



Année Universitaire : 2011-2012

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

Aminoesters isoxazoliniques: Synthèse et caractérisation

Présenté par:

MOTEI Rachid

Encadré par:

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

Soutenu Le 20 Juin 2012 devant le jury composé de:

- | | |
|-----------------------------|-----------|
| -Pr. Youssef KANDRI RODI | Examineur |
| -Pr. F. OUZZANI | Examineur |
| -Pr. J. ASsouik | Examineur |
| -Pr. A. BOULAHNA | Examineur |
| -Pr. Abdeslem BEN-TAMA | Encadrant |
| -Pr. El Mestapha El HADRAMI | Encadrant |

Stage effectué au : **Laboratoire de Chimie Organique Appliquée**

Sommaire

| | |
|----------------------------|---|
| Introduction générale..... | 1 |
| Références..... | 4 |

Chapitre I :

Rappels bibliographiques sur la déhydroalanine, les α - β -aminoacides hétérocycliques et la cycloaddition dipolaire avec les oxydes de nitriles

| | |
|---|----|
| I- Formation de la déhydroalanine..... | 7 |
| II- Aminoacides hétérocycliques | 12 |
| III-Cycloaddition dipolaire d'oxydes de nitrile..... | 20 |
| 1- Introduction: | 20 |
| 2- Les 2-isoxazolines :..... | 21 |
| a- Généralité sur les 2-isoxazolines | 21 |
| b- Les 2-isoxazolines biologiquement actives | 21 |
| c- Méthodes de formation des isoxazolines | 22 |
| 3- Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxydes de nitrile..... | 23 |
| Référence bibliographique..... | 28 |

Chapitre II:

Synthèse et caractérisation d' α -amino-esters isoxazoliniques

| | |
|--|----|
| Introduction | 35 |
| I-SYNTHESE DE LA DEHYDROALANINE | 36 |
| 1. Préparation du chlorhydrate l'ester méthylique de la sérine | 36 |
| 2. Protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la sérine..... | 36 |
| 3. Tosylation de l'ester méthylique de la sérine N-protégé..... | 37 |
| 4. Préparation de la déhydroalaninate de métyle N-protégée..... | 40 |
| II- PREPARATION DES ALDOXIMES..... | 41 |
| • Oxime | 41 |
| III- CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3..... | 42 |
| 1. Rappel bibliographique sur l'élaboration des oxydes de nitrile..... | 42 |
| 2- Synthèse d' α -aminoester isoxasolinique | 45 |
| RÉFÉRENCES | 52 |
| PARTIE EXPERIMENTALE..... | 54 |
| CONCLUSION générale | 62 |

Remerciement

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, sous la direction des Professeurs **Abdeslem BEN TAMA** et **El Mestapha EL HADRAMI** à qui je tiens à exprimer ma reconnaissance pour l'encadrement qu'ils m'ont accordé et les précieux renseignements qu'ils m'ont fournis.

Mes remerciements les plus sincères vont à Monsieur **Fouad OUZZANI CHAHDI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès et Responsable de formation (Master CMBA). Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de ma profonde reconnaissance et mes sentiments les plus respectueux.

Mes remerciements s'adressent également aux membres du jury :

Monsieur **F. OUZZANI CHAHDI**, Monsieur **A. BOULAHNA**, Monsieur **Y. KANDRI RODI**, et aussi Monsieur **J. ASsouik**, trouvent ici l'expression des mes reconnaissances pour avoir accepté de juger un travail.

Je remercie l'ensemble des permanentes du laboratoire qui j'ai côtoyé quotidiennement et qui ont rendu ce stage agréable.

Mes plus vifs remerciements s'adresse à **mes amis**, qui m'ont encouragé et soutenu durant la période de stage et aussi à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'enrichissement le ce travail.

ABBREVIATIONS :

Unité :

°C : Degré Celsius
g, mg : gramme, milligramme
ml : millilitre, microlitre
mmol : millimole, micromole

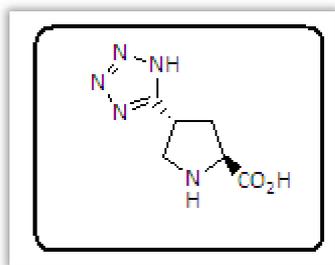
Autres :

PCl₃ : trichlorure de phosphore
TrSNa : triphénylméthanethiolate de sodium
AcOEt : Acétate d'éthyle
Boc : tert-butoxycarbonyl
CHCl₃ : Chloroforme
CDCl₃ : Chloroforme deutéré
CH₃CN : Acétonitrile
δ : Déplacement chimique
DMF : Diméthyleformamide
éq : Equivalent
Et₂O : Ether diéthylique
Et₃N : Triéthylamine
EtOH : Ethanol
K₂CO₃ : Carbonate de potassium
MeOH : Méthanol
NaHCO₃ : Hydrocarbonate de sodium
Na₂CO₃ : Carbonate de sodium
Na₂SO₄ : Sulfate de sodium
NaH : Hydrure de sodium
NaOH : Hydroxyde de sodium
Na₂SO₄ : Sulfate de sodium
RMN : Résonance magnétique nucléaire
THF : Tétrahydrofurane

INTRODUCTION

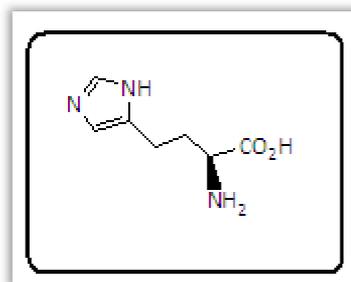
La chimie des aminoacides carboxyliques hétérocycliques connaît actuellement un essor important lié à leur intérêt considérable en tant que composés biologiquement actifs ⁽¹⁻⁶⁾

De part leurs diverses propriétés biologiques, les aminoacides hétérocycliques ouvrent un vaste champ d'application dans un domaine à forte potentialité neuroexcitatrice. A titre d'exemples, la L-trans-4-(1H-tétrazol-5-yl)proline est un nouvel agoniste du récepteur AMPA⁽⁷⁾ et la L-homohistidine est un inhibiteur de la synthèse de l'oxyde nitrique⁽⁸⁾, en réduisant considérablement les dégâts neurologique associés aux accidents vasculaires cérébraux .



L-trans-4-(1H-tétrazol-5-yl)proline

Nouvel agoniste du récepteur AMPA



L-homohistidine

Inhibiteur de la synthèse de l'oxyde nitrique

Notre travail s'inscrit dans le cadre de la synthèse de nouveaux modèles d'aminoacides hétérocycliques et plus particulièrement d'aminoacides isoxazoliniques. Le choix de ce sujet se justifie par l'importance des deux entités formants les molécules ciblées à savoir les aminoacides et les isoxazolines. En effet, ces dernières sont des intermédiaires importants dans la synthèse de nouveaux systèmes moléculaires⁽⁹⁾. Elles peuvent être commodément modifiées, permettant ainsi la transformation d'une molécule à structure simple à des dérivés à fonctionnalité complexe (10, 11). En plus de l'intérêt synthétique, ces molécules sont connues pour leur importance médicinale⁽¹²⁾ et un certain nombre de composés apparentés sont connus pour présenter des activités anti-tumorale (13), anti-HIV⁽¹⁴⁾, antifongique⁽¹⁵⁾, antibactérienne⁽¹⁶⁾ et anti-inflammatoire⁽¹⁷⁾.

Pour atteindre cet objectif nous comptons mettre en œuvre la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre divers oxydes de nitriles et la déhydroalanine préparée préalablement.

Avant d'exposer nos résultats, nous avons choisi développer dans un premier chapitre un rappel bibliographique sur quelques méthodes de synthèse d'acides aminés hétérocycliques et une revue bibliographique sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

Dans le deuxième chapitre nous rapportons nos travaux sur la synthèse des acides aminés isoxazoliques.

Nous terminons par une conclusion générale récapitulant les résultats obtenus.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] - A. HAEMERS, L. MISHRA, I. ASSCHE, W. BOLLEART
Die Pharmazie, 31, 7144 (1989)
- [2] - R. H. ABELES
Pure and Appl. Chem., 53, 149 (1980)
- [3] - W. MARAGOS, J. GRUNAMYRE, J. PENNEY, A. YOUNG
Tins., 10, 65 (1897)
- [4] - K. TAKAHAMA, T. HASHIMOTO, M. W. WANG, N. AKAIKE, T. HITOSHI,
Y. OKANO, Y. KASE, T. MIYATA
Neuropharmacology, 25, 339 (1986)
- [5] - B. EBERT, S. LENZ, L. BREHM, P. BREGNEDAL, J. J. HANSEN, K.
FREDERIKSEN, K. P. BOGESO, P. KROGSGAARD-LARSEN
J. Med. Chem., 37, 878 (1994)
- [6] - M. ARNOLD, D. EVRARD, J. LEANDER, D. LODGE, D. SCHOEPP
Bioorg. & Med. Chem. Lett., 3, 43, (1993)
- [7] - J. A. MOON, M. J. VALLI, R. A. TRUE, D. D. SCHOEPP, J. D. LEANDER, D.
LODGE
Bioorg. & Med. Chem. Lett., 3, 95 (1993)
- [8] - Y. LEE, P. MARTASEK, L. J. ROMAN, B. S. S. MASTERS, R. B. SILVERMAN
Bioorg. & Med. Chem., 7, 1941 (1999).
- [9] - K. M. L. RAI,
Top Heterocycl. Chem., 13, 1 (2008)
- [10] - G. STORK, S. DANISHEFSKY, M. OHASHI
J. Am. Chem. Soc., 89, 5459 (1967)
- [11] - P. G. BRADI, A. BARCO, S. BENETTI, S. MANFREDINI, D. SIMONI
Synthesis, 1987, 276 (1987)
- [12] - A. BURGER
Med. Chem., 2, 964 (1970)
- [13] - K. D. SHIN, M. Y. LEE, D. S. SHIN, S. LEE, K. H. SON, S. KOH, Y. K. PAIK, B. M.
KWON, D. C. HAN,
J. Biol. Chem., 280, 41439 (2005)
- [14] - B. L. DENG, M. D. CULLEN, Z. ZHOU, T. L. HARTMAN, R. W. BUCKHEIT JR,
C. PANNECOUQUE, E. DE CLESCQ, P. E. FANIWICK, M. CUSHMAN
Bioorg. Med. Chem., 14, 2366 (2006)
- [15] - M. IMRAN, S. A. KHAN
Indian J. Heterocyclic Chem., 13, 213 (2004)
- [16] - S. R. DIGHADE, S. D. PATIL, M. M. CHINCHOLKAN, N. R. DIGHADE
Asian J. Chem., 15, 450 (2003)
- [17] - M. S. Y. KHAN, S. BAWA
Indian J. Chem., 40, 1207 (2001)

Chapitre I :

**Rappels bibliographiques sur la déhydroalanine, les α -
 β -aminoacides hétérocycliques et la cycloaddition
dipolaire avec les oxydes de nitriles**

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-carbobenzoxy-O-tosyl-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).

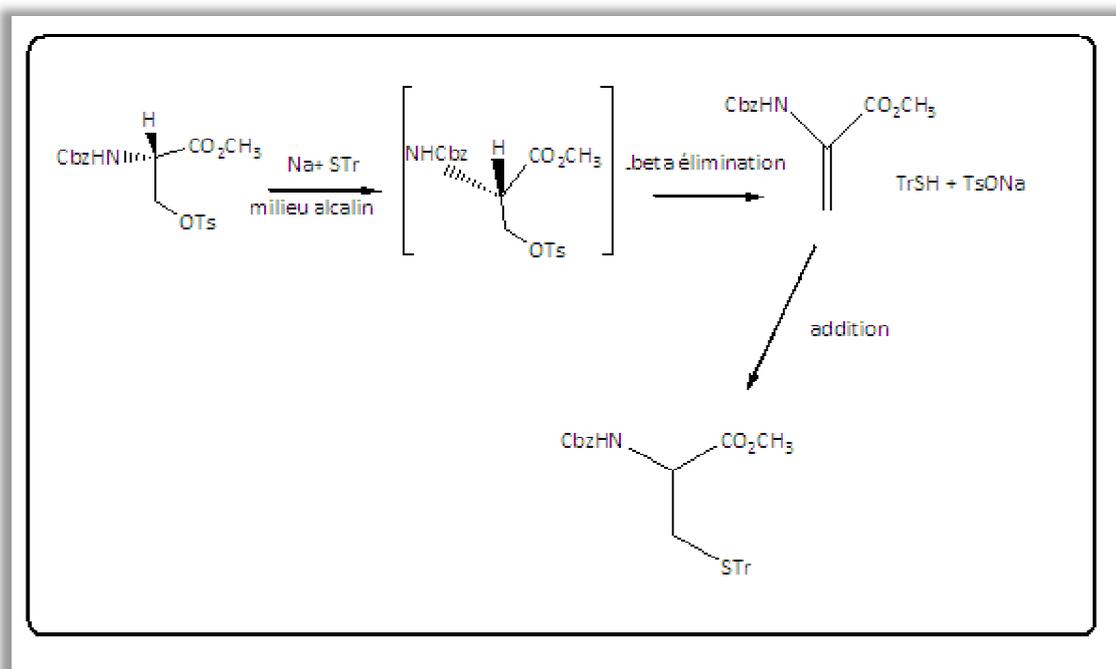


Schéma 1

Différentes conditions montrent également la formation rapide de la déhydroalanine à partir de dérivés de la sérine(2) par des réactions de N-méthylation ou de Mitsunobu. Grzybowska (3) a ainsi converti des dérivés de sérine et thréonine protégées en déhydroalanine en présence de Diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) et de triphénylphosphine (Schéma 2)

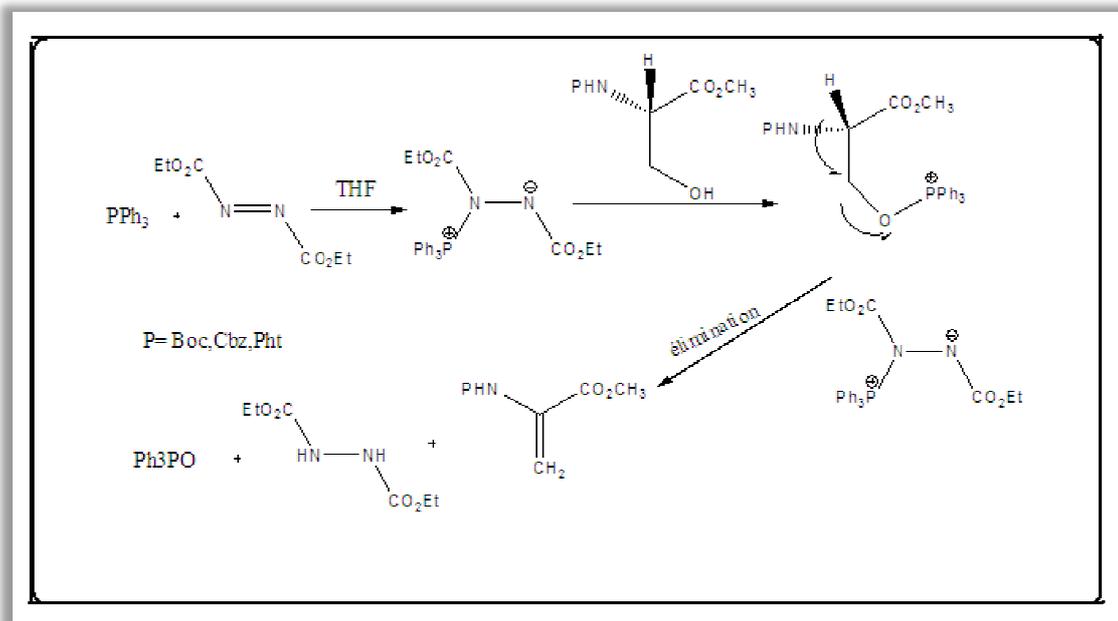


Schéma 2

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, Hiskey (5) 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).

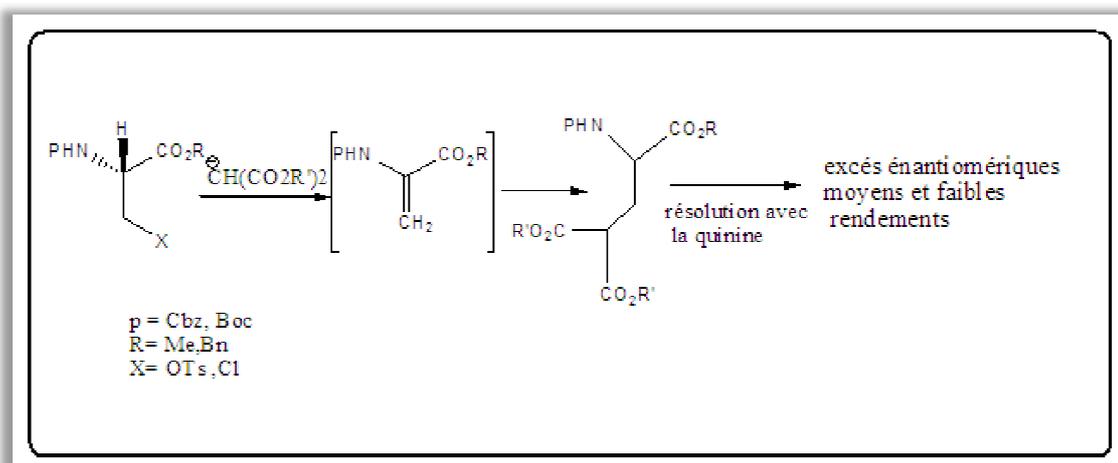


Schéma 3

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.

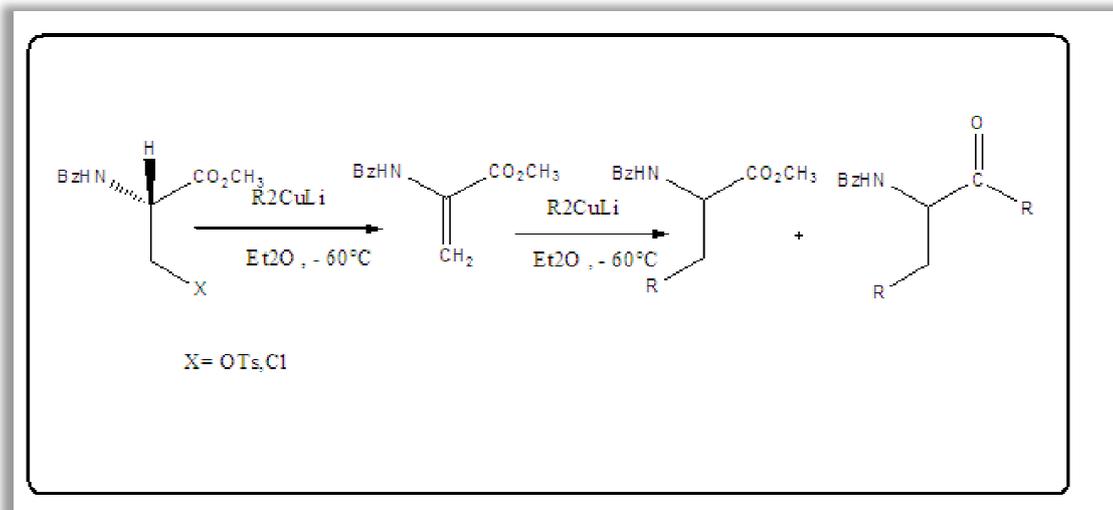


Schéma 4

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

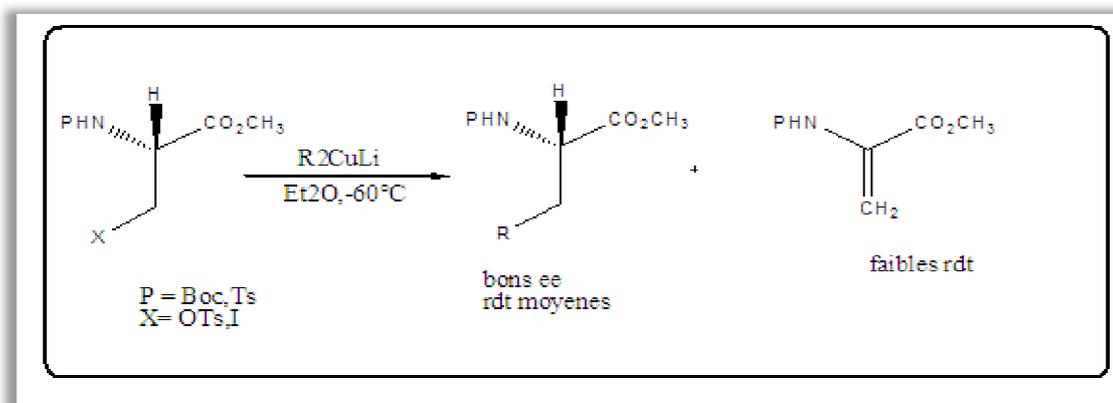


Schéma 5

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 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).

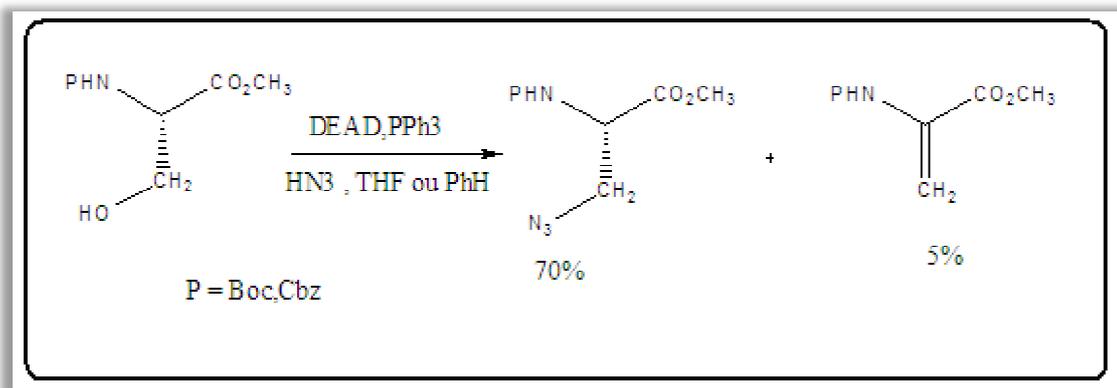


Schéma 6

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).

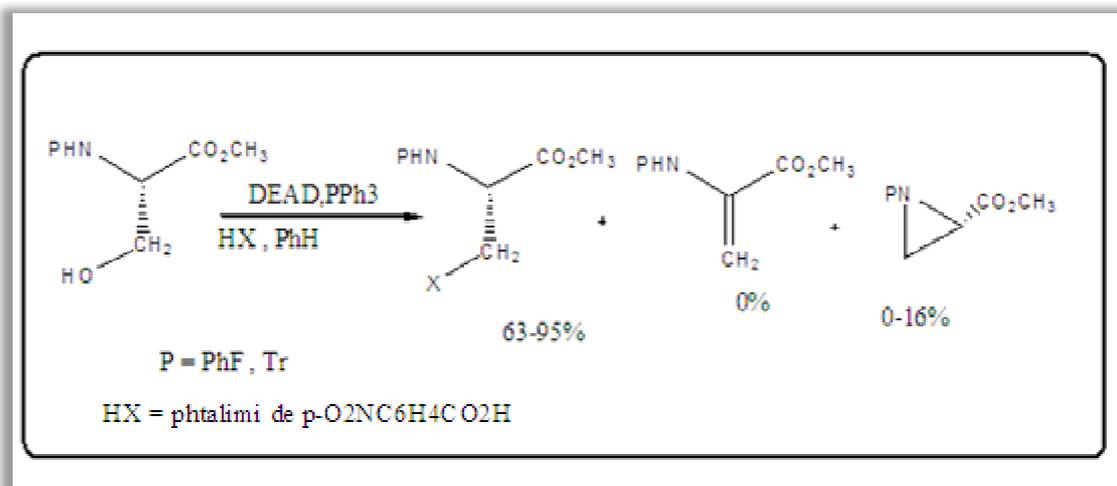


Schéma 7

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

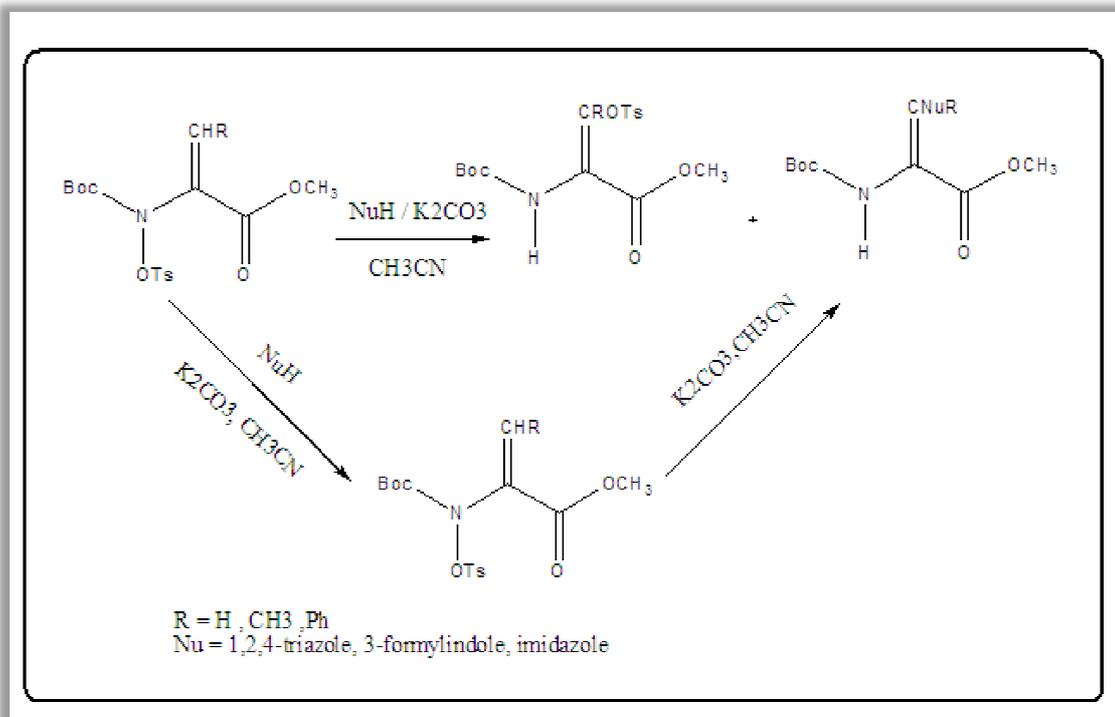


Schéma 8

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).

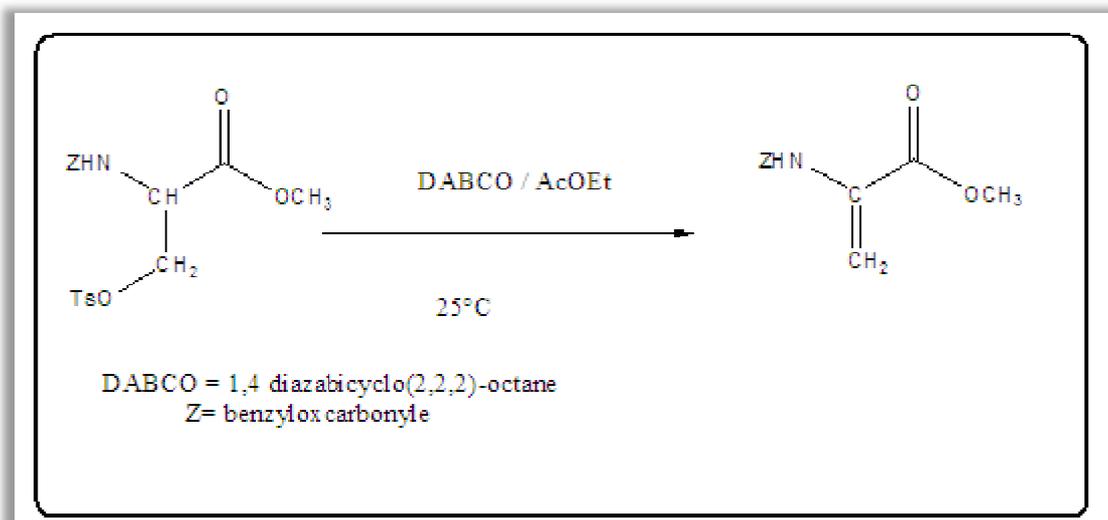


Schéma 9

II- Aminoacides hétérocycliques

Les α -aminoacides hétérocycliques intéressent les chercheurs et les industriels du fait de leur large spectre d'action. La progression des recherches dans ce domaine a connu un grand essor et les études chimiques et biologique de ces

substances ont permis une meilleure approche de la relation entre structure et activité biologique.

Un grand nombre de synthèses racémiques et asymétrique d'acides aminés a été rapporté dans la littérature. Cependant celles concernant les acides aminés hétérocycliques restent limitées. Nous en rapportons ici quelques exemples.

Parmi les premiers travaux de cette chimie figurent ceux décrits en 1960 par Finar et Utting(11) qui ont synthétisé la (L)-beta-pyrazolyl-alanine par action de l'acétamidomalonate de diéthyle sur le chlorhydrate du 1-chlorométhylpyrazole (schéma 10).

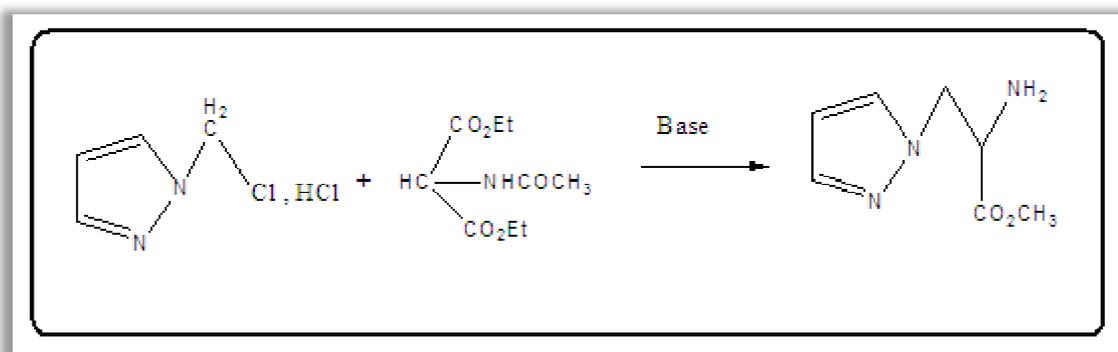


Schéma 10

Cet acide aminé a été également synthétisé par Baldwin et coll.(12) en 1996, en faisant réagir le cycle pyrazole sur l'aziridine N-protégée. Le schéma illustrant cette synthèse est donné ci-dessous (schéma 11).

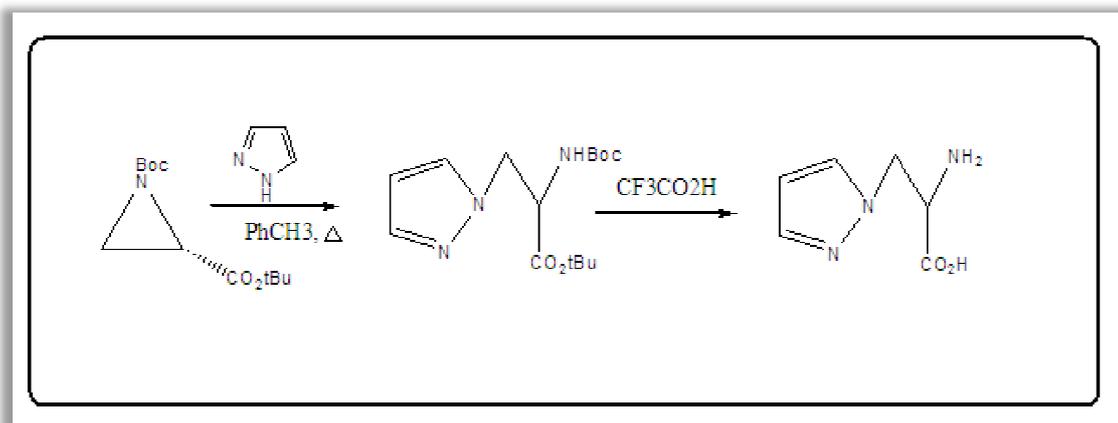


Schéma 11

Giacomelli et coll.(13) en 2000, ont développé une synthèse énantiosélective menant à l' α -(1H-pyrazol-3-yl)-(R)-glycine à partir de la L-sérine.

La technique utilisée par les auteurs consiste à préparer dans un premier temps le dérivé N-Boc-(S)-4-carboxyoxazolidine (14) sur lequel on ajoute l'hydrazine en

présence de Na₂CO₃ dans l'éthanol (schéma 12). L'hydrolyse du cycle oxazolidine suivie de l'oxydation de l'aminoalcool N-protégé conduit à l'acide correspondant.

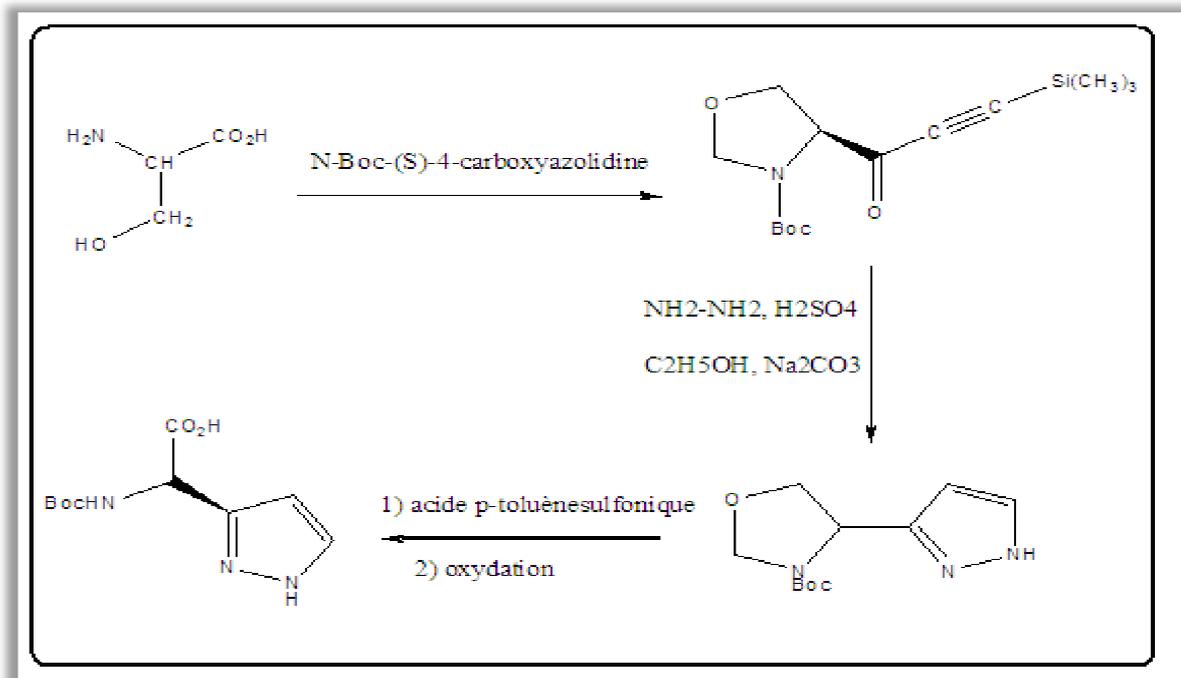


Schéma 12

Adamezyk et coll.(15) se sont intéressés à la synthèse de la (s)-(-)-3-(2-carboxy-4-pyrroly)alanine, composé possédant des propriétés neuroexcitatrices très intéressantes(16). Le schéma général de synthèse est le suivant :

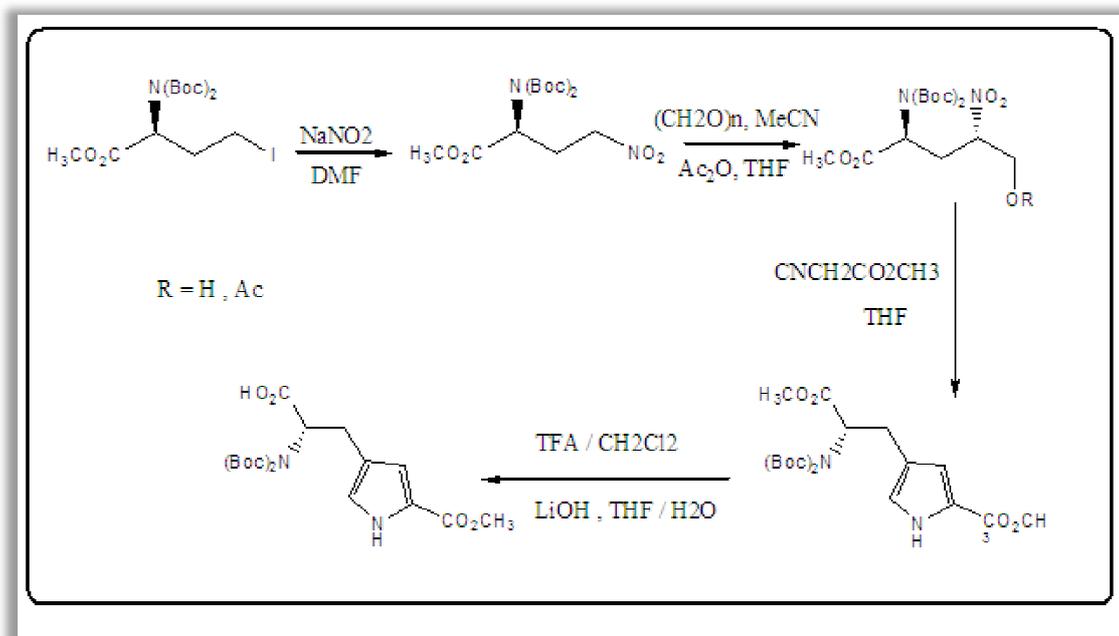


Schéma 13

Des chercheurs américains(17) ont rapporté en 2000, une méthode de synthèse de la N α -Fmoc-L-4-cyanophénylalanine, composé utilisé dans la synthèse

peptidique. La synthèse stéréospécifique du N α -Fmoc-L-TPA a été réalisée en traitant le produit commercial N α -Fmoc-L-4-cyanophénylalanine par deux équivalents de CH₃SnN₃ dans le toluène anhydre pendant 24heurs (schéma 14).

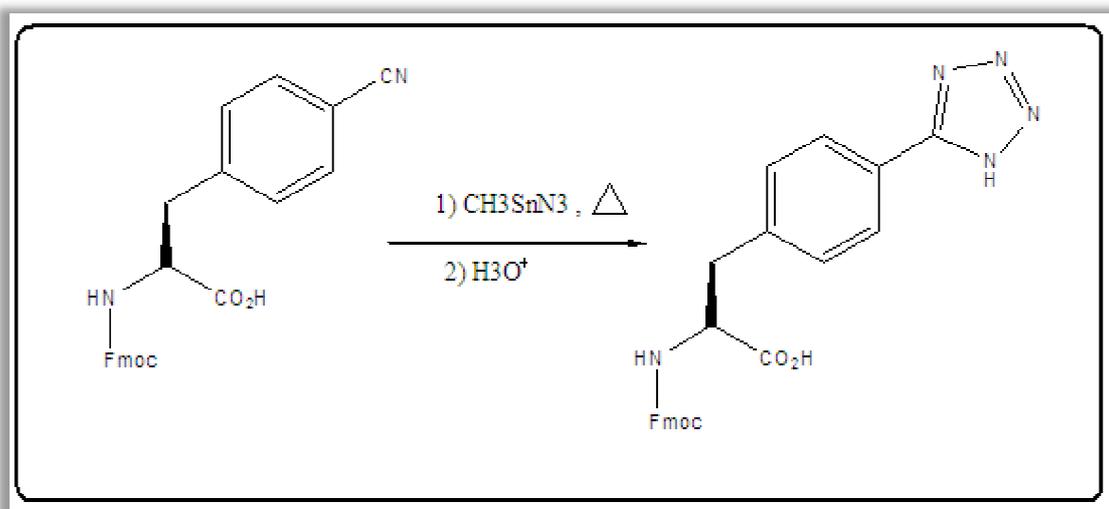


Schéma 14

La fonction acide n'a pas perturbé la réaction et le groupement Fmoc était parfaitement stable dans ces conditions opératoires. Les mêmes auteurs ont souligné que le traitement de la N α -Fmoc-L-4-cyanophénylalanine avec NaN₃ dans le DMF à température élevée, conduit à la déprotection de la fonction amine.

Des méthodes générales de synthèse d' α -aminoacides hétérocyclique ont été également décrites dans la littérature. Ainsi, en 1999, Maia et coll. (18) ont synthétisé une variété d' α -aminoacides beta-substitués par différents hétérocycles (schéma 15).

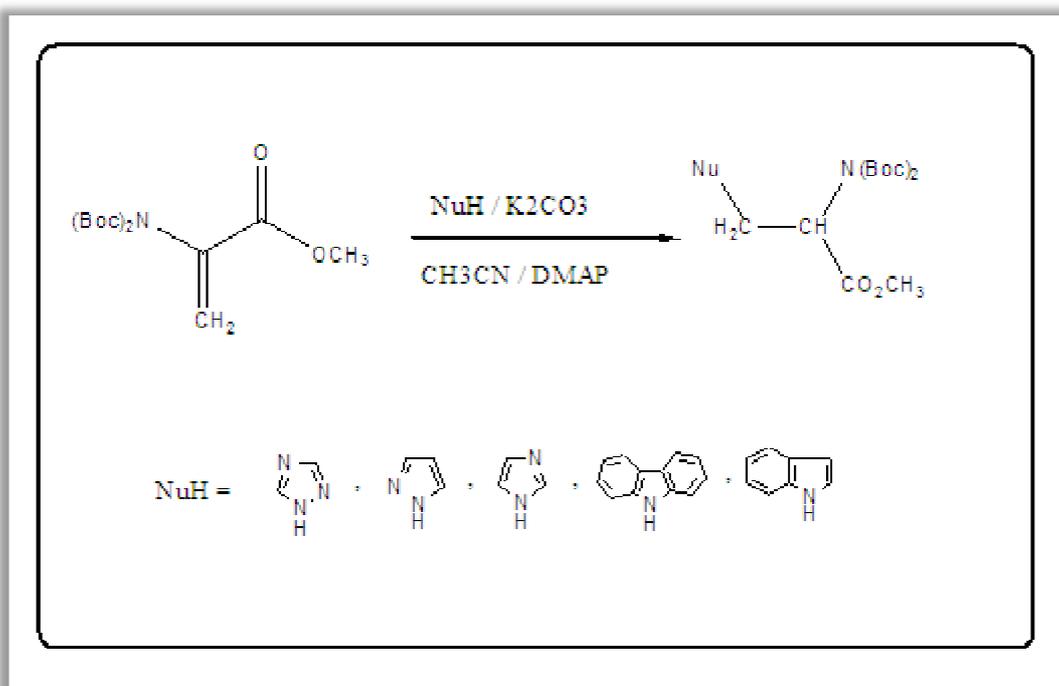


Schéma 15

Suivant le même principe, des α , β -déhydroaminoacides hétérocycliques ont été obtenus(19) (schéma 16) .

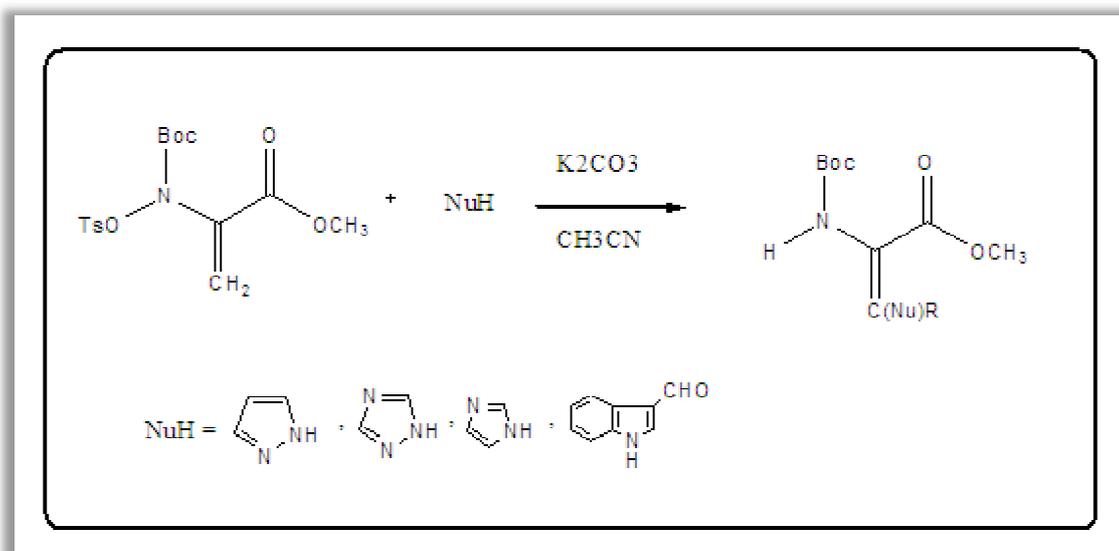


Schéma 16

Jorgensen et coll.[20] ont décrit la synthèse de l'acide 2-amino-(N-hydroxy-4-pyrazolyl) acétique 5-substitué. Une étude a été réalisée sur l'effet du radical R (brome, alkyl, phényl et arylalkyl...) sur l'activité de cet aminoacide en tant que récepteur ionotropique et métabotropique de glutamate (Schéma 17).

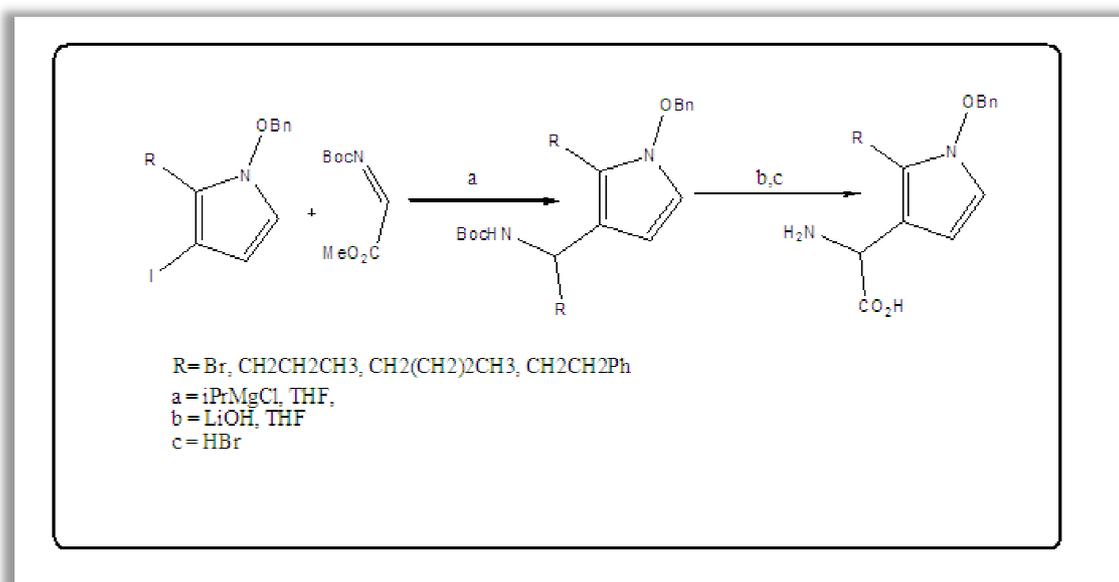


Schéma 17

Brickute et coll. [21] ont décrit une synthèse stéréosélective de l'ester méthylique du (S)-2-hétéroarylanaline par alkylation de la (2R)-2,5-dihydro-3,6-

dimethoxy-2-isopropylpyrazine avec la 2-bromométhyl-6-chloroimidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxylate d'éthyle (Schéma 18).

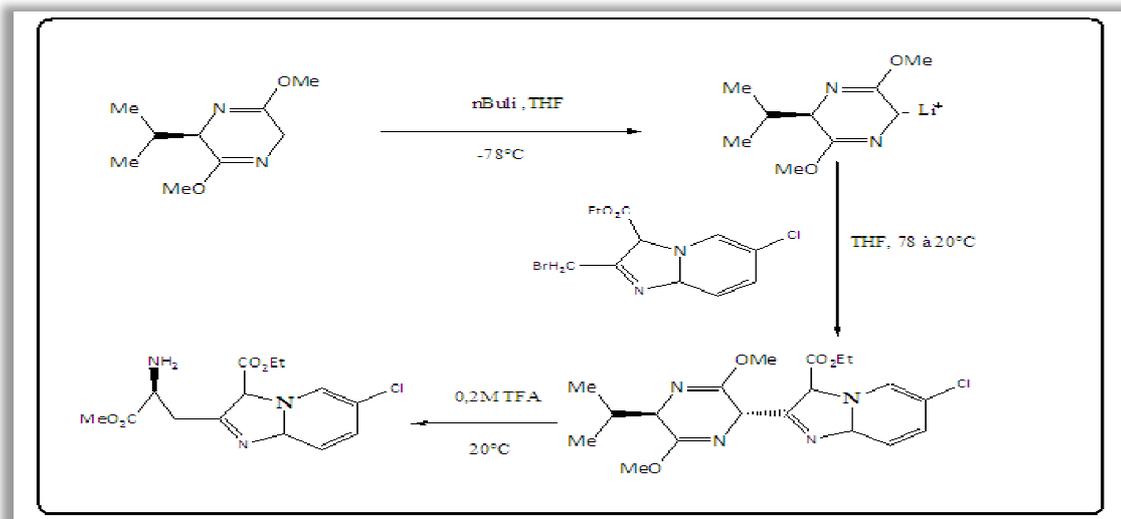


Schéma 18

Dondoni et coll. [22] . ont réalisé la synthèse diastéréosélective du (4S) et (4R)- β-(2-dihydropyridyl) alaninate de benzyle par réaction de cyclocondensation. Le schéma réactionnel ci-dessous résume les différentes étapes de cette synthèse (Schéma 19).

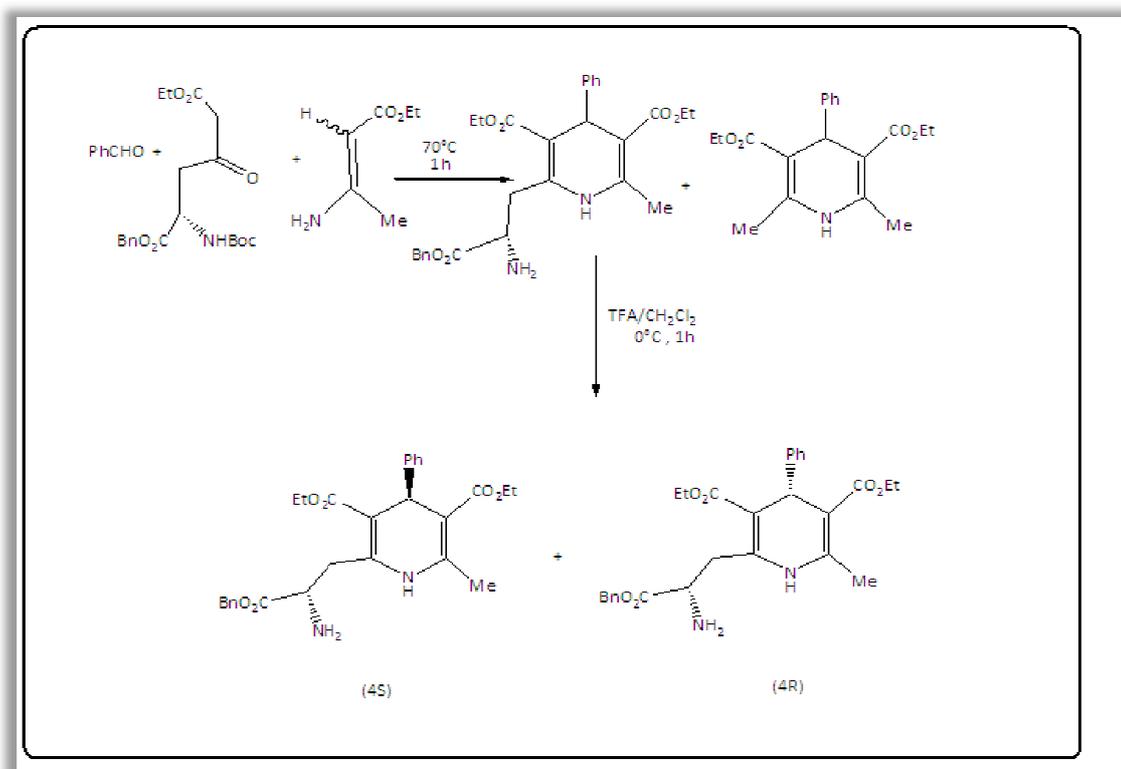


Schéma 19

III- Cycloaddition dipolaire d'oxydes de nitrile

1- Introduction:

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxyde de nitrile avec le dipolarophile peut se produire d'une façon concertée ou par étapes [25]. Huisgen et son groupe ont proposé un modèle pour l'état de transition dont lequel le système 4π électrons des dipôles-1,3 agissent sur les électrons 2π du dipolarophile [26, 27, 28, 29,30] (Schéma 22).

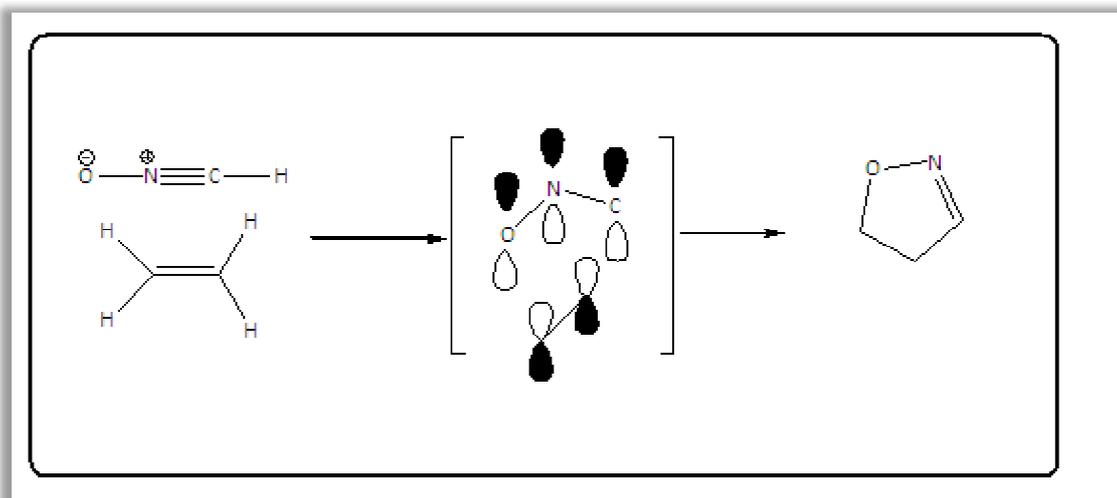


Schéma 22

Les oxydes de nitrile constituent une classe de dipôle particulièrement réactive et peuvent s'additionner très facilement sur les doubles liaisons [31,32] ($C=C$, $C=N$, $C=O$...). En particulier la cycloaddition des oxydes de nitrile conduit aux isoxazoles pharmacologiquement précieux (Schéma 23).

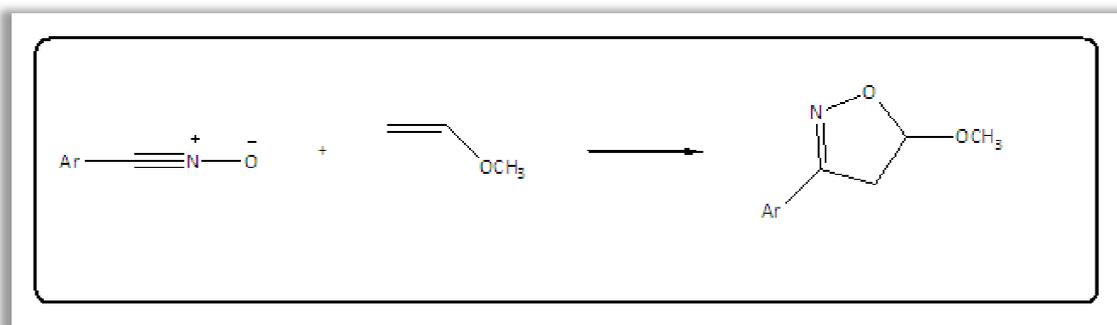


Schéma 23

Dans ce chapitre nous rappellerons les différents types de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 mettant en jeu des oxydes de nitrile.

2- Les 2-isoxasolines :

a- Généralité sur les 2-isoxazolines :

Les 2-isoxazolines sont des hétérocycles à cinq atomes comportant des atomes d'oxygène et d'azote contigus ainsi qu'une liaison double sur l'azote. Elles sont apparentées aux oxazoles qui sont l'hétérocycle de base de cette famille. La comparaison des 2-isoxazolines par rapport à leurs isomères 3 et 4-isoxazolines montre que la double liaison qui se trouve sur l'azote confère des propriétés assez différentes aux premières relativement aux dernières. En effet, les 2-isoxazolines sont plus faciles à préparer, elles sont plus stables aux conditions ambiantes [33] (Figure 1).

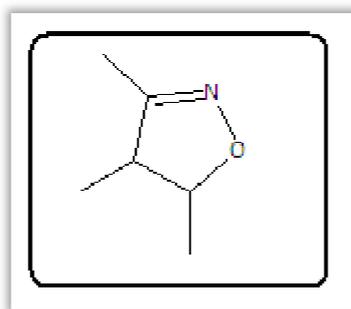


Figure 1

b- Les 2-isoxazolines biologiquement actives :

L'hétérocycle isoxazoline a un intérêt certain dans plusieurs domaines. Il est très utilisé récemment en synthèse dans des champs d'application diverse. L'équipe de Hwang a effectué la synthèse d'un herbicide contre une plante parasitaire dans les cultures de riz en Corée [34]. L'ajout du difluorobenzène a augmenté l'efficacité herbicide de la molécule par rapport aux autres dérivés (Figure 2). Des isoxazolines comprises dans des structures tricycliques ont été développées pour surpasser l'effet anti-dépressif du Napamezole sur les récepteurs de la sérotonine.

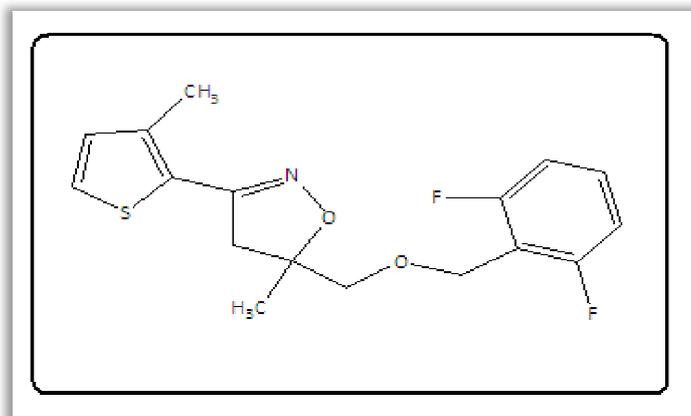


Figure 2

c- Méthodes de formation des isoxazolines :

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile basé sur l'interaction entre les orbitales frontière [35,36] des alcènes et des dipôles est clairement régie par le recouvrement HOMO alcène et LUMO dipôle: la différence d'énergie entre les niveaux est moindre (9,2 et 9,8 eV). La corrélation des coefficients orbitaux sur les atomes frontières des niveaux HOMO alcène et LUMO de l'oxyde de nitrile permettent de prédire quels atomes se lient entre eux (Schéma 24).

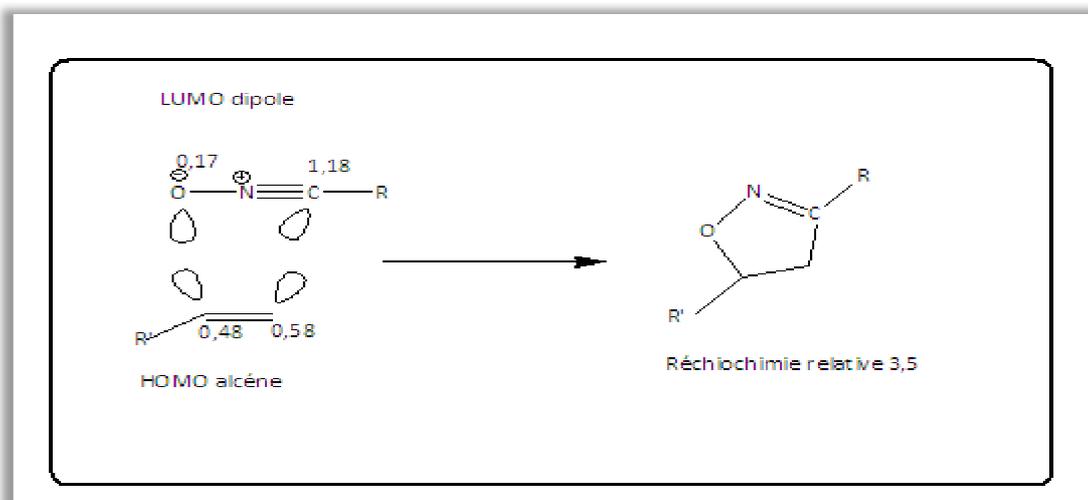


Schéma 24

Malgré l'instabilité des isoxazolines, seulement trois méthodes sont relativement répandues pour la formation de celles-ci :

- La première méthode consiste à réagir deux espèces très réactives pour former un lien entre un des carbones d'un cyclopropane et l'azote d'un ion nitronium [37] (Schéma 25).

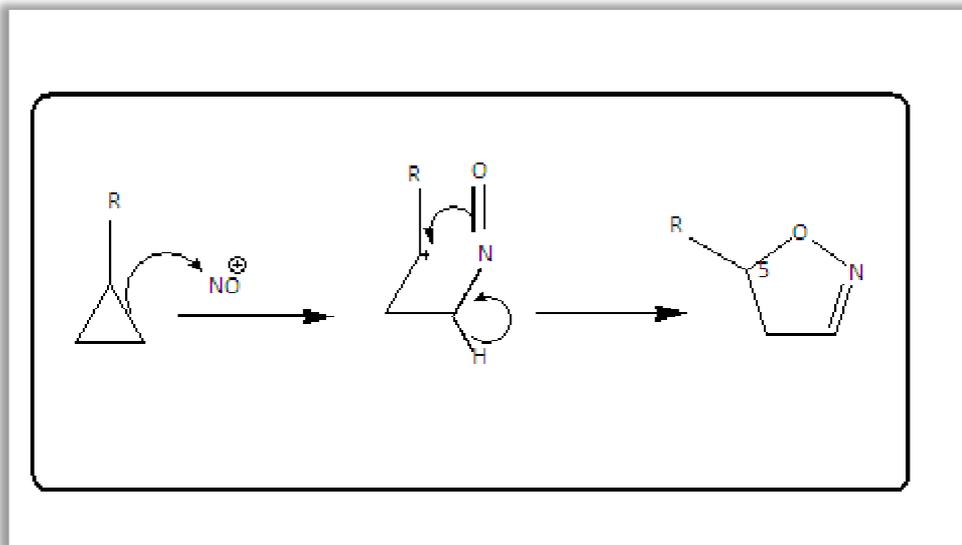


Schéma 25

- La deuxième méthode de formation des 2-isoxazolines consiste en la cycloaddition des nitronates de silyles [38] sur les alcènes pour former des isoxazolidines qui sont soumises par la suite à une élimination de type peterson pour former les isoxazolines voulues (Schéma 26).

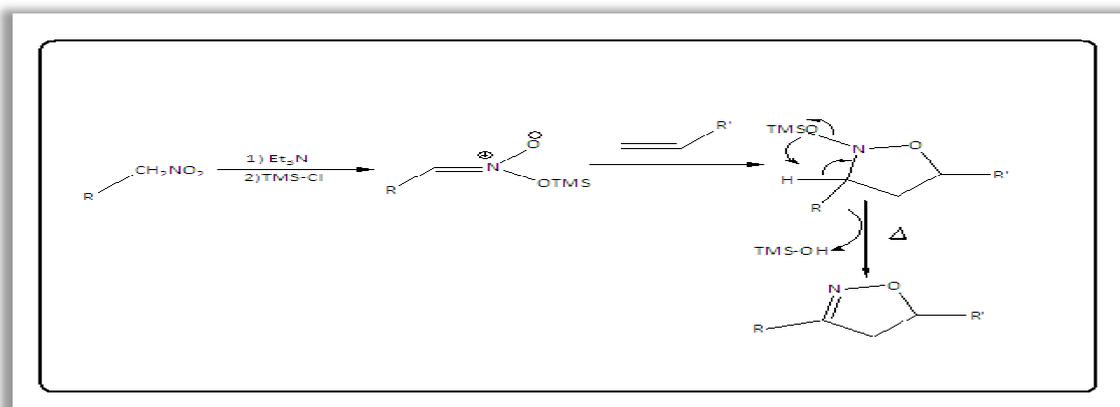
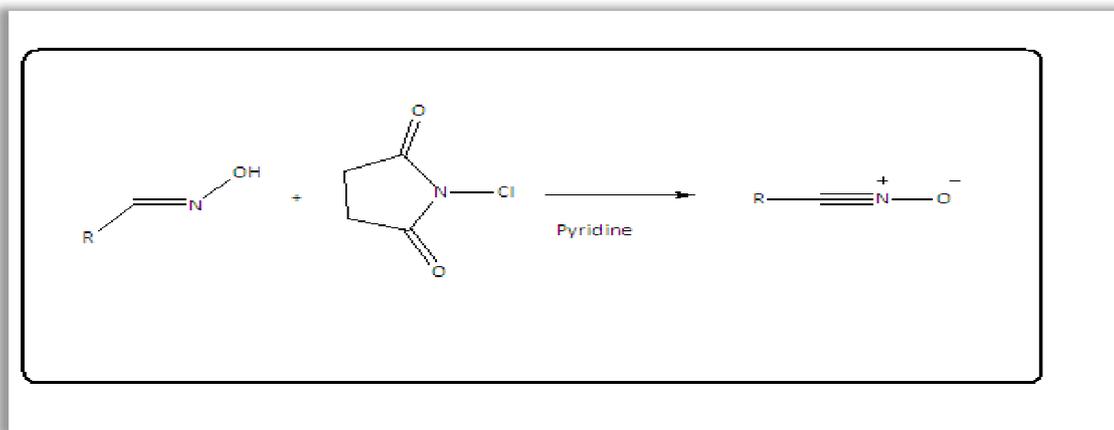


Schéma 26

- Une troisième méthode s'effectue aussi par une cycloaddition dipolaire-1,3 mais cette fois, cette dernière procure l'isoxazoline voulue directement. La réaction des oxydes de nitrile sur les alcènes permet en effet d'obtenir deux isomères des isoxazolines (Schéma 27) :
- Formation de nitrile d'oxyde [39]16 :



- Réaction de cycloaddition [40]:

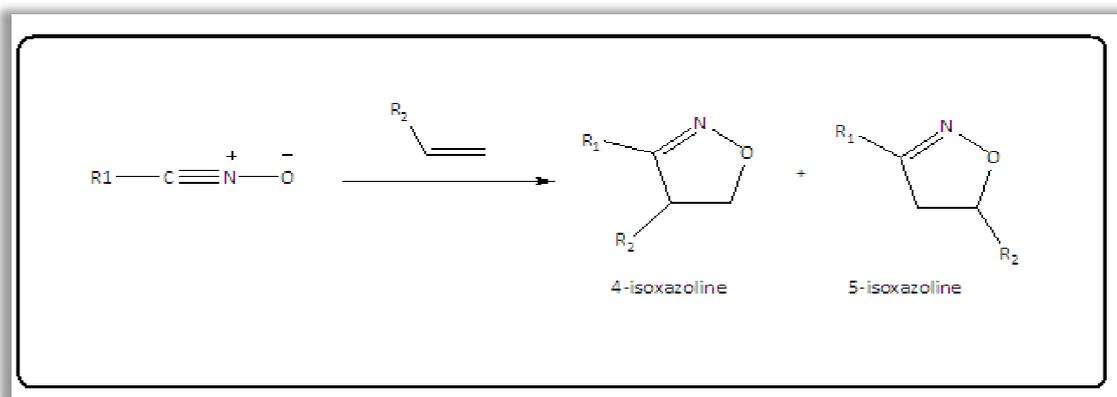


Schéma 27

Après avoir vu les méthodes générales de formation des isoxazoles, on va citer quelques références bibliographiques sur la synthèse des isoxazoles et des isoxazoles.

3- Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxydes de nitrile

Dans le présent rappel bibliographique, nous signalons la synthèse de quelques hétérocycles à cinq chaînons par la réaction de cycloaddition-1,3 intermoléculaire et intramoléculaire via les oxydes de nitrile.

Nigam et Sheela [41], ont montré que le traitement de 3,5-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone **1** par le chlorure 4-méthyl benzohydroxamoyle **2** en présence de triéthylamine et benzène, offre un mélange sous forme de cristaux de deux composés **3** et **4** appelés spirodioxazole de proportions différentes avec un rendement de 80% (Schéma 28).

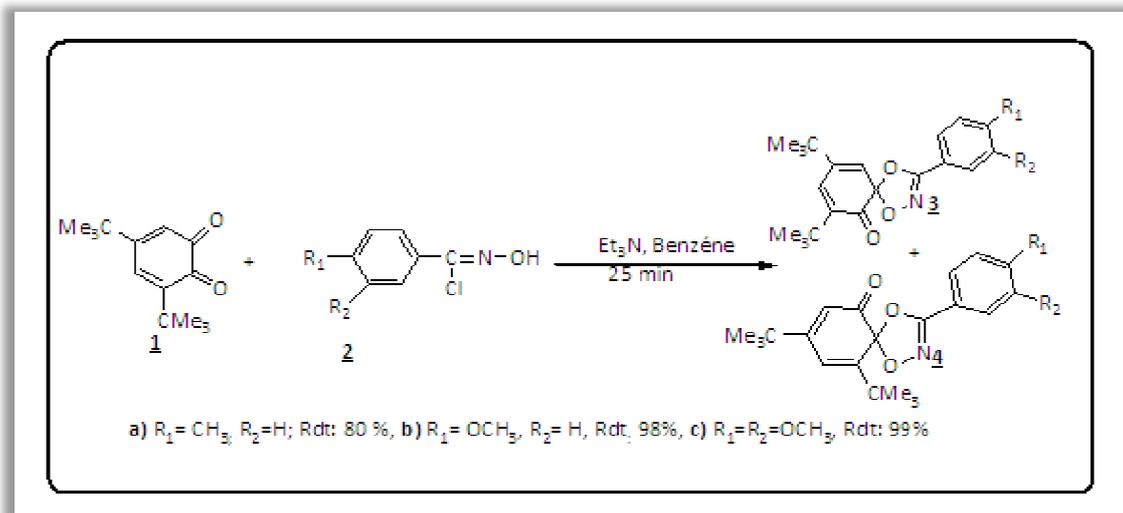


Schéma 28

En 2007, Gabriel et Timothy [42], ont décrit une étude théorique de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxyde d'arylnitrile fluorés avec un alcène monosubstitué, qui permet de conduire à des composés hétérocycliques à propriétés biologique et agrochimiques (Schéma 29).

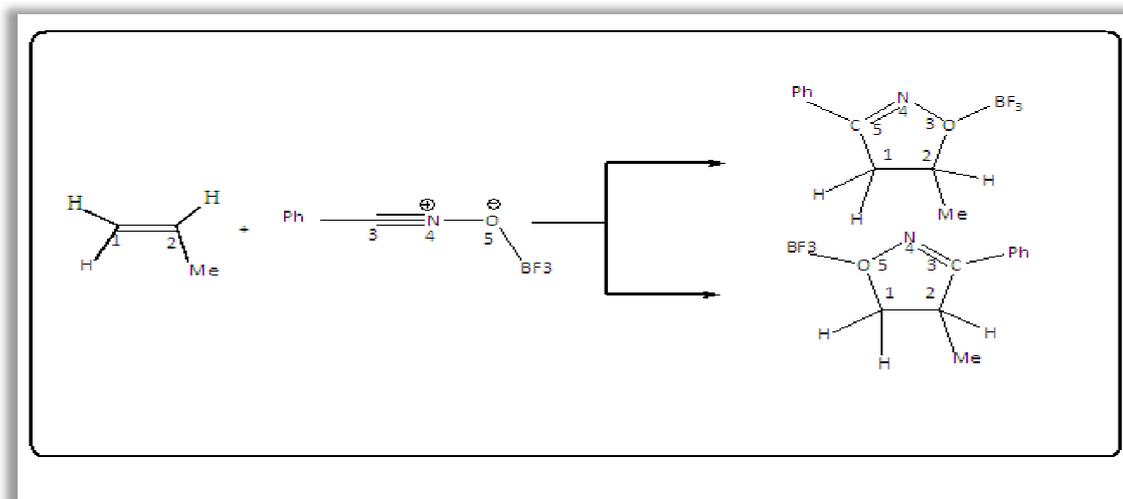


Schéma 29

Romanski et Jurczak [43], ont réalisé la synthèse asymétrique de 2-isoxazolines avec un bon rendement, en utilisant un oxyde de nitrile chiral (Schéma 30).

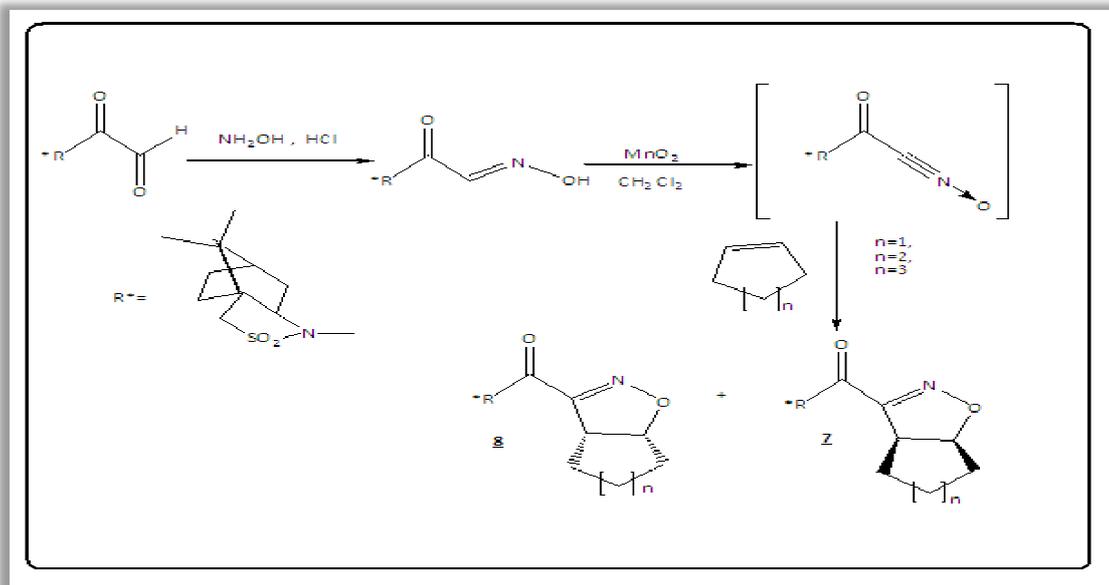


Schéma 30

En 2007, l'équipe de Huiling et Weimin. [44] a proposé une méthode de synthèse de l'hétérocycle **3** (4-bromo-phényle) - ester carboxylique d'éthyle d'acide d'isoxazole-4 **11** avec un excellent rendement, en faisant réagir le (E)-éthyle 3-ethoxyacrylate **9** sur le chlorure hydroxamoylé **10**. Ils ont montré que la réaction est régiospécifique (Schéma 31).

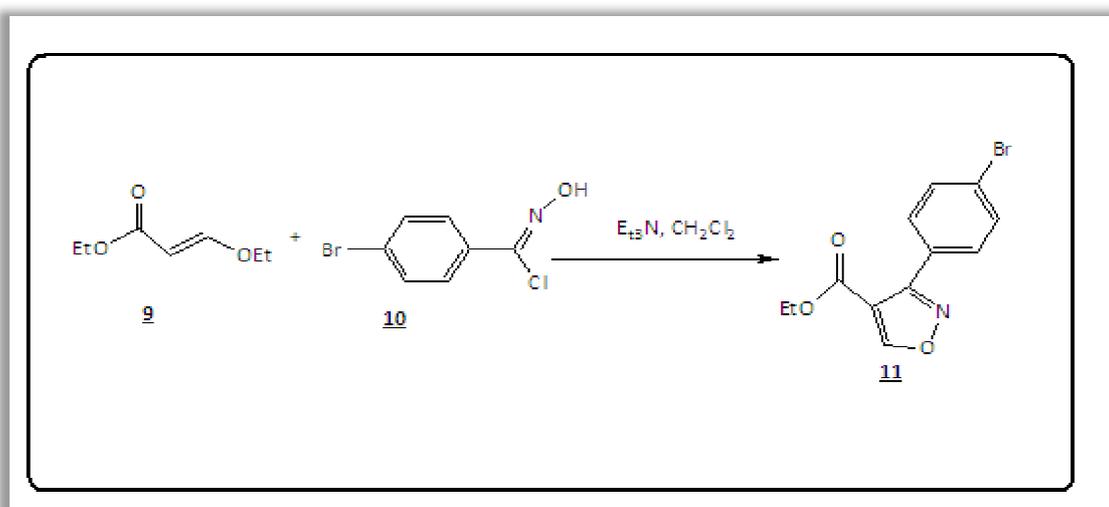


Schéma 31

En 2009, Shaojin et Zhongwen .[45] ont réalisé la synthèse des isoxazolines **12** par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, en faisant réagir le chlorure 4-chloro-N-hydroxybenzimidyle sur le cyclopropène en présence de triéthylamine, avec un rendement de 64% (Schéma 32).

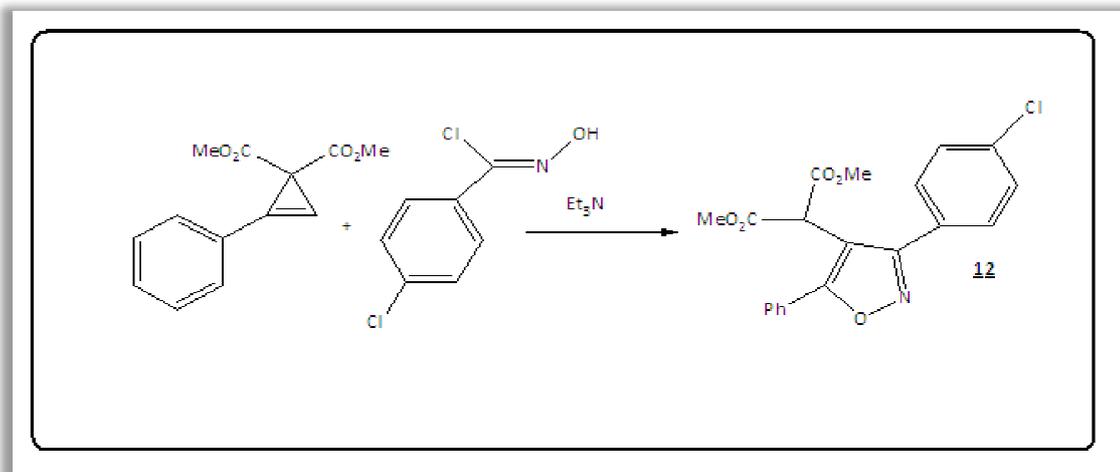


Schéma 32

Ainsi, Noguchi et Tsukimo. [46] ont montré que la réaction de cycloaddition intramoléculaire d'oxyde de nitrile avec la double liaison C=C en bout de chaîne est stéréosélective, à cause de l'interaction entre le groupement protecteurs Boc et le groupement méthyle (Schéma 33).

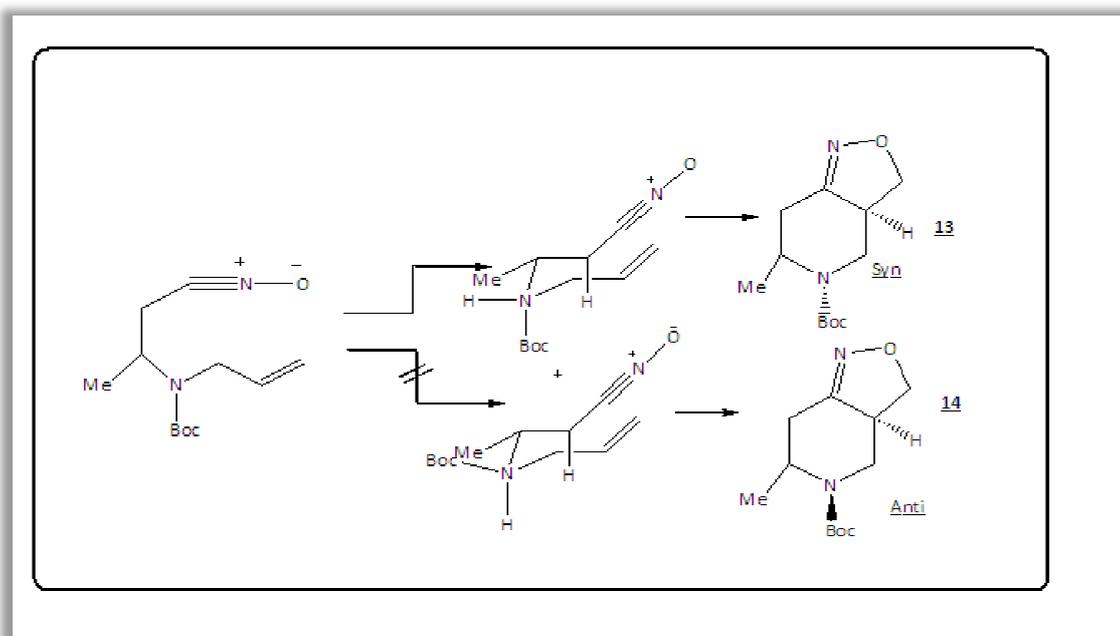


Schéma 33

Naji et Nafiaoui [47], ont décrit une méthode de synthèse des composés isoxazoliniques et isoxazoliques, par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les dérivés oléfinique et acétylénique polyfluorés et quelque arylaldoximes dans un milieu biphasique $\text{CHCl}_3\text{-NaOCl}$ (Schéma 34).

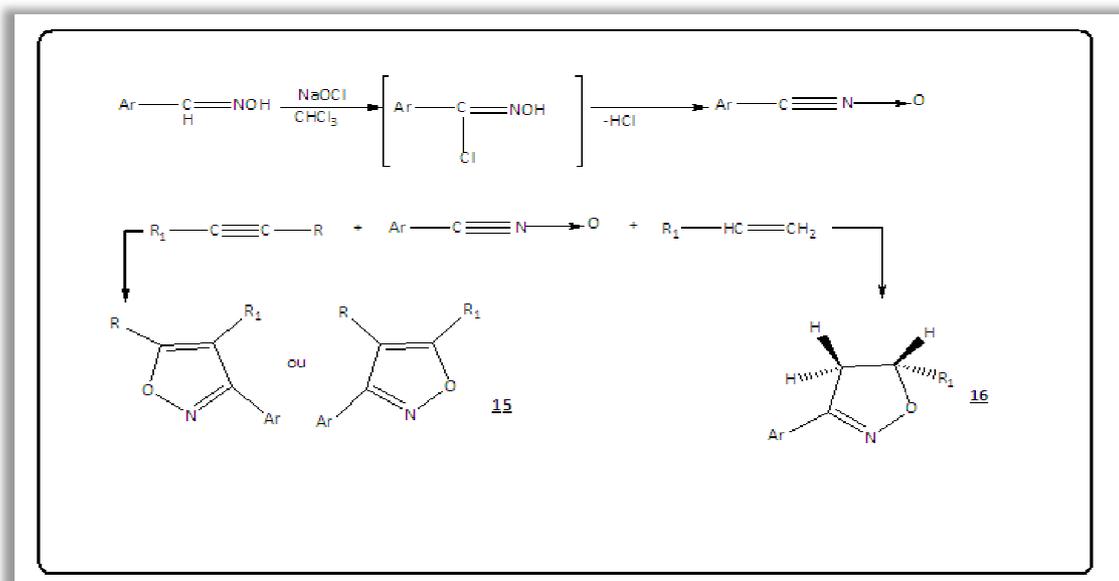


Schéma 34

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]: Boggs III, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.;Hiskey, R. G. J. Org Chem. 1979, 44, 2262-2269
- [7] : Bajgrowicz, J. A.; El Hallaoui, A.; Jacquier, R.; Pigiere, C.;Viallefont, P. Tetrahedron 1985, 41, 1833-1843
- [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]: C. N. FARTHING,J. E.BALDWIN,A. T. RUSSELL,C. J. SCHOFIELD, A. C.
SPIVEY Tetrahedron Lett., 37(29),5225 (1996)

- [13] : L. D. LUCA, G. GIACOMELLI, A. PORCHEDDU, A. M. SPANEDDA, M. FALORNI
 Synthesis.,9,1295 (2000)
- [14] : L. D. LUCA, M. FALORNI, G. GIACOMELLI, A. PORCHEDDU
 Tetrahedron Lett.,40, 8701 (1999)
- [15] : M. ADAMEZYK, D. D. JOHNSON, R. R. REDDY
 Tetrahedron:Asymmetry., 11, 3063 (2000)
- [16] : A. F. PARSONS, Tetrahedron,52, 4149 (1996)
- [17] : J. S. McMURRAY, O. KHABASHESKU, J. S. BIRTWISTLE, W. WANG,
 Tetrahedron Lett., 41, 6555 (2000)
- [18] : P. M. T. FERREIRA, H. L. S. MAIA, L. S. MONTEIRO
 Tetrahedron Lett., 40, 4099 (1999)
- [19] : P. M. T. FERREIRA, H. L. S. MAIA, L. S. MONTEIRO, J. SACRAMENTO
 Tetrahedron Lett., 41, 7437 (2000)
- [20] : C. G. Jorgensen, H. B. Osborne, B. Nielsen, J. Kehler, R. PClausen, P. Krogsgaard-
 larsena, U. Madsena, Bioorg.ed. Chem, 2007, 15, 3524
- [21] : D. Brickute , A. Sackus, radvinlenu PL, 2002, 9, 3028
- [22] : A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, Tetrahedron, 2004, 60, 2311
- [23] : a-K. Guzow, M. Szabelski, J. Malicki, J. Karolczak, W. Wiszk, Tetrahedron, 2001,
 58, 2201
 b-k. Guzow, J. Zielinska, K. Mazurkiewicz, J. Karolczak, W. Wiszk, J. Photochem
 Photobio. Chemistry , 2005, 175, 75 . [10]- Photaki, I. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1123-
 1126
- [24] : V. Rolland-Fulcrand, N. Haroune, M. L. Roumestant, J. Martinez, Tetrahedron
 Asymmetry, 2000,11,4719
- [25] : K. Houk, J. Gonzalez, Acc. Chem. Rev, (1995), 28, 81
- [26] R. Huisgen, Angew .Inst. Ed, (1963), 2, 633
- [27] R .Huisgen, Ber, (1967), 100, 2192
- [28] P. Caramella , A. Padwa, P. Grunanger « in 1, 3-Dipolar Cycloaddition
 Chemistry» Inter, (1984), 291, 1
- [29] : R. Huisgen, A. Padwa « in 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry», Inter
 (1985),12, 180

- [30] : K. Houk, K. Yamaguchi, A. Padwa, « in 1, 3-DipolarCycloaddition Chemistry»
Ed, (1985), 2
- [31] : T. Wiley, Inter, New York, Chapter 1, (1984), 13, 407
- [32] : a) R. Huisgen, Angew. Chem, (1963), 75, 604
b) R. Huisgen, Angew. Chem, Inter (1963),2, 565
- G. Brianchi, C. Mecheli, R. Gandofli , S. Pataid, Ed, Inter, Part
(1998), 1, 369
- [33] : K. Torsell «Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis», (1988)
- [34] : T. Hwang, H. Kim, D. Jeon, K. Hong, J. Song et K. Cho, J. Agri.chem
(2005), 53, 8639-8643
- [35] : K. Houk, J. Sims, R. Duke, R.Strozier et J. George, J. Am. Chem. Soc, (1973), 95
728
- [36] : I. Fleming, J. Wiley «Frontier orbitais and organic chemical reactions», (1976)
- [37] : M. Harika « Étude de la diastéréosélectivité des réactions dipolaires-1,3 »
Mémoire de maîtrise Département de chimie. Montréal, (1999)
- [38] : Y. Xiang, R. Schinazi et K. Zhao, J. org chem, (1997), 62, 88- 92
- [39] : J. Jung, S. Jung et H. Koh, European J. Med. Chem, (2007), 42, 1048
- [40] : L. Domingo, J .Aurell, R. Jalal, M. Esszffar, J.Mol. Str. Theochem, (2010), 942, 26-
31
- [41] : P. Nigam, K. Sheela ,V. Nair, K. Radhakrishnan , Tetrahedron, (1999), 55, 14199
- [42] : W. Gabriel, D. Timothy, V. Vullo, Tetrahedron, (2007), 63, 5251- 5260
- [43] : J. Romanski, J. Jurczak, J. Jozwik, C. Chapuis, M. Asztemborska
Tetra, Asym, (2007), 18, 865-872
- [44] : J. Huiling, Y. Weimin, H. Xiao, Tetrahedron, (2007), 63, 2315-2319
- [45] : H. Shaojin, J. Ren ,W. Zhongwen , Tetrahedron, (2009), 65 , 9146-9151
- [46] : M. Noguchi, A. Tsukimo, A. Kadowaki, J. Hikata, A. Kakehi
Tetrahedron, (2007),48, 3539- 3542
- [47] : N .Naji, M. Soufiaoui, P. Moreau, J. Fluor. Chem,(1996), 79, 179-183

**Chapitre II:
Synthèse et caractérisation
d' α -amino-esters isoxazoliniques**

Introduction

Vu l'intérêt (chimique, biologique, pharmaceutique.....) considérable que porte les molécules oxazoliques et les aminoacides, nous nous sommes intéressés à associer ces deux entités pour préparer de nouveaux α -aminoesters isoxazoliques..

La stratégie adoptée pour la synthèse de ces composés est la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 illustrée par le schéma général ci-dessous. Cette stratégie de synthèse se base sur la préparation de la déhydroalanine convenablement protégée, qu'on fait réagir avec divers oxydes aryl nitriles préparés in-situ.

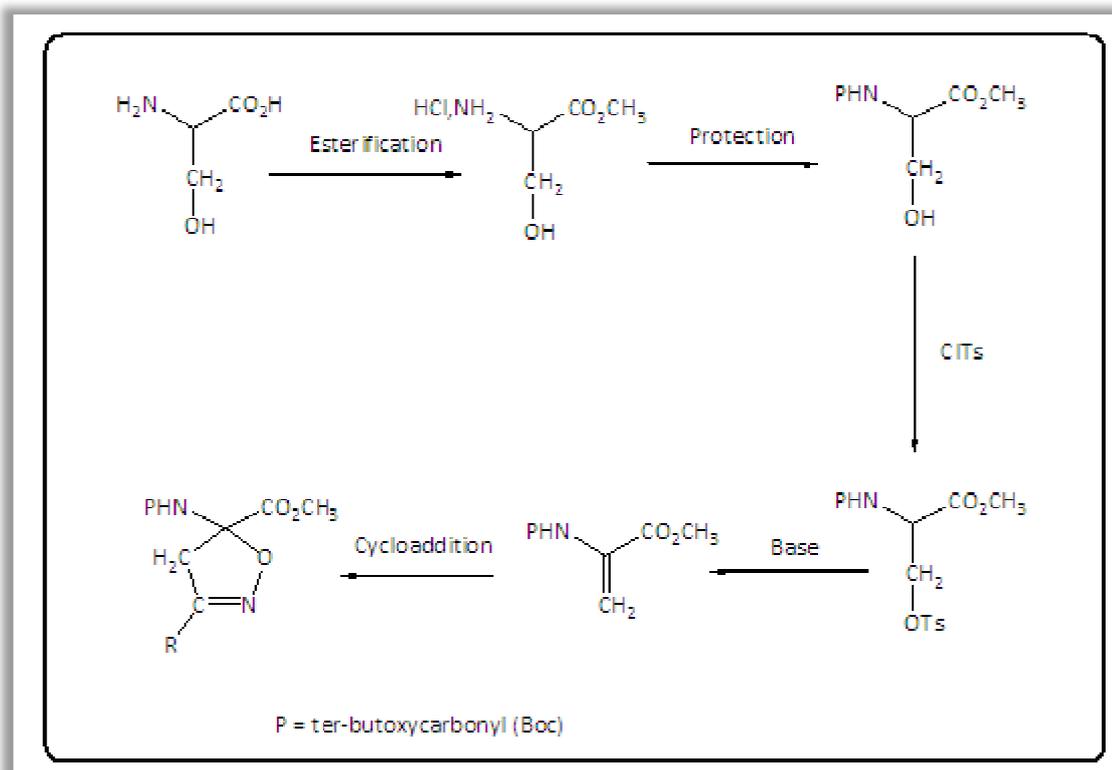


Schéma général

I-SYNTHESE DE LA DEHYDROALANINE :

La déhydroalaninate de méthyle N-protégée est préparée à partir de la L-sérine selon les étapes ci-dessous.

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 35).

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.

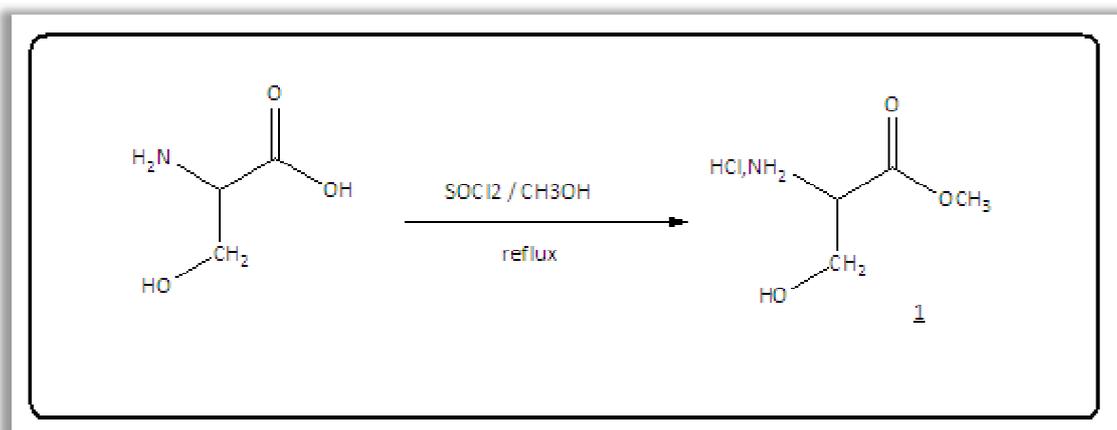


Schéma 35

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 (Boc₂O) 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 36).

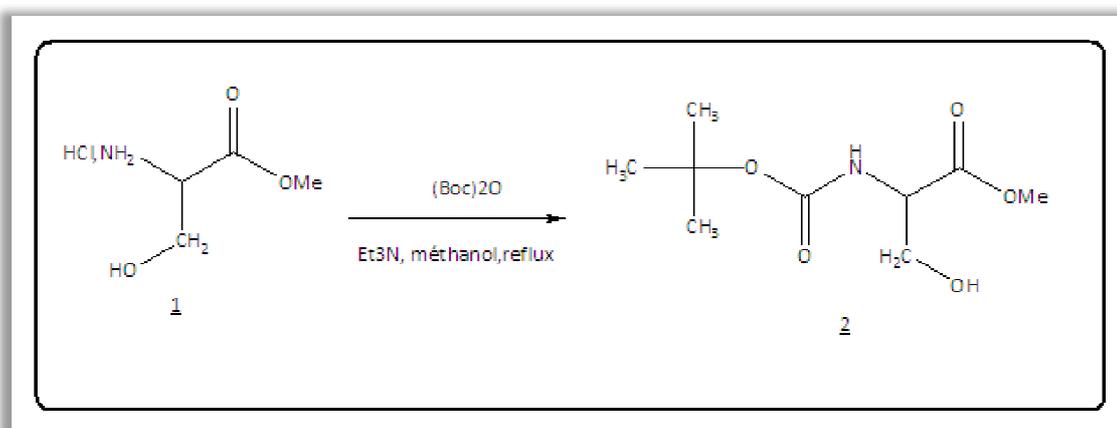


Schéma 36

Le composé **2** est caractérisé par la RMN 1H et le 13c, son spectre de RMN 1H présente, un singulet à 1,45 ppm relatif aux protons du groupement tert-butoxycarbonyl, un autre singulet vers 3,7 ppm correspondant au CH₃ du 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 37).

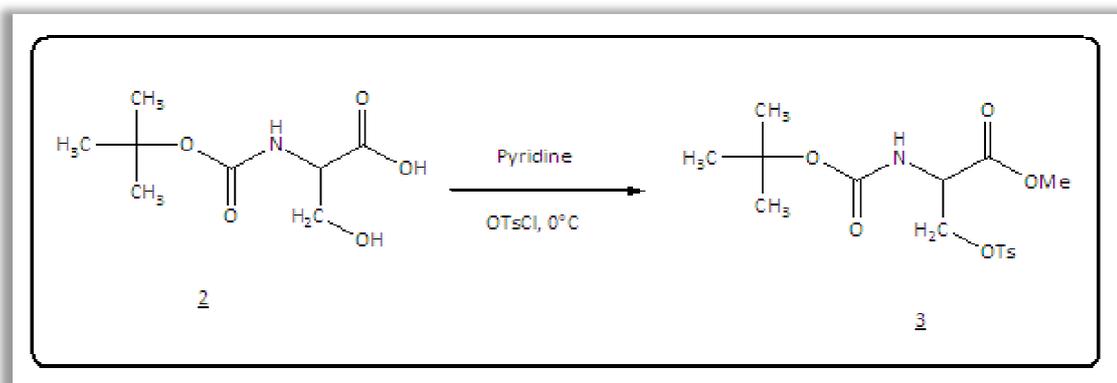


Schéma 37

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

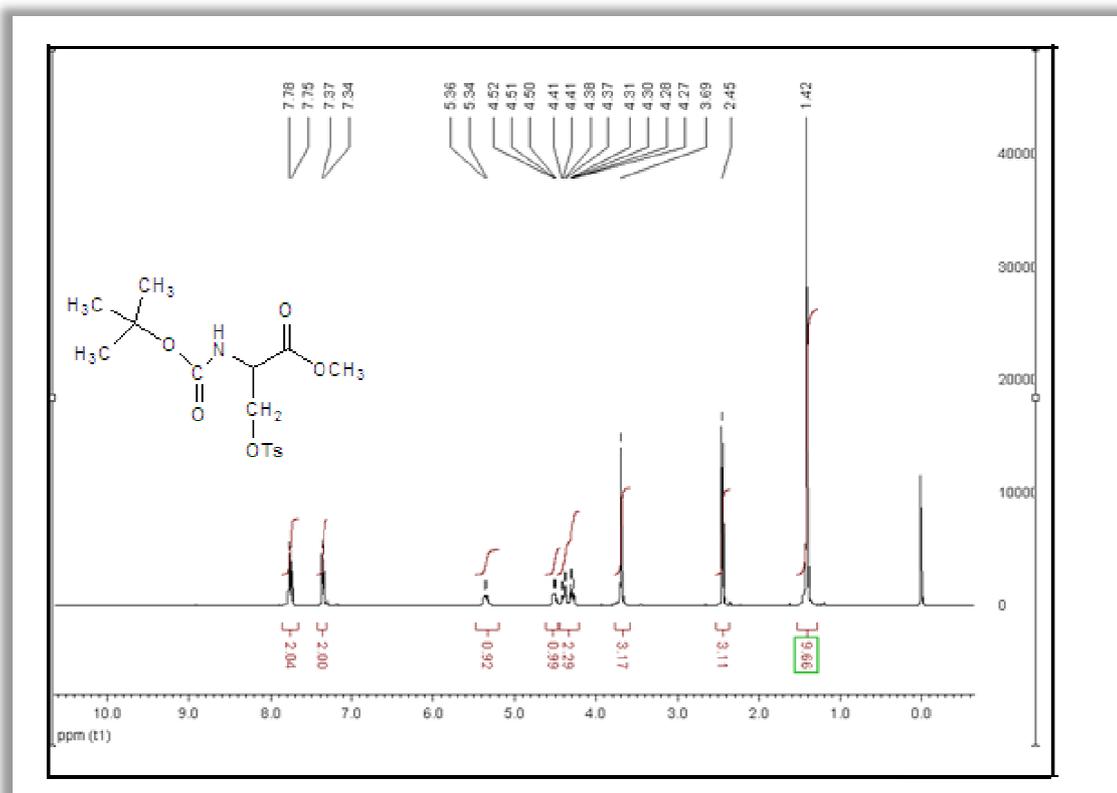


Figure 1

4. Préparation de la déhydroalaninate de méthyle N-protégée

La déhydroalaninate de méthyle **4** est obtenue par beta-élimination en présence de carbonate de potassium (K₂CO₃) 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 38).

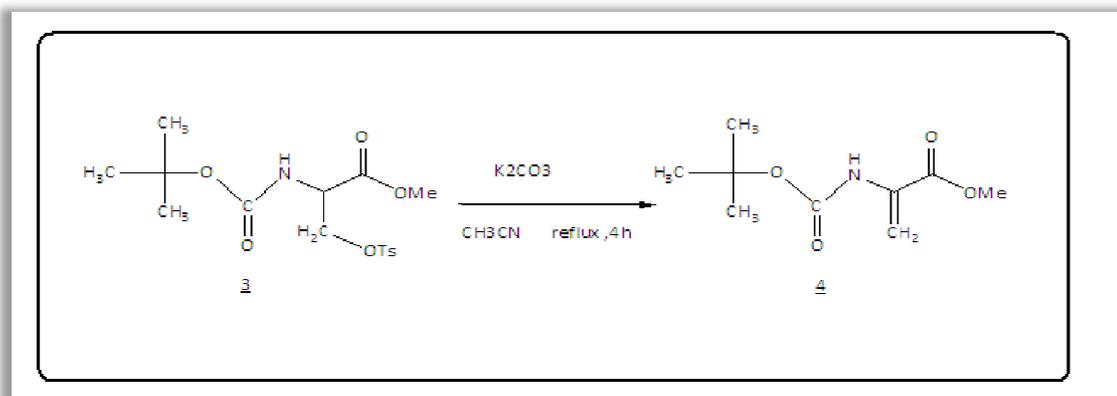


Schéma 38

La déhydroalaninate de méthyle N-protégée est caractérisée et identifiée par la RMN 1H et le 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 singulets à 5,72 et 6,16 ppm correspondant aux hydrogènes éthyléniques.

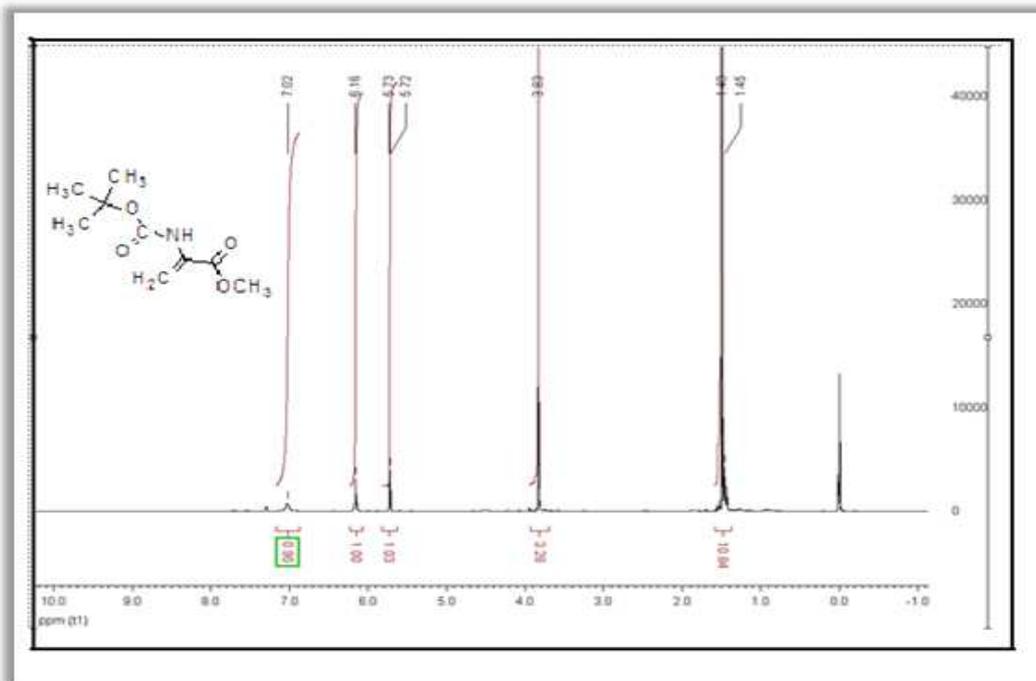


Figure 2

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).

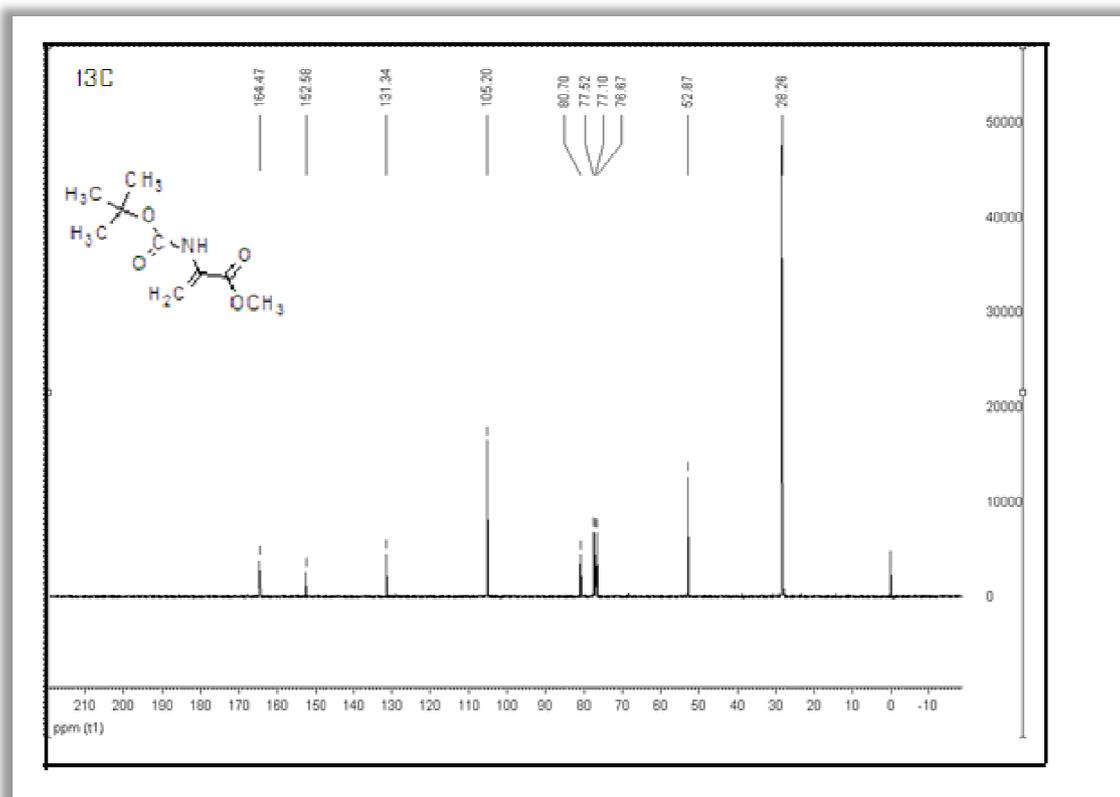


Figure 3

II- PREPARATION DES ALDOXIMES

La préparation des aldoximes se fait par condensation d'aldéhydes aromatiques sur le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de NaOH dans l'eau (schéma 39)

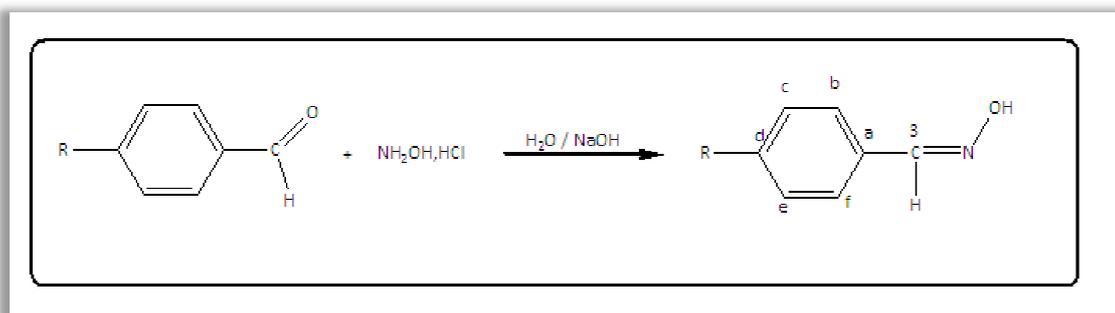


Schéma 39

- Oxime :**

Les oximes 5 à 8 ont été préparés selon la réaction d'addition-élimination, consiste à faire réagir les différents dérivés carbonylés sur un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux (Schéma 40).

Les composés 5 à 8 ont été obtenus après purification avec de bons rendements (voir Tableau 1)

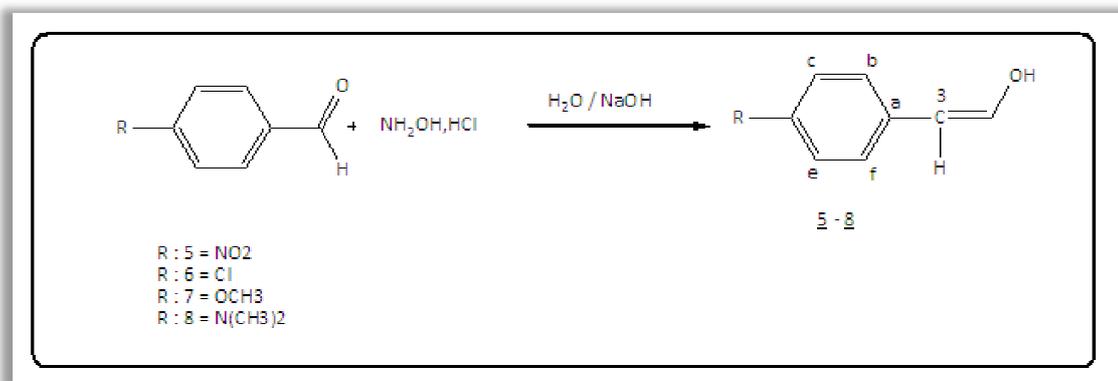


Schéma 40

Tableau 1 : Rendements et δ en ppm (H_3) des composés 5-8.

| Composés | R | Rdt(%) | δ en ppm (H_3) |
|----------|---------------|--------|----------------------------------|
| <u>5</u> | NO_2 | 72 | 8,27 |
| <u>6</u> | Cl | 70 | 8,07 |

| | | | |
|----------|----------------------------------|----|------|
| | | | |
| <u>7</u> | OCH ₃ | 72 | 8,17 |
| <u>8</u> | N(CH ₃) ₂ | 87 | 8,09 |

III- CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3

1. Rappel bibliographique sur l'élaboration des oxydes de nitrile :

Toutes les méthodes connues pour la synthèse des oxydes de nitriles commencent par un cadre organique contenant déjà l'ordre de C-N-O nécessaire pour la conversion en structure de l'oxyde de nitrile ($R-C\equiv\overset{+}{N}-\overset{-}{O}$). On rapporte plusieurs méthodes produisant l'oxyde de nitrile in-situ comme la déshydrogénation oxydante des aldoximes [1], la déshydratation des dérivés nitrés primaires de l'isocyanate arylique[2,3] ou d'autres réactifs [4,5], et la déshydrohalogénéation des halogénures d'hydroxamoyle [6,7]. Les chlorures d'hydroxamoyle sont produits par chloration d'oxime en utilisant le N-chlorosuccinimide, le chlorure nitrosylique, l'hypochlorite de sodium ou l'hypochlorite tert-butylique [8].

Ainsi, Tokunaga et coll. [9], 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 al. [10] 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 alcalin[11], le N-bromosuccinimide suivi d'un traitement par une base [12], le chlorobenzotriazole [13,14], l'acétate mercurique de chloramine-T[15] (Schéma 36).

La génération in-situ de l'oxyde de nitrile de l'aldoxime par le cyanure ferrique de potassium exige un milieu aqueux [16], alors que le nitrate d'ammonium cérique peut être employé seulement pour les aldoximes aromatiques [17, 18].

Radhakrishna [19] a rapporté l'utilisation des composés iodés hypervalent comme oxydant pour la conversion in-situ des aldoximes en oxydes de nitrile.

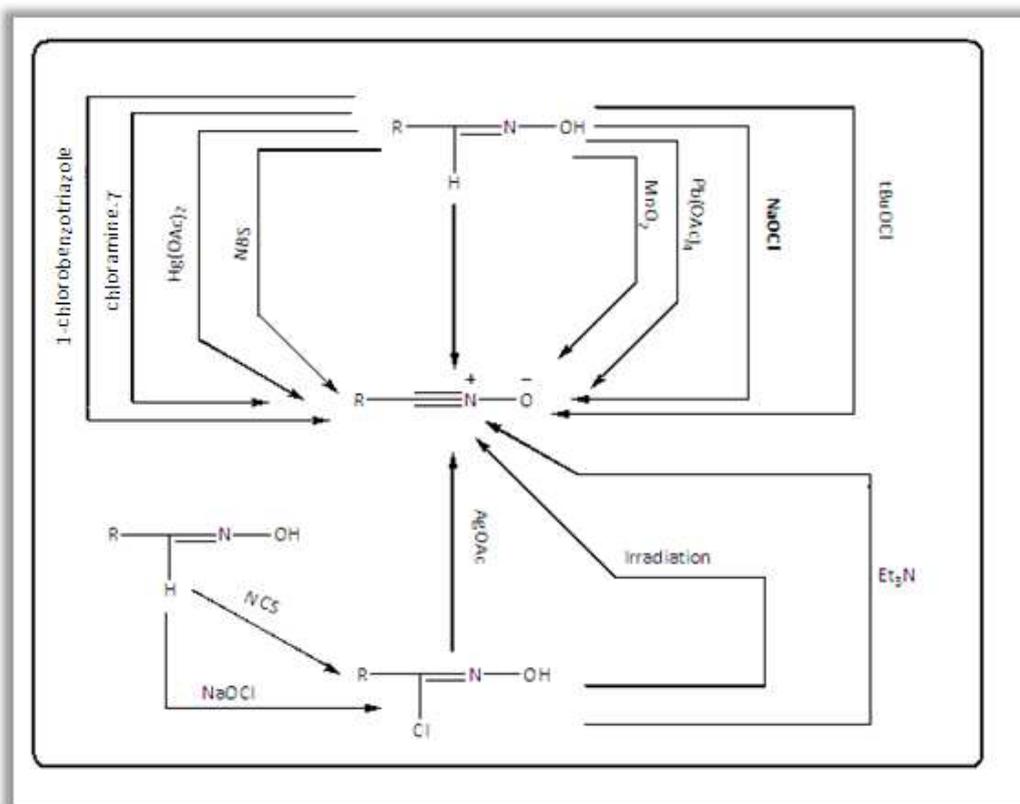


Schéma 41

Speronier et coll. [20] ont montré, par des études infrarouge et du moment dipolaire, que la molécule est linéaire et que le groupement aryle et CNO sont coplanaire, donc on a la possibilité de considérer cette molécule comme un hybride de résonance faisant intervenir les formes mésomères suivantes (Schéma 42) :

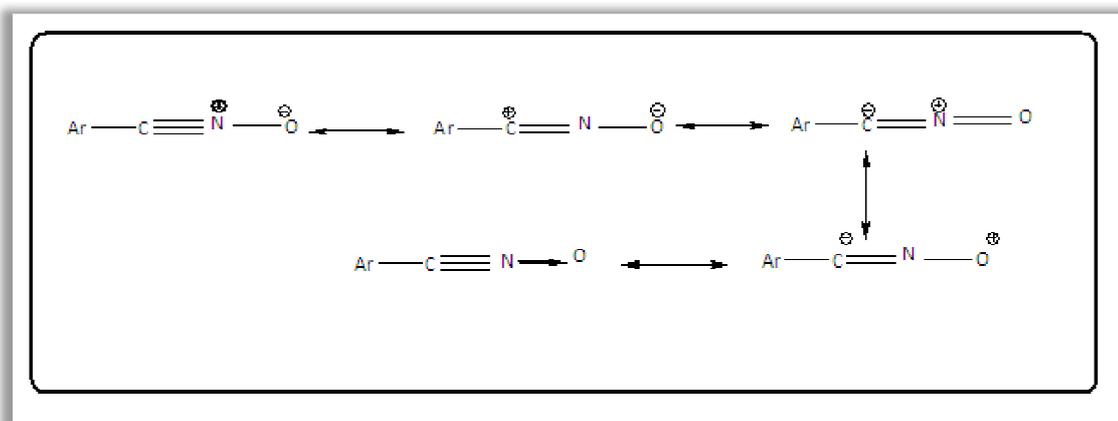


Schéma 42

Pour notre part, 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 et évite la préparation séparée de chlorure d'hydroxamoyle.

Il faut signaler que les oxydes de nitrile constituent une classe de dipôles particulièrement réactives ; ils donnent lieu à trois types de réaction :

- Adition nucléophile : l'action d'un nucléophile (Nu) sur les oxydes de nitrile conduit à des dérivés de type X (Figure 4), ce qui met en évidence le caractère électrophile du carbone dans les oxydes d'arylnitrile :

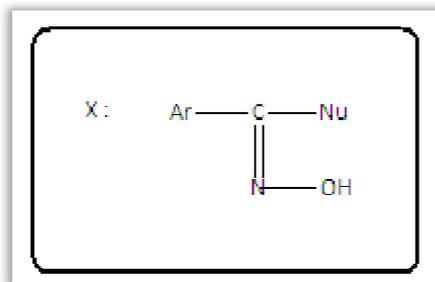


Figure 4

- Dimérisation et polymérisation : les oxydes de nitrile ont une forte tendance à se dimériser en donnant des cycles furoxanique , surtout dans le cas des oxydes nitrile d'alkyle .

Werner et Buss [21] ont signalé les premières dimérisations en diphenylfuroxane de l'oxyde de benzonitrile et c'est Huisgen [22], qui a proposé un mécanisme faisant intervenir la forme nitrosocarbénique, plutôt qu'une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (Schéma 43) :

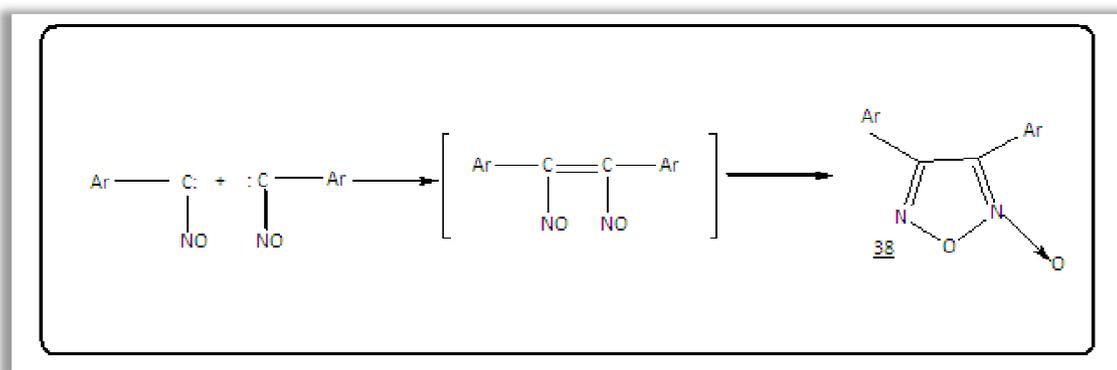


Schéma 43

2- Synthèse d' α -aminoester isoxasolinique:

La réaction de condensation de La déhydroalaninate de métyle N-protégée **4** avec les différents oximes (**5** - **8**) dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à -5°C semble conduire au composés **9** - **12** (Schéma 39). Les composés cycloadduits ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice : éluant : hexane/acétate d'éthyle et sont obtenus avec de rendements qui varient entre 50% et 80% (tableau 2)

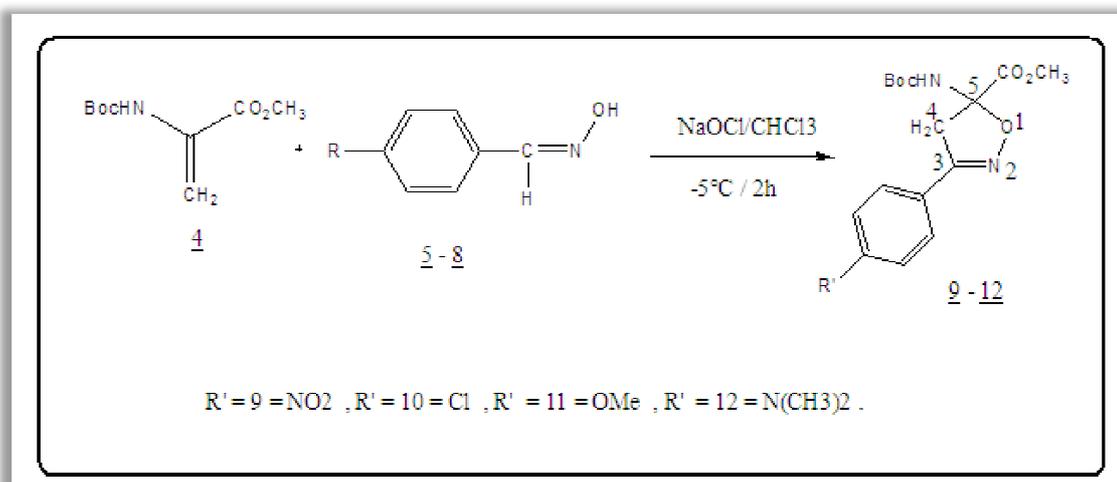


Schéma 44

Tableau 2 : quelques caractéristiques des composés 9-12.

| Composés | R | Rdt(%) |
|-----------|----------------------------------|--------|
| <u>9</u> | Cl | 75 |
| <u>10</u> | NO ₂ | 80 |
| <u>11</u> | OCH ₃ | 70 |
| <u>12</u> | N(CH ₃) ₂ | 60 |

Ces composés ont été caractérisés et identifiés par analyse spectroscopique RMN ¹H ,¹³C et spectroscopie de masse.

On note par exemple pour le composé 9 où R=Cl: son spectre RMN ¹H du proton, réalisé dans (CDCl₃) (Figure 5) :

- Un singulet vers 1,43 ppm correspondant aux protons (9H) des 3 méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl.
- Un signal vers 3,87 ppm relatives aux protons portés par le carbone C4 du cycle isoxazole.
- Un singulet vers 6,21 ppm relatif au proton de NH.
- Les protons aromatiques résonnent entre 7,36 et 7,63 ppm.

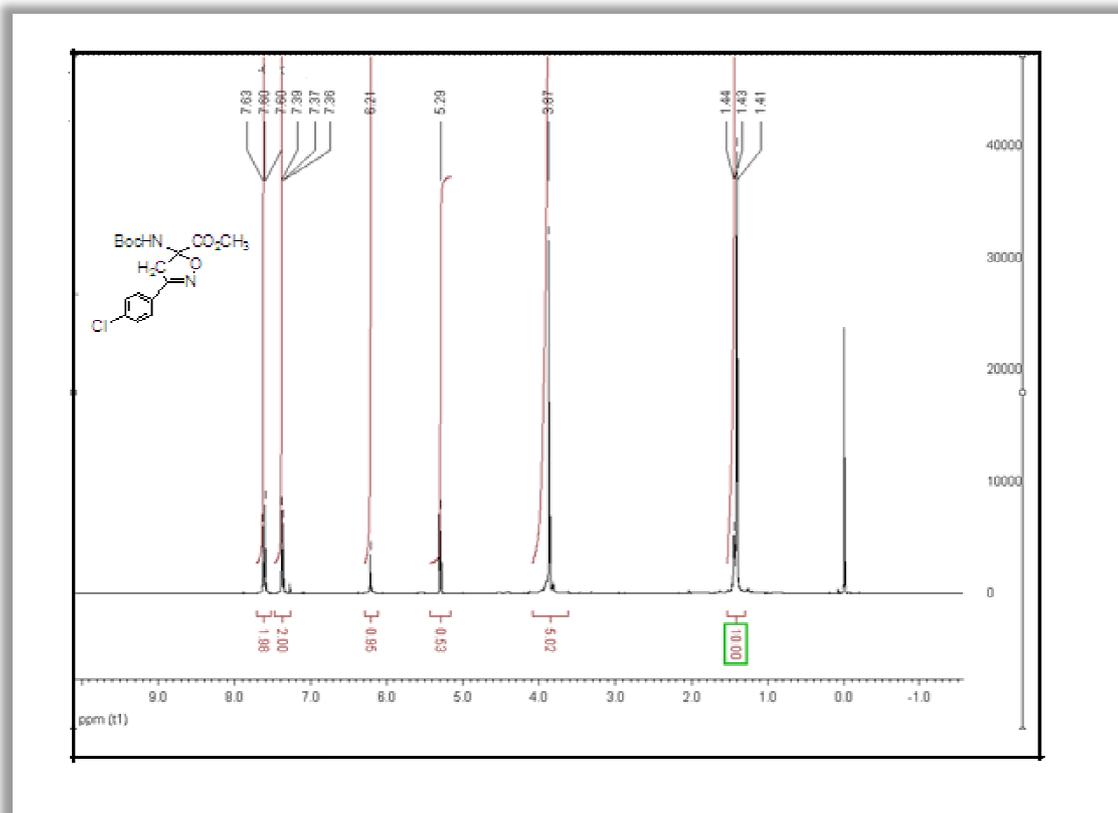


Figure 5

Le spectre RMN ¹³C de ce composé montre principalement, la présence d'un singulet vers 42,43 ppm correspondant au Carbone C4, un signal à 28,34 ppm correspondant au carbone des méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl, un signal à 92,55 ppm correspondant au carbone quaternaire du cycle isoxasole en position 5. Aussi vers 81,31 Le carbone quaternaire relatif aux méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl, un signulet vers 53,95 ppm correspondant au OCH₃. On note aussi un singulet à 155,32 ppm relatif au corbone C=N et un singulet vers 168,06 ppm correspondant au carbone C=O. Les carbones du phényle résonnent entre 127 et 130 ppm (Figure 6).

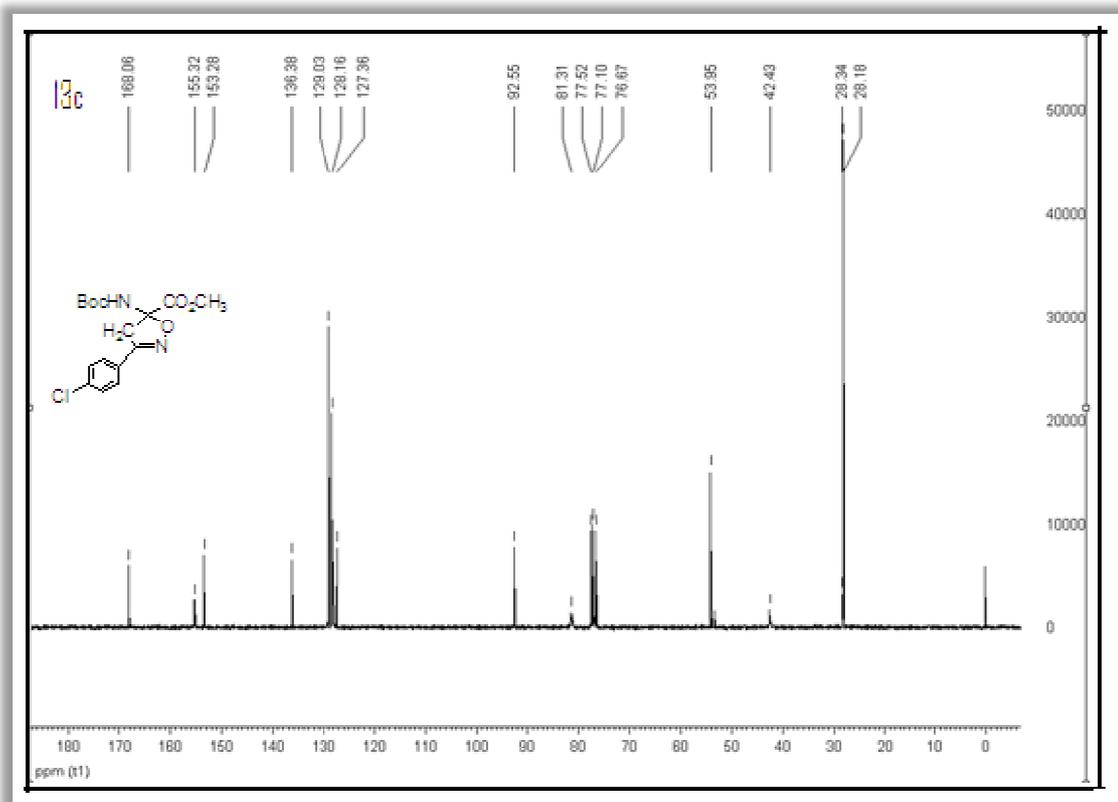


Figure 6

Le spectre de masse du composé 9 monte un pic à $m/z = 354$ relatif à $(M+1)$

Pour le composé 10 où $R=NO_2$: le spectre RMN 1H du proton, réalisé aussi dans (CDCl₃) (Figure 7) présente :

- Un singulet vers 1,43 ppm correspondant au proton (9H) de la fonction méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl.
- Un singulet vers 6,30 ppm relatif au proton de NH.
- Les protons aromatiques résonnent entre 7,85 et 8,28 ppm.
- Un signal vers 3,85 ppm relatif, aux deux protons portés par le carbone C4 de cycle isoxazole et les 3 protons du groupement méthoxy(OCH₃).

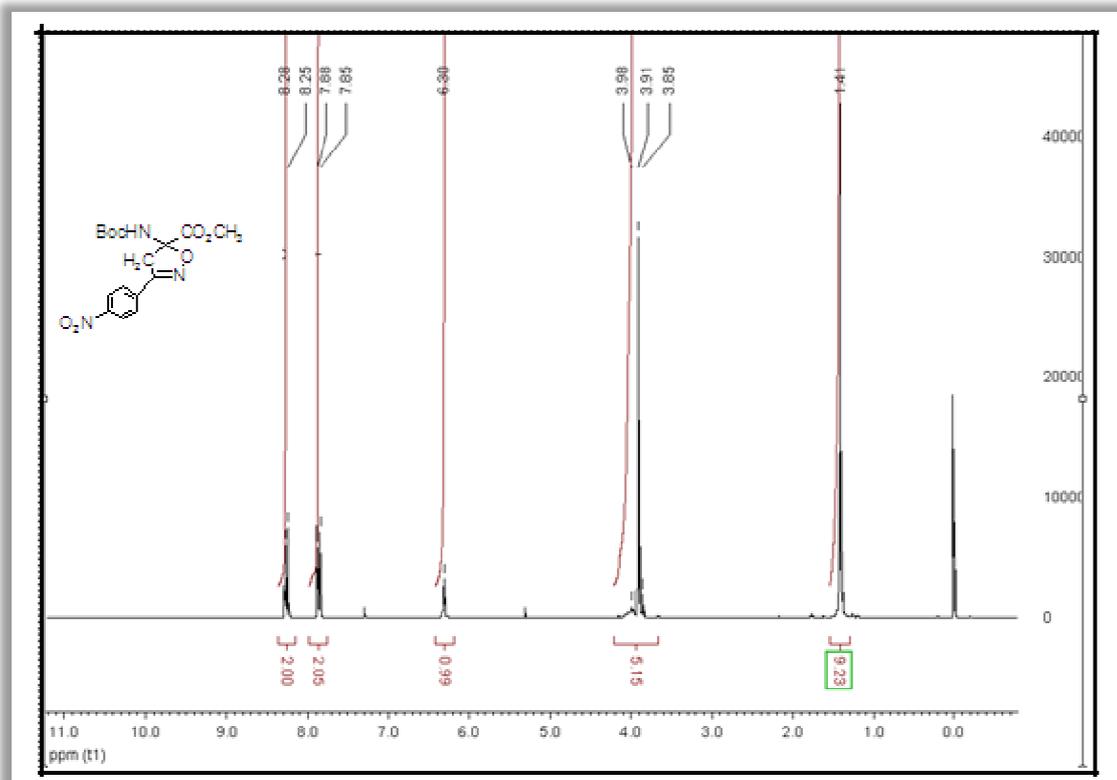


Figure 7

Sur le spectre RMN ^{13}C , nous notons principalement la présence d'un singulet vers 41,45 ppm correspondant au Carbone C_4 , un signal à 28,17 ppm correspondant au carbone de méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl, un signal à 93,17 ppm correspondant au carbone quaternaire du cycle isoxasole en position 5. Aussi vers 81,51 ppm correspondant Le carbone quaternaire relatif aux méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl, un signulet vers 54,15 ppm correspondant au OCH_3 . On note aussi un singulet à 154,68 ppm relatif au carbone $\text{C}=\text{N}$, un singulet vers 167,69 ppm correspondant au carbone $\text{C}=\text{O}$. les carbones de phényle résonnent entre 124 et 135 ppm (Figure 8).

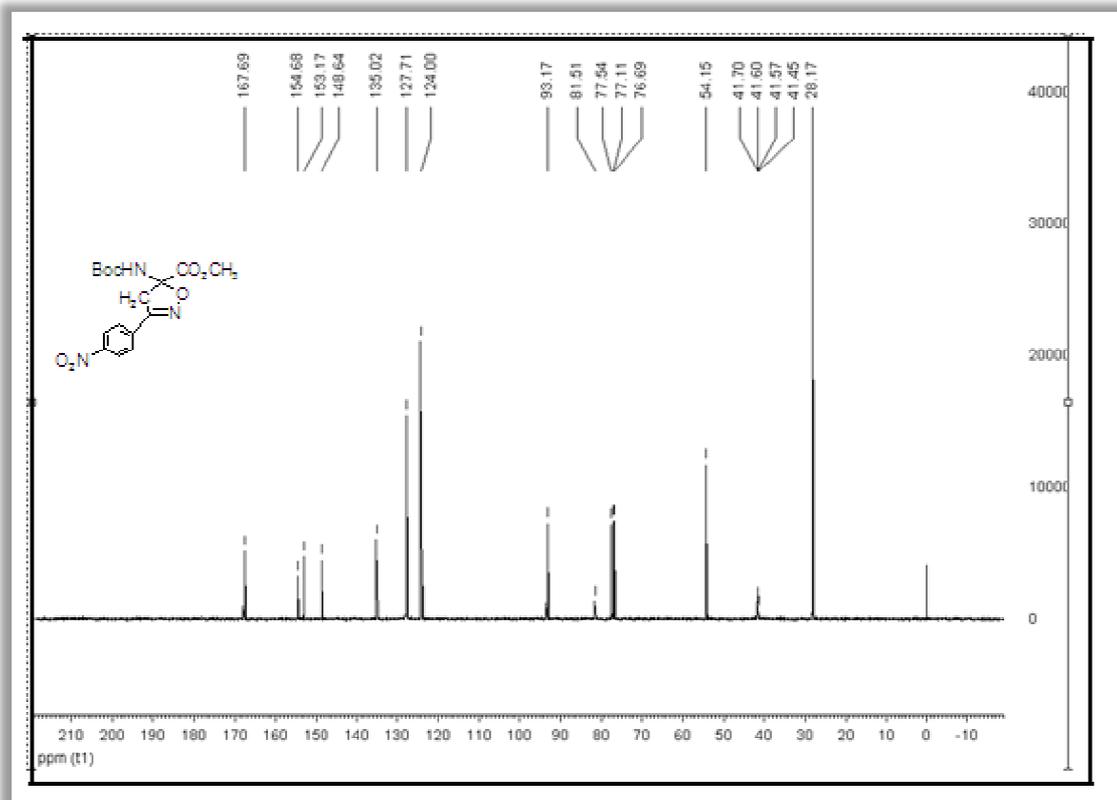


Figure 8

Le spectre de masse du composé 10 montre un pic à $m/z = 365$ relatif à $(M+1)$

Pour le composé 11 où $R=OMe$: le spectre RMN 1H du proton, réalisé aussi dans (CDCl₃) (Figure 09) présente :

- Un singulet vers 1,40 ppm correspondant au proton (9H) de la fonction méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl.
- Un singulet vers 6,22 ppm relatif au proton de NH.
- Les protons aromatiques résonnent entre 6,90 et 7,61 ppm.
- Un singulet vers 3,87 ppm relatives au proton porté par le carbone C4 de cycle isoxazole. (Figure 09).

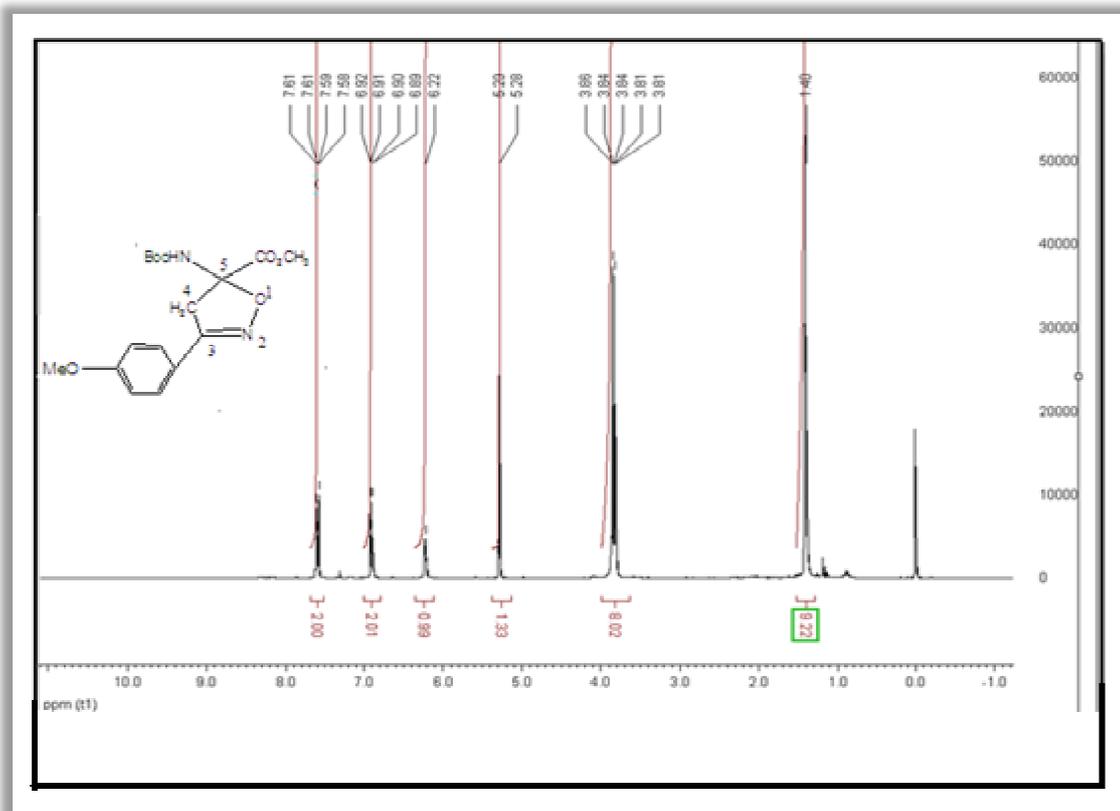


Figure 9

Sur le spectre RMN ¹³C, nous notons principalement la présence d'un singulet vers 43,30 ppm correspondant au Carbone C4, un signal à 28,16 ppm correspondant au carbone de méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl, un signal à 92,13 ppm correspondant t au carbone quaternaire du cycle isoxasole en position 5. Aussi vers 81,13 ppm Le carbone quaternaire relatif aux méthyles du groupement ter-butoxycarbonyl, un signulet vers 53,77 ppm correspondant au OCH₃. On note aussi un singulet à 155,46 ppm relatif au corbone C=N, un singulet vers 168,39 ppm correspondant au carbone C=O. les carbones de phényle résonnent entre 127 et 130 ppm (Figure 10).

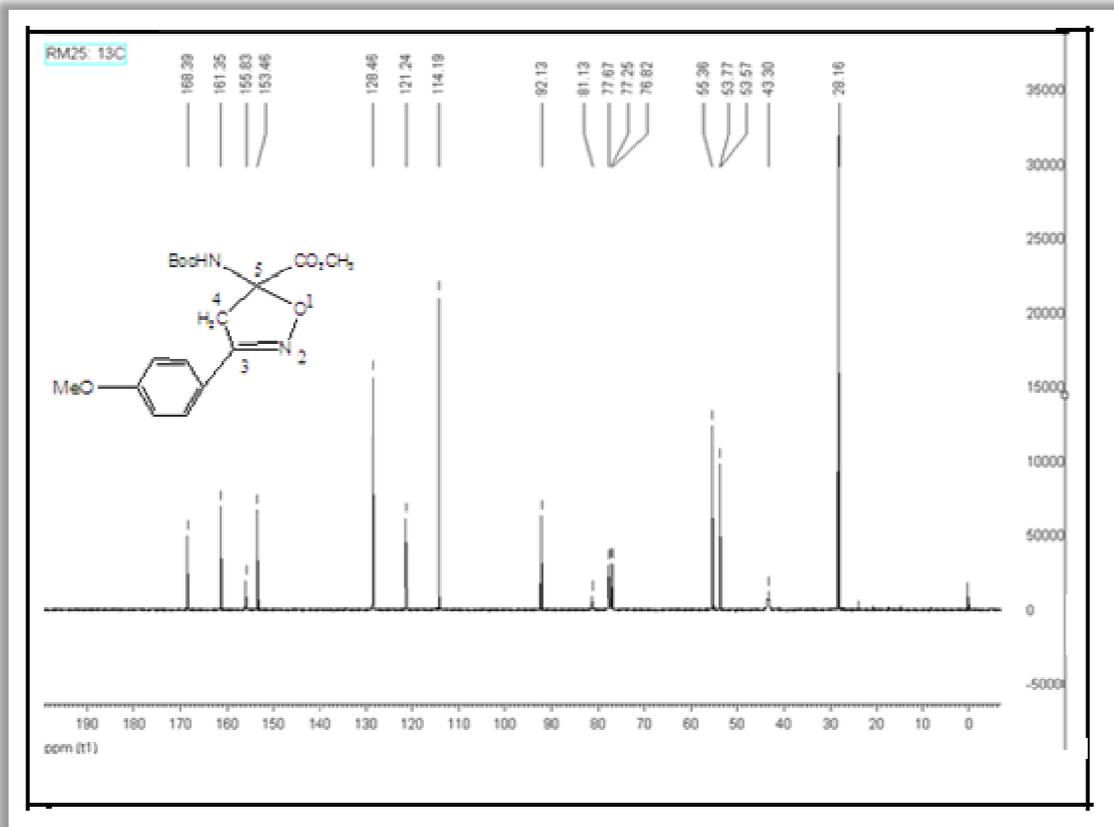


Figure 10

Le spectre de masse du composé **11** montre un pic à $m/z = 350$ relatif à $(M+1)$

RÉFÉRENCES

- [1] : G. Just, K. Dahl, *Tetra*, (1968), 24, 5251.
- [2] T. Mukaiyama, T. Hosino, *J. Am. Chem. Soc.*, (1982), 82, 5339.
- [3] T. Shimizu, Y. Hayashi, H. Shibafuchi, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, (1986) 59, 2827.
- [4] Y. Basel, A. Hassner, *Synthesis*: (1997), 309.
- [5] T. Shimizu, Y. Hayashi, H. Shibafuchi, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jpn* (1986),
- [6] A. Werner, *Buss. Ber. Dsch. Chem Ges*, (1894), 27, 193.
- [7] H. Wieland, *Ber. Dsch. Chem. Ges*, (1907), 40, 166.
- [8] AI. Kotyatkina, N. Zhabinsky, A. Khripach, *Russ. Chem. Rev*, (2001), 70, 641.
- [9] Y. Tokunaga, M. Ihara, K. Fukumoto, *Heterocycles*, (1996), 43, 771.
- [10] A. Ortiz, E. Darra, A. Hoz, A. Moreno, G. Escalonilla, *Loupy A Heterocycles*, (1966), 43, 1021.
- [11] C. Grundmann, Dean RJM, *J. Org. Chem*, (1965), 30, 2809.
- [12] C. Grundmann, R. Richter, *J. Org. Chem* (1968), 33, 476.
- [13] J. Kim, *Synth Commun*, (1990), 20, 1373.
- [14] A. Hassner, *Synthesis* (1989), 57: 134.
- [15] N. Linganna, A. Hassner, C. Murthy, *Org. Prep. Proced.* (1992), 24, 91.
- [16] A. Gagneux, R. Meier, *Tetra*, (1970), 53, 1883.
- [17] M. Giurg, M. Mlochowski, M. Polish, *J. Chem*, (1997), 71, 1093.
- [18] N. Avai, M. Iwakoski, K. Tanaka, K. Naranaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, (1999), 72, 2777.
- [19] A. Radhakrishna, K. Sivaprakash, B. Singh, *Synth Commun* 1991, 21, 1625.
- [20] G. Speroni, R. Moccia et R. Scarpal; *J. Chem. Phys.*, (1953), 26, 1464.
- [21] A. Werner et Buss, *Ber*, (1894), 27, 2193.
- [22] R. Huisgen; *Angew. Chem*, (1968), 75, 4047.

Partie Expérimentale

Généralité

Les points de fusion ont été pris à l'aide du Banc Koffler.

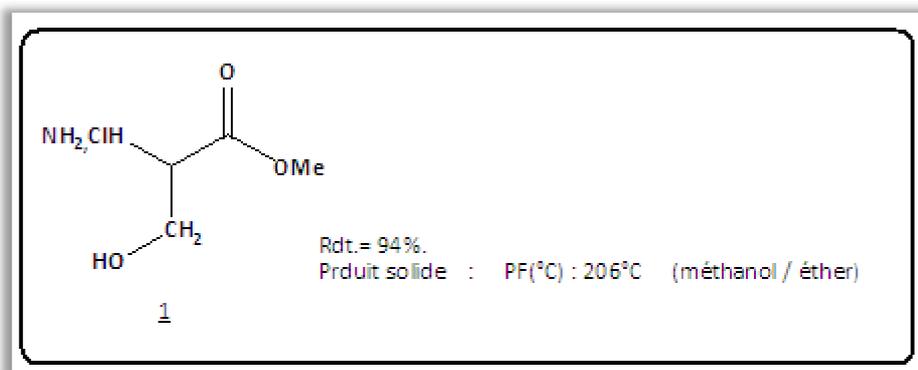
Les spectres RMN¹H ont été enregistrés sur un appareil Bruker 300 MHz au centre universitaire régional d'interface C.U.R.I. à FES, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne . La multiplicité des signaux observés est indiquée par une lettre minuscule : 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.

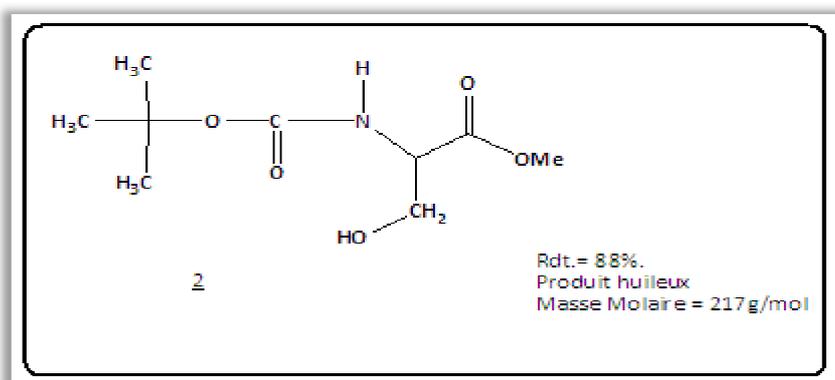
1. Synthèse du chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine

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.



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 de la 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.



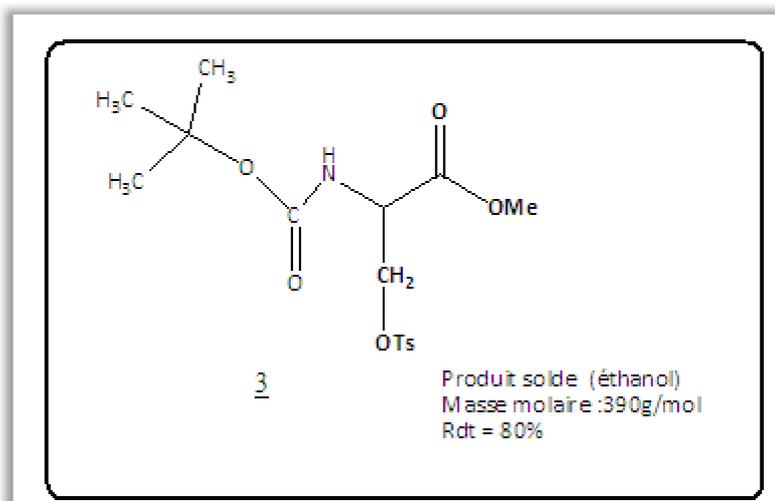
RMN ¹H (dans CDCl₃) et ¹³C de composé 2 :

RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,45ppm (s, 9H,(CH₃)₃O); 3,7ppm (s, 3H, CH₃O); 7,85 (s, 1H, NH); 4,35ppm (s, 1H ,(OH)) ; 5,68ppm (s , 2H , (CH₂)).

RMN 13C (CDCl3) δ (ppm) : 28,91ppm ((CH3)3 ; (Boc)); 52,59 (OCH3); 171,64 (C=O,(CO2CH3)); 155,91 (C=O, (Boc)); 77,60 ppm(t , C) ; 63,11ppm(CH2OH).

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 tosylate 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.

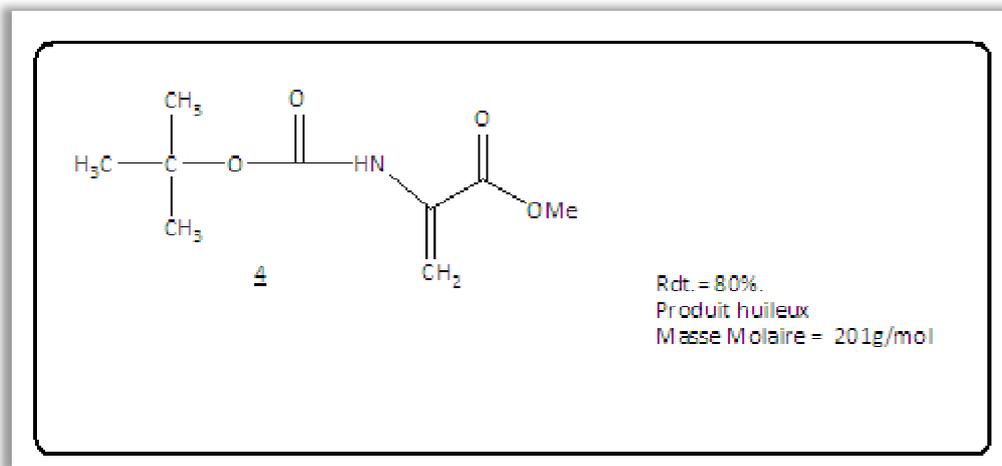


RMN 1H (CDCl3) δ (ppm) : 1,42ppm (s, 9H,(CH3)3O); 2,45ppm (s , 3H) ; 3,7ppm (s, 3H, CH3O); 7,34-7,78ppm (m , 4H); 5,35ppm (s, 1H, NH).

RMN 13C (CDCl3) δ (ppm) : 28,26ppm ((CH3)3 ; (Boc)); 52,59 (OCH3); 171,47 (C=O,(CO2CH3)); 155,91 (C=O, (Boc)); 77,52ppm(q , C).

4. Synthèse de la déhydroalalinat de méthyle N-protégé

Dans un ballon, 2,5 équivalent de K2CO3 est ajouté au Tosylate du ester méthylique de la sérine N-Protège dans CH3CN, 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) .

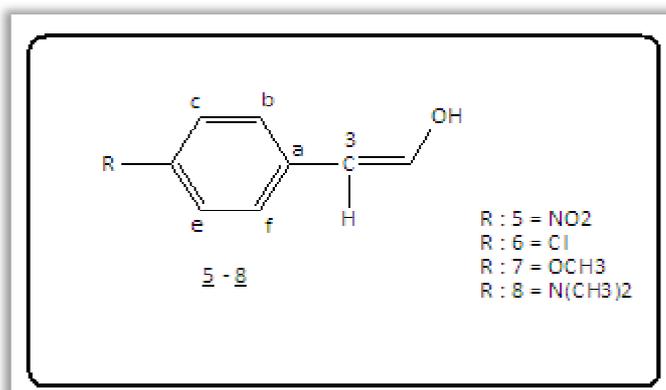


RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,45ppm (s, 9H,(CH₃)₃O); 3,7ppm (s, 3H, CH₃O); 7,85 (s, 1H, NH); 6,16ppm (s, 2H, (=CH₂)).

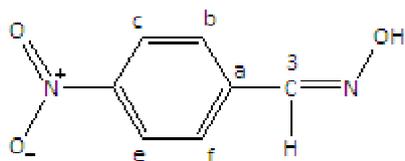
RMN 13C (CDCl₃) δ (ppm) : 105,20ppm (=CH₂); 131,34ppm (=C); 28,26ppm ((CH₃)₃ ; (Boc)); 52,87 (OCH₃); 164,47 (C=O,(CO₂CH₃)); 152,58 (C=O, (Boc)); 77,52ppm(q , C).

Préparation des oximes :

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 2g (29,8 mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 1,26 g (31,5 mmol) d'hydroxyde de sodium dans un 50 ml d'eau, on laisse le mélange agité dans un bain de glace à une température de 0°C jusqu'à la dissolution totale, puis on ajoute petit à petit 3g (19,8mmole) 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 est filtrée avec lavage par l'eau puis recristallisée dans l'hexane.



Composé 5

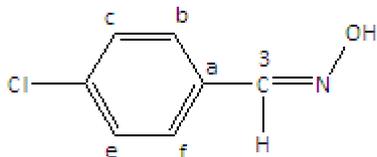


Formule chimique : $C_7H_6O_3N_2$
 Masse Moléculaire : 172 g/mol
 Aspect physique : Solide
 Rdt : 72%
 PF : 120°C

RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,8 ppm (s, 1H,(OH)); 7,28 – 7,78 ppm (d, 4H_{arom}); 8,27 ppm (s, 1H).

RMN 13C (CDCl₃) δ (ppm) : 40,63ppm,(N(CH₃)₂); 148ppm (C₃); 138 ppm (C_a) ; 149ppm (C_d); 124-132ppm (C_c, C_e ; C_b, C_f) .

Composé 6

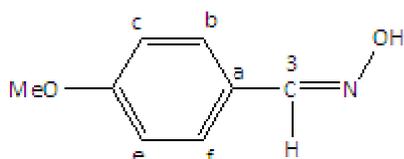


Formule chimique : C_7H_7ONCl
 Masse Moléculaire : 161 g/mol
 Aspect physique : Solide
 Rdt : 70%
 PF : 110°C

RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,77 ppm (s, 1H,(OH)); 7,18 – 7,73 ppm (d, 4H_{arom}); 8,07 ppm (s, 1H).

RMN 13C (CDCl₃) δ (ppm) : 40,63ppm,(N(CH₃)₂); 149ppm (C₃); 130 ppm (C_a) ; 136ppm (C_d); 129 ppm (C_c, C_e ; C_b, C_f) .

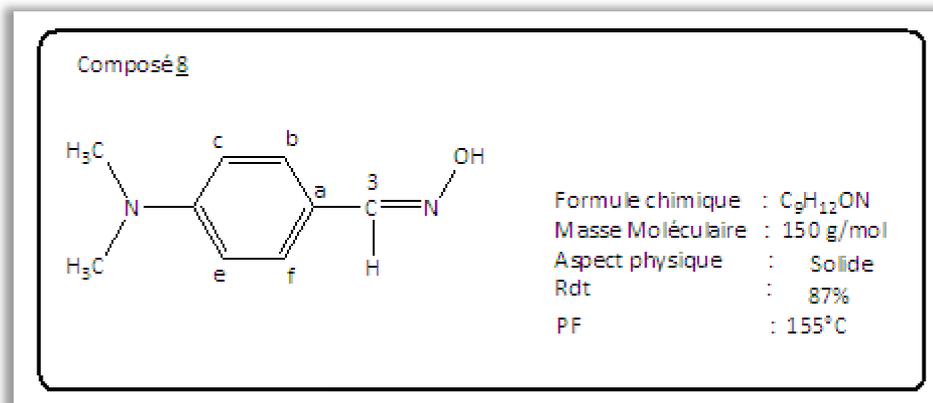
Composé 7



Formule chimique : $C_8H_9O_2N$
 Masse Moléculaire : 151 g/mol
 Aspect physique : Huile
 Rdt : 72%
 PF : 120°C

RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,9 ppm (s, 1H,(OH)); 3,79ppm (s, 3H, (OCH₃)); 7,53 – 7,99 ppm (d, 4H_{arom}); 8,17 ppm (s, 1H).

RMN 13C (CDCl3) δ (ppm) : 55,72ppm,(OCH3); 124ppm (C₃); 150 ppm (C_a) ; 161ppm (C_d); 112 - 128 ppm (C_c, C_e ; C_b, C_f) .

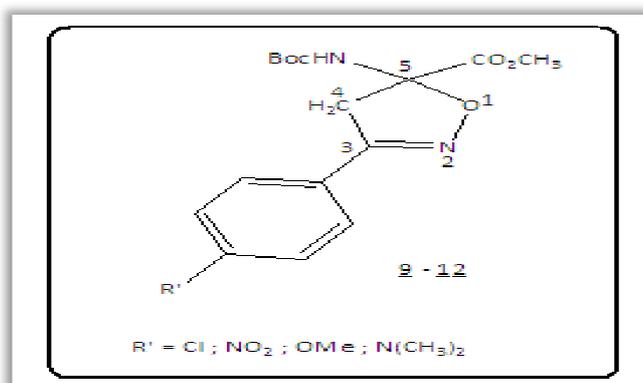


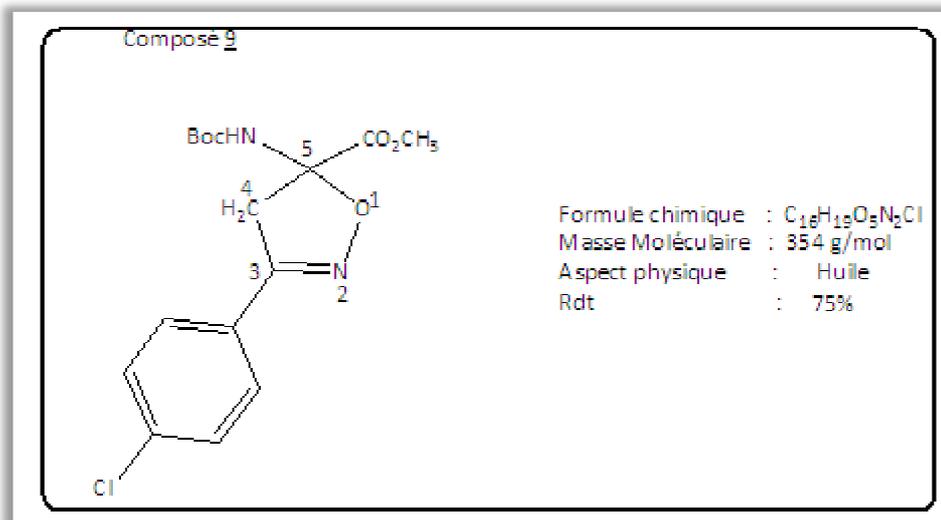
RMN 1H (CDCl3) δ (ppm) : 2,12 ppm (s, 1H,(OH)); 3,02ppm (s, 6H, N(CH₃)₂); 6,69 – 7,97 ppm (d, 4H_{arom}); 8,09 ppm (s, 1H).

RMN 13C (CDCl3) δ (ppm) : 40,63ppm,(N(CH₃)₂); 150,83ppm (C₃); 120 ppm (C_a) ; 151,9 (C_d); 112-128ppm (C_c, C_e ; C_b, C_f) .

Préparation du oxazolique (par réaction de cycloaddition

Dans un ballon, on dissout 0,26g (1,6 mmol) de l'oxime et 0,47g (1,7mmol) du dehydroaminoacides dans 10ml de chloroforme. Le mélange est porte à -5°C sous agitation pendant 10min, après on ajoute goutte à goutte 8ml d'hypochlorite de sodium (NaOCl) . Après 2h d'agitation on extrait la phase organique, phase organique est séchée par Na₂SO₄, après l'élimination du solvant on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silices avec l'éluant : hexane / acétate d'éthyle (5/1).

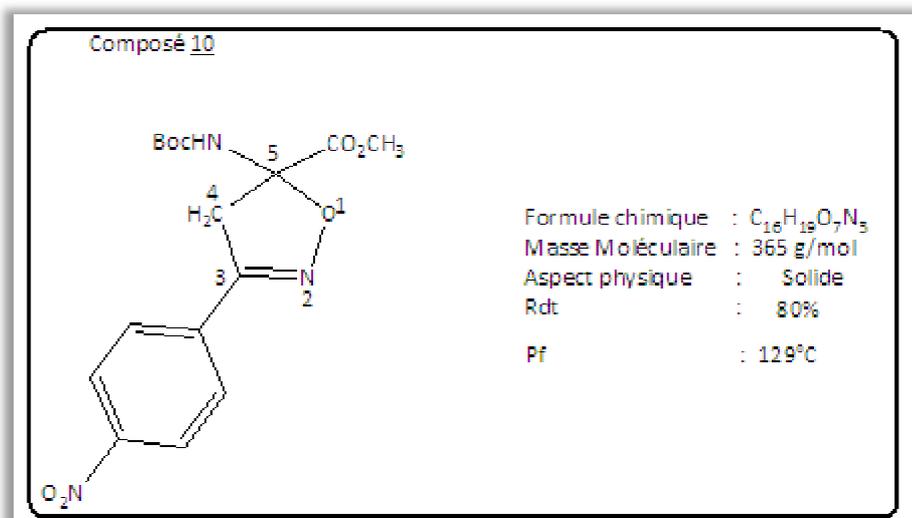




Le spectre RMN 1H (dans $CDCl_3$) et ^{13}C de composé 9 :

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,43ppm (s, 3H, 3CH₃); 6,21ppm (s, H, NH); 7,36-7,63ppm (m, 4H, CH₂arom+ CH₂arom); 3,87ppm (s, 2H, CH₂cycl isox); 3,87ppm (s, 3H, CH₃O).

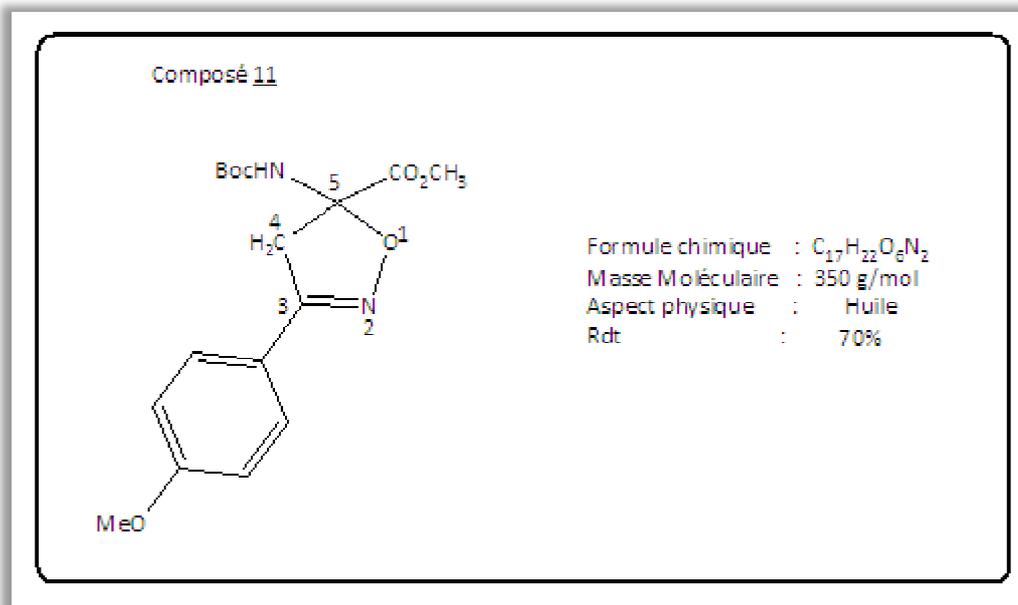
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 28,34ppm (3CH₃, (Boc)); 42,43ppm (s, C₄, CH₂cycl isoxa); 92,55ppm (q, C₅); 53,95ppm (s, OCH₃); 155,32ppm (s, C=N); 168,06ppm (S, C=O); 127-130ppm (2CH_{arom} + 2CH_{arom}).



Le spectre RMN 1H (dans $CDCl_3$) et ^{13}C de composé 10 :

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,43ppm (s, 3H, 3CH₃); 6,30ppm (s, H, NH); 7,85-8,28ppm (m, 4H, CH₂arom+ CH₂arom); 3,85ppm (s, 2H, CH₂cycl isox); 3,85ppm (s, 3H, CH₃O).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 28,17ppm (3CH₃, (Boc)); 42,43ppm (s, C₄, CH₂cycl isoxa); 93,17ppm (q, C₅); 54,15ppm (s, OCH₃); 154,68ppm (s, C=N); 167,69ppm (S, C=O); 124-135ppm (2CH_{arom} + 2CH_{arom}).



Le spectre RMN ¹H (dans CDCl₃) et ¹³C de composé 11 :

RMN 1H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,40ppm (s, 3H, 3CH₃); 6,22ppm (s, H, NH); 6,90-7,61ppm (m, 4H, CH₂arom+ CH₂arom); 3,87ppm (s, 2H, CH₂cycl isox); 3,87ppm (s, 3H, CH₃O).

RMN 13C (CDCl₃) δ (ppm) : 28,16ppm (3CH₃,(Boc)); 43,30ppm (s , C₄,CH₂cycl isoxa); 92,13ppm (q ,C₅); 81,13 ppm (q ,C=O_{ter}); 53,77ppm (s , OCH₃);155,64ppm (s , C=N); 168,39ppm(S, C=O) ; 1247-130ppm (2CH_{arom} +2CH_{arom}).

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 L-sérine et d'autre part la réalisation des α-aminoesters isoxazoliniques en couplant de la déhydroalaninate de méthyle N-protégée avec différentes oximes.

La stratégie de synthèse adoptée pour la préparation de ces composés, est basée sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à -5°C pendant 2 heures.

Il ressort des résultats obtenus que, la formation de la dehydroalanine a été réalisée avec de très bon rendement et la réaction entre le dehydroalanine et les différentes oximes conduit à des produits de cycloadduits avec des rendements satisfaisants.