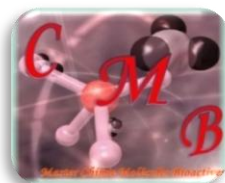




Année Universitaire : 2012-2013

**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

Titre

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle

Présenté par:

FILALI Mouad

Encadré par:

- Pr. El Mestafa El HADRAMI
- Pr. Abdeslem BEN-TAMA

Soutenu Le 17 Juin 2013 devant le jury composé de:

- | | |
|-----------------------------|---------|
| - Pr. Fouad OUAZZANI CHAHDI | FST-Fès |
| - Pr. El Hadi LAMCHARFI | FST-Fès |
| - Pr. El Mestafa El HADRAMI | FST-Fès |
| - Pr. Abdeslem BEN-TAMA | FST-Fès |

Stage effectué au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée

Equipe Chimie Bioorganique

♫ Dédicaces ♫

J'aime bien dédier ce modeste travail à tous ceux qui m'ont accordé, de près ou de loin, leur soutien moral et physique pour la réalisation de ce travail

A nos chers pères et aux plus douces femmes sur terres : nos chères mères,

Merci pour tous vos sacrifices et tout votre amour,

Merci d'avoir toujours été là pour nous,

Merci d'avoir cru en nous et d'avoir approuvé nos choix.

A nos frères pour leurs appuis et leurs compréhensions.

A tous les ami(e) s.

A toute les promotions Master 2013

A tous les personnels de la faculté de sciences et techniques, aux professeurs de département de chimie ...

Remerciement

Ce projet de fin d'étude de master a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, sous la direction des Professeurs **El Mestafa EL HADRAMI**, **Abdeslem BEN TAMA**.

Tout d'abord Je tiens particulièrement à remercier Monsieur le Professeur **El Mestafa El HADRAMI** de m'avoir accueilli et de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail.

Je tiens également à exprimer tous mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **Abdeslem BEN TAMA** Directeur du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée ; pour avoir dirigé ce mémoire. Ses compétences scientifiques, ses encouragements dans mes moments de doute et la confiance qu'il m'a accordée m'ont permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements les plus sincères vont à Monsieur **Fouad OUAZZANI CHAHDI**, chef de département de chimie et responsable du Master, Chimie des Molécules Bioactives.

Je tiens aussi à adresser mes plus vifs et sincères remerciements à Monsieur **El Hadi LAMCHARFI** Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, qui a bien voulu s'intéresser à nos travaux et nous a fait l'honneur de faire partie de ce jury.

Je tiens à exprimer également ma gratitude pour le corps enseignant, pour les conseils avisés qu'ils m'ont souvent prodigué, durant ces deux années de formation.

Mes plus vifs remerciements s'adresse à tous mes amis, qui m'ont encouragé et soutenu durant la période de stage.

Un amical merci s'adresse également, à tous les chercheurs des Laboratoires de Chimie Organique Appliquée et de Chimie de la Matière Condensée de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès pour leurs soutiens et leurs sympathies en particulier **FICHTALI Ismail**, **MOTEI Rachid** et **MESRAR Haytam**.

Sommaire

DEDICACES	I
REMERCIEMENT	II
SOMMAIRE	III
LISTE DES ABREVIATIONS	V
INTRODUCTION GENERALE	1
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	4
CHAPITRE I	5
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA FORMATION DE LA DEHYDROALANINE ET L'EPOXYDE	5
INTRODUCTION	6
I- FORMATION DE LA DEHYDROALANINE	6
II- L'EPOXYDE :	11
INTRODUCTION :	11
1-REACTIONS D'EPOXYDATION CLASSIQUES :	12
2-CATALYSE PAR DES METAUX DE TRANSITION :	13
2.2-Catalyse par les métaux de transition associés à H ₂ O ₂ :	14
2.3-Catalyse par des métalloporphyrines associées à H ₂ O ₂ :	15
3-METHODE D'EPOXYDATION A L'AIDE DU PEROXYDE ACTIVE PAR LE BICARBONATE :	15
4-REACTIONS D'EPOXYDATION REALISEES SOUS ULTRASONS :	19
5-REACTIONS D'EPOXYDATION REALISEES EN MILIEU LIQUIDE IONIQUE :	20
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	24
CHAPITRE II	28
ESSAIS DE SYNTHESE D'A-EPOXY-GLYCINATE DE METHYLE N-PROTEGE	28
INTRODUCTION	29
I-SYNTHESE DE LA DEHYDROALANINE :	29
1. PREPARATION DU CHLORHYDRATE L'ESTER METHYLIQUE DE LA SERINE	29
2. PROTECTION DE LA FONCTION AMINE DE L'ESTER METHYLIQUE DE LA SERINE	30
3. TOSYLATION DE L'ESTER METHYLIQUE DE LA SERINE N-PROTEGE.....	30
4. PREPARATION DE LA DEHYDROALANINATE DE METHYLE N-PROTEGEE	31
II. ESSAI DE L'A-EPOXY-GLUCINATE DE METHYLE:	33
PARTIE EXPERIMENTALE	36
GENERALITE	37
1-SYNTHESE DU CHLORHYDRATE DE L'ESTER METHYLIQUE DE LA SERINE	38
2-PROTECTION DE LA FONCTION AMINE DE L'ESTER METHYLIQUE DE LA SERINE PAR LE TERTIOBUTYLOCARBONYLE (BOC2O)	38
3-TOSYLATION DE L'ESTER METHYLIQUE DE LA SERINE N-PROTEGE	39
4-SYNTHESE DE LA DEHYDROALANINATE DE METHYLE N-PROTEGE	39
5-L'EPOXYDATION :	40
5.1 PREPARATION DE L'A-EPOXY-GLUCINATE DE METHYLE A PARTIR DE 3-CHLOROBENZOIQUE :	40

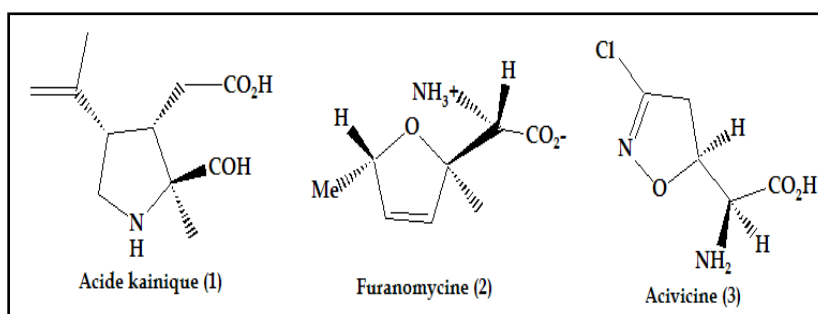
5.2 PREPARATION DE L'A-EPOXY-GLUCINATE DE METHYLE A PARTIR D'HYPOCHLORITEE DE SODIUM :	40
5.3 PREPARATION DE L'A-EPOXY-GLUCINATE DE METHYLE A PARTIR DE H ₂ O ₂ :.....	41
CONCLUSION GENERALE	42

Liste des abréviations

DMF	:	Diméthylformamide.
éq.	:	Equivalent.
Me	:	Méthyle.
TA, RT	:	Température ambiante.
THF	:	Tétrahydrofurane.
TsCl	:	Chlorure de tosyle
R.M.N	:	Résonance Magnétique Nucléaire
C.C.M	:	Chromatographie sur couche mince
MTO	:	Méthyltrioxoruthénium.
m-CPBA	:	Metachloroperbenzoïque.

Introduction générale

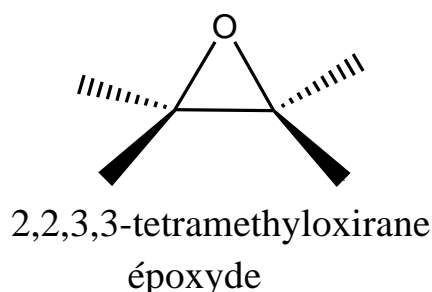
Les acides aminés hétérocycliques ont été au cœur de la recherche scientifique tant au niveau chimique que biologique depuis plus de 150 ans. Ils sont essentiels à la vie puisqu'ils sont utilisés dans la synthèse peptidique et de plusieurs autres produits naturels. De plus, ils sont utilisés comme additifs alimentaires, comme composés agrochimiques et pharmaceutiques 1. Ils sont aussi utilisés en synthèse organique comme source de chiralité 2. Il existe une multitude de produits naturels qui sont des acides aminés hétérocycliques, parmi ceux-ci l'acide kainique (1) possède des propriétés neuroexcitantes, insecticides et vermifuges, furanomycine (2) est une candidate pour la chimiothérapie, et l'acivicine (3) est dotée d'une activité antibiotique 3 (Schéma 1).



Dans la recherche thérapeutique actuelle, la pharmacomodulation constitue une part importante du travail de synthèse de nouvelles molécules actives. Il est donc devenu indispensable de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande variété de composés actifs. La chimie "Click " permet de répondre à ce besoin et de développer un ensemble de réactions puissantes, reproductibles, sélectives et modulables.

La synthèse d'époxydes représente aujourd'hui un enjeu essentiel du point de vue de la production d'intermédiaires clés pour l'industrie chimique.

La régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions mettant en jeu des époxydes présentent l'avantage d'être facilement contrôlables et la chimie des époxydes conduit à de nombreux produits chimiques (aminoalcools, diols, dihalogénés, etc).



Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'utilisation de la réaction d'époxydation comme étape clé pour la préparation d' α -époxyde d'aminoacides.

Pour présenter les résultats de nos travaux nous avons adopté le plan Suivant :

- ✓ Dans le premier chapitre nous avons fait : Un rappel bibliographique sur quelques méthodes de la formation de déhydroalanine, et une revue bibliographique sur l'époxyde .
- ✓ Dans le deuxième chapitre nous rapportons nos travaux sur la synthèse nouveaux aminoacide epoxydique.
- ✓ Nous terminons par une conclusion générale qui récapitule les résultats obtenus.

Référence bibliographique

1- Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, 1978, 17, 176.

2- R.M. Williams, J.A. Hendrix, 1992, 92, 889.

3-R.M. Williams, Pergamon Press: Oxford, 1989, 7,144.

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

Introduction

Dans ce chapitre, nous allons faire un rappel bibliographique sur la préparation de la déhydroalanine qui sera notre produit de départ pour la synthèse de l' α -époxy-glycinate de méthyle.

A la fin de ce chapitre nous faisons une mise au point sur les différentes méthodes d'époxydation de double liaison.

I- Formation de la déhydroalanine

Considérant sa haute densité de fonctionnalité associée à sa disponibilité sous les deux formes énantiomériques, la sérine naturelle L et D paraît être un intermédiaire idéal pour une approche synthétique d' α,β -amino esters. En conséquence, une importante quantité de travaux a été publiée concernant les modifications régio et stéréospécifiques de la sérine. Mais beaucoup de tentatives se sont révélées inefficaces en terme de sélectivité, dûes à des racémisations.

En 1963, Photaki ¹ a observé la racémisation de l'ester méthylique de la N-carbobenzoyloxy-L-sérine en présence de triphénylméthanethiolate de sodium (TrSNa) en milieu alcalin. La formation de déhydroalanine par beta-élimination en présence de base est en effet beaucoup plus rapide que la saponification de l'ester méthylique (**schéma 1**).

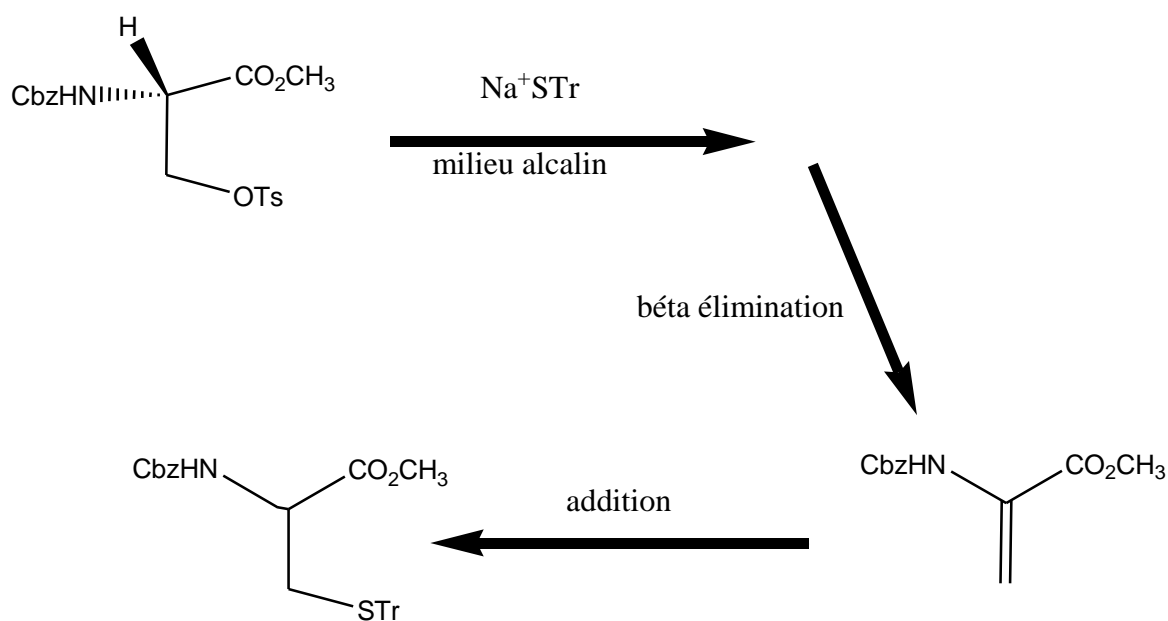


Schéma 1

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

Différentes conditions montrent également la formation rapide de la déhydroalanine à partir de dérivés de la sérine² par des réactions de N-méthylation ou de Mitsunobu. Grzybowska³ a ainsi converti des dérivés de sérine et thréonine protégées en déhydroalanine en présence de Diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) et de triphénylphosphine (schéma 2).

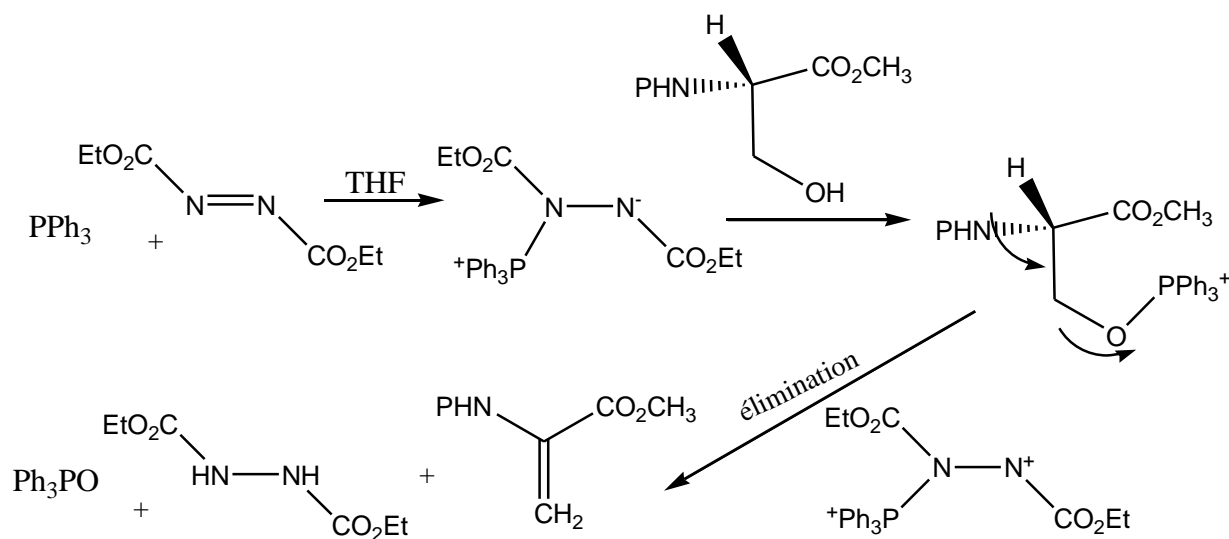


Schéma 2

D'autres dérivés de la sérine ont été convertis en déhydroalanine par chloration avec du trichlorure de phosphore (PCl₃) suivie d'élimination en présence d'une amine tertiaire comme base.⁴

En 1979, Hiskey⁵ décrit la synthèse de dérivés d'acide γ -carboxyglutamique par attaque nucléophile de malonate en présence d'une base sur des dérivés β -tosylés. Les produits sont obtenus de manière racémique, puisque l'intermédiaire est de type déhydroalanine, mais ont été partiellement séparés par dédoublement avec la quinine (schéma 3).

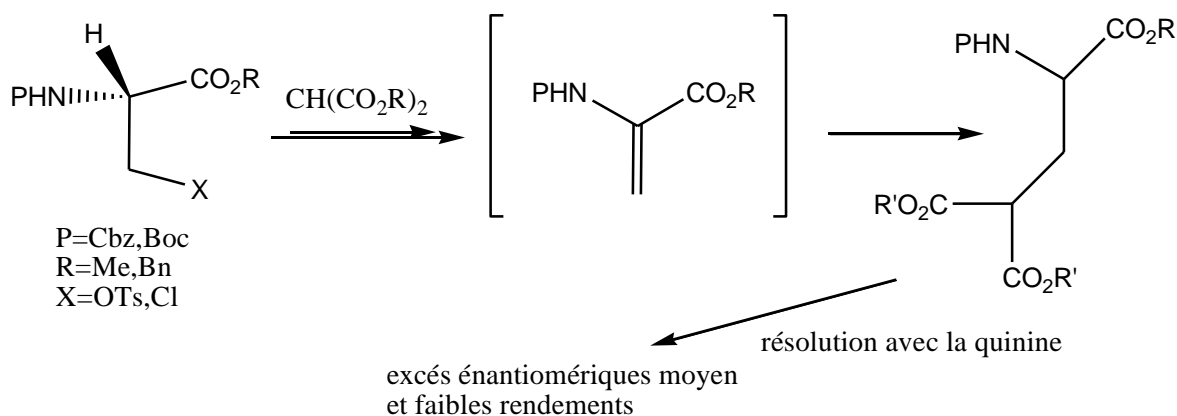


Schéma 3

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

De nombreux travaux effectués par l'équipe de Viallefont utilisent des organocuprates.⁶ Le choix des organocuprates (R_2CuLi) est justifié par leur faible réactivité vis-à-vis des fonctions esters et des amines protégées, leur faible basicité et leur forte nucléophilie. Cependant en présence d'un alkylcuprate, la déhydroalanine est tout de même obtenue et peut réagir à nouveau avec un cuprate pour donner le produit alkylé racémique et aussi la cétone correspondante (**schéma 4**). Bien connus pour être plus nucléophiles que les diorganocuprates vis-à-vis des dérivés chlorés, les cuprates d'ordre supérieur R_3CuLi_2 conduisent également à une totale déhydrohalogénéation.

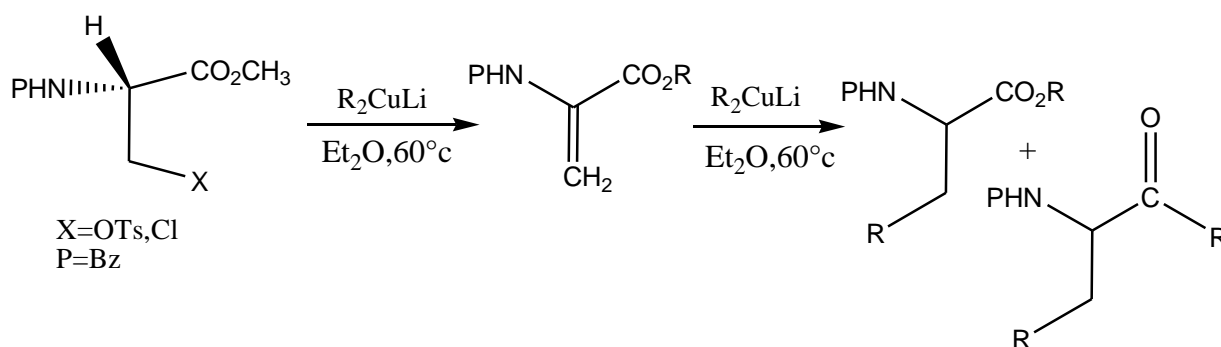


Schéma 4

Si les substrats sont les esters méthyliques de la N-tosyl- β -iodo-L-alanine et de la N-(t.butyloxy-carbonyl)- β -iodo-L-alanine, l'addition de cuprates conduit dans tous les cas au produit de substitution. (**Schéma 5**).

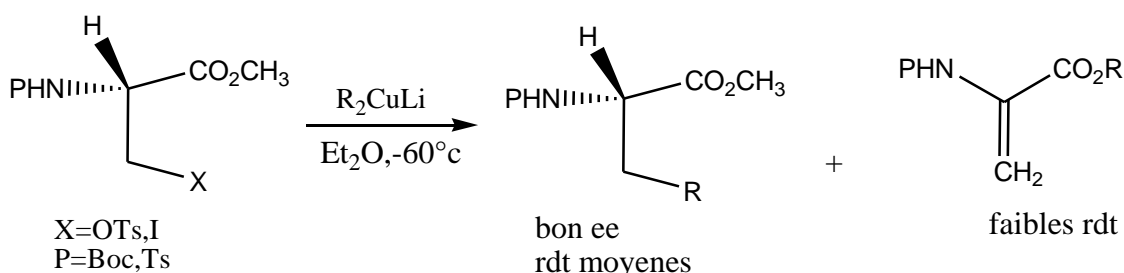


Schéma 5

Les rendements obtenus sont meilleurs avec le groupement tosyl et l'examen des excès énantiomériques montre que les produits sont obtenus énantiomériquement purs ($ee > 95\%$) sauf dans certains cas où le produit de déhydrohalogénéation est obtenu en faible quantité.

La réaction de Mitsunobu a été largement étudiée dans les cas des dérivés de sérine. Comme nous l'avons vu précédemment, le produit d'élimination est normalement obtenu en présence de DEAD (diéthyl azodicarboxylate) et de PPh_3 mais sans ajout d'un agent acide HX. Une exception à

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

cette réaction est l'action de l'acide hydrazoïque en présence de DEAD et de PPh₃ sur un dérivé de sérine qui permet d'obtenir l'azide pur avec une faible quantité du produit d'élimination.⁷ (schéma 6).

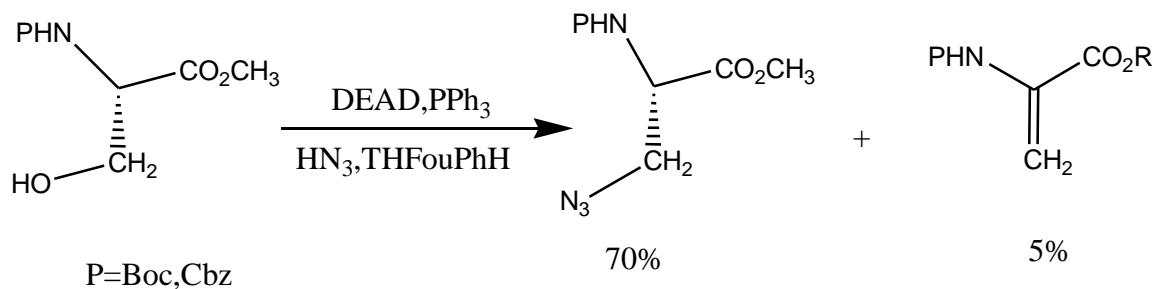
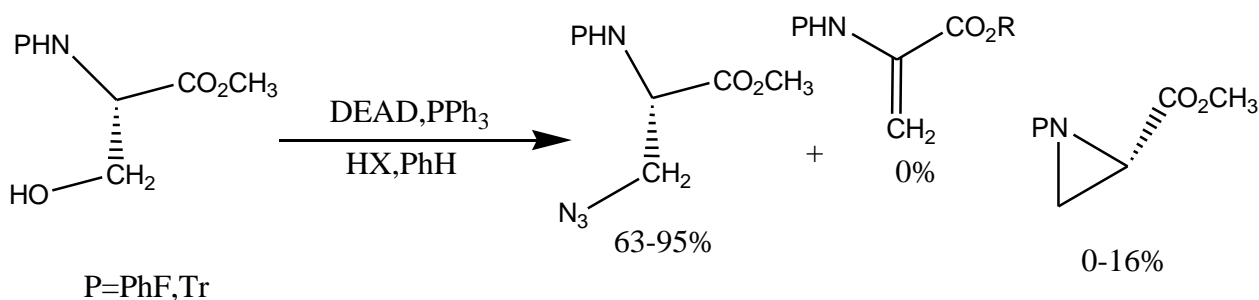


Schéma 6

Un des moyens d'éviter ce produit d'élimination est de protéger judicieusement l'amine. Les groupements protecteurs N-phenylfluorenyl (PhF) et N-trityl (Tr) sont connus pour protéger le centre α des acides aminés d'une racémisation.

L'équipe de Cherney a notamment utilisé ces groupes dans les réactions de Mitsunobu.⁸ Les produits de Mitsunobu ont été obtenus avec de bons rendements et une faible quantité d'aziridine a été détectée (schéma 7).



HX=phtalimi de p-O₂NC₆H₄CO₂H

Schéma 7

Ferreira et coll.⁹ ont décrit une méthode de synthèse générale d'alpha-beta-déhydroaminoacides hétérocycliques beta substitués par la réaction d'addition de Michael de nucléophiles hétérocycliques sur des alpha, bêta déhydroaminoesters N-protégés (schéma 8). Les aminoesters correspondants sont obtenus avec d'excellents rendements (83 à 92%).

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

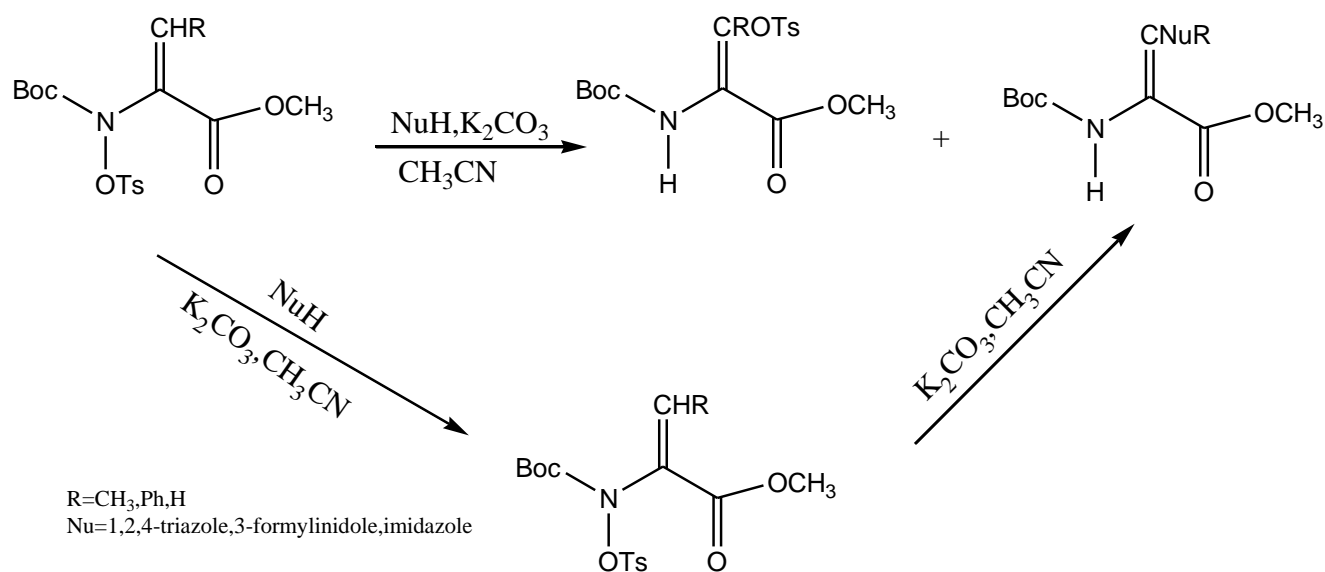


Schéma 8

En 1977 Olsen et coll.¹⁰ ont obtenu le produit d'élimination à partir du dérivé tosylé. Il faut signaler que l'élimination se fait dans des conditions douces (température ambiante) en utilisant le 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octane (DABCO) (schéma 9).

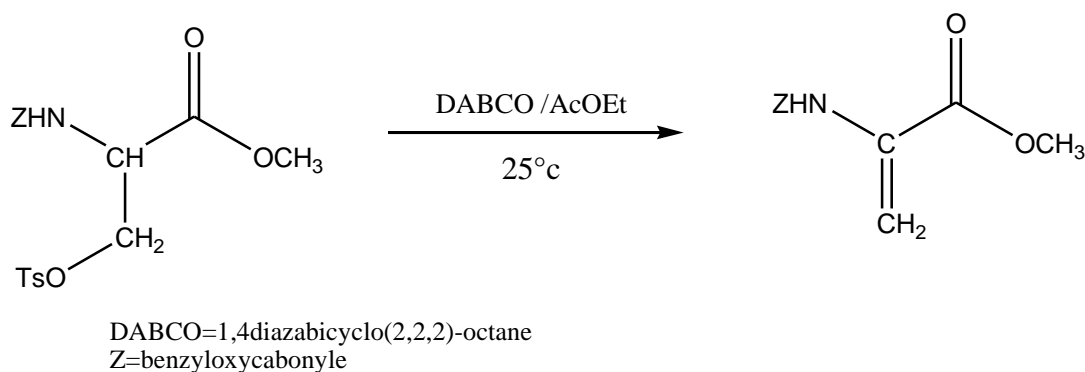


Schéma 9

Karen goodall et coll.¹¹ ont développé Une nouvelle synthèse d'un acides déshydroaminés par la réaction d'O-hydroxyapatite

La réaction de chlorure de dichloroacétyle avec l'acide la D, L serine dérivé, dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine comme base (schéma 10). La réaction implique l'intermédiaire du dichloroester, qui peut être isolé, ou plus commodément traités avec un équivalent de base in situ, pour effectuer l'élimination de l'acide dichloroacétique et donc permettre la synthèse de l'acide déshydroamine avec des rendement allant de 58 à 89% .

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

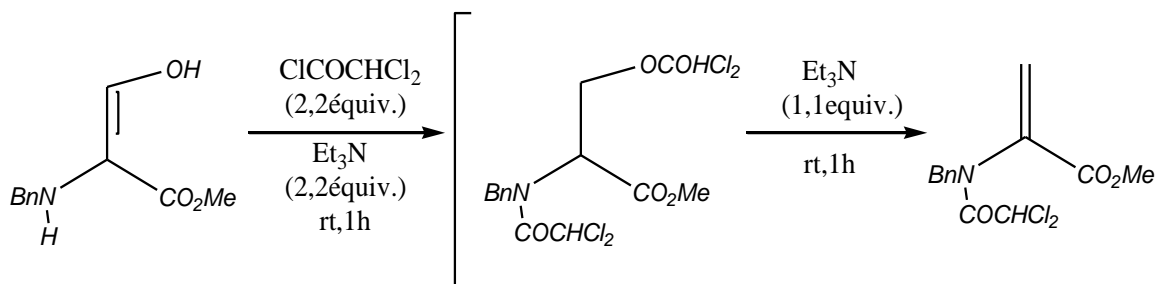


Schéma 10

Paula M et coll.¹² ont synthétisé l'acide déhydroaminé en utilisant l'acide hydroxamine avec le tert-butyl pyroxy carbonate (schéma 11).

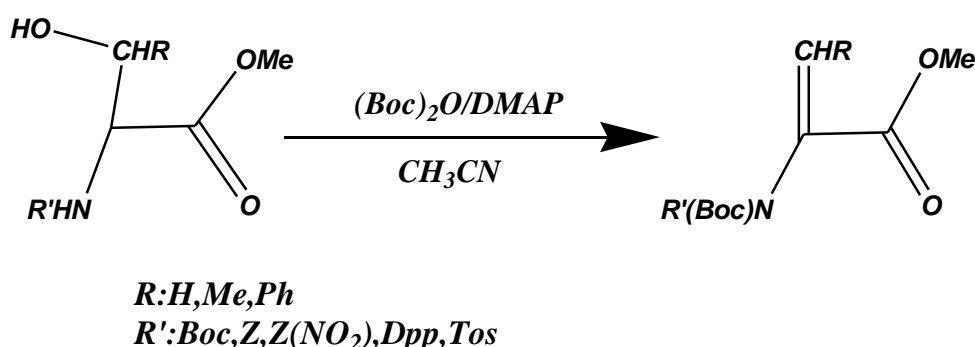


Schéma 11

II- l'Époxyde :

Introduction :

Les époxydes sont des éther-oxydes cycliques dont la forte réactivité liée à la tension du cycle à trois centres en fait d'importants intermédiaires de synthèse. Les réactifs classiquement utilisés pour réaliser l'époxydation des alcènes sont des peracides carboxyliques.

Le peroxyde d'hydrogène a été découvert en 1818 par un chimiste français, Louis-Jacques Thenard. C'est à lui que l'on doit l'appellation « eau oxygénée ». Il croyait en effet qu'il s'agissait d'oxygène dilué dans de l'eau. Le peroxyde d'hydrogène, Noté H₂O₂ n'a pas tardé à être disponible à l'échelle commerciale ; son utilisation principale, à l'époque, était le blanchiment des chapeaux de paille ! Depuis lors, la production n'a cessé de croître pour atteindre le niveau actuel de trois millions de tonnes chaque année à l'échelle mondiale, avec une croissance annuelle d'environ 3%. Au niveau industriel, H₂O₂ est principalement utilisé pour désencrer les vieux papiers et pour blanchir la pâte à

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

papier. Après un recyclage mécanique ou chimique, la pâte ainsi blanchie représente aujourd'hui les deux tiers du volume total de papier fabriqué dans le monde. L'eau oxygénée est également utilisée pour le traitement des eaux usées et des eaux potables.¹³ Dans l'industrie alimentaire, elle est utilisée en tant qu'agent de stérilisation et antiseptique pharmaceutique. L'eau oxygénée peut même intervenir dans le lancement des fusées ou dans la production d'explosifs peroxydés tels que le peroxyde d'acétone.

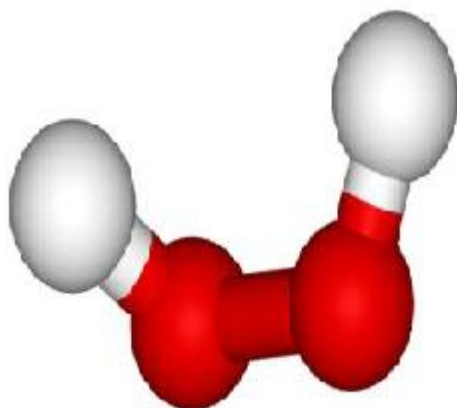


Figure 1 : Représentation Moléculaire de H₂O₂

1-Réactions d'époxydation classiques :

A l'échelle du laboratoire, les agents d'oxydation les plus classiques et les plus couramment utilisés pour synthétiser des époxydes (ou « oxiranes ») à partir d'oléfines sont les **acides Peroxycarboxyliques**, appelés également **peracides**. Ils sont nettement moins acides que leurs homologues carboxyliques à cause de leur base conjuguée non-stabilisée par délocalisation sur le groupement carbonyle. Le peracide le plus utilisé est l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque, noté ***m*-CPBA** qui se présente sous la forme d'un solide cristallin. Le mécanisme de l'époxydation d'une oléfine est basé sur une attaque nucléophile de la double liaison de l'alcène sur la faible liaison polarisée O–O (**schéma 12**).¹⁴ Cette réaction est stéréospécifique puisque les deux nouvelles liaisons C–O se forment sur la même face de la liaison π de l'oléfine. Ainsi, un alcène *Z* conduira à l'époxyde *cis* et un alcène *E* à l'époxyde *trans*.

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

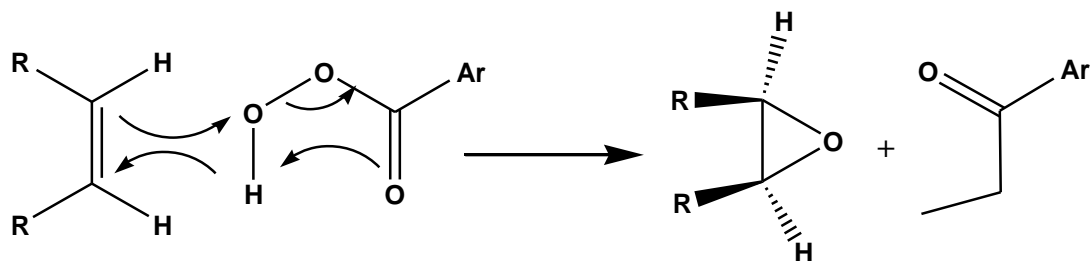


Schéma 12

L'époxydation d'alcènes substitués, largement utilisée dans l'industrie de la chimie fine, est réalisée avec de très bons rendements à partir de quantités stoechiométriques de peracides. Toutefois, l'emploi de peracides pose des problèmes environnementaux importants car cette voie de synthèse produit des quantités équivalentes de déchets acides qui peuvent à leur tour être oxydés.¹⁵ De plus, les problèmes de sécurité associés à la manipulation des peracides restent un sujet de préoccupation important. Pour ces raisons, il a été nécessaire de développer de nouvelles méthodes d'époxydation à base d'oxydants plus sûrs et produisant moins de déchets. Ainsi, des systèmes catalytiques à base de différents métaux, tels que le tungstène, le manganèse, le ruthénium, le fer et le titane, ont été rapportés dans la littérature, pour l'époxydation d'une grande variété d'alcènes.¹⁸

2-Catalyse par des métaux de transition :

La formation d'époxydes *via* la réaction d'oxydation d'alcènes catalysée par des métaux représente une alternative élégante et plus éco-compatible à la méthode utilisant des peracides, selon le choix du métal.

2.1-Oxydants utilisés :

Différents oxydants sont disponibles pour l'époxydation d'alcènes catalysée par des métaux de transition (**Tableau 1**).¹⁷ Les oxydants typiques compatibles avec la majorité des systèmes d'époxydation sont les hypochlorites, les iodobenzènes ou les hydroperoxydes d'alkyles. Cependant, ils contiennent de faibles quantités d'oxygène actif et la nature des déchets produits par la réaction n'est pas très avantageuse. Ainsi, d'un point de vue à la fois environnemental et économique, l'oxygène moléculaire est l'oxydant le mieux adapté au regard de sa haute quantité d'oxygène actif et de l'unique sous-produit qui en est issu, l'eau (**Tableau 1, Entrée 1**).

Cependant, l'une des principales limitations de son utilisation en tant qu'oxydant pour la synthèse d'époxydes est la faible sélectivité des procédés qui le mettent en jeu.

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

En combinant le fait que le nombre de catalyseurs métalliques capables d'activer l'oxygène moléculaire est limité, son usage reste assez réduit pour le moment.

Entrée	Oxydant	Quantité d'oxygène actif	Déchets produits
		(% massique)	
1	O ₂ pur	100	Aucun ou H ₂ O
2	O ₂ / réducteur	50	H ₂ O ₂
3	H ₂ O ₂	47	H ₂ O ₂
4	NaOCl	21,6	NaCl
5	CH ₃ CO ₃ H	21,1	CH ₃ CO ₃ H
6	^t BuOOH(TBHP)	17,8	^t BuOH
7	KHSO ₃	10,5	KHSO ₄
8	BTMSPO*	9	hexaméthylidisiloxane
9	PhIO	7,3	PhI

*Peroxyde de bis(triméthylsilyle)

Tableau 1

Le peroxyde d'hydrogène présente quant à lui de bien meilleures propriétés en tant qu'oxydant terminal.¹⁸ Tout d'abord, sa quantité d'oxygène actif est quasiment aussi importante que dans les procédés utilisant l'oxygène moléculaire, puisque un réducteur est requis dans la plupart des cas (Tableau 1, Entrée 3).¹⁹ De plus, le peroxyde d'hydrogène est considéré comme un oxydant « vert » puisqu'il n'est ni toxique et ni polluant (H₂O, seul sous-produit de réaction).²⁰ D'un point de vue économique, H₂O₂ est relativement bon marché (environ 6 DH le kilogramme de H₂O₂ à 100%)¹⁸ et largement disponible à l'échelle industrielle. Il faut noter que son utilisation pour les réactions chimiques nécessite des concentrations inférieures à 60% en masse, puisque son usage, son stockage et son transport ne sont pas recommandés à de fortes concentrations pour des raisons de sécurité.¹⁸ L'oxydation par H₂O₂ est particulièrement utile pour la synthèse de composés à haute valeur ajoutée en chimie fine, pharmacologie et agrochimie.

2.2-Catalyse par les métaux de transition associés à H₂O₂ :

La littérature dans le domaine est très conséquente, associant des catalyseurs homogènes et hétérogènes avec une gamme étendue de métaux de transition. En catalyse hétérogène par exemple,

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

plusieurs systèmes à base de **zéolites**^{21, 22} ou d'**hydrotalcites**^{23, 24} ont été développés pour l'époxydation d'alcènes. En milieu homogène, des **oxydes de métaux** solubles tels que des peroxotungstates ou autres dérivés de l'acide tungstique ont également été utilisés pour catalyser l'époxydation d'oléfines aliphatiques en présence de H₂O₂.²⁵ Le même type d'époxydation à partir de peroxomolybdates et de **méthyltrioxoruthénium (MTO)** a aussi été rapporté dans la littérature.²⁸ Enfin, différentes catégories de **complexes de coordination** permettent des époxydations catalytiques d'alcènes en présence de H₂O₂ avec de très bons résultats.^{26, 27,28} Les Salens ont également largement été étudiées pour l'époxydation d'alcènes avec H₂O₂, notamment dans l'objectif de catalyse asymétrique.³⁰ Ainsi, des salens de manganèse ou de titane permettent d'obtenir des époxydes avec d'excellents excès énantiomériques (*ee*). La fragilité de ces catalyseurs reste cependant encore problématique dans certaines études. Tous ces exemples ne sont qu'une faible partie des travaux rencontrés dans la littérature concernant l'époxydation d'oléfines par H₂O₂ catalysée par des métaux de transition.^{20,30,31}

2.3-Catalyse par des métalloporphyrines associées à H₂O₂ :

L'époxydation d'oléfines catalysée par des complexes de métalloporphyrines de fer et de manganèse constitue un jalon dans l'évolution rapide de ce domaine de recherche,^{32,33} incluant également la forme chirale.³⁴

Il est généralement accepté que les métalloporphyrines appauvries en électrons sont des catalyseurs efficaces pour l'époxydation d'oléfines avec H₂O₂ ou ROOH.³⁵ Ces bons résultats peuvent être nuancés lorsque les métalloporphyrines utilisées comme catalyseur se dégradent au cours de la réaction. Ce phénomène de dégradation est appelé « **bleaching** », terme anglais caractérisant la perte de couleur de la porphyrine métallée au cours de la réaction.

3-Méthode d'époxydation à l'aide du peroxyde activé par le bicarbonate :

Dans la littérature, des travaux décrivent l'oxydation de molécules organiques en présence de H₂O₂ et en l'absence de catalyseur métallique. Les résultats montrent qu'il est possible de former des acides peroxycarboxyliques réactifs à partir d'acides carboxyliques,¹⁵ de générer des acides peroxycarboxymidiques à partir de l'acétonitrile (oxydation de Payne)³⁶ ou encore d'utiliser des perborates ou des percarbonates de sodium en solution fortement basique.³⁷ Pourtant, chacun de ces systèmes est souvent toxique et conduit à la formation de sous produits organiques et/ou leurs conditions acido-basiques sont responsables de la décomposition de l'époxyde produit en diol.

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

Le groupe de D. E. Richardson a examiné des techniques d'oxydation par le **peroxymonocarbonate**, noté HCO_4^- , à travers des réactions d'oxydation de la méthionine, de sulfures en sulfoxydes et en sulfones ainsi que de différentes protéines.³⁸

En effet, H_2O_2 et HCO_4^- ont des potentiels d'oxydation assez proches, respectivement de 1,80 V/ENH et 1,77 V/ENH.³⁹

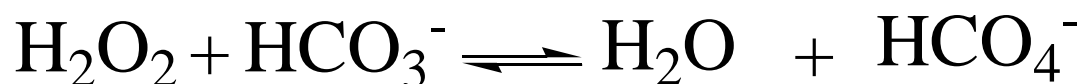


Schéma 13

Les auteurs ont mis en oeuvre une réaction d'époxydation d'alcènes par méthode d'activation à l'aide du peroxyde d'hydrogène par le bicarbonate, nommée « **méthode BAP** » pour l'anglais « **B**icarbonate-**A**ctivated **P**eroxyde ». Réalisée à pH neutre, elle permet d'éviter la formation de diols.

L'efficacité catalytique maximale de la méthode BAP a été déterminée pour un pH compris entre 7 et 9. Ce pH est intimement lié à la concentration en NaHCO_3 nécessaire dans le milieu réactionnel. D. E. Richardson et coll. ont réussi à époxyder sélectivement plusieurs alcènes hydrosolubles à 25°C avec de bons rendements (**Tableau 2**)⁴⁰.

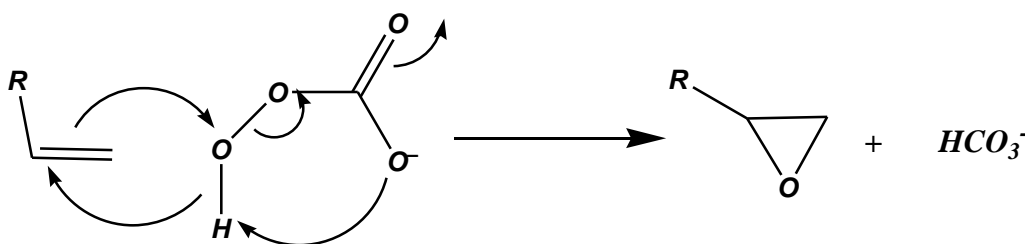


Schéma 14

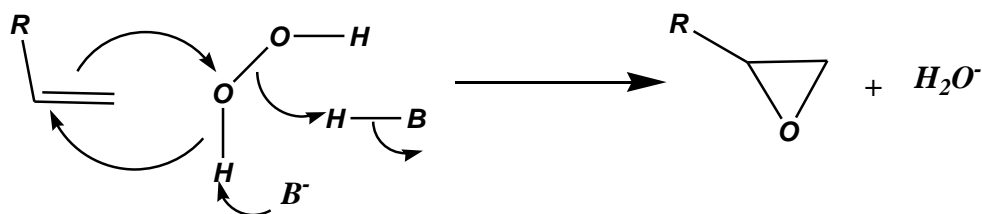
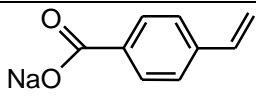
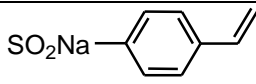
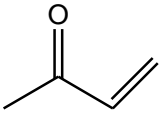
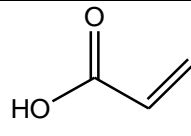
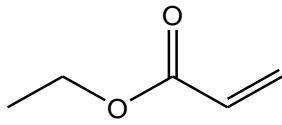
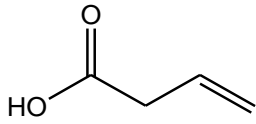


Schéma 15

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

Entrée	Substrat	Propositions Alcène : H ₂ O ₂ :HCO ₃ ⁻	Temps réaction(h)	Taux de conversion (%)	Produit formées(%)
1		1 : 1,5 : 10	15	>99	époxyde(90) diol (5)
2		1 : 3 : 10	4	95	époxyde(>99)
3		1 : 1,5 : 10	3	70	époxyde(>99)
4		1 : 6 : 20	24	78	époxyde(97)
5		1 : 6 : 20	24	40	époxyde(70) diol (20)
6		1 : 6 : 20	24	80	époxyde(45) diol (45)

Conditions expérimentales : 25°C, eau, [NaHCO₃] = 1 M

Tableau 2

Dans le mécanisme de la réaction d'époxydation proposé, selon si l'oxydant est H₂O₂ ou NaHCO₃⁻ le groupe partant est différent. Ainsi, l'oxydation par le peroxymonocarbonate conduit à la formation de l'époxyde avec un départ de bicarbonate (Schéma 14) alors qu'avec le peroxyde d'hydrogène une molécule d'eau est libérée (Schéma 15).

La différence de pK_A du bicarbonate (10,3) et de l'eau (14) explique que le peroxymonocarbonate est plus réactif que le peroxyde d'hydrogène lors de la réaction d'époxydation.³⁹ K. Burgess et coll. ont développé la méthode BAP en présence de manganèse(II) pour catalyser des réactions d'époxydation d'alcènes activés, de stéréochimie *Z* et *E*.⁴¹ Deux hypothèses de mécanismes ont alors été proposées :

- La première suggère que le peroxymonocarbonate se lie au métal pour devenir meilleur oxydant (Schéma 16).

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

- La seconde propose que le peroxymonocarbonate oxyde le manganèse(II) en manganèse(III) ou en manganèse(IV) pour former un oxyde de manganèse (Schéma 17) qui deviendrait l'oxydant de la réaction (Schéma 18).

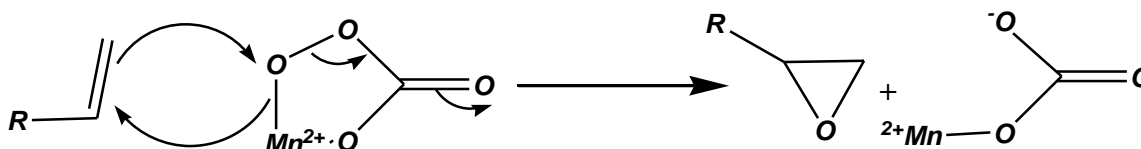


Schéma 16

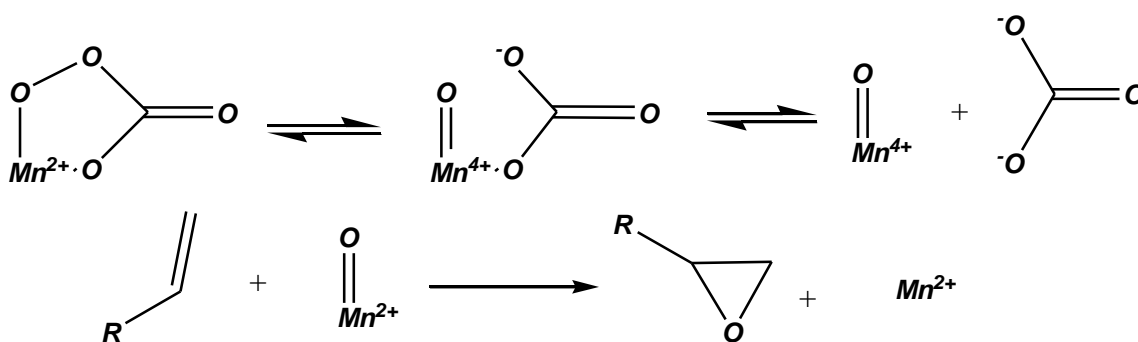


Schéma 17-18

K.Burgess et coll. ont optimisé la réaction d'époxydation par la méthode BAP avec $MnSO_4$ en tant que co-catalyseur pour différents alcènes.⁴² La quantité de H_2O_2 nécessaire a été optimisée à 10 équivalents par rapport au substrat. De même, le pourcentage molaire en catalyseur le plus efficace a été établi à 0,01 par rapport à l'alcène. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 11. Ainsi, avec la méthode BAP en présence de sels de manganèse(II), l'époxydation du cyclohexène, du cyclooctène et du styrène a conduit respectivement à des rendements isolés en époxyde de 84%, 67% et 83%. (Schéma 19 ; Tableau 3).

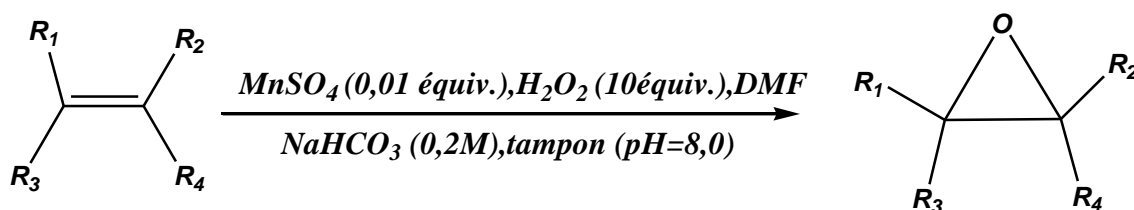


Schéma 19

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

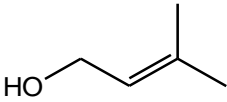
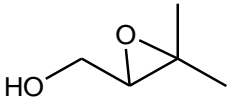
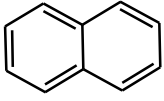
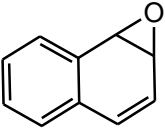

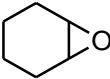

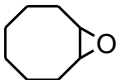
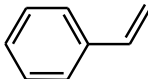
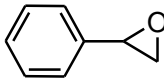
Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%)
1			98
2			78
3			84
4			67
5			83

Tableau 3

4-Réactions d'époxydation réalisées sous ultrasons :

La littérature rapporte quelques exemples d'époxydation d'oléfines réalisées sous ultrasons. P. Zhang et coll. ont mis au point un réacteur ultrasonore (à une fréquence de 40 kHz et une intensité ultrasonore de 0,65 W.cm⁻²) pour l'époxydation du cyclohexène en présence d'oxygène moléculaire.⁴³ Après 3 h d'irradiation, l'oxyde de cyclohexène est obtenu avec un taux de conversion de 86%. En 2009, H. Jin et coll. ont développé une méthode d'époxydation efficace de chalcones avec du peroxyde d'hydrogène-urée (CO(NH₂)₂, H₂O₂) sous ultrasons dans un mélange éthanol/eau et catalysée par NaOH ; plusieurs fréquences ont été étudiées (28, 40 et 100 kHz avec une puissance électrique de 100 W) pour obtenir des rendements compris entre 78% et 93% en 15 min d'irradiation.⁴⁴

L'époxydation d'acides gras par l'acide *m*-chloroperbenzoïque a également été effectuée sous ultrasons démontrant que, dans les conditions utilisées, le solvant organique peut être remplacé par l'eau grâce à la formation d'une émulsion.⁴⁵

Des exemples de réactions d'époxydation sonocatalytiques à l'aide de H₂O₂ comme oxydant ont également été donnés. Ainsi, H. Salavati et coll. ont proposé l'oxydation d'alcènes par du vanadium immobilisé sur des nanoparticules de TiO₂⁴⁶ ou sur des nanotubes de carbone en présence de H₂O₂, dans l'acétonitrile et sous ultrasons.⁴¹ Cette méthode permet de réutiliser plusieurs fois le

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

catalyseur immobilisé. En 20 h, les rendements en oxydes de cyclohexène, de cyclooctène et de styrène sont respectivement de 70%, 78% et 43% pour des sélectivités de 85%, 96% et 49%. Les ultrasons permettent dans ce cas d'augmenter les taux de conversion et de diminuer les temps de réaction.

En 2007, M.-L. Wang et coll. ont présenté l'époxydation sonochimique du 1,7-octadiène catalysée par des sels d'ammonium quaternaires en présence d'acide phosphotungstique et de peroxyde d'hydrogène.⁴⁷ L'étude cinétique du milieu biphasique solvant organique/eau montre l'obtention de 97% et 100% de rendement en époxyde, à des fréquences de 28 kHz et 40 kHz (à 20 W électriques) respectivement. L'étude a mis en évidence les effets de la température, du temps de réaction, du pH, de la nature et du volume du solvant et de la quantité de catalyseur sur les rendements en époxyde obtenus.

L'époxydation du cyclohexène par une combinaison H₂O₂/nitrile a permis à F. L. Braghiroli et coll. d'obtenir 75% d'époxyde dans le trichloroacétonitrile après 2 h de sonication (30°C, 38 kHz, 120 W). Les auteurs ont mis en évidence un mécanisme d'oxydation par l'espèce intermédiaire formée, l'acide peroxycarboximidique, selon le **Schéma 20**.⁴⁸

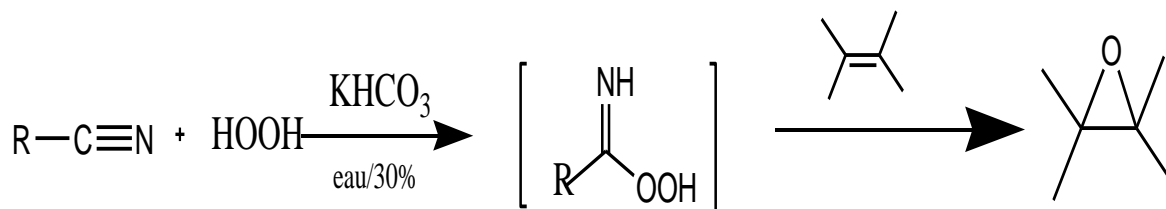


Schéma 20

Un dernier exemple rapporte l'utilisation de tétraphénylporphyrines sulfonées de manganèse supportées sur de l'amberlite lors de l'époxydation d'alcènes par du périodate de sodium sous ultrasons.⁴⁹ Dans ces conditions, la sonication du cyclohexène et du cyclooctène a permis d'obtenir 91% et 67% de rendement en époxyde dans l'acétonitrile.

5-Réactions d'époxydation réalisées en milieu liquide ionique :

L'époxydation d'alcènes, en série racémique et énantiosélective, a été largement étudiée dans les liquides ioniques ces dernières années. Selon le substrat utilisé et les conditions réactionnelles, les composés α,β -carbonyles insaturés ont été oxydés avec H₂O₂ dans le 1-butyl-3-méthyl hexanfluorophosphate (BMImBF₄) et le tétrafluoro1-butyl-3-méthylimidzoluim (BMImPF₆) en

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

quelques minutes dans des conditions douces, catalysées par de la soude et sans produits d'hydrolyse observés.^{50,51} La possibilité d'extraire ces produits avec du CO₂ supercritique a été démontrée, mais pour de faibles volumes (0,5 mL).^{51,52}

S.Chandrasekhar et coll. ont réalisé la première époxydation de Corey-Chaykovsky dans le BMImPF₆) en présence de Me₃S(O)I et de KOH, à température ambiante avec des rendements compris entre 77% et 95% selon les substrats étudiés. Le liquide ionique a été recyclé jusqu'à cinq fois.⁵³ Le méthyltrioxoruthénium (MTO) a été très largement utilisé comme catalyseur pour l'époxydation d'oléfines.⁵⁴ Dans les solvants conventionnels, l'addition d'acide est nécessaire pour stabiliser le complexe actif, menant parfois à l'ouverture de l'époxyde, alors qu'il n'est généralement pas nécessaire dans les liquides ioniques, utilisés en tant que solvants. Ainsi, G. S. Owens et coll. ont obtenu sélectivement 95% de conversion en époxyde à partir du cyclooctène et du cyclohexène, en présence de peroxyde d'hydrogène-urée après 8 h de réaction.⁵⁵ La pureté du liquide ionique est une condition importante pour éviter que les bromures n'entrent en compétition avec l'alcène et s'oxydent en ions hypobromites. Le catalyseur semble stable dans le liquide ionique mais aucun essai de recyclage n'a été rapporté dans cette étude. Plusieurs liquides ioniques ont été testés dans l'époxydation du cyclooctène en présence du complexe de dioxomolybdenum(VI) et du *tert*-butylperoxyde d'hydrogène.^{56,57}

Le meilleur rendement est obtenu dans le BMImNTf₂, avec 96% d'oxyde de cyclooctène obtenu après 30 h de réaction à 55°C.⁵⁸ K. Yamaguchi et coll. ont rapporté une époxydation racémique d'oléfines en présence de H₂O₂ et d'un catalyseur de peroxotungstenate, [$\{W(=O)(O_2)2(H_2O)\}2(\mu-O)\}^{2-}$, supporté sur de la silice modifiée par un liquide ionique. Les taux de conversion obtenus dans ces conditions sont comparables à ceux observés en conditions homogènes.⁶²

En 2003, K.-H. Tong et coll. ont développé une réaction d'époxydation d'alcènes lipophiles catalysée par la combinaison MnSO₄/Me₄NHCO₃ en présence de H₂O₂ dans le BMImBF₄.⁶⁷ Les époxydes du styrène, du cyclooctène et de l' α -pinène ont été obtenus après 2 h de réaction avec des taux de conversion respectivement de 99%, 53% et 53%. Le mécanisme montre la formation in situ de l'ion peroxymonocarbonate à partir du bicarbonate d'ammonium et du peroxyde d'hydrogène. Le système catalytique a été recyclé jusqu'à 10 fois sans perte d'activité. Pourtant, l'addition d'oxydant et de catalyseurs entre les expériences de recyclage, ne permet pas de conclure quant à son efficacité globale. En 2010, à partir du même système catalytique, K.-P. Ho et coll. ont démontré que les LI à base du cation pyrrolidinium étaient plus résistants que les imidazolium et les pipéridinium face à l'oxydation. Cependant, cette étude a été menée uniquement avec l'anion C₁₂H₂₅SO₄⁻.⁵⁹

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

Les métalloporphyrines ont également été utilisées dans l'époxydation du styrène, dans une solution homogène BMImPF₆/CH₂Cl₂ **Schéma 21**.^{60, 61} La présence de porphyrines de manganèse et de PhI(OAc)₂ conduit à la formation de l'époxyde souhaité avec d'excellents taux de conversion et de très bonnes sélectivités. Cette méthode permet le recyclage du catalyseur jusqu'à cinq fois.

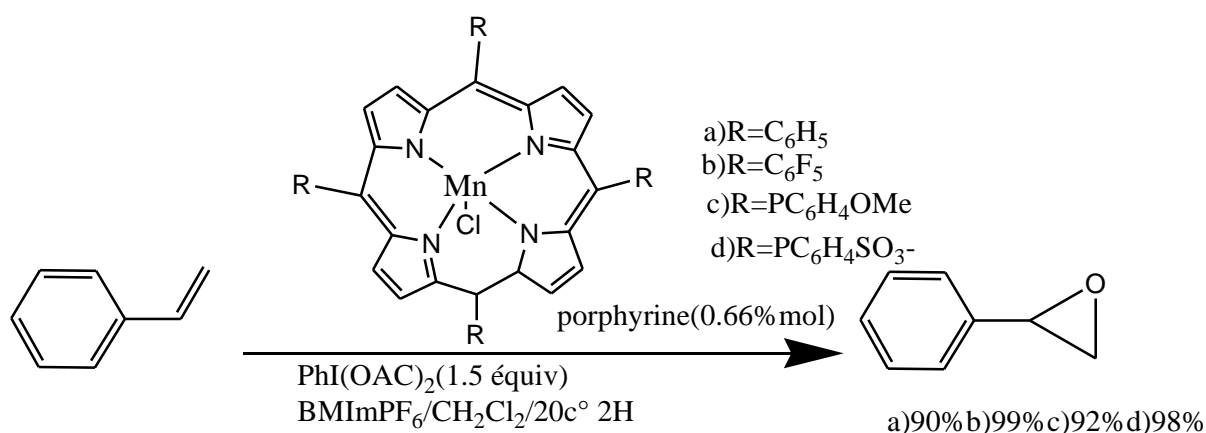


Schéma 21

En 2002, K. A. Srinivas et coll. ont présenté une réaction d'époxydation d'alcènes par H₂O₂ catalysée par une porphyrine de fer(III) dans un LI de première génération, le BMImBr, utilisé comme solvant.⁶¹ Dans cette étude, une porphyrine hydrosoluble, la tétrakis (2',6'-dichloro-3'-sulfonatophényl)porphyrine de fer, notée Fe(Cl₈TPPS₄), est utilisée dans un système biphasique H₂O₂/CH₂Cl₂ pour l'époxydation du cyclohexène, du cyclooctène et du styrène. Ainsi, comme indiqué dans le **Tableau 4**, les rendements obtenus sont compris entre 42% et 81%. Le catalyseur est recyclé à cinq reprises montrant une légère perte d'activité. La réaction n'est néanmoins pas très sélective et plusieurs sous-produits sont détectés.

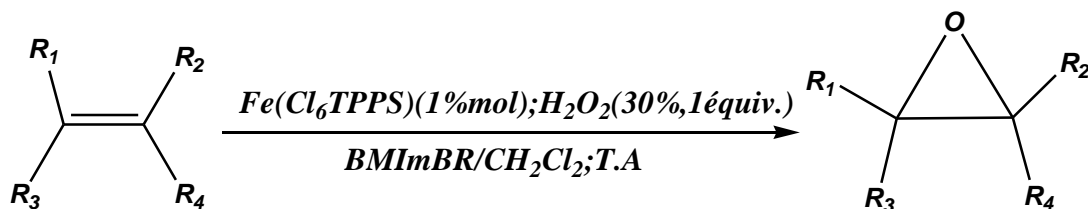


Schéma 22

CHAPITRE I
Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

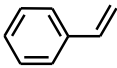
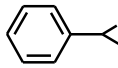
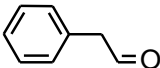
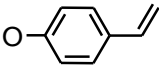
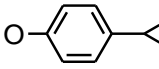
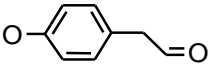

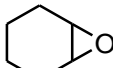
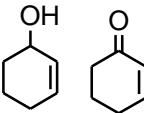

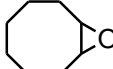
Entrée	Substrat	Tempe(h)	Produit majoritaire	Rt %	TON	Sous-produit
1		4		74	1380	
2		5		70	1230	
3		5		42	640	
4		4		81	1350	Aucun

Tableau 4

L'efficacité des liquides ioniques utilisés en tant que solvants de réaction pour l'époxydation d'alcènes, en particulier catalysée par des métalloporphyrines, a été démontrée à plusieurs reprises dans la littérature. Cependant, leur recyclabilité et/ou celle du système catalytique ne sont pas, dans la majorité des cas, clairement établis. De plus, le liquide ionique n'est généralement que co-solvant de la réaction, associé à des solvants plus toxiques, comme le dichlorométhane ou l'acétonitrile. Par contre, H.-J. Zhang et coll. ont clairement mis en évidence, grâce à des analyses en spectroscopie UV-Visible, la stabilisation de la porphyrine d'oxomanganèse(V) intermédiaire dans la phase liquide ionique.⁶³ Il faut également noter que quelques exemples d'époxydations énantiosélectives ont été rapportés uniquement à partir de sels de manganèse, de cobalt et de chrome en présence de NaOCl.^{64,65,66}

Référence bibliographique

- 1- Photaki, I. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1123-1126
- 2-Olsen, R. K. J. Org. Chem. 1970, 35, 1912-1915
- 3- (a) Grzybowska, J.; Andruszkiewicz, R.; Pawlowicz, R Wojciechowska, H. Tetrahedron Lett. 1978, 42,4063-4064
(b) Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1
- 4- (a) Olsen, R. K.; Stephenson, R. W.; Srinivasan, A. J. Org Chem. 1977, 42, 2253-2256
(b) Kurihara, T.; Nakayima, Y.; Mitsunobu, O. Tetrahedron Lett. 1976, 2455-2458
(c) Mitsunobu, O. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973,46, 2833-2835
- 5- (a) Ratemi, E., S.; Vederas, J. C. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7605-7608 et références citées
(b) Baldwin, J.E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. Tetrahedron 1993, 49, 6309-6330 et références citées
(c) Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J. Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 881- 884
- 6- Bajgrowicz, J. A.; El Hallaoui, A.; Jacquier, R.; Pigiere, C.;Viallefont, P. Tetrahedron 1985, 41, 1833-1843
- 7- Boggs III, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.;Hiskey, R. G. J. Org Chem. 1979, 44, 2262-2269.
- 8- (a) Golding, B. T.; Howes, C. J. J. Chem. Res. 1984, 1
(b) Otsuka, M.; Kittaka, A.; Iimori, T.; Yamashita, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M. Chem Pharm. Bull. 1985, 33, 509
(c) Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. Synthesis 1987, 190
- 9- (a) Cherney, R. J.; Wang, L. J. Org. Chem. 1996, 61, 2544-2546
(b) Lu, H. S. M.; Volk, M.; Kholodenko, Y.; Gooding, E.;Hochstrasser, R. M.; DeGrado W. F. J. Am. Chem. Soc.1997,119, 7173-7180
- 10- A. SRINIVASAN, R. W. STEPHENSON, R. K. OLSEN
J.Org.Chem.,42,2256 (1977)
- 11- I. L. FINAR,K.UTING,J. Chem.Soc. 5272 (1960)
- 12- D. Swern, Organic Peroxides, Wiley Interscience, New York, 1971.

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

- 13- Magazine Une Eau Pure [en ligne] <http://www.une-eau-pure.com/> (disponible le 18 septembre 2012).
- 14- N. N. Schwartz, J. H. Blumbergs, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1976–1979.
- 15- D. Swern, *Organic Peroxides*, Wiley Interscience, New York, 1971.
- 16- H. Adolfsson, *Transition Metal-Catalyzed Epoxidation of Alkenes*, dans *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- 17- J.-E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, p.22.
- 18- R. Noyori, M. Aoki, K. Sato, *Chem. Commun.* **2003**, 16, 1977–1986.
- 19- C.W. Jones, *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivates*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999.
- 20- G. Grigoropoulou, J. H. Clark, J. A. Elings, *Green Chem.* **2003**, 5, 1–7.
- 21- Y. Wang, Q. Zhang, T. Shishido, K. Takehira, *J. Catal.* **2002**, 209, 186–196.
- 22- S. B. Shin, D. Chadwick, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 8125–8134.
- 23- D. Mandelli, M. C. A. Van Vliet, U. Arnold, R. A. Sheldon, U. Schuchardt, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 168, 165–171.
- 24- O. D. Pavel, B. Cojocaru, E. Angelescu, V. I. Pârvulescu, *Appl. Catal., A* **2011**, 403, 83–90.
- 25- K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, D. Panyella, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 905–915.
- 26- S. Oyama, *Mechanisms in Homogeneous and Heterogeneous Epoxidation Catalysis*, Elsevier Science, Blacksburg, 2008, 528 p.
- 27- H. H. Monfared, Z. Mohajeri, A. Morsali, C. Janiak, *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 1437–1445.
- 28- R. E. Norman, S. Yan, L. Que, G. Brackes, J. Ling, J. Sanders-Loehr, J. H. Zhang, C. J. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1554–1562.
- 29- Y. Mekmouche, S. Ménage, C. Toia-Duboc, M. Fontecave, J.-B. Galey, C. Lebrun, J. Pécaut, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 50, 949–951.
- 30- G. De Faveri, G. Ilyashenko, M. Watkinson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1722–1760.
- 31- B. S. Lane, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2457–2473.
- 32- B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1411–1456.
- 33- R. A. Sheldon, *Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*, Marcel Dekker Inc., New York, 1994, 390 p.
- 34- E. Rose, B. Andrioletti, S. Zrig, M. Quelquejeu-Ethève, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 573–583.

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

- 35- W. Nam, H. J. Choi, H.J. Han, S. H. Cho, H. J. Lee, S.-Y. Han, *Chem. Commun.* **1999**, 387–
- 36- G. B. Payne, P. H. Deming, P. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 659–663.
- 37- A. McKillop, W. R. Sanderson, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 6145–6166.
- 38- D. A. Bennett, H. Yao, D. E. Richardson, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 2996–3001.
- 39- D. E. Richardson, H. Yao, K. M. Frank, D. A. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1729–1739.
- 40- D. E. Richardson, C. A. S. Regino, H. Yao, J. V. Johnson, *Free Radical Biol. Med.* **2003**, 35, 1538–1550.
- 41- H. Yao, D. E. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3220–3221.
- 42- B. S. Lane, M. Vogt, V. J. Derose, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11946–11954.
- 43- B. S. Lane, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2933–2934.
- 44- P. Zhang, M. Yang, X. Lu, *Chin. J. Chem. Eng.* **2007**, 15, 196–199.
- 45- H. Jin, H. Zhao, F. Zhao, S. Li, W. Liu, G. Zhou, K. Tao, T. Hou, *Ultrason. Sonochem.* **2009**, 16, 304–307.
- 46- M. S. F. Lie Ken Jie, C. K. Lam, *Ultrason. Sonochem.* **1995**, 2, S11–S14.
- 47- S. Tangestaninejad, M. Moghdam, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, E. Shams, H. Salavati, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 1001–1009.
- 48- M.-L. Wang, V. Rajendran, *Ultrason. Sonochem.* **2007**, 14, 46–54.
- 49- F.L. Braghiroli, J. C. S. Barboza, A. A. Serra, *Ultrason. Sonochem.* **2006**, 13, 443–445.
- 50- B. Wang, Y.-R. Kang, L.-M. Yang, J.-S. Suo, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 203, 29–36.
- 51- R. Bernini, E. Mincione, A. Coratti, G. Fabrizi, G. Battistuzzi, *Tetrahedron* **2004**, 60, 967–971.
- 52- O. Bertolini, S. Campestrini, V. Conte, G. Fantin, M. Fogagnolo, S. Maietti, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4804–4809.
- 53- O. Bertolini, V. Conte, C. Chiappe, G. Fantin, M. Fogagnolo, S. Maietti, *Green. Chem.* **2002**, 94–96.
- 54- S. Chandrasekhar, Ch. Narasimulu, V. Jagadeshwar, K. V. Reddy, **2003**, 44, 3629–3630.
- 55- A. W. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1638–1641.
- 56- G. S. Owens, M. M. Abu-Omar, *Chem. Commun.* **2000**, 1165–1166.
- 57- M. Herbert, E. Alvarez, D. J. Cole-Hamilton, F. Montilla, A. Galindo, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5933–5935.
- 58- D. Betz, A. Raith, M. Cokoja, F. E. Kühn, *ChemSusChem* **2010**, 3, 559–562.

CHAPITRE I

Rappel bibliographique sur la formation de la déhydroalanine et l'époxyde

- 59- K.-P. Ho, W.-L. Wong, L. Y. S. Lee, K.-M. Lam, T. H. Chan, K.-Y. Wong, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1970–1073.
- 60- Z. Li, C.-G. Xia, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2069–2071.
- 61- Z. Li, C.-G. Xia, M. Ji, *Appl. Catal. A* **2003**, 252, 17–21.
- 62- K. A. Srinivas, A. Kumar, S. M. S. Chauhan, *Chem. Commun.* **2002**, 2456–2457.
- 63- H.-J. Zhang, Y. Liu, Y. Lu, X.-S. He, X. Wang, X. Ding, *J. Mol. Catal., A* **2008**, 287, 80–86.
- 64- C. E. Song, E. J. Roh, *Chem. Commun.* **2000**, 837–838.
- 65- K. Smith, S. Liu, G. A. El-Hiti, *Catal. Lett.* **2004**, 98, 95–101.
- 66- P. J. Dyson, T. J. Geldbach, *Metal Catalysed Reactions in Ionic liquids*, Springer, Dordrecht, 2005, 246 p.

Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

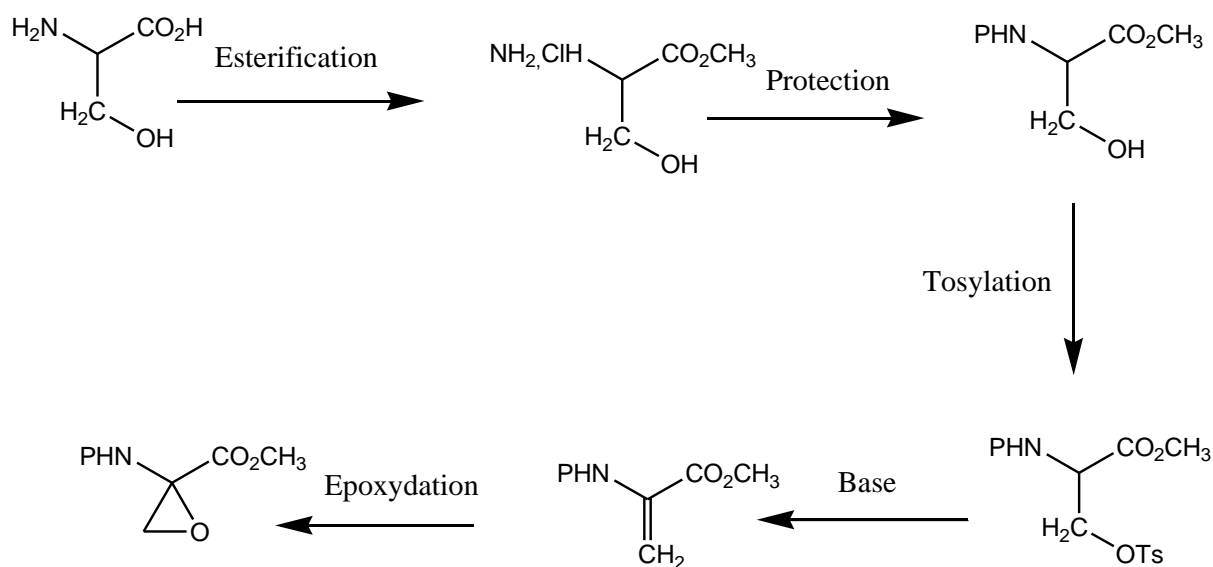
Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

Introduction

Vu l'intérêt (chimique, biologique, pharmaceutique.....) considérable que présentent l'époxyde et les aminoacides, nous nous sommes intéressés à associer ces deux entités pour préparer de nouveaux α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé.

La stratégie adoptée pour la synthèse de ces composés est la réaction de l'époxydation illustrée par le schéma général ci-dessous. Cette stratégie de synthèse se base dans un premier temps sur la protection de la sérine puis la préparation de la déhydroalanine qu'on fait réagir avec l'acide-3-chloroperbenzoïque. Les différentes étapes de cette stratégie sont résumées dans le schéma 23 ci dessous.



I-SYNTHESE DE LA DEHYDROALANINE :

La déhydroalanine de méthyle N-protégée est préparée en 4 étapes à partir de la D- L-sérine.

1. Préparation du chlorhydrate l'ester méthylique de la sérine

La première étape de la stratégie de synthèse que nous avons développée consiste à préparer le chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine (schéma 24).

L'ester méthylique sous forme de chlorhydrate est préparé, par action du chlorure de thionyle sur la sérine dans le méthanol anhydre à reflux. Après recristallisation dans un mélange méthanol/éther et filtration, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine **1** est obtenu avec un excellent rendement (94%), sous forme d'un solide blanc.

Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

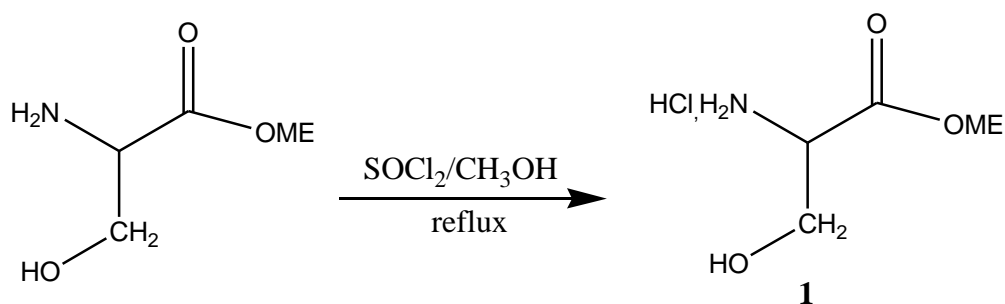


Schéma 24

2. Protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la sérine

La protection de l'ester méthylique de la sérine est réalisée par action du di-ter-butyl-carbonate (BOC_2O) sur l'ester méthylique de la sérine sous forme de chlorhydrate dans le méthanol à reflux en présence de la triéthylamine comme base. Après chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle), l' α -aminoester N-protégé **2** est obtenu avec un rendement de 88% (schéma 25).

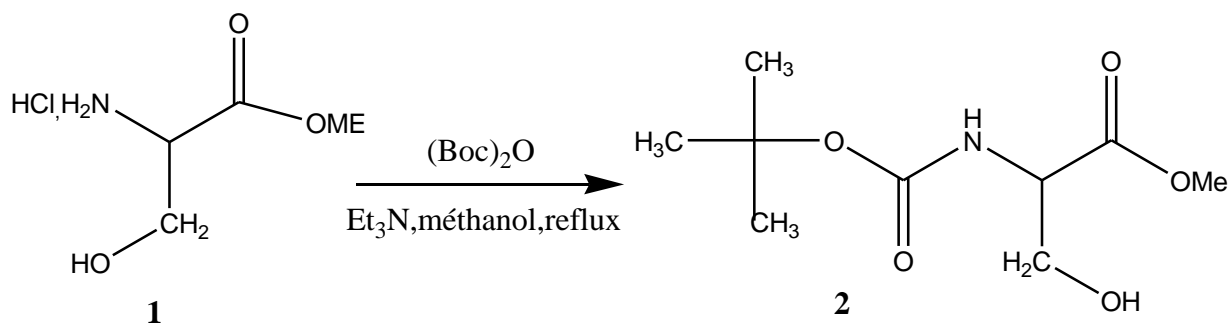


Schéma 25

Le composé **2** est caractérisé par la RMN ^1H et le ^{13}C , son spectre de RMN ^1H présente un signal sous forme de singulet à 1,45 ppm relatif aux protons du groupement tert-butoxycarbonyl, un autre singulet vers 3,7 ppm correspondant aux protons du groupement méthoxy et un signal à 7,85 ppm dû au proton porté par l'azote.

3. Tosylation de l'ester méthylique de la sérine N-protégé

La tosylation est réalisée par action du chlorure de tosyloxy sur l'ester méthylique de la sérine N-protégé en présence de la pyridine comme base. Le produit tosylé **3** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80% (schéma 26).

Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

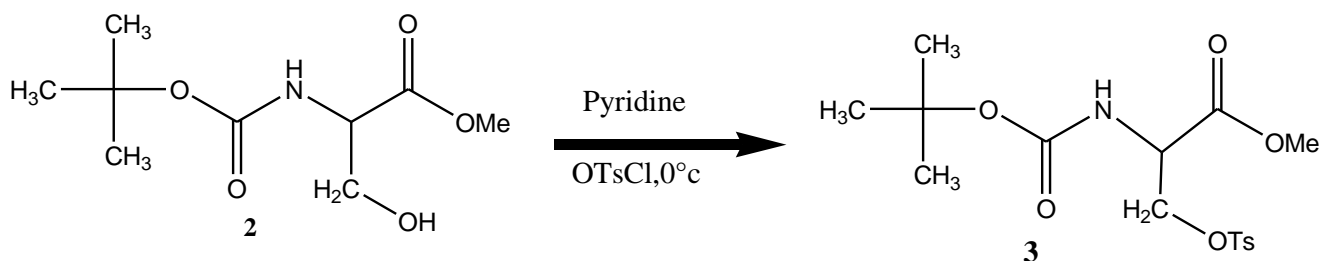


Schéma 26

Sur le spectre RMN 1H du produit obtenu **3** (figure 1) on note, un singulet à 2,45 ppm relatif au méthyle du groupement tosylé et un système AB entre 7,34 et 7,78 dû au noyau aromatique entre autres.

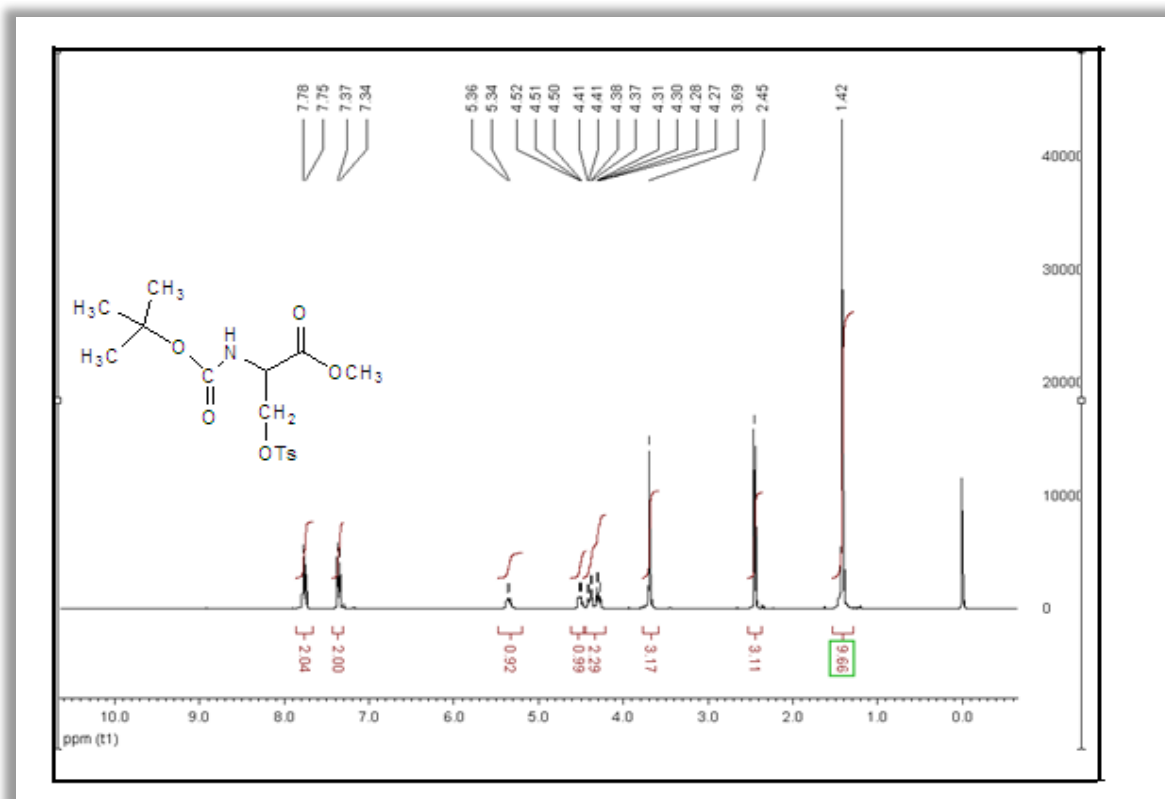


Figure 2

4. Préparation de la déhydroalaninate de méthyle N-protégée

La déhydroalaninate de méthyle **4** est obtenue par bêta-élimination en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) comme base dans l'acétonitrile à reflux. Après chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane / acétate d'éthyle), la déhydroalaninate de méthyle N-protégée est obtenue avec un rendement de 80% (schéma 27).

Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

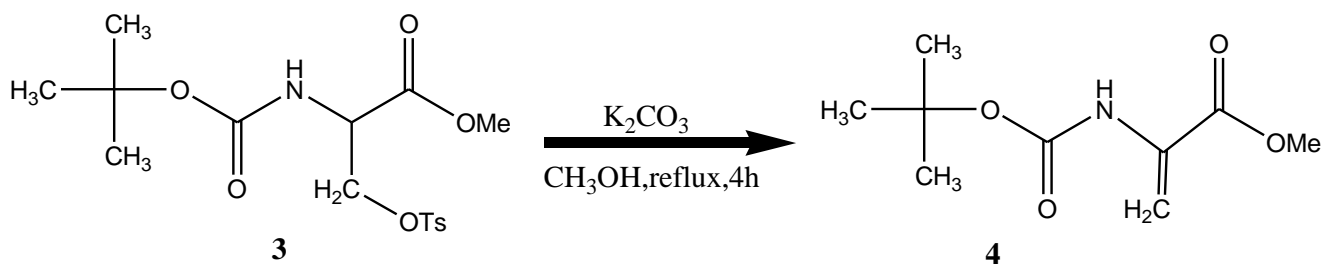


Schéma 27

La déhydroalaninate de méthyle N-protégée est caractérisée et identifiée par la RMN 1H et carbone 13.

La figure 2 représente le spectre RMN 1H 300 MHz qui confirme l'obtention du produit **4** désiré. En effet, sur ce spectre on note, la disparition des signaux relatifs aux protons du groupement tosylé et le signal dû au proton en α de l'aminoester, puis l'apparition de deux signaux sous forme de singulets à 5,72 et 6,16 ppm correspondant aux hydrogènes éthyléniques.

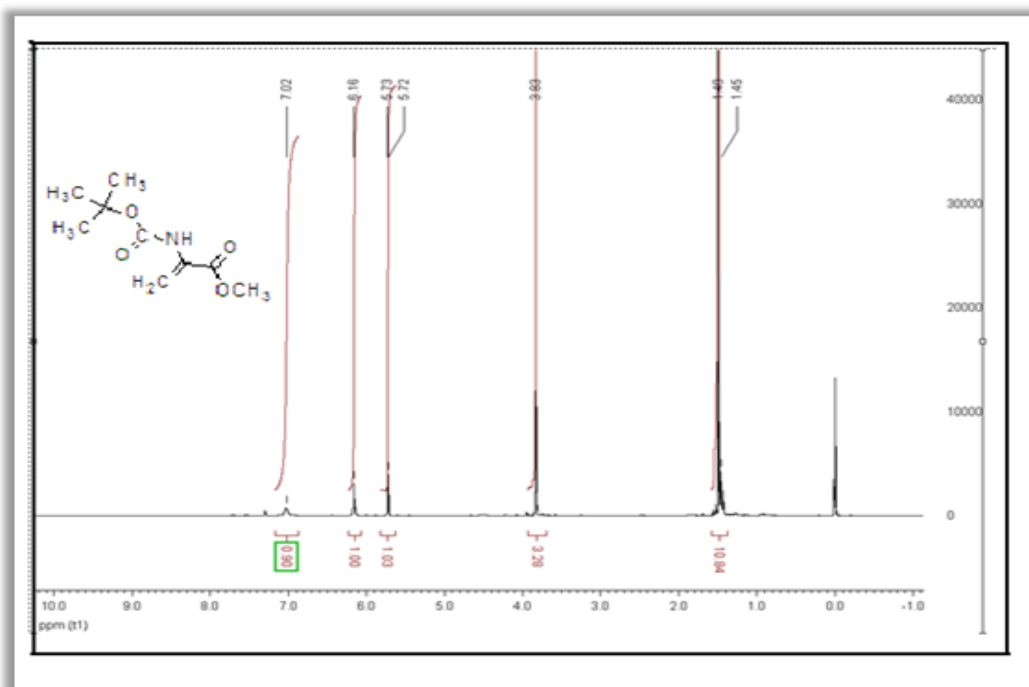


Figure 3

La présence de la double liaison carbone-carbone est aussi confirmée par le spectre RMN 13C (figure 3) où on note un signal à 105,20ppm (=CH2) et à 131,34 ppm (=C).

Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

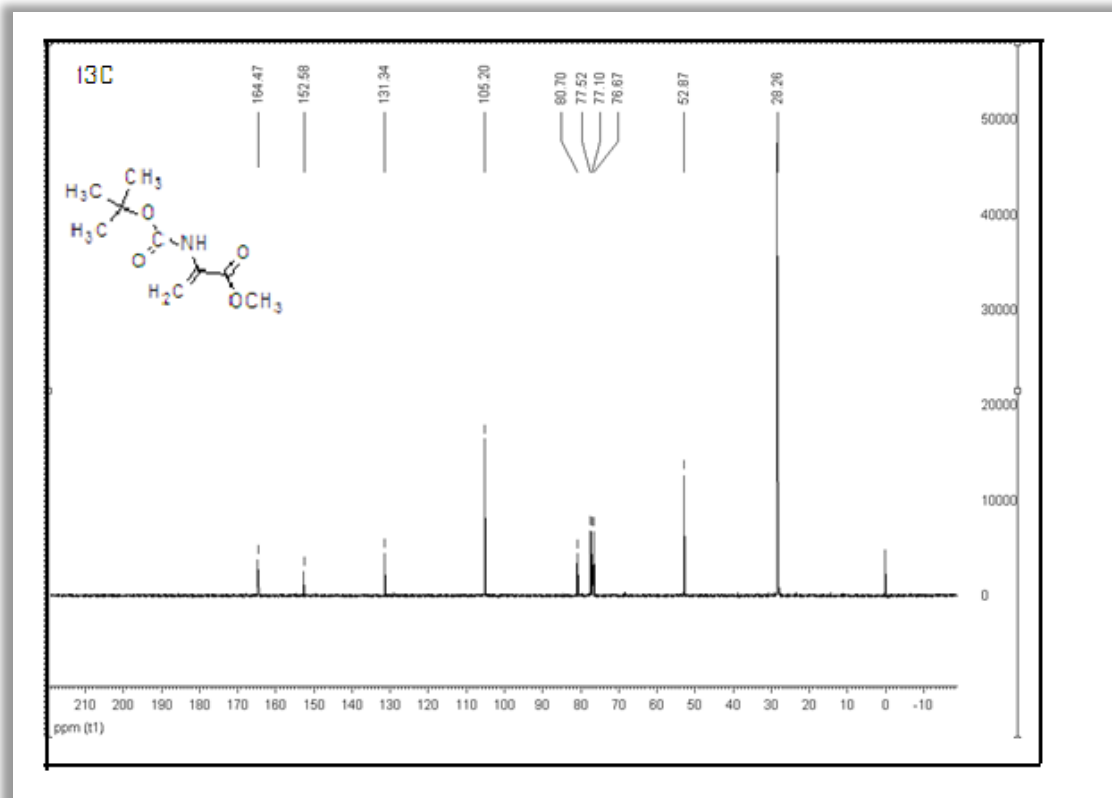


Figure 4

II. Essai de l' α -époxy-glycinate de méthyle:

❖ Dans un premier essai nous avons fait réagir l'acide-3chloroperbenzoïque sur la déhydroalanine en présence de dichlorométhane à température ambiante pendant 24 h. Ces conditions opératoire ont permis la formation de l' **α -époxy-glycinate de méthyle** avec un rendement de 20% après chromatographie sur colonne de gel de silice avec le mélange (hexane /acétate) comme éluant (**schéma 28**).

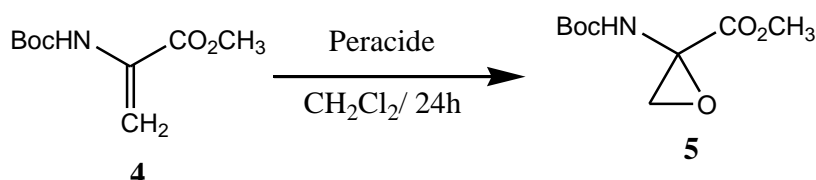


Schéma 28

Ce faible rendement peut s'expliquer par le choix de l'agent d'époxydation ainsi par la difficulté de séparation de l'époxyde de l'acide méta-chloroperbenzoïque (ils ont le même rapport frontal).

Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

❖ Pour surmonter ces difficultés nous avons pensé à l'utilisation d'hypochlorite de sodium comme agent d'oxydation. L'action de NaOCl et H₂SO₄ sur la déhydroalanine dans l'acétonitrile à 0°C pendant 30 min conduit à la formation de l' **α -époxy-glycinate de méthyle** avec un rendement de 30% (schéma 29).

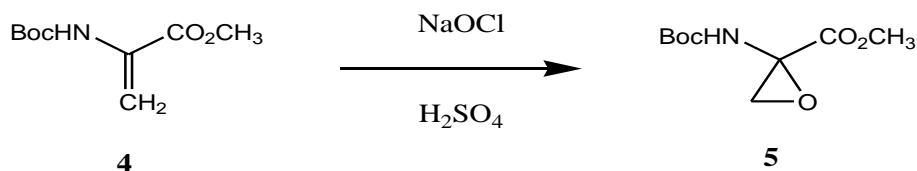


Schéma 29

❖ Notre troisième essai consistait à l'action de H₂O₂ sur la déhydroalanine dans le chloroforme à température ambiante pendant 48 h conduits l' **α -époxy-glycinate de méthyle** à été obtenu avec un rendement de 40% dans ces conditions (schéma 30).

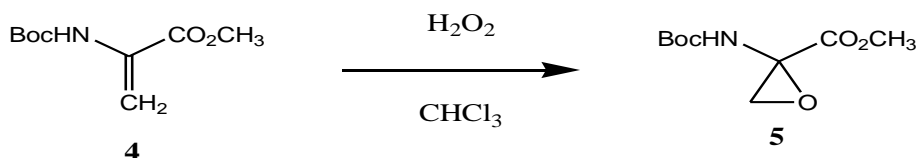


Schéma 30

L' **α -époxy-glycinate de méthyle 5** à été purifié par chromatographie sur colonne de gel d'alumine (Al₂O₃) et il a été caractérisé par RMN¹H. (Figure 5)

En effet, sur le spectre RMN¹H (figure 5) de ce composé nous constatons la disparition des signaux relatifs aux protons de la double liaison (figure 4) et apparition d'un signal (4,3 ppm) du au CH₂ de l'époxyde formé.

Chapitre II

Essais de synthèse d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé

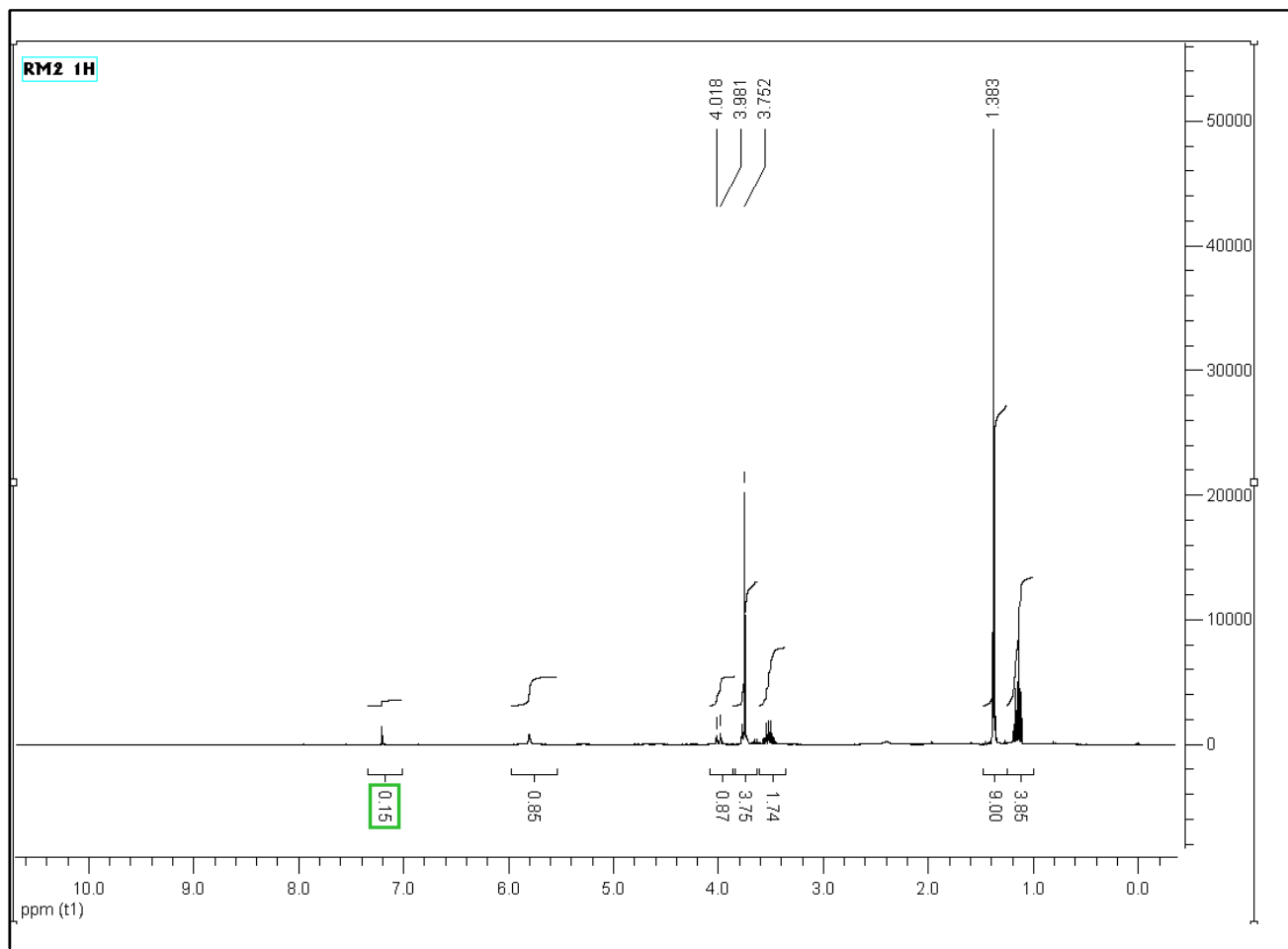


Figure 5

Remarque :

Sur ce spectre, on a la présence de signaux dus à l'acide métachloroperbenzoïque.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

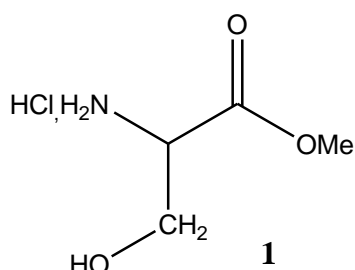
Généralités

- Les points de fusion ont été pris à l'aide du Banc Koffler.
- Les spectres RMN¹H ont été enregistrés sur un appareil Bruker 300 MHz au centre universitaire régional d'interface C.U.R.I. à FES, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. La multiplicité des signaux observés est indiquée par une lettre minuscule : s (singulet), d (doublet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet dédoublé).
- Les spectres RMN¹³C ont été pris sur un appareil Bruker AC 300 au C.U.R.I. à FES.
- Les purifications des bruts réactionnels ont été effectuées par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Partie expérimentale

1-Synthèse du chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine

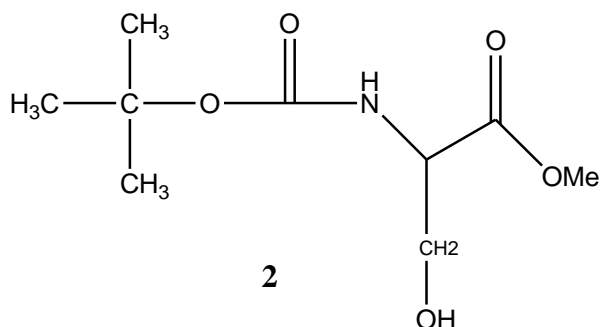
On ajoute 16 ml (0,24 mole) de chlorure de thionyle, goutte à goutte sous agitation magnétique à 200 ml de méthanol anhydre refroidit à 0°C. Après l'acide aminé (sérine : 0,12 mole) est ajouté lentement. L'agitation est maintenue 2 heures à température ambiante, puis le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures. Le solvant est évaporé, les cristaux obtenus du chlorhydrate d'ester méthylique de la sérine sont dissous dans un minimum de méthanol à chaud, puis recristallisés dans l'éther anhydre. Après filtration, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine est obtenu pur.



Rdt=94%
Produit solide

2-Protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la sérine par le tertioButylocarbonyle (Boc2O)

A 10 mmoles du chlorhydrate de la sérine dissous dans le méthanol à 0°C sous agitation, On ajoute 22 mmoles du triéthyle amine, puis 12 mmoles du Boc2O dissous dans le méthanol sont ajoutés. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 90 mn puis est agité une nuit à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et on extrait 3 fois par l'acétate d'éthyle, le solvant est évaporé au rota vapeur et l'ester méthylique de la sérine N-protégé **2** est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.



Rdt=88%
Produit huileux
Masse Molaire=217g/mol

Partie expérimentale

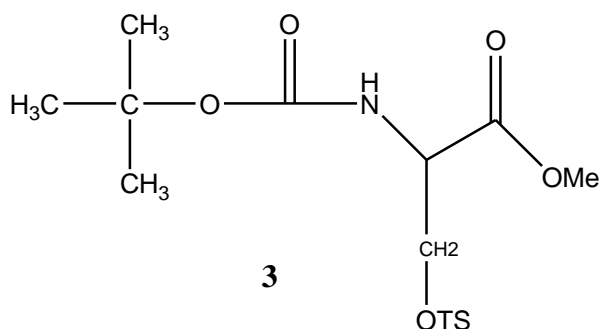
RMN ^1H (dans CDCl_3) et ^{13}C de composé 2 :

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,45ppm (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{O}$); 3,7ppm (s, 3H, CH_3O); 7,85 (s, 1H, NH); 4,35ppm (s, 1H, (OH)) ; 5,68ppm (s, 2H, (CH_2)).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 28,91ppm ($(\text{CH}_3)_3$; (Boc)); 52,59 (OCH_3); 171,64 ($\text{C}=\text{O}$, (CO_2CH_3)); 155,91 ($\text{C}=\text{O}$, (Boc)); 77,60 ppm (t, C) ; 63,11ppm (CH_2OH).

3-Tosylation de l'ester méthylique de la sérine N-protégé

A 4g (15,4 mmol) de l'ester méthylique de la sérine N-protégé 2. On ajoute 8ml de pyridine à 0°C et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution complète puis on ajoute 2,94g (15,4 mmol) de chlorure de tosylo par petite portion, après 4h heures d'agitation magnétique à 0°C , on ajoute à la solution l'eau acidifiée (jusqu'à pH acide 4 à 5). Le solide formé est recristallisé dans l'éthanol.



Rdt=80%
Produit solide (éthanol)
Masse Molaire=390g/mol

RMN ^1H (dans CDCl_3) et ^{13}C de composé 3 :

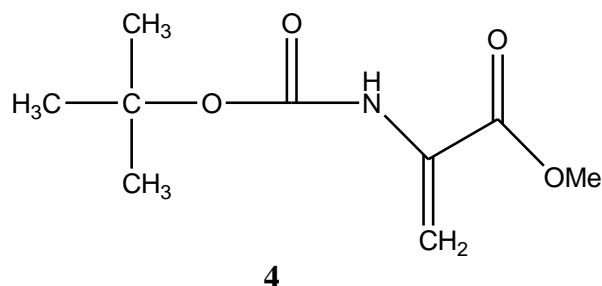
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,42ppm (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{O}$); 2,45ppm (s, 3H) ; 3,7ppm (s, 3H, CH_3O); 7,34-7,78ppm (m, 4H); 5,35ppm (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 28,26ppm ($(\text{CH}_3)_3$; (Boc)); 52,59 (OCH_3); 171,47 ($\text{C}=\text{O}$, (CO_2CH_3)); 155,91 ($\text{C}=\text{O}$, (Boc)); 77,52ppm (q, C).

4-Synthèse de la déhydroalalinate de méthyle N-protégé

Dans un ballon, 2,5 équivalent de K_2CO_3 est ajouté au Tosylate du ester méthylique de la sérine N-Protège dans CH_3CN , la réaction est porte a reflux pendant 4h. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM. Après le solvant est évaporé à sec, le rusdie obtenu est extraie 3 fois par l'acétate d'éthyle ou dichlorométhane. Après évaporation le produit est, purifié par chromatographie sur colonne (hexane /acétate d'éthyle :4/1).

Partie expérimentale



Rdt=80%
Produit huileux
Masse Molaire=201g/mol

RMN ^1H (dans CDCl_3) et ^{13}C de composé **4** :

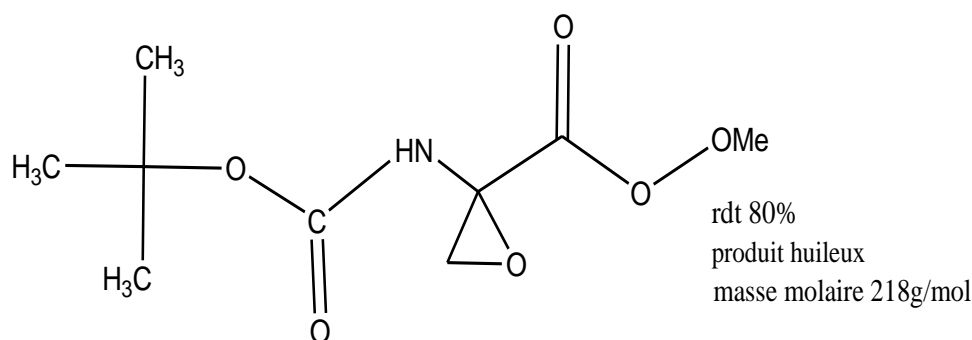
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,45ppm (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{O}$); 3,7ppm (s, 3H, CH_3O); 7,85 (s, 1H, NH); 6,16ppm (s, 2H, $(=\text{CH}_2)$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 105,20ppm ($=\text{CH}_2$); 131,34ppm ($=\text{C}$); 28,26ppm ($(\text{CH}_3)_3$; (Boc)); 52,87 (OCH_3); 164,47 ($\text{C}=\text{O}, (\text{CO}_2\text{CH}_3)$); 152,58 ($\text{C}=\text{O}, (\text{Boc})$); 77,52ppm (q, C).

5-L'époxydation :

5.1 Préparation de l' α -époxy-glycinate de méthyle à partir de 3-chloroperbenzoïque :

Dans un ballon 100ml contenant 0,5g (2,45mmol) de déhydroalanine avec 0,55 g d'acide m-chloroperbenzoïque (m-CPBA) dans 30ml de dichloromethane Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2h. une fois la réaction est terminée on la traite 3 fois avec une solution de bicarbonate de sodium NaHCO_3 à 10%. Après on procède le lavage par le dichloromethane et l'eau, La phase organique concentrée sous pression réduit le produit obtenu pur après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 20%.



tert-butyl 2-(methoxycarbonyl)-3,3-diméthylloxiran-2-ylcarbamate

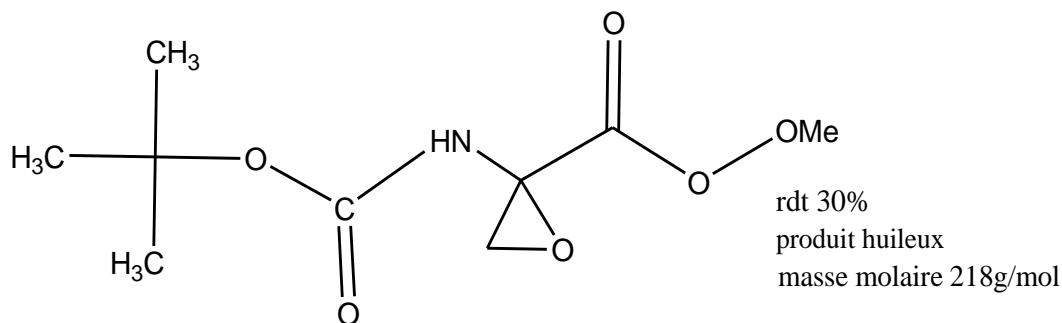
5.2 Préparation de l' α -époxy-glycinate de méthyle à partir d'hypochlorite de sodium :

Dans un bécher 250ml, on dissout, sous agitation, 0,5g de déhydroalanine dans de l'acétonitrile (20ml). Le pH est ajusté par addition d'acide sulfurique 2N. En maintenant une agitation vigoureuse, on ajoute 2ml

Partie expérimentale

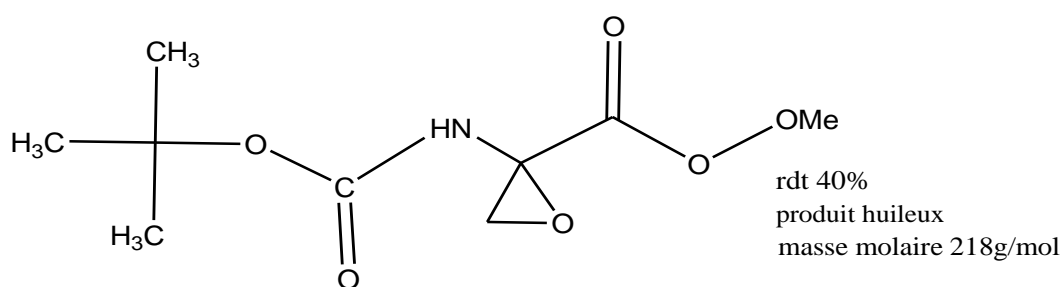
d'hypochlorite de sodium 2,3N et l'on ajuste pH à 5-6 immédiatement par addition d'acide sulfurique 2N, 20ml de NaClO 2,3N sont ainsi ajoutés en 10min.

La solution est maintenue sous agitation durant 30min supplémentaires puis additionnée de 60ml d'eau glacée. les époxyde précipitent plus au moins lentement, on les filtre et on les lave plusieurs fois à l'eau.



5.3 Préparation de l' α -époxy-glycinate de méthyle à partir de H₂O₂:

Dans un ballon 100ml contenant 0,5g de déhydroalanine avec (2équiv) de H₂O₂ dans 30ml de chloroforme. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 48h. une fois la réaction est terminée on la traite 3 fois avec une solution de bicarbonate de sodium NaHCO₃ à 10%. Après on procède le lavage par le dichloromethane et l'eau, La phase organique concentrés sous pression réduit le produit obtenu pur après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un rendement de 40%.



RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,45ppm (s, 9H, (CH₃)₃); 3,7ppm (s, 3H, CH₃); 7,85 (s, 1H, NH); 4,3ppm (s, 2H, (CH₂)).

Conclusion générale

Conclusion générale

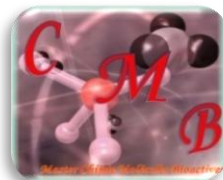
Le travail que nous avons présenté est en relation avec les différents axes de recherches du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (équipe chimie bioorganique) de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

Ce travail avait pour but d'une part la synthèse de la déhydroalanine à partir de la D,L-sérine et d'autre part la préparation d' α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé. Nous avons essayé différents agents d'époxydation et différentes conditions expérimentales pour arriver à notre objectif. Ces recherches de conditions de réaction nous ont permis de synthétiser le produit désiré avec des rendements faibles à moyens.

D'un point de vue prospectif, la poursuite de l'étude des conditions opératoires, ainsi que l'utilisation des catalyseurs seraient nécessaires pour l'amélioration du rendement et la diminution de temps de réaction.



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



Nom et prénom: FILALI Mouâd

Année Universitaire : 2012/2013

Titre: *ESSAI DE SYNTHÈSE D' α -EPOXYGLYCYNATE DE METHYLE N-PROTEGE*

Résumé

Ce travail avait pour but d'une part la synthèse de déhydroalanine à partir de L-sérine et d'autre part la préparation de l' α -Epoxyglycinate de méthyle N-protégé.

Nous avons fait trois essais de synthèse de cet époxyde

Nous avons décrit trois méthodes de synthèse α -époxy-glycinate de méthyle N-protégé. Les conditions de réaction nous ont permis de synthétiser ces produits avec des rendements acceptables.

Mots clés: chimie Click, déhydroalanine, l' α -Epoxyglycinate de méthyle N-protégé