes en raison des limites de leur préparation. Les méthodes connues ont toujours besoin d'acide ou de base, un excès de l'amine, et / ou température élevée⁷⁴.

L'équipe de Frédéric Ménard⁷⁴ a développé avec succès des conditions de condensation douces (1 h, à 0 ° C, 1,2 éq de l'amine) pour une excellente conversion d'énamine (84-100%).

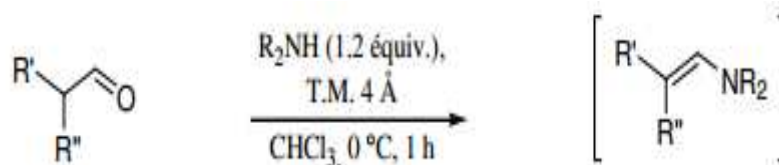


Schéma 24 : Conversion de l'aldéhyde en énamine.

Nous rapportons ici la préparation d'une énamine à partir d'une amine secondaire (morpholine) et un aldéhyde (butanal). Nous avons utilisé cette méthode pour la préparation du butenylmorpholine par condensation de la morpholine avec le butanal.

En utilisant 1.2 éq de morpholine en présence de tamis moléculaire et après une heure d'agitation à 0°C (schéma 25).

Ces conditions de réaction très douces contrastent avec les procédures signalées qui nécessitent la chaleur ou un excès d'amine pendant une période de temps prolongée.

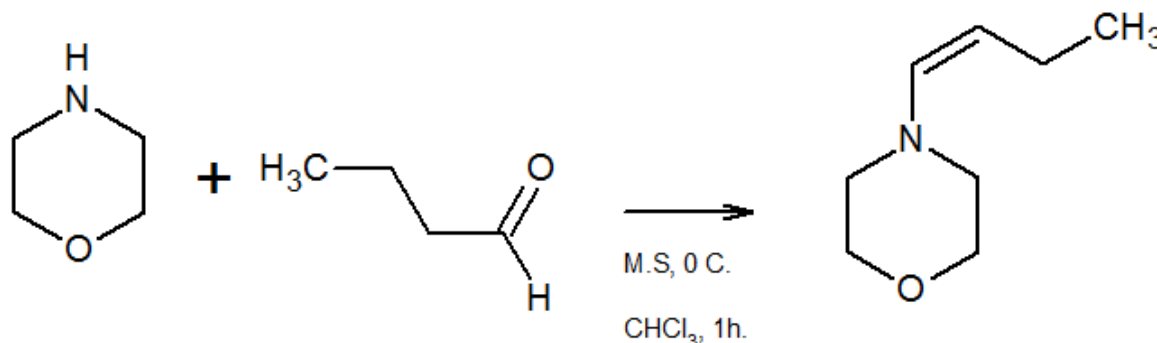


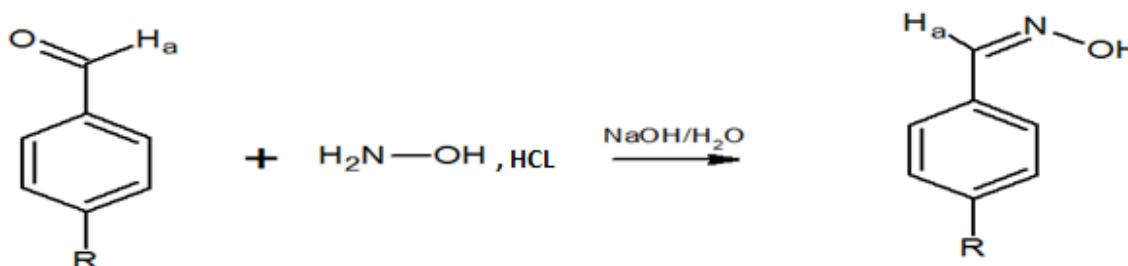


Schéma 25 : Condensation de morpholine avec butanale.

Dans le cas de la réaction de cycloaddition d'hydroxamoyl avec l'énamine, on prépare la réaction de condensation de l'énamine dans le toluène.

2. Préparation de l'oxime :

Les oximes se forment selon la réaction d'addition-élimination, généralement catalysée par les acides. La méthode générale consiste à faire réagir les dérivés carbonyles et un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux (Schéma 26).



produit commercial.

Composés	R	Rendement (%)	δ en ppm (Ha)
A	NO ₂	72	8,27
B	Cl	70	8,07
C	OCH ₃	72	8,17
D	N(CH ₃) ₂	87	8,09

⁷⁴ Guillaume Bélanger, Michael Doré, Frédéric Ménard, and Véronique Darsigny, J. Org. Chem. 2006, 71, 7481.

⁷⁵ S. Chandrappa, M. Umashankara, K. Vinaya, C.S. Ananda Kumar, K.S. Rangappa. Tetrahedron Letters. 2012, 53, 2632.



Tableau 1 : Les caractéristiques des oximes préparées.

Ces composés ont été identifiés par RMN ^1H et ^{13}C . Par exemple, le spectre RMN ^1H (CDCl_3) du composé **D**, présente un singulet à 8,09 ppm correspondant au proton H lié au carbone doublement lié avec l'azote, un singulet vers 2,12 ppm relatif au proton de la fonction hydroxyle et un singulet vers 3,02 ppm attribuable aux protons du groupement $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Les protons du noyau aromatiques résonnent entre 6,69 et 7,97 ppm (Figure 1).

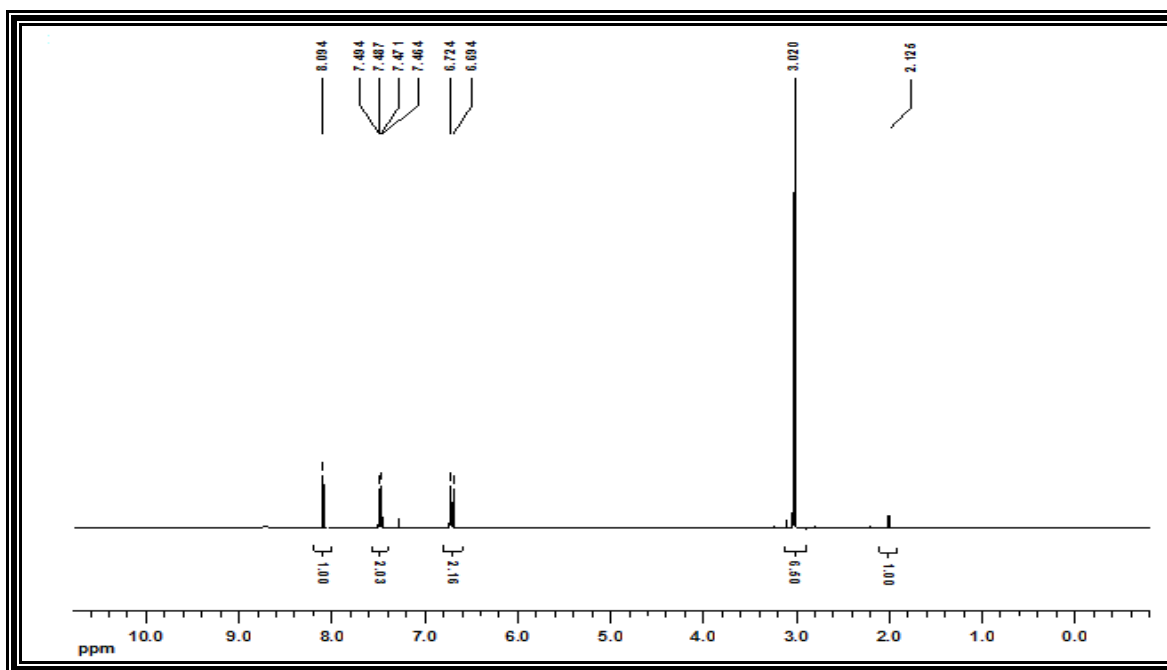


Figure 1 : Spectre de RMN ^1H du composé D.

Sur le spectre RMN ^{13}C , nous notons, principalement la présence d'un signal vers 150,83 ppm correspondant au carbone lié au N-hydroxyle, un singulet à 40,63 ppm attribuable aux carbones de la fonction $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un singulet vers 120 ppm correspondant au carbone du cycle aromatique en position para par rapport à $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, et un singulet à 151,9 ppm relatif au carbone lié au $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Les autres quatre carbones aromatiques résonnent à 112 et 128 ppm (Figure 2).

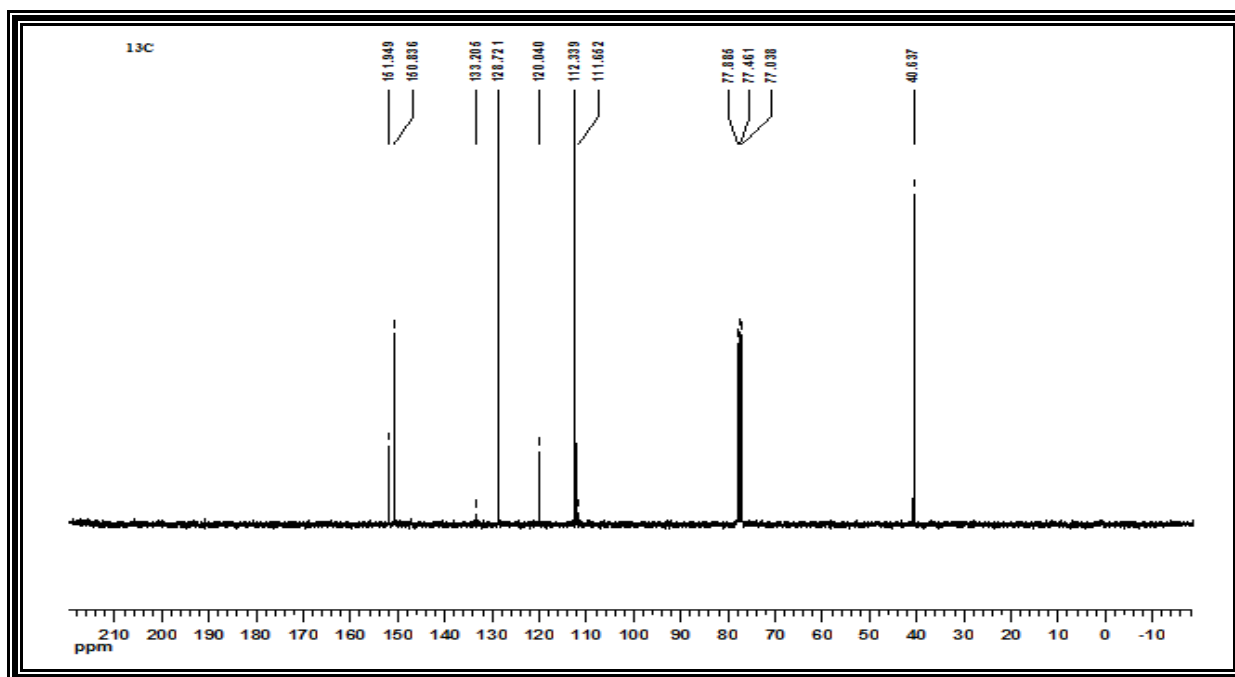
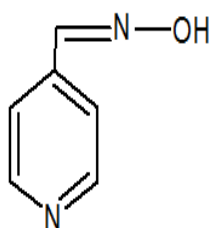


Figure 2 : Spectre de RMN ^{13}C du composé D.

Comme nous avons aussi utilisé la pyridine oxime ci-dessous (produit commercial):



Composé E.

3. Préparation de chlorure d'hydroxamoyle.

L'oxime A ($\text{R}=\text{NO}_2$) a été dissoute dans du DMF et par action du N-Chlorosuccinimide (NCS) pendant 8 à 10 heures a conduit au para- nitrophénylchlorhydroxamoyle F (schéma 26).



Composé F

Schéma 26 : Préparation du chlorure d'hydroxamoyle.

Vu l'instabilité du chlorure d'hydroxamoyle, les réactions de cycloaddition sont effectuées in situ immédiatement après la formation l'oxyde de nitrile par action du triéthylamine sur le chlorure d'hydroxamoyle dans le toluène.

4. Préparation des isoxazolines :

4.1. Réaction de cycloaddition en utilisant l'eau de Javel :

On fait réagir les oximes (A, B, C, D et E) avec NaOCl à 0°C avec l'énamine formée (in situ) dans CHCl₃ (schéma 27).

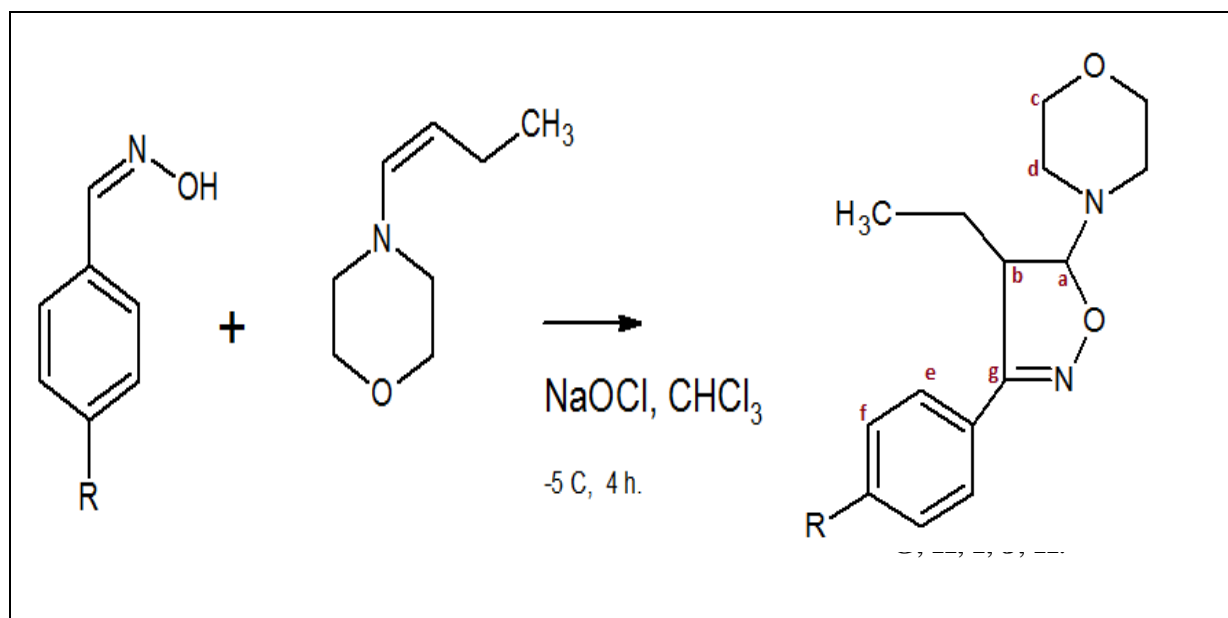


Schéma 27 : Réactions de cycloaddition entre oxydes de nitrile et butenylmorpholine.



R	Produit	Aspect	R _F Hexane/ Acétate d'éthyle 3/1
Cl	G	Précipité blanc	0.4
O Me	H	Précipité jaune	0.45
NO ₂	I	Précipité jaune- orange	0.35
N Me ₂	J	Précipité noir	0.3
	K	Huile jaune	0.33

Tableau 2 : Caractéristiques des produits de cycloaddition entre les oximes et butenylmorpholine.

Jusqu'à ce jour seuls les composés **J** et **K** ont été caractérisés par RMN ¹H et ¹³C et pour les autres nous attendons les résultats de l'analyse.

Le spectre RMN ¹H du composé **J** pris dans le DMSO (figure 3) présente un doublet vers 5 ppm relatif à l'hydrogène lié au carbone a (schéma 27), un signal multiplet vers 3.4 ppm reflète la présence de l'hydrogène fixé au carbone b, un triplet vers 3.6 ppm correspondant aux protons liés au



carbone c et un autre moins déblindé attribuable aux hydrogènes portés par le carbone d vers 2.5 ppm.

On note aussi la présence de deux doublets relatifs aux protons aromatiques vers 6.7 et 7.5 ppm.

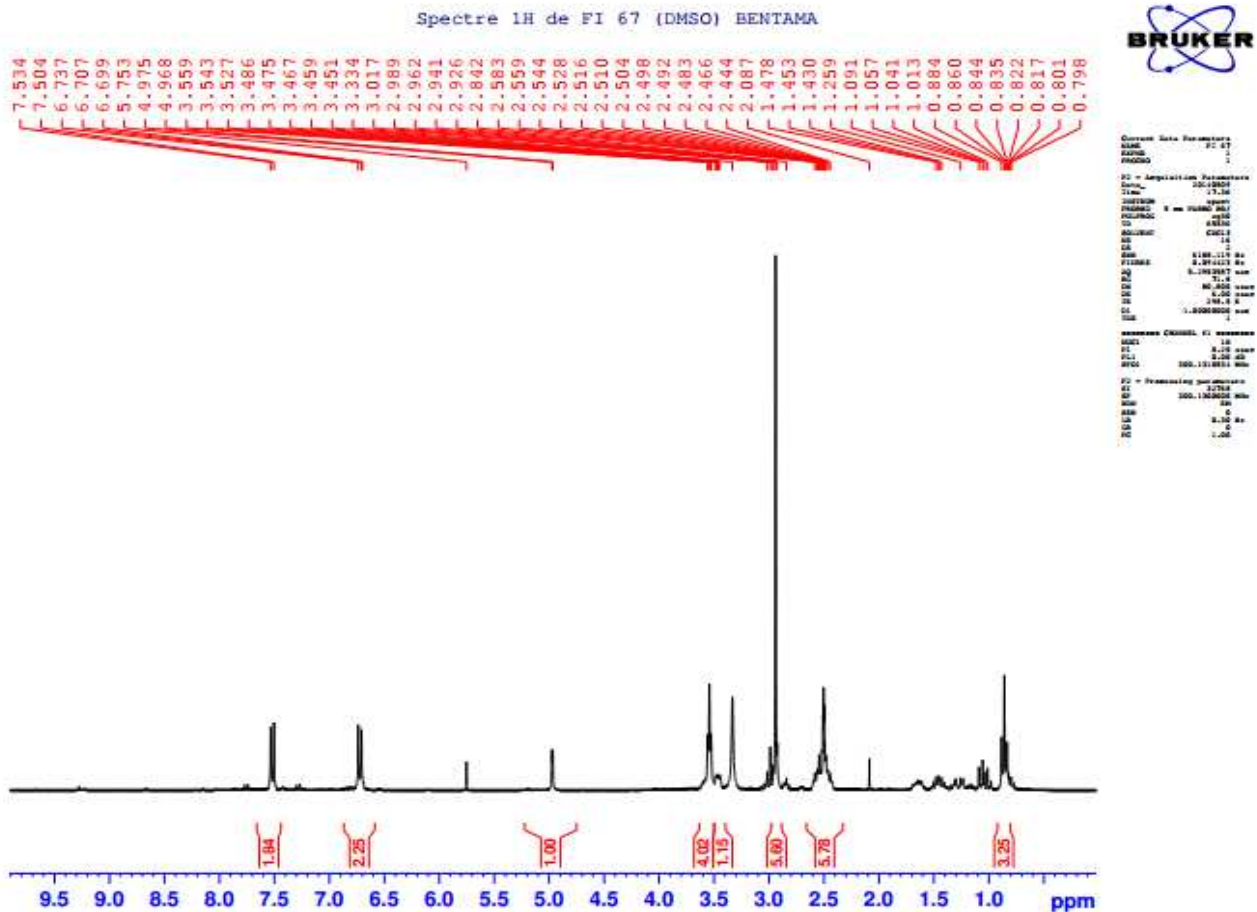


Figure 3 : Spectre de RMN ¹H du produit J.

Ce même composé présente un spectre RMN ¹³C (figure 4) caractérisé par la présence d'un pic vers 158.24 ppm relatif au carbone quaternaire g (C_g) du groupement C=N, comme la présence d'un signal à 67 ppm du au carbone secondaire c (C_c) et un autre pic vers 46 ppm relatif au carbone secondaire d (C_d), alors que le carbone a (C_a) résonne à 96 ppm.



Comme on note la présence de deux pics relatifs aux carbones aromatiques C_e et C_f tertiaires vers 111.72 et 131.36 ppm.

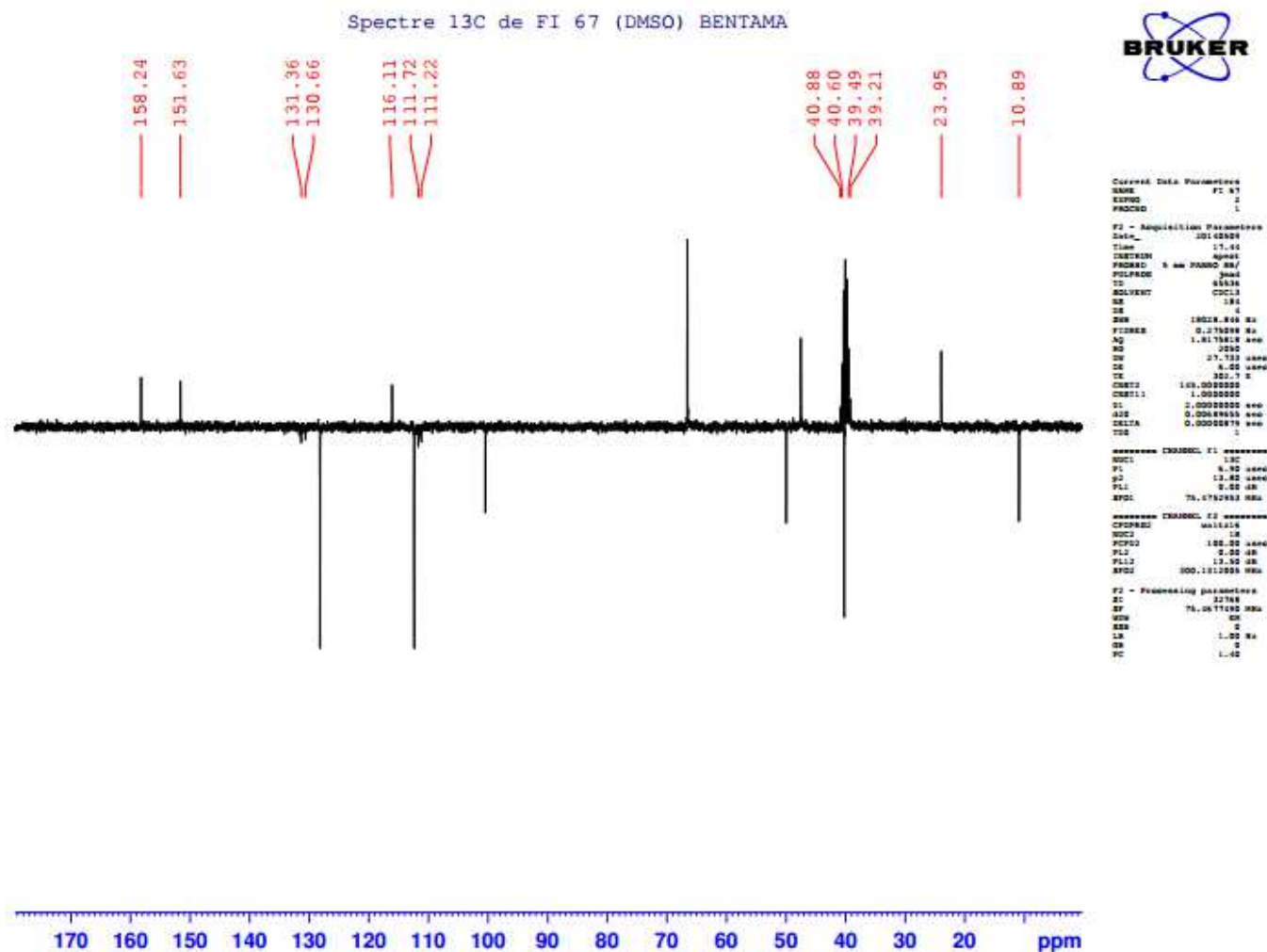


Figure 4 : Spectre de RMN ^{13}C du produit J.

Le spectre de RMN 1H (DMSO) du produit **K** (figure 5) présente un doublet vers 5.2 ppm relatif à l'hydrogène lié au carbone a , un signal multiplet vers 3.4 ppm reflète la présence



d'hydrogène fixé au carbone b, un triplet vers 3.6 ppm correspondant aux protons liés au carbone c et un autre moins déblindé attribuable aux hydrogènes portés par le carbone d, vers 2.6 et 2.8 ppm, comme la présence deux doublets relatifs aux protons aromatiques vers 6.7 et 7.5 ppm.

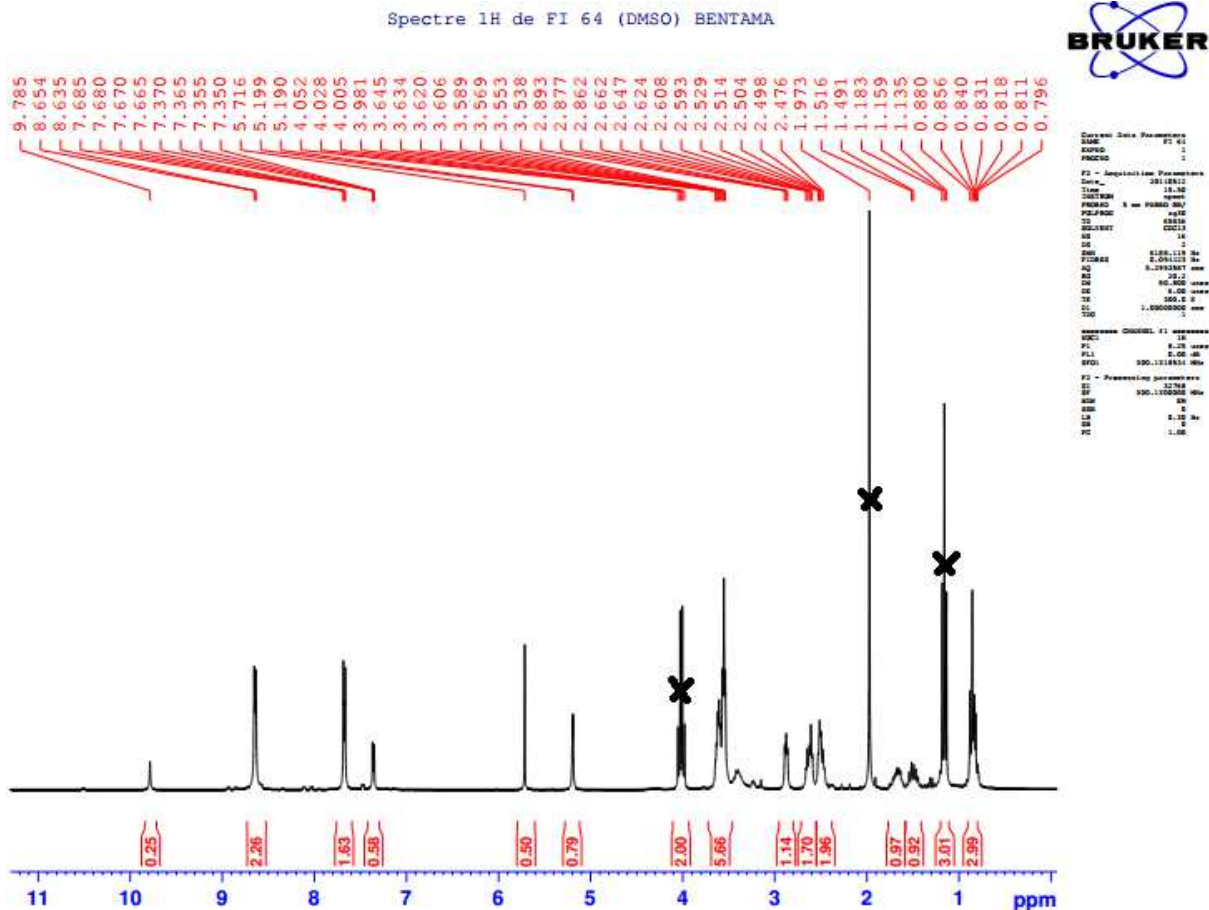


Figure 5 : Spectre de RMN ¹H du produit K.

Le spectre de RMN ¹³C (DMSO) du produit **K** (figure 6) est caractérisé par la présence d'un signal vers 170.64 ppm relatif au carbone quaternaire g (C_g) groupement C=N, comme la présence d'un signal à 66 ppm du au carbone secondaire c (C_c) et un autre pic vers 47 ppm relatif au carbone



secondaire d (C_d), alors que le carbone a (C_a) résonne à 102.53 ppm. Comme on note aussi la présence de deux signaux relatifs aux carbones aromatiques C_e et C_f à 121.72 et 151.36 ppm.

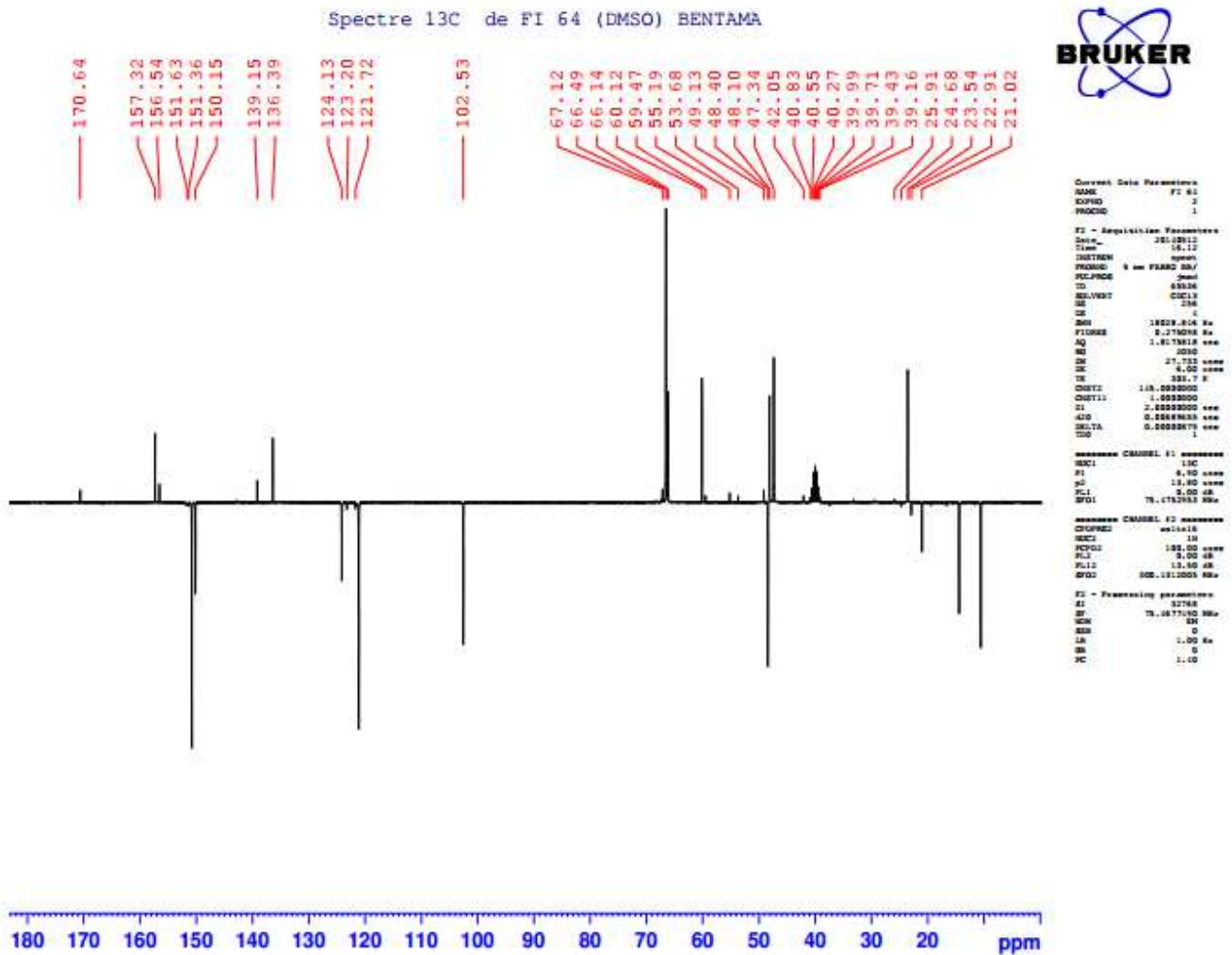


Figure 6 : Spectre de RMN ^{13}C du produit K.

4.2. Réaction de cycloaddition en utilisant le chlorure d'hydroxamoylé :



Nous avons essayé de préparer le composé **I** d'une autre façon en faisant réagir le chlorure d'hydroxamoyle et l'énamine en présence de triéthylamine dans le toluène à reflux (schéma 28).

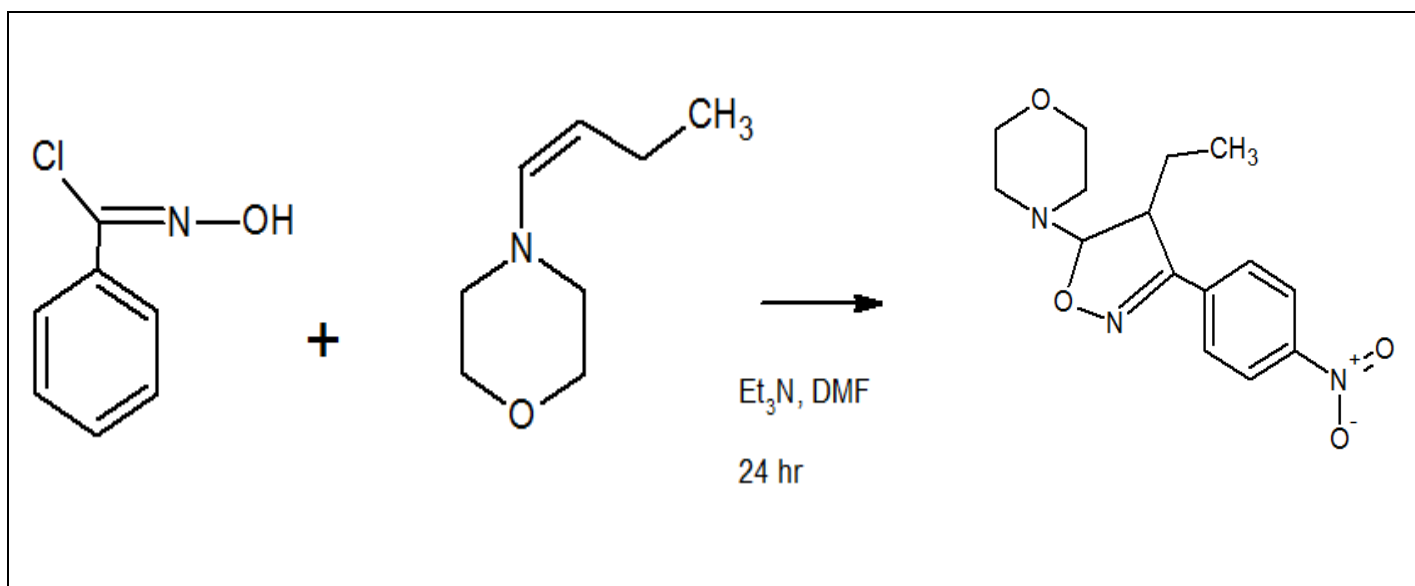


Schéma 28 : Réaction de cycloaddition entre chlorure d'hydroxamoyle et l'énamine.

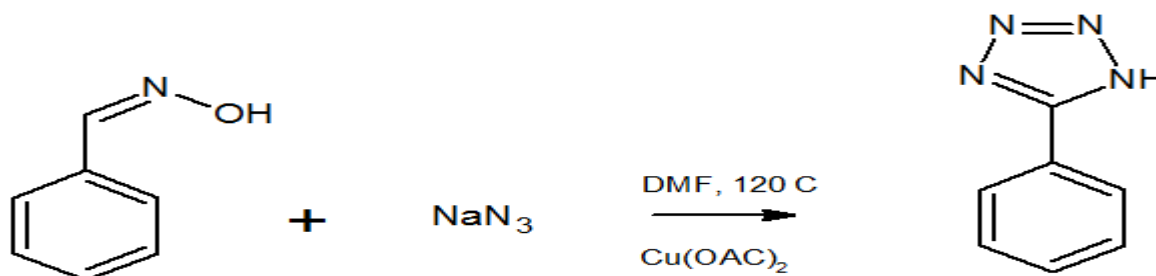
La caractérisation du cycloadduit **I** obtenu par cette voie est en cours.

Les produits (**J** et **K**) issus de la réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 entre les oximes et le butenylmorpholine doivent être analysés par spectrométrie de masse pour confirmer les résultats de RMN ^1H et ^{13}C .

Aussi on va essayer de réaliser d'autres réactions de cycloaddition dipolaire -1,3 en utilisant d'autres énamines.

5. Préparation de tétrazoles :

Selon les travaux de l'équipe de M. Nagarkar⁷⁶, la synthèse de tétrazole se fait à partir de l'oxime et l'azoture de sodium NaN_3 en présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en tant que catalyseur et du DMF comme solvant (schéma 29).



De notre part nous avons essayé de préparer des tétrazoles substitués à partir de p-chlorophényloxyne et l'azoture dérivé du galactose (schéma 30). Ce dernier a été préparé selon la méthode utilisée par notre équipe⁷⁷ en faisant les protections adéquates et la transformation de l'alcool secondaire en tosylate puis l'introduction du groupement N₃. Nous avons par la suite réalisé la réaction de cycloaddition en utilisant comme catalyseur le sulfate de cuivre CuSO₄. Après la disparition totale de p-chloroaryloxyne, on a effectué une purification par la chromatographie sur colonne (Hexane / Acétate d'éthyle : 4/1).

On a isolé deux produits au cours de cette réaction, l'un solide blanc [RF = 0.2 (Hexane/Acétate d'éthyle: 3/1) avec un rendement de 60%] et l'autre sous forme de liquide jaune [RF = 0.7 (Hexane/Acétate d'éthyle: 3/1) avec un rendement de 30%].

La caractérisation de ces produits se fera lorsque les analyses RMN nous seront fournies par la plate forme technique de la Cité d'Innovation.

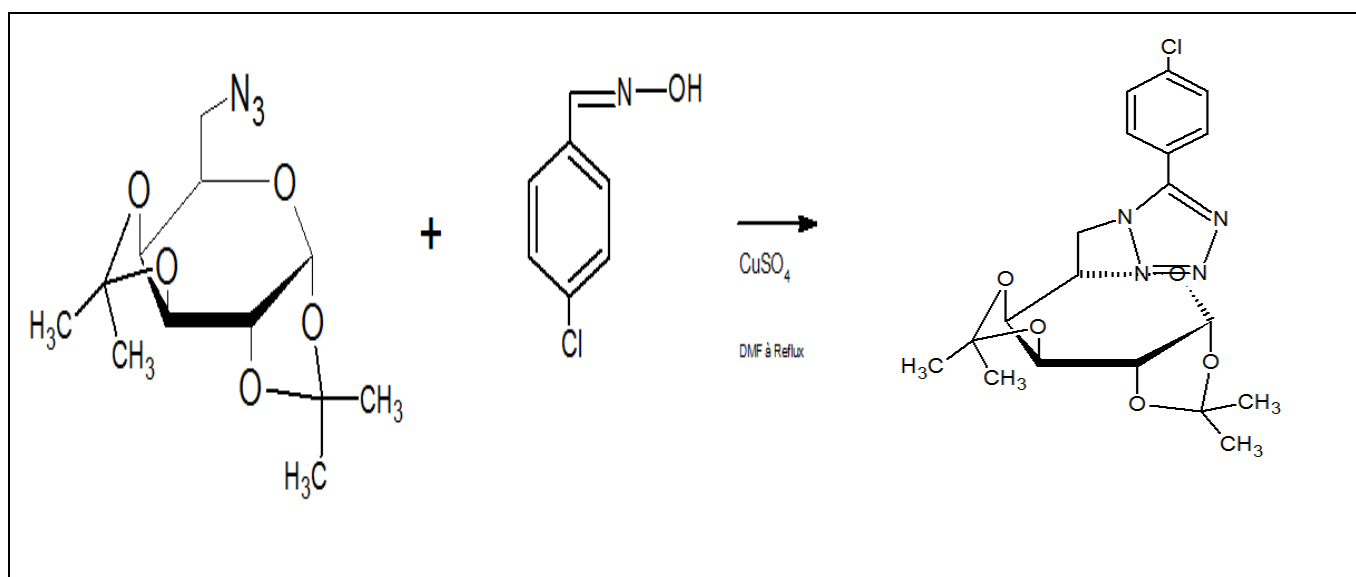


Schéma 30 : Formation de tétrazole à partir d'azoture de galactose et d'aryloxyne.

⁷⁶ Umakant B. Patil, Kedar R. Kumthekar, Jayashree M. Nagarkar. Tetrahedron Letters. 2012, 53, 3706.

⁷⁷ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999.



Partie expérimentale.

Généralités



- ✓ Les points de fusions ont été déterminés sur un appareil électrothermal.

- ✓ Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil 200 MHz à la Cité d'Innovation. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. La multiplicité est représentée de la façon suivante : singulet (s) ; doublet (d) ; triplet (t) ; quadruplet (q) ; multiplet (m).

- ✓ La purification des bruts réactionnels a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Merk 60).

- ✓ L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merk 60 PF₂₅₄.

- ✓ La révélation est réalisée sous une lampe aux rayons ultraviolets de longueur d'onde 254 nm.

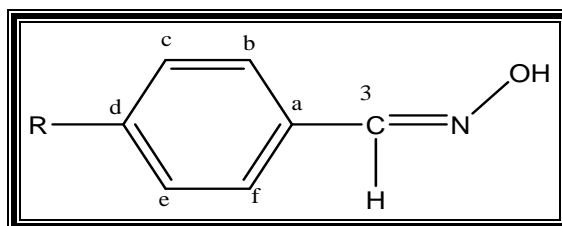
1. Préparation des oximes :

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 2g (29,8 mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 1,26 g (31,5 mmole) d'hydroxyde de sodium dans un 50 ml d'eau, on laisse le mélange agiter dans



un bain de glace à une température de 0°C jusqu'à la dissolution totale, puis on ajoute petit à petit 3g (19,8 mmole) d'aldéhyde.

Une fois l'addition est terminée, le mélange est abandonné sous agitation pendant une nuit. En refroidissant dans un bain de glace, un produit solide précipite, l'oxime (composé **A** jusqu'à composé **F**) est filtrée avec lavage par l'eau distillée puis recristallisé dans l'hexane.



Composés	R	Aspecte physique	Solvant de recristallisation	Rdt (%)	F °C	R _F Hexane/Acétate d'éthyle : 3/1.
A	NO ₂	Cristaux jaunes	Hexane	72	120	0,48
B	Cl	Cristaux blancs	Hexane	70	110	0,65
C	OCH ₃	Huile		72	—	0,60
D	N(CH ₃) ₂	Cristaux blancs	Hexane	87	155	0,61
E		Cristaux blancs			110	0.50



Tableau 3 : Les caractéristiques des oximes utilisées.

RMN¹H :

		Déplacement chimique (exprimés en ppm) Solvant : CDCl ₃ .			
composés	R	R	δ (H ₃)	δ (OH)	δ (H _{Aromatique})
A	NO ₂	–	8,27 (S, 1H)	2,8 (S, 1H)	7,28-7,78 (d, 4H)
B	Cl	–	8,07 (1S, 1H)	2,77 (S, 1H)	7,18-7,73 (d, 4H)
C	OCH ₃	3,79 (S, 3H)	8,17 (S, 1H)	2,9 (S, 1H)	7,53-7,99 (d, 4H)
D	N(CH ₃) ₂	3,02 (S, 6H)	8,09 (S, 1H)	2,12 (S, 1H)	6,96-7,43 (d, 4H)

Tableau 4 : RMN¹H des oximes enregistrées à 200 MHz dans le CDCl₃.

RMN¹³C



Composés	Déplacement chimique (exprimés en ppm) Solvant : CDCl ₃ .						
	R	R	δ (C _d)	δ (C _c , C _e)	δ (C _b , C _f)	δ (C _a)	δ (C ₃)
A	NO ₂	–	149	124	132	138	148
B	Cl	–	136	129	129	130	149
C	OCH ₃	55,72	161	114	129	124	150
D	N(CH ₃) ₂	40	151	112	128	120	150

Tableau 5 : RMN¹³C des oximes enregistrées à 200 MHz dans le CDCl₃.

2. Préparation de chlorure d'hydroxamoyle :

On dissout 1,8g (10 mmole) d'oxime dans 10 ml de DMF, puis on ajoute 1,88g (14 mmole) de N-chlorosuccinimide (NCS), le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 20 heures. A la fin de la réaction la solution est versée dans un litre d'eau froide, après quelques minutes on observe l'apparition d'un précipité jaune, c'est le chlorure hydroxamoyle. Le solide est récupéré par filtration sous vide.

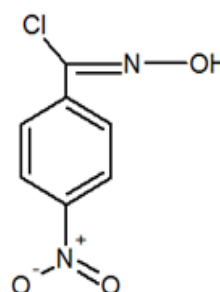
Chlorure d'hydroxamoyle

Formule Chimique : C₇ O₃ Cl N₂H₅ ;

Masse Moléculaire : 200,45 g/mol ;

Etat Physique : Solide jaune ;

Point de fusion : 68°C ;





R_f : 0.8 (3 Hexane/1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 60%.

F

3. Préparation de l'azoture de Galactose :

3.1. Préparation du D-Galactose protégé :

Dans un ballon de 500 ml, on dissout 6 g du Galactose dans 300 ml d'acétone anhydre, puis on ajoute 2.5 ml de l'acide sulfurique goutte à goutte, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24h. A la fin de la réaction, le Galactose résiduel est éliminé par la filtration, alors que le filtrat est neutralisé par hydrogencarbonate de sodium NaHCO_3 . Ensuite on fait une deuxième filtration pour éliminer le sel formé, alors que l'extraction se fait par dichlorométhane (la détection de la tache se fait par l'iode) .

D-Galactose protégé

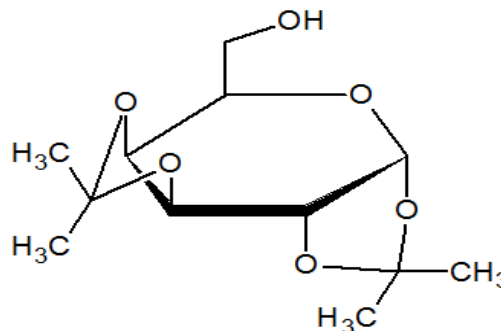
Formule Chimique : $\text{C}_{12} \text{H}_{20} \text{O}_6$;

Masse Moléculaire : 260 g/mol ;

Etat Physique : Huile jaune ;

R_f : 0.3 (4 Hexane/ 1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 88%.



3.2. Tosylation du D-Galactose protégé :

Dans un ballon 150 ml, on met le Galactose protégé (22 mmole) dans 7 ml de pyridine à 0°C , puis on ajoute 1 éq de Chlorure de tosyls (22 mmol, 190.5 g/mole).



Après 4h il y a la formation d'une solution pâteuse dans laquelle on ajoute l'eau acidifiée 0.1 N jusqu'à pH= 4-5.

D-Galactose Tosylé

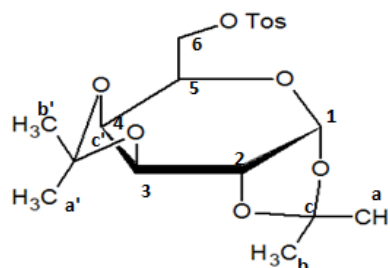
Formule Chimique : $C_{19}H_{26}O_{10}S$;

Masse Moléculaire : 414 g/mol ;

Etat Physique : cristaux blancs ;

R_f : 0.68 (4 Hexane/1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 80%.



RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,27 – 1.311- 1,34 -1,45 (4s, 12H, 4CH₃, Ha, b, a', b') ; 2,44 (s, 3H, CH₃ tosylique) ; 4,05 (m, 2H, CH₂, H6) ; 4,2 (m, 2H, 2CH, H3, H4) ; 4,3 (q, 1H, CH, H5, J = 2,5) ; 4,56 (dd, 1H, CH, H2) ; 5,45 (d, 1H, CH, H1, J = 5) ; 7,33(d, 2H, 2CH aromatique) ; 7,81(d, 2H, 2CH aromatique).

3.3. Préparation de l'azoture du D-Galactose :

On dissout 5 mmole du D-Galactose tosylé dans 10 ml de DMF, puis on ajoute 5 éq (25 mmole) d'azoture de sodium NaN_3 , le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 12 h.

Après l'élimination de DMF, le produit extrait par dichlorométhane DCM est soumis à une séparation par la colonne (6 Hexane/1 Acétate d'éthyle).



Azide D-Galactose

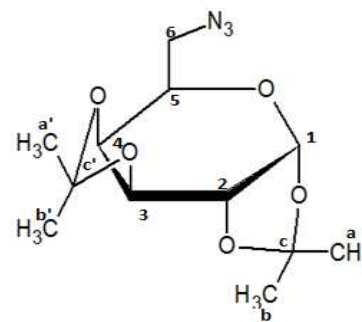
Formule Chimique : $C_{12}H_{19}O_5N_3$;

Masse Moléculaire : 285 g/mol ;

Etat Physique : Huile jaune ;

R_f : 0.49 (4 Hexane/ 1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 70%.



RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,32 – 1,33 -1,44 -1,53 (4s, 12H, 4CH₃, H a, b, a', b') ; 3,31 -3,34 (dd, 2H, 1CH, H6, J = 12,7, J = 5,3) ; 3,49 (dd, 1H, CH, H6, J = 12,7, J = 7,8) ; 3,9 (m, 1H, CH, H5) ; 4,18 (dd, 1H, CH, H4, J = 1,9, J = 7,8) ; 4,32 (dd, 1H, CH, H3, J = 2,49, J = 5) ; 4,62 (dd, 1H, CH, H2, J = 2,48, J = 7,8) ; 5,53 (d, 1H, CH, H1, J = 5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 24,38 - 24,85 – 25,91 – 25,99 (C a, b, a', b') ; 50,62 (C6) ; 66,97 (C5) ; 70,34 (C4) ; 70,75 (C3) ; 71,13 (C2) ; 96,31 (C1) ; 108,77 – 109,57 (C c, c').

4. Préparation de l'énamine :

Dans un ballon de 150 ml, on ajoute (0.65 mmole) butanal dans 3 ml de chloroforme $CHCl_3$ en utilisant du tamis moléculaire (4.Å, 750 mg).

La température de la solution est fixée à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte (0.78 mmol, 1.2 éq) de morpholine. La réaction est agitée magnétiquement pendant une heure à 0°C.

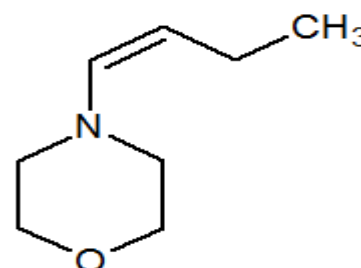
Dans la réaction de cycloaddition d'énamine avec chlorure d'hydroxamoyle, on prépare l'énamine dans le toluène au lieu du chloroforme.

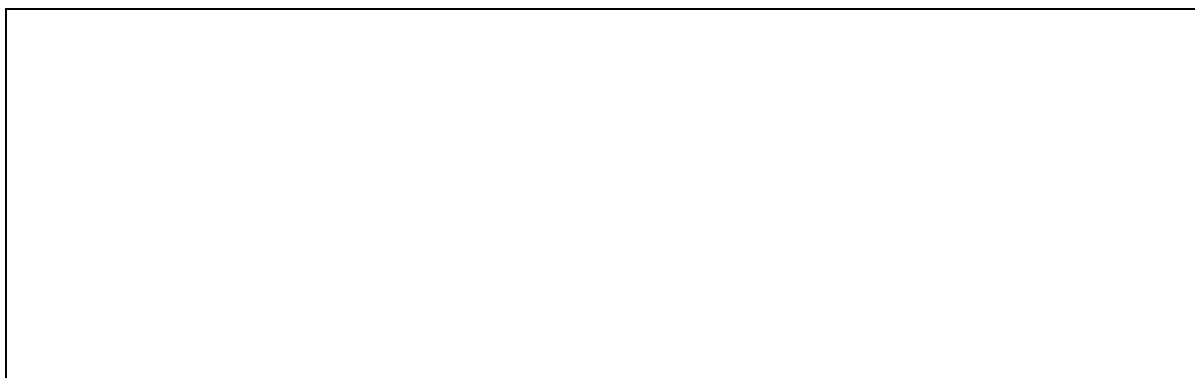
Butenylmorpholine

Formule Chimique : $C_8H_{15}ON$;

Masse Moléculaire : 141 g/mol ;

R_f : 0.35 (4 Hexane/ 1 acétate d'éthyle).





Le produit préparé in situ et non isolé.

5. Réaction de cycloaddition dipolaire -1,3- entre les oximes et butenylmorpholine:

Dans un ballon de 100 ml muni d'une ampoule à brome et d'un agitateur magnétique, on place 0,01 mol d'arylaldoxime et 0,01 mol d'énamine (préparée in situ) dissout dans 20 ml de CHCl_3 .

Lorsque le mélange réactionnel atteint -5°C , 40 ml d'une solution commerciale de NaOCl (10° chlorométrique) est ajoutée goutte à goutte puis on laisse sous agitation pendant 4 heures.

La phase organique est ensuite décantée, séparée et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, les produits de cycloadduits (Produit **G** jusqu'à produit **K**) sont purifiés par la chromatographie sur colonne (Hexane / Acétate d'éthyle : 6/1).



Amino-isoxazoline J

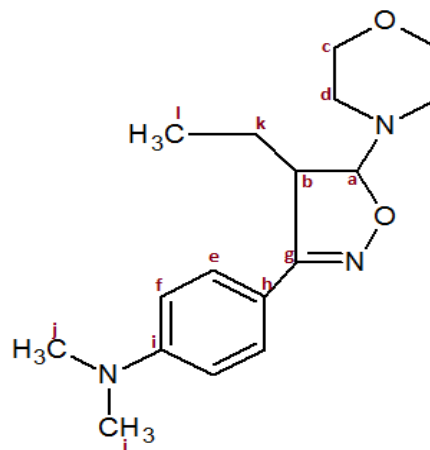
Formule chimique : $C_{17}H_{19}O_2N_3$;

Masse molaire : 297 g/mole ;

Aspect : Précipité noir ;

R_F : 0.3 (3 Hexane/1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 70 %.



J

RMN 1H (δ en ppm) : 0.82 (t, 3H, C_i) ; 1.4 (m, 1H, C_k) ; 1.6 (m, 1H, C_k) ; 2.5 (t, 4H, C_d) ; 2.9 (s, 6H, C_j) ; 3.4 (t d, 1H, C_b) ; 3.6 (t, 2H, C_c) ; 5.0 (d, 1H, C_a) ; 6.7 et 7.5 (d, d, 1H, 1H, C_f et C_e).

RMN ^{13}C (δ en ppm) : 10.89 (C_i) ; 23.95 (C_k) ; 40.6 (C_j) ; 45 (C_d) ; 48 (C_b) ; 66 (C_c) ; 100 (C_a) ; 111 (C_f) ; 116.11 (C_i) ; 130.66 (C_e) ; 151.63 (C_h) ; 158.24 (C_g).



Amino-isoxazoline K

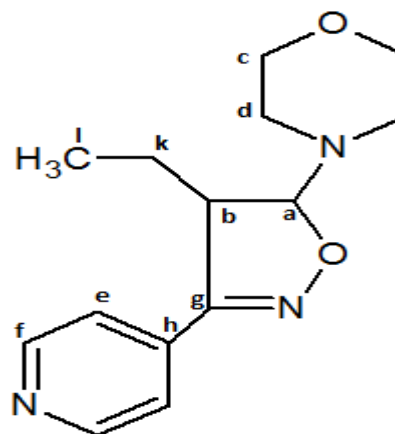
Formule chimique : $C_{17}H_{19}O_2N_3$;

Masse molaire : 297 g/mole ;

Aspect : Huileux jaune ;

R_F : 0.45 (3 Hexane/1 Acétate d'éthyle) ;

Rendement : 73%.



K

RMN 1H (δ en ppm) : 0.83 (t, 3H, C_l) ; 1.5 (m, 1H, C_k) ; 1.7 (m, 1H, C_k) ; 2.6 (t, 4H, C_d) ; 3.4 (t d, 1H, C_b) ; 3.6 (t, 2H, C_c) ; 5.2 (d, 1H, C_a) ; 7.7 et 8.6 (d, d, 1H, 1H, C_f et C_e).

RMN ^{13}C (δ en ppm) : 10 (C_l) ; 24 (C_k) ; 45 (C_d) ; 49.13 (C_b) ; 67.12 (C_c) ; 102.53 (C_a) ; 121 (C_f) ; 151.36 (C_e) ; 156.54 (C_h) ; 170.64 (C_g).

6. Réaction de cycloaddition entre chlorure l'hydroxamoyle et butenylmorpholine :

Dans un ballon, on dissout 0,3g (1,5 mmole) de chlorure d'hydroxamoyle, 1,2 éq de butenylmorpholine dans 10 ml de toluène, le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique, après on ajoute gutte à goutte 0,2 ml de triéthylamine.

On laisse agiter pendant 1 jour, la réaction est suivie par CCM. On purifie le brut réactionnel **I** par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (3/1).

7. Formation de tétrazole à partir d'azoture de galactose et p-chlorure d'aryloxime :



Dans une ampoule à brome, on dissout 0.15 g de Cl-oxime (1 mmole) dans 10 ml de DMF, puis ajoute 0.41 g d'azoture de galactose en utilisant CuSO_4 (60 mg, 25%), la réaction est portée à 120 °C sous agitation magnétique.

Après 12 heures, on note la disparition de Cl-oxime, puis on précède une extraction par dichlorométhane, ensuite on purifié le brut par la chromatographie sur colonne en utilisant l'éluant Hexane/Acétate d'éthyle : 4/1.

Deux produits isolés :

- ✓ $R_{F1} = 0.2$ (Hexane/Acétate d'éthyle : 3/1) ; rendement : 60% ;
- ✓ $R_{F2} = 0.7$ (Hexane/Acétate d'éthyle : 3/1) ; rendement : 30%.

Les caractéristiques spectrales de ces produits est en attente des analyses RMN ^1H et ^{13}C .

Conclusion :



Dans cette étude, nous avons essayé de préparer de nouvelles amino-isoxazolines par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 à partir du butenylmorpholine et une série d'oxydes de nitriles générés par l'action de l'eau de javel sur les aryloximes correspondants.

En parallèle, on a préparé une autre amino-isoxazoline en générant cette fois-ci l'oxyde de nitrile à partir du chlorure d'hydroxamoyl par action de la triéthyle amine.

Pour le moment nous avons réussi à caractériser deux nouvelles amino-isoxazolines (**J** et **K**) par RMN ^1H et ^{13}C . Les autres produits synthétisés seront caractérisés dès la réception de leurs caractéristiques spectrales.

D'un autre côté, la cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azoture de galactose et la p-chloroaryloxime a conduit à deux composés qui ne sont pas encore caractérisés.

D'un point de vue perspective, la poursuite de l'étude des conditions opératoires, comme l'utilisation des énamines susceptibles d'être isolées sera nécessaire pour l'amélioration des rendements. Compte tenu de diverses applications possibles des isoxazolines dans le domaine pharmaceutique, des tests d'activité biologique sont prévus.

Références :

- ¹ Vijay Nair, Ani Deepthi, Devipriya Ashok, Anabha E. Raveendran, Rony Rajan Paul, Tetrahedron. 2014, 70, 3085.
- ² Issam Gaamoussi, Ismail Fichtali, Abdeslem Ben Tama, El Mestafa El Hadrami, Donatella Armentano, Giovanni De Munno, Miguel Julve, Salah-Eddine Stiriba, Journal of Molecular Structure. 2013, 1048, 130.
- ³ Umakant B. Patil, Kedar R. Kumthekar, Jayashree M. Nagarkar, Tetrahedron Letters. 2012, 53, 3706.
- ⁴ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 207.
- ⁵ The Chemistry of Enamines, Part 1; Rappoport, Z., Ed. John Wiley & Sons: New York. 1994, Chapitre 14, p. 727.
- ⁶ Sugita, T.; Koyama, J.; Tagahara, K.; Suzuta, Y. Heterocycles. 1986, 24, 29. (b) Sugita, T.; Koyama, J.; Tagahara, K.; Suzuta, Y. Heterocycles. 1985, 23, 2789.



- ⁷ Okatani, T.; Koyama, J.; Tagahara, K.; Suzuta, Y. *Hetero-cycles*. 1987, 26, 595.
- ⁸ Koneni V. Sashidhara, Manoj Kumar, Ram K. Modukuri, Rajeev Kumar Srivastava, Awakash Soni, Kumkum Srivastava, Shiv Vardan Singh, J.K. Saxena, Harsh M. Gauniyal, Sunil K. Puri, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012, 20, 2971.
- ⁹ Koneni V. Sashidhara, Jammikuntla N. Rosaiah, Gitika Bhatia, J.K. Saxena, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, 43, 2592.
- ¹⁰ Hamadouche, M.; El Abed, D. *J. Soc. Chim. Tun.* 1999, 4, 337.
- ¹¹ A. Hamdach, M. El Hadrami, A. Bentama, M. F. Azaroual. *Phys. Chem. News*. 2004, 20, 139.
- ¹² Marimuthu Anniyappan, D. Muralidharan, Paramasivan T. Perumal and Jagadese J. Vittal. *Tetrahedron*. 2004, 60, 2965.
- ¹³ <http://www.usc.es/congresos/ecsoc/12/ECSOC12.htm>. e0006. - Enamines Preparation Under Solvent-free Conditions Catalyzed by LiClO₄. M. Seyedalikhani, M. R. Naimi-Jamal.
- ¹⁴ Michael C. Willis and Gareth N. Brace. *Tetrahedron Letters*. 2002, 43, 9085.
- ¹⁵ Ménard, F. *Mémoire de Maîtrise, Université de Sherbrooke*. 2006, 155 pages.
- ¹⁶ Guillaume Bélanger, Michaël Doré, Frédéric Ménard, and Véronique Darsigny. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7481.
- ¹⁷ G. Just, K. Dahl, *Tetra*. 1968, 24, 5251.
- ¹⁸ T. Mukaiyama, T. Hosino, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 82, 5339.
- ¹⁹ A. Werner, *Buss. Ber. Dsch. Chem Ges.* 1894, 27, 193.
- ²⁰ H. Wieland, *Ber. Dsch. Chem. Ges.* 1907, 40, 166.
- ²¹ Al. Kotyatkina, N. Zhabinsky, A. Khripach, *Russ. Chem. Rev.* 2001, 70, 641.
- ²² Y. Tokunaga, M. Ihara, K. Fukumoto, *Heterocycles*. 1996, 43, 771.
- ²³ A. Ortiz, E. Darra, A. Hoz, A. Moreno, G. Escalonilla, Loupy A. *Heterocycles*. 1966, 43, 1021.
- ²⁴ C. Grundmann, Dean RJM, *J. Org. Chem.* 1965, 30, 2809.
- ²⁵ C. Grundmann, R. Richter, *J. Org. Chem.* 1968, 33, 476.
- ²⁶ J. Kim, *Synth Commun.* 1990, 20, 1373.
- ²⁷ N. Linganna, A. Hassner, C. Murthy, *Org. Prep. Proced.* 1992, 24, 91.
- ²⁸ A. Gagneux, R. Meier, *Tetra*. 1970, 53, 1883.
- ²⁹ N. Avai, M. Iwakoski, K. Tanaka, K. Naranaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 2777.
- ³⁰ A. Radhakrishna, K. Sivaprakash, B. Singh, *Synth Commun.* 1991, 21, 1625.
- ³¹ Iwamura, H. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 308.
- ³² Eyer, P. A.; Worek, F. In *Chemical Warfare Agents Toxicology and Treatment*; Marrs, T. C., Maynard, R. L., Sidell, F. R., Eds.; Wiley. 2007, 305.
- ³³ Atria, A.; Michael, M. *Pharmazie*. 1982, 37, 551.
- ³⁴ Nakayama, A.; Iwamura, H.; Niwa, A.; Nakagawa, Y.; Fujita, T. *J. Agric. Food Chem.* 1985, 33, 1034.
- ³⁵ Ley, J. P.; Bertram, H. *J. Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2002, 104, 319.
- ³⁶ Kato, M.; Nishino, S.; Ohno, M.; Fukuyama, S.; Kita, Y.; Hirasawa, Y.; Nakanishi, Y.; Takasugi, H.; Sakane, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 33.
- ³⁷ Hartmann, R. W.; Hector, M.; Haidar, S.; Ehmer, P. B.; Reichert, W.; Jose, J. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4266.
- ³⁸ Beckman, E. *Chem. Ber.* 1890, 23, 1680.
- ³⁹ S. Chandrappa, M. Umashankara, K. Vinaya, C.S. Ananda Kumar, K.S. Rangappa, *Tetrahedron Letters*. 2012, 53, 2632.



- ⁴⁰ Tabasum Ismail, Sayed Shafi, Parvinder Pal Singh, Naveed Ahmed Qazi, Sanghapal D Sawant, Intzar Ali, Inshad Ali Khan, H M S Kumar, Ghulam Nabi Qazi et Sarwar Alam. *Indian Journal of Chemistry*. 2008, 47B, 740.
- ⁴¹ Rolf Huisgen, « Kinetics and Mechanism of 1, 3 -Dipolar Cycloadditions », *Angewandte Chemie International Edition*. 1963, 2,633.
- ⁴² Modarresi-Alam, A. R.; Keykha, H.; Khamooshi, F.; Dabbagh, H. A. *Tetrahedron*. 2004, 60, 1525.
- ⁴³ Jursic, B. S.; Leblanc, B. W. J. *Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 405.
- ⁴⁴ Sandmann, G.; Schneider, C.; Boger, P. Z.; *Naturforsch, C.Bioscience*. 1996, 51, 534.
- ⁴⁵ Andrus, A.; Partridge, B.; Heck, J. V.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 911.
- ⁴⁶ Peet, N. P.; Baugh, L. E.; Sunder, S.; Lewis, J. E.; Matthews, E. H.; Olberding, E. L.; Shah, D. N. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2403.
- ⁴⁷ Castro, J. L.; Ball, R. G.; Broughton, H. B.; Russell, M. G. N.; Rathbone, D.; Watt, A. P.; Baker, R.; Chapman, K. L.; Fletcher, A. E.; Smith, A. J.; Marshal, G. R.; Rycroft, W.; Matassa, V. G. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 842.
- ⁴⁸ Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. M. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 625.
- ⁴⁹ Wittenberger, S. *J. Org. Prep. Proced. Int.* 1994, 26, 499.
- ⁵⁰ Bosch, L.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem.* 2007, 46, 3926.
- ⁵¹ Mahmoud Nasrollahzadeha,, Yadollah Bayat, Davood Habibi, Saeed Moshae, *Tetrahedron Letters*. 2009, 50, 4435.
- ⁵² Sorour Ramezanpour, Saeed Balalaie, Frank Rominger, Nahid S. Alavijeh, Hamid Reza Bijanzadeh, *Tetrahedron*. 2013, 69, 10718.
- ⁵³ Matthews, D. P.; Green, J. E.; Shuker, A. J. *J. Comb. Chem.* 2000, 2, 19.
- ⁵⁴ Kumar, A.; Narayanan, R.; Shechter, H. J. *Org. Chem.* 1996, 61, 4462.
- ⁵⁵ Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccoro, L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2896.
- ⁵⁶ Gyoung, Y. S.; Shim, J.-G.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4193.
- ⁵⁷ Kantam, M. L.; Shiva Kumar, K. B.; Phani Raja, K. J. *Mol. Catal. A: Chem.* 2006, 247, 186.
- ⁵⁸ Kantam, M. L.; Shiva Kumar, K. B.; Sridhar, C. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1212.
- ⁵⁹ Jin, T.; Kitahara, F.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2824.
- ⁶⁰ Umakant B. Patil, Kedar R. Kumthekar, Jayashree M. Nagarkar, *Tetrahedron Letters*. 2012, 53, 3706.
- ⁶¹ sylvie juneau, mémoire synthèse asymétrique de 2-isoxazolines en vue de la synthèse totale de la négamycine, Université du québec à Montréal. Novembre 2008.
- ⁶² D. Simoni, G. Grisolia, G. Giardini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F. P. Invidiata, S. Grimaudo, M. K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. D. Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 723.
- ⁶³ J. Andres, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker. Biesmans, J. M. Cid, A. De Lucas, W. Drinkenburg, I. Fernandez, L. M. Font, L. Iturrino, X. Langlois. Lenaerts, S. Martinez, A. A. Megens, J. Pastor, S. Pullan, T. Steckler, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 3649.
- ⁶⁴ P. Quadrelli, R. Scrocchi, P. Caramella, A. Rescifina, A. Piperno, *Tetrahedron*. 2004, 60, 3643.
- ⁶⁵ 1. T. Hwang, H. R. Kim, D. 1. Jeon, K. S. Hong, J. H. Song, K. Y. Cho, *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 8639.
- ⁶⁶ R. Lin, J. Castells, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4069.
- ⁶⁷ D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5826.
- ⁶⁸ V. Jager, W. Schwab, V. Buss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 601.
- ⁶⁹ a. Y. S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, *Khim. Geterosikl. Soed.* 1983, 738.
b. Y.S. Shabarov, L. G. Saginova, R. A. Gazzaeva, *Khim. Geterosikl. Soed.* 1984, 309.



- ⁷⁰ H. Marrugo, Étude de la diastéréosélectivité des réactions 1,3-dipolaires via des silacétals, mémoire de maîtrise en chimie, UQÀM, 1999.
- ⁷¹ H. Pellissier, *Tetrahedron*. 2007, 63, 3235.
- ⁷² **a.** P. Nigam, K. Sheela, V. Nair, K. Radhakrishnan, *Tetrahedron*. 1999, 55, 14199.
b. W. Gabriel, D. Timothy, V. Vullo, *Tetrahedron*. 2007, 63, 5251.
c. J. Romanski, J. Jurczak, J. Jozwik, C. Chapuis, M. Asztemborska, *Tetra Asym*. 2007, 18, 865.
d. J. Huiling, Y. Weimin, H. Xiao, *Tetrahedron*. 2007, 63, 2315.
e. H. Shaojin, J. Ren, W. Zhongwen, *Tetrahedron*. 2009, 65, 9146.
f. M. Noguchi, A. Tsukimo, A. Kadowaki, J. Hikata, A. Kakehi, *Tetrahedron*. 2007, 48, 3539.
g. M. Toth, S. Kun, E. Bokor, M. Benlifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, J. Pierre, *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 4773....etc
- ⁷³ Issam Gaamoussi, Ismail Fichtali, Abdeslem Ben Tama, El Mestafa El Hadrami, Donatella Armentano, Giovanni De Munno, Miguel Julve, Salah-Eddine Stiriba, *Journal of Molecular Structure*. 2013, 1048, 130.
- ⁷⁴ Guillaume Bélanger, Michael Doré, Frédéric Ménard, and Véronique Darsigny, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7481.
- ⁷⁵ S. Chandrappa, M. Umashankara, K. Vinaya, C.S. Ananda Kumar, K.S. Rangappa. *Tetrahedron Letters*. 2012, 53, 2632.
- ⁷⁶ Umakant B. Patil, Kedar R. Kumthekar, Jayashree M. Nagarkar. *Tetrahedron Letters*. 2012, 53, 3706.
- ⁷⁷ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999.