

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR ANNABA UNIVERSITY

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

FACULTE DES SCIENCES

Année : 2021

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences

Contribution et étude d'hétérocycles à cinq chaînon contenant l'atome d'azote

Option : Chimie Organique

Par

DJAHIECHE Madiha

Soutenu le 07/02/2021

devant le jury composé de :

President :	R. Rehamnia	Professeur Université d'Annaba
Directeur de thèse :	A. Boukhari	Professeur Université d'Annaba
Examineurs	C. Bidjou-Haiour	Professeur Université d'Annaba
	C. Behloul	Professeur Université de Constantine
	S. Bouguessa	MCA Université de Tébessa
	Z. Cheraiet	MCA Université de Tébessa

Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur **Abbes BOUKHARI**, à qui j'adresse ma considération, mon profond respect et mes remerciements pour m'avoir accordé sa confiance et pour son aide précieuse et les conseils qu'il m'a toujours prodigués.

J'exprime toute ma reconnaissance à monsieur **Rabah REHAMNIA** et madame **Chahra BIDJOU-HAIOUR** tous deux professeurs à l'université Badji Mokhtar Annaba, pour leur gentillesse et de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury.

Je remercie également, le Professeur de l'Université des Frères Mentouri-Constantine, Monsieur **Chérif BEHLOUL** qui m'a honorée en acceptant de lire et de juger ce travail.

Que Madame **Sabrina BOUGUESSA** et Monsieur **Zine Elaabidine CHERIET** tous deux maîtres de conférence A à l'Université de Tébessa, trouvent ma gratitude et mon profond respect en acceptant également d'être parmi les membres du jury.

J'adresse ma profonde reconnaissance à messieurs le Professeur **Daniel CARMONA** Departamento de Química Inorgánica and Departamento de Química Orgánica, Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, Universidad de Zaragoza-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Zaragoza (Espagne) et le Professeur **Gianluigi BROGGINI**, Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università dell'Insubria, via Valleggio Como (Italie) pour leur accueil, leur extrême sollicitude et leur disponibilité constante durant mon séjour au sein de leur laboratoire respectifs.

Je tiens également à remercier vivement Monsieur le Professeur **Fadhel ISMAIL**, à l'université Badji Mokhtar Annaba, pour sa sympathie, sa disponibilité et ses conseils.

Je remercie toutes les personnes présentes au laboratoire de chimie organique modélisation et optimisation des procédés chimiques (LOMOP) pour leur soutien qui m'ont réconfortée pendant toutes ces années.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

*L'âme vertueuse de mon père défunt qui me
manque énormément et que dieu lui accorde sa
miséricorde,*

*A ma source de mes confidences, symbole de
tendresse et de fidélité pour l'exemple qu'elle m'a
donné,*

A ma chère mère,

A ma chère soeur unique,

A mes deux frères,

A tous mes amis,

Et à tous ceux qui me sont chers,

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse d'analogues d'hydantoines et de thiohydantoines, qui sont susceptibles de présenter un intérêt biologique.

Dans le premier temps, nous avons effectué la synthèse de neuf composés finaux d'hydantoines et de thiohydantoines, appartenant à quatre familles (**A**, **B**, **C** et **D**) par des méthodes simples et efficaces, dont une est une réaction multi-composants. Tous les produits ont été identifiés par les méthodes d'analyses. La RMN a révélé, en ce qui concerne la famille **D**, que les dérivés portant un groupe benzyle en position cinq (5) et un groupe alkyle en position un (1) tel que l'isobutyle, pour le composé (**D6**), adoptent une conformation privilégiée, qui rend certains protons du groupe alkyles magnétiquement non équivalents.

Nous avons procédé à la synthèse des *N*-tosyle carbamates alcyniques dont une *N*-tosyle carbamates propargyliques à partir des alcools du même type. A partir de ces produits de départ, nous avons pu effectuer la synthèse des halogéno-alkylidène-oxazolidin-2-ones par une réaction intramoléculaire selon deux méthodes: en premier nous avons procéder à une synthèse catalytique en utilisant le sel de cuivre Cu (II) avec différents *N*- halogéno-succinimides. En deuxième lieu nous avons effectué une condensation simple sans catalyseur avec le *N*-iodosuccinimide.

Finalement, nous avons réussi à synthétiser des *N*-phényl-*C*-phénylnitrones décrites dans la littérature avec de bons rendements, et également de nouvelles *N*-phényl-*C*-phénylnitrones, avec des rendements appréciables. Les isoxazolidines formées par condensation catalytique de ces nitrones différemment substituées avec la méthacroléine, en utilisant un catalyseur chiral à base de Rhodium, le (*S*, *R*) [(C₅Me₅) Rh (DPPP*) . (H₂O)] (SbF₆)₂, afin d'étudier l'effet électronique de ces substituants grâce à leur position sur le cycle aromatique de par leurs effets donneur et accepteur, se sont révélés être de nouveaux composés. La condensation catalytique nous conduit à un mélange de (3,4)- *endo* et (3,5)- *endo* isoxazolidines. Les *endo*-isoxazolidines ont été obtenues en régiosélectivité élevée et jusqu'à 91% d'*excès enantiomérique ee*.

Mot-clés: Hydantoine, Thiohydantoine, Oxazolidinone, *N*-halosuccinimide, Catalyseur au cuivre (II), réaction intramoléculaire, nitrones aromatiques, cycloaddition 1,3-dipolaire, stéréosélectivité, énantiosélectivité, méthacroléine.

Abstract

During this work, we performed the synthesis of hydantoins and thiohydantines analogues, which are likely to be of biological interest.

First, we performed the synthesis of nine final compounds of hydantoins and thiohydantines, belonging to four families (**A**, **B**, **C** and **D**) by simple and efficient methods, one of which is a multi-component reaction. All products were identified by analytical methods. NMR has revealed, with regard to family **D**, that the derivatives bearing a benzyl group in position five (5) and an alkyl group in position one (1) such as isobutyl, for compound (**D6**), and adopt a privileged conformation, which makes some protons of the alkyl group magnetically non-equivalent.

We proceeded to the synthesis of alkyne *N*-tosyl carbamates including propargylic *N*-tosyl carbamates from alcohols of the same type. From these starting products, we were able to carry out the synthesis of halo-alkylidene-oxazolidin-2-ones by an intramolecular reaction according to two methods: first we proceeded to a catalytic synthesis using the copper salt Cu (II) with different *N*-halo-succinimides. Secondly, we carried out a simple condensation without catalyst with *N*-iodosuccinimide.

Finally, we succeeded in synthesizing *N*-phenyl-*C*-phenylnitrones described in the literature with good yields, and also new *N*-phenyl-*C*-phenylnitrones, with appreciable yields. The isoxazolidines formed by catalytic condensation of these nitrones which are differently substituted with methacrolein, using a chiral catalyst based on Rhodium, the (*S*, *R*) [(C₅Me₅) Rh (DPPP *). (H₂O)] (SbF₆)₂, in order to study the electronic effect of these substituents thanks to their position on the aromatic ring by their donor and acceptor effects, were found to be new compounds. Catalytic condensation leads us to a mixture of (3,4) - *endo* and (3,5) - *endo* isoxazolidines. The *endo*-isoxazolidines have been obtained in high regioselectivity and up to 91% *ee* enantiomeric excess.

Keywords: Hydantoine, thiohydantoine, Oxazolidinones, *N*-halosuccinimide, Copper (II) Catalyst, intramoléculaire reaction, aromatiques nitrones, 1,3- dipolaire cycloaddition, stereoselectivity, enantioselectivity, methacrolein.

ملخص

خلال هذا العمل، أجرينا توليفة من نظائر الهيدوننتوين والتيوهيدوننتوين، والتي من المحتمل أن تكون ذات أهمية بيولوجية

أولاً، أجرينا تحضير لتسعة مركبات نهائية من التيوهيدوننتوين و الهيدوننتوين ، تنتمي إلى أربع عائلات (أ و ب و ج و د) بطرق بسيطة وفعالة، أحدها تفاعل متعدد المكونات. تم تحديد جميع المنتجات بالطرق التحليلية. كشفت الرنين المغناطيسي النووي ، فيما يتعلق بالعائلة د، أن المشتقات التي تحمل مجموعة بنزيل في الموضع الخامس (5) ومجموعة أكيل في الموضع الأول (1) مثل الايزوبوتيل ، للمركب د 6 تعتمد على تشابه متميز، والذي يجعل من بعض بروتونات مجموعة الأكيل غير مكافئة مغناطيسياً. ثم شرعنا في صناعة كربامات *N*-توزيل بما في ذلك كربامات *N* -توزيل بروبوجيل من كحول ألسين. من هذه الكربامات *N* -توزيل ، أجرينا تحضير هالو-أوكسازوليدين-2-اون عن طريق تفاعل داخل الجزيء بطريقتين: الطريقة الأولى قمنا بعمل تخليق تحفيزي باستخدام ملح النحاس (II) كمحفز مع *N*-هالوسكسينيميدات مختلفة، اما الطريقة الثانية قمنا بعمل تكثيف بسيط بدون محفز باستخدام *N* -يودو سكسينيميد.

أخيراً ، نجحنا في تصنيع *N* -فنيل-*C* -فينيلنيترين الموصوفة في المقالات العلمية مع مردودية جيدة ، وكذلك *N* -فنيل-*C* -فينيلنيترين الجديدة ، مع عوائد ملموسة. قمنا بصناعة الإيزوكسازوليدينات عن طريق التكثيف التحفيزي لهذه النيترينات والتي تم استبدالها بشكل مختلف بالميثاكرولين ، باستخدام محفز كيرالي يعتمد على الروديوم، $(SbF_6)_2 \cdot [(C_5Me_5) Rh (DPPP^*) \cdot (H_2O)]$ (*S*, *R*) من أجل دراسة التأثير الإلكتروني لهذه البدائل بفضل موقعها على الحلقة العطرية من خلال تأثيرات المانح و المستقبل، تم العثور على مركبات جديدة. يقودنا التكثيف التحفيزي إلى خليط من *endo* - (3,4) و *endo* - (3,5) إيزوكسازوليدين. تم الحصول على الاينوتيوسلكتيفيتي *endo* في انتقائية ارجاعية عالية وما يصل إلى 91% من الفائض التصويري (ee)

الكلمات المفتاحية: هيدوتويين، ثيوهيدوتويين، اكسازوليدين، *N* -هالوسكسينيميد، محفز النحاس (II) ، التفاعل داخل الجزيئات. النترونات العطرية ، التفاعل 1,3 -ثنائي القطبية ، الستيريوسلكتيفيتي ، الاينوتيوسلكتيفيتي ، والميثاكرولين.

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I.1. Structure des composés de la famille D	28
---	----

Chapitre II

Tableau II.1. Caractéristiques chimique des carbmates (3 et 5).....	59
--	----

Tableau II.2. Caractéristiques chimique des oxazolidin-2-ones.....	61
---	----

Chapitre III

Tableau III.1. Série de <i>N</i> -phényl- <i>C</i> -phénylnitrones synthétisées avec comparaison des différents rendements.....	92
--	----

Tableau III. 2. Diastéréosélectivité des isoxazolidines.....	96
---	----

Liste des figures

Introduction générale

Figure 1. Structure chimique de 3-(3-alkyl-2,6-diarylpipérine-4-ylidène)-2-thioimidazolidin-4-one.....	1
Figure 2. Structure chimique de la 5,5'-bis-(4-iodophényl)-3-butyl-2-thiooximisazolidin-4-one et la 3-allyl-5,5'-bis (4-bromophényl)-2-thiooximidaolidin-4-one.....	2
Figure 3. Structure chimique d'AZD2563 et PH-027.....	3
Figure 4. Structures de Linézolide et Eperzolide.....	3
Figure 5. Structure de nucléobases isoxazolidinyl.....	4

Chapitre I

Figure I.1. Structure générale de la 2-thiohydantoïne.....	14
Figure I.2. Spectre infrarouge du composé D3	29
Figure I.3. Spectre de RMN 1D du proton du composé D3	30
Figure I.4. Spectre de RMN 2D montrant les couplages proton-proton (couplage homonucléaire) représentés par des tâches de corrélation de part et d'autre de la diagonale...30	30
Figure I.5. Spectre de RMN 1D du proton du composé D6	31
Figure I.6. Conformation d'énergie minimale du composé D6	32

Chapitre II

Figure II.1. Structure générale de l'oxazolidinone.....	45
--	----

Chapitre III

Figure III.1. Ligands chiraux utilisés dans la réaction de cycloaddition-1,3 Dipolaire asymétrique entre des nitrones et les aldéhydes α , β -insaturés.....	75
Figure III.2. Spectre de RMN 1D du proton des composés (3,4)- <i>endo</i> -(4a) et (3,5)- <i>endo</i> -(5a).....	97
Figure III.3. Spectre de RMN de carbone 13 des composés (3,4)- <i>endo</i> -(4a) et (3,5)- <i>endo</i> -(5a).....	97
Figure III.4. Spectre de RMN 2D (HSQC).....	98
Figure III.5. Spectre de RMN 2D montrant les couplages proton-proton (couplage homonucléaire) représentés par des tâches de corrélation de part et d'autre de la diagonale.....	99
Figure III.6. Principe de l'effet NOe dans le spectre NOESY des composés montrant la sélectivité <i>endo</i>	100

Liste des schémas

Introduction générale

Schéma 1. Interaction des orbitales moléculaires frontières.....	5
Schéma 2. Mode d'activation du groupement carbonyle.....	6
Schéma 3. Influence d'un acide de Lewis sur la LUMO des substrats.....	6
Schéma 4. Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire.....	7
Schéma 5. Stéréosélectivités mises en jeu dans la cycloaddition 1,3-dipolaire.....	7

Chapitre I

Schéma I.1. Synthèse de l'hydantoïne à partir de la glycine.....	15
Schéma I.2. Synthèse de la benzylidène hydantoïne à partir de l'ester éthylique de la glycine <i>N</i> -substituée.....	16
Schéma I.3. Synthèse de (<i>R</i>)-5-benzyl- <i>N</i> 1-phenetylhydantoïne à partir de la <i>D</i> -phénylalanine.....	16
Schéma I.4. Synthèse de l'alkylidènehydantoïne à partir du but-2-ynoate de méthyle.....	17
Schéma I.5. Synthèse de 1-benzyl-5-méthylène-3-phényl-hydantoïne à partir de 2-(benzylamino)-3-hydroxypropanoate de méthyle.....	17
Schéma I.6. Synthèse de l'hydantoïne 5,5-dialkylée.....	18
Schéma I.7. Synthèse de la thiohydantoïne à partir de la glycine.....	18
Schéma I.8. Synthèse de <i>N</i> 1-phényl-3-arylidènethiohydantoïne <i>S</i> -méthylé à partir de <i>N</i> -phényl-2-thiohydantoïne.....	19
Schéma I.9. Synthèse des de <i>S</i> - alkyl et de <i>N</i> -acétyl des 2-thiohydantoïnes.....	20
Schéma I.10. Synthèse des benzylidène-2-thiohydantoïne à partir du benzaldéhyde.....	20
Schéma I.11. Synthèse des 3-(3,3-dialkyl-2,6-di- <i>p</i> -tolylpipéridine-4-ylidene)-2-thiohydantoïne à partir de 4-halogénobenzaldéhyd.....	21
Schéma I.12. Synthèse de la (3-(4-octyl-2,5-dioxo-4-phénylimidazolidin-4-yl)phényl)propanoate de méthyle à partir de 5.5-diphényle hydantoïne <i>N</i> -alkylé.....	21
Schéma I.13. Synthèse de l'amide 2-thiohydantoïne.....	22
Schéma I.14. Synthèse de la <i>N</i> 1-phénylméthylacétanamide- <i>N</i> 3-propyl-2-thiohydantoïne à partir de la <i>N</i> 3-propyl-2-thiohydantoïne.....	22
Schéma I.15. Synthèse des <i>bi</i> -phényl-2-thiohydantoïnes.....	23
Schéma I.16. Rétro synthèse des composés A	24
Schéma I.17. Chemin de synthèse des composés A	24
Schéma I.18. Rétro synthèse des composés B	25

Schéma I.19. Chemin de synthèse des composés B	25
Schéma I.20. Rétro synthèse des composés C	26
Schéma I.21. Chemin de synthèse des composés C	26
Schéma I.22. Mécanisme d'obtention de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione (C) à partir de la benzoïne.....	26
Schéma I.23. Mécanisme de la transposition benzylique.....	27
Schéma I.24. Rétro synthèse des composés de D	27
Schéma I.25. Chemin de synthèse des composé de type D	27

Chapitre II

Schéma II.1. Synthèse de carbamates <i>O</i> -alkylé à partir d'acides carboxyliques.....	46
Schéma II.2. Synthèse de carbamates phényliques <i>N</i> -monoalkylés à partir de l'acide-2-hydroxybenzoïque.....	46
Schéma II.3. Synthèse de thymolcarbamate / carvacrolcarbamate à partir de la Thymol ou la Carvacrol.....	47
Schéma II.4. Synthèse des méthoxyphényl-comèncarbamate à partir de phloroglucénol.....	48
Schéma II.5. Synthèse des carbamates <i>O</i> -aromatique à partir des amines.....	48
Schéma II.6. Mécanisme de synthèse des carbamates <i>O</i> -aromatique.....	49
Schéma II.7. Synthèse la primaquincarbamate à partir de la primaquine.....	49
Schéma II.8. Synthèse des carbamates cyclisés à partir de 4-méthoxypyridine.....	50
Schéma II.9. Synthèse de carbamates furaniques à partir des alcools furaniques.....	50
Schéma II.10. Synthèse des carbamates par une réaction catalytique.....	51
Schéma II.11. Différentes méthodes de synthèse des α -amino-alcools chiraux.....	52
Schéma II.12. Différentes méthodes de synthèse des oxazolidin-2-ones à partir des aminoalcools.....	53
Schéma II.13. Synthèse des oxazolidin-2-ones à partir d'acides aminés.....	53
Schéma II.14. Synthèse des 5-hydroxyméthoxyoxazolidin-2-ones- <i>N</i> -substituées à partir d'amines.....	54
Schéma II.15. Synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'époxyde avec une amine primaire...54	54
Schéma II.16. Synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'époxyde avec des différents carbamates.....	55
Schéma II.17. Synthèse des 5-alkylidène 3-tosyloxazolidin-2-ones à partir de 2-vinylaziridine.....	55
Schéma II.18. Synthèse des oxazolidin-2-ones à partir de benzoquinone.....	56

Schéma II.19. Synthèse des <i>N</i> -phényloxazolidinones-4,5-disubstituée à partir des carbamates d'amino-alcools.....	56
Schéma II.20. Synthèse des <i>trans</i> oxazolidin-2-ones à partir du le carbamate de méthyle.....	57
Schéma II.21. Mécanisme réactionnel pour l'obtention des <i>trans</i> oxazolidin-2-one.....	57
Schéma II.22. Synthèse de propa-1,2-dien-1-yl oxazolidin-2-ones à partir des aldéhydes α -aminé.....	58
Schéma II.23. Synthèse de hept-3-ynyl- <i>N</i> -tosyle carbamate.....	59
Schéma II.24. Synthèse de 1,1-diméthylprop-2-ynyl- <i>N</i> -tosyle carbamate.....	59
Schéma II.25. Synthèse des 4-(1-halogénobutylidène)-3-tosyloxazolidin-2-ones.....	60
Schéma II.26. Synthèse des 4-(halogénométhylène)-5,5-diméthyl-3-tosyloxazolidin-2-one.....	60
Schéma II.27. Mécanisme catalytique de la formation des oxazolidin-2-ones.....	62

Chapitre III

Schéma III.1. Synthèse des nitones à partir du bis-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)oxy) pyruvate d'éthyle.....	76
Schéma III.2. Synthèse des nitrones <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butyl)hydroxylamine.....	76
Schéma III.3. Synthèse des arylnitrones à partir des nitroarènes.....	76
Schéma III.4. Synthèse des nitrones chirales à partir des hydroxylamines.....	77
Schéma III.5. Synthèse des nitrones à partir des acétylènes dicarboxylates.....	77
Schéma III.6. Exemples de synthèse des nitrones aromatiques à partir des nitro-benzène aromatique.....	78
Schéma III.7. Synthèse de phénylnitrones allyliques à partir hydroxylamine homoallyliqu.....	79
Schéma III.8. Mécanisme de synthèse des phénylnitrones allyliques.....	79
Schéma III.9. Synthèse des nitrones à partir 2,2-diméthylpenta-3,4-diénales.....	79
Schéma III.10. Mécanisme de synthèse de 2,2-diméthylpenta-3,4-diénales.....	80
Schéma III.11. Synthèse des nitrones cycliques à partir de la ((1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-2-hydroxy-1,2-diphényléthyl)glycinate éthyle.....	80
Schéma III.12. Synthèse des isoxzolidines à partir des allyles benzène.....	81
Schéma III.13. Chemin de synthèse isoxazolidines phosphorylés à partir des nitrones phosphorylés.....	81
Schéma III.14. Synthèse des isoxazolidines à partir de <i>O</i> -allyloxy-/cinnamyloxy-acétophénones.....	82

Schéma III.15. Synthèse de l'isoxazolidine triol à partir de l' α -glucopyranoside de méthyle.....	83
Schéma III.16. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de 3-alcénoyle-2-isoxazolidinones avec des nitrones catalysée par des complexes de Ti.....	83
Schéma III.17. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones cycliques et la méthacroléine catalysée au fer.....	84
Schéma III.18. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les diaryl nitrones et la méthacroléine rhuthéno-catalysée.....	84
Schéma III.19. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la diaryl aldonitronne et différents énaldéhydes en présence des catalyseurs à base de rhodium D3 et d'irridium D4	85
Schéma III.20. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la diaryl aldonitronne et la méthacroléine en présence de D3	85
Schéma III.21. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective de la diphenylméthyl nitronne vis-à-vis de différents énales en présence d'un catalyseur à base de Ti.....	86
Schéma III.22. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des C-arylaldonitrones et des énales organocatalysée dans les conditions de Mac Millan.....	87
Schéma III.23. Formation de l'iminium au cours de la cycloaddition.....	87
Schéma III.24. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'énal organocatalysée par un hydrazide dérivé du camphre.....	88
Schéma III.25. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'énal organocatalysée par un dérivé de la L-proline.....	88
Schéma III.26. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective entre les diaryl aldonitrones et le (<i>E</i>) crotonaldéhyde en présence du catalyseur.....	89
Schéma III.27. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective entre des aldonitrones ester et le (<i>E</i>) crotonaldéhyde.....	89
Schéma III.28. Synthèse des isoxazolidines à partir de l'indoline-2,3-one.....	90
Schéma III.29. Synthèse d'isoxazolidine à partir d'indole carboxylate.....	91
Schéma III.30. Schéma général pour la synthèse des dérivés de la <i>N</i> -phényl- <i>C</i> -phénylnitrones.....	92
Schéma III.31. Schéma général présente la synthèse asymétrique catalytique des isoxazolidines entre la méthacroléine et les <i>N</i> -phényl- <i>C</i> -phénylnitrones par le Rh complexe par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	94
Schéma III.32. Mécanisme proposé d'obtention des diastéréoisomères.....	100

Schéma III.33. Cycle catalytique proposé pour la synthèse des isoxazolidines.....102

Schéma III.34. Dérivatisation des isoxazolidines (3,4) et (3,5).....103

Perspectives

Synthèse des chloro-oxazolidin-2-ones à partir des *N*-tosylcarbamate en présence du sel de cuivre.....121

Abréviations utilisées

Les références bibliographiques sont désignées par des chiffres arabes, entre et regroupées en fin de chaque chapitre, selon l'ordre d'apparition dans le texte. Les abréviations et notation utilisées dans ce document sont explicitées ci-dessous :

Ac: Acétate

Boc: Tert-Butoxycarbonyle

Bt: 2-benzotriazolyle

Bn: Benzyle

Bpin: 2,2-diméthyl-1,3-propane diol ester

CSA: Acide camphorsulphonique

DCC: Dicyclohexylcarbodiimide

DCE: Dichloroéthane

DCM: Dichlorométhane

DEAD: Azodicarboxylate de diéthyle

DIPEA: *N,N*-diisopropyléthylamine

DMAP: 4-Diméthylaminopyridine

DMF: *N,N*-diméthylformamide

DPPP : *bis* 1,2-diphénylphosphinopropane

LDA: Diisopropylamide de Lithium

m-CPBA: Acide métachloroperbenzoïque

Ms: Mésyle

MTO: méthyltrioxorhénium

Py: Pyridine

PyBOP: Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

cod: 1,5-cyclooctadiene

dba: Dibenzylideneacetone

TBAT: Tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate

TEA: Triéthylamine

TEBA: Chlorure de triéthylbenzylammonium

TFA: Acide trifluoroacétique

THF: Tétrahydrofurane

Ts: tosyle

UHP: Péroxyde d'hydrogène d'urée

ee: excès énantiomérique

MO: Micro-onde

Rdt: Rendement

Matériels et méthodes

Produits et solvants utilisés

Les produits, les réactifs et les solvants utilisés ont été commandés chez Sigma-Aldrich, par l'intermédiaire de différents fournisseurs locaux.

Méthodes d'analyse et matériels utilisés

La confirmation des structures des composés synthétisés a été réalisée par l'utilisation des méthodes physico-chimiques d'analyse suivantes: la spectrométrie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire du proton et, dans certains cas la RMN du carbone 13, la mesure du point de fusion.

Spectrométrie infrarouge (IR)

Etant des solides, les spectres IR ont été réalisés sur des pastilles de KBr, contenant environ 0,5 à 1% de produit. Les spectres ont été réalisés au laboratoire de phytochimie et de pharmacologie de l'université de Jijel, avec un spectromètre de marque SHIMADZU 8400, dans un intervalle de nombre d'onde compris entre 400 et 4000 cm^{-1} .

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Le spectre de RMN du proton a été réalisé à 500 MHz ou 300 MHz sur un appareil F.T (BRUCKER) à température ambiante.

Certains produits ont été dissous dans le DMSO deutéré (DMSO- d_6), d'autres dans le benzène ou le dichlorométhane deutéré (C_6D_6 ou $CDCl_3$) à cause de leurs meilleure solubilité, que. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) et les constantes de couplage en Hz.

Les abréviations conventionnelles utilisées pour la description des spectres sont les suivantes: **s**: singulet, **d**: doublet, **t**: triplet, **q**: quadruplet, **m**: multiplet, **dd**: doublet de doublets.

Chromatographie liquide sur couche mince

La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur gel de silice MERCK 60 F₂₅₄. La révélation a été effectuée par la lampe UV 254 nm.

Mesure des points de fusion

Par l'intermédiaire de tube capillaire sur un appareil Büchi.

Désignation des composés finaux et intermédiaires

Les composés finaux ont été désignés par des lettres latines suivie par un chiffre arabe (exemple A, B, C, D1, D2,... etc.), certains d'autres par des chiffres arabes. Les composés ont été nommés selon les règles de l'IUPAC.

Analyse élémentaire

L'analyse élémentaire (microanalyse) donnant les pourcentages des éléments C, H, et N, a été réalisée avec un analyseur élémentaire Carlo-Erba EA 1108.

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Chapitre I «Synthèses et études des hydantoines et thiohydantoines»	
I.1. Bibliographie	14
I.1.1. Introduction.....	14
I.1.2. Méthodes de synthèse de l'hydantoines.....	14
I.1.2.1. Hydantoine simple ou non substitué.....	14
I.1.2.2. Benzylidène hydantoines.....	15
I.1.2.3. <i>N</i> -méthylbenzylhydantoines.....	16
I.1.2.4. A partir d'un ester acétylénique	16
I.1.2.5. A partir de l'isocyanate de phényle.....	17
I.1.2.6. A partir du alkylidèneaziridine.....	18
I.1.3. Méthode de synthèse des thiohydantoines.....	18
I.1.3.1. Synthèse de la thiohydantoine simple.....	18
I.1.3.2. Synthèse de <i>N</i> 1-phényl-3-arylidènthiohydantoins et leurs dérivés <i>S</i> - méthylé.....	19
I.1.3.3. Réaction de <i>S</i> - alkylation et de <i>N</i> - acétylation des 2-thiohydantoines.....	19
I.1.3.4. Par une réaction multi composants.....	20
I.1.3.5. A partir de phénytoine <i>N</i> - monoalkylé.....	21
I.1.3.6. Action des acides de Lewis sur la 2-thiohydantoine.....	22
I.1.3.7. A partir des amines.....	22
I.2. Résultats et discussion.....	24
I.2.1. Chemin rétro synthétique et méthodes de synthèse des molécules cibles.....	24
I.2.1.1. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés A	24
I.2.1.2. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés B	25
I.2.1.3. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés C	25
I.2.1.4. Chemin rétro synthétique relatif aux composés D	27
I.2.2. Etude spectrale des composés finaux (familles A , B , C , et D).....	28
a. Spectres IR.....	28
b. Spectres de résonance magnétique nucléaire du proton.....	29
I.3. Protocole expérimental.....	33
Conclusion.....	42
Références.....	43

Chapitre II «Synthèse et étude des carbamates et oxazolidin-2-ones»

II.1. Bibliographie.....	45
II.1.1. Introduction.....	45
II.1.2. Méthodes de synthèses des carbamates.....	45
II.1.2.1. A partir des acides.....	45
a. Par la réduction des acides carboxyliques.....	45
b. A partir de l'acide-2-hydroxybenzoïque.....	46
II.1.2.2. A partir de la thymol ou de la carvacrol.....	46
II.1.2.3. A partir de phloroglucénol.....	47
II.1.2.4. A partir des amines.....	48
II.1.2.5. A partir de la primaquine.....	49
II.1.2.6. A partir 4-méthoxypyridine.....	49
II.1.2.7. A partir des alcools furfuryliques.....	50
II.1.2.8. Par une réaction catalytique.....	51
II.1.3. Méthodes de synthèse des oxazolidin-2-ones.....	51
II.1.3.1. A partir d'aminoalcools.....	51
II.1.3.2. A partir des acides aminés.....	53
II.1.3.3. A partir des amines.....	53
II.1.3.4. A partir d'époxydes.....	54
a) Epoxyde avec une amine primaire.....	54
b) Epoxyde avec une carbamate.....	54
II.1.3.5. A partir de 2-vinylaziridines.....	55
II.1.3.6. A partir de benzoquinone.....	55
II.1.3.7. A partir des carbamates alcooliques.....	56
II.1.3.8. Par l'hydroxyamination des oléfines.....	56
II.1.3.9. Synthèse des oxazolidin-2-ones alléniques.....	57
II.2. Résultats et discussion.....	59
II.2.1. Synthèse de Carbamate (3) à partir d'un alcool primaire acétylénique.....	59
II.2.2. Synthèse de Carbamate (5) à partir d'un alcool tertiaire propargylique.....	59
II.2.3. Etude structurale.....	62
II.3. Protocole expérimental.....	64
Conclusion.....	69
Références.....	70

Chapitre III «Synthèse et étude des nitrones et isoxazolidines»

III.1. Bibliographie.....	74
---------------------------	----

III.1.1. Introduction.....	74
III.1.2. Méthodes de synthèse des nitrones	75
III.1.2.1. Par le traitement du TFA.....	75
III.1.2.2. Par le chlorure de sulfinimidoyl en présence de DBU.....	76
III.1.2.3. A partir des nitroarènes.....	76
III.1.2.4. Par condensation avec les hydroxylamines chirales.....	76
III.1.2.5. A partir des composés acétylinique.....	77
III.1.2.6. Par des réactions de condensation avec les aldéhydes.....	77
III.1.2.7. Par un réarrangement sigmatropique [3,3].....	78
III.1.2.8. Par une réaction multi composants.....	79
III.1.2.9. Par réaction intramoléculaire.....	80
III.1.3. Méthodes de synthèse des isoxazolidines.....	80
III.1.3.1. Par une réaction multi composants.....	80
III.1.3.2. A partir de <i>N</i> -méthyl <i>C</i> -diéthoxyphosphorylate nitrone.....	81
III.1.3.3. A partir des composés allyliques.....	81
III.1.3.4. Par la conversion du groupe hydroxyle.....	82
III.1.3.5. Par des réactions catalytiques.....	83
• Avec les énals vis-à-vis d'aldonitrones.....	86
III.1.3.6. A partir des indoles.....	90
a. A partir de l'indoline-2,3-one.....	90
b. A partir d'indole carboxylique.....	91
III.2. Résultats et discussion.....	92
III.2.1. Synthèse des nitrones.....	92
III.2.2. Synthèse des isoxazolidines.....	93
III.2.3. Etude structurale.....	96
III.3. Protocole expérimental.....	104
Conclusion.....	113
Références.....	114
Conclusion générale.....	119
Perspectives.....	121
Publication	

*Introduction
générale*

Introduction générale

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel en particulier dans le domaine des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides, la synthèse des produits naturels...etc^{1,4}. C'est pour cela que les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèses efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques.

Cette thèse a pour le but la synthèse et l'étude d'hétérocycles à cinq chaînons contenant principalement l'atome d'azote, à savoir, les dérivés de 2-thiohydantoïnes, d'oxazolidin-2-ones et d'isoxazolidines qui jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits pharmacologiquement et biologiquement actifs.

La 2-thioimidazolidin-4-one ou 2-thiohydantoïne, était notamment connue en raison de leur large application comme hypolipidémique⁵, anticarcinogène⁶, antimutagène⁷, antithyroïdiens⁸ (par exemple contre le virus de l'herpès simplex HSV⁹, virus de l'immunodéficience humaine VIH¹⁰ et la tuberculose¹¹), antimicrobiens (antifongique)¹², anti-ulcères et anti inflammatoires¹³, ainsi que des pesticides¹⁴. De plus les dérivés du 2-thiohydantoïne ont été utilisés comme normes de références pour le développement de la protéine C-terminal séquençage¹⁵, et comme réactifs pour la synthèse des colorants¹⁶.

J. Thanusu et al¹⁷ ont présenté une nouvelle série d'hétérocycle hybride *bis* comprenant à la fois le noyau de la pipéridine bioactive et la 2-thiohydantoïne, pour former les 3-(3-alkyl-2,6-diarylpipéridine-4-ylidène)-2-thioimidazolidine-4-ones (**1**) (**Figure 1**) qui possèdent une activité antifongique *in vitro*.

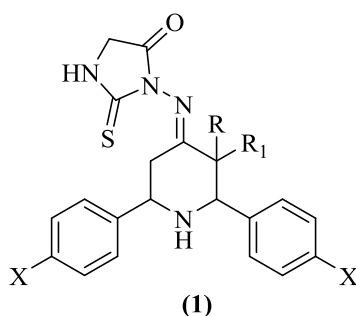


Figure 1. Structure chimique de 3-(3-alkyl-2,6-diarylpipéridine-4-ylidène)-2-thioimidazolidin-4-one.

Les cannabinoïdes, d'origine végétale ou synthétique, exercent principalement leurs propriétés en se liant à deux récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs CB₁ et CB₂ cannabinoïdes. Le clonage et la pharmacologie, la caractérisation des récepteurs (les récepteur CB1 et CB2)¹⁸⁻²⁰ ainsi que la découverte de leurs ligands endogènes^{21,22}, les enzymes responsables de leur inactivation^{23,24} ont permis de mieux comprendre le système dit endocannabinoïde⁸.

Le système cannabinoïde pourrait être utile pour le traitement de plusieurs maladies tels que la maladie de Parkinson²⁵, le syndrome de Tourette²⁶ ou choreas²⁷. L'implication des cannabimimétiques dans la dilatation des voies respiratoires²⁸, la pression intraoculaire²⁹ et la motricité digestive³⁰ représente encore des applications thérapeutiques potentielles pour des composés ciblant du système cannabinoïde.

Plusieurs 5,5'-diphénylthiohydantoïnes-3-substituées, sont comme des cannabinoïdes ligands³¹, ces composés présentent une affinité modérée pour le récepteur cannabinoïde CB1 qui agissent comme des antagonistes. La 5,5'-bis-(4-iodophényl)-3-butyl-2-thioimidazolidin-4-one (**2**) et la 3-allyl-5,5'-bis (4-bromophényl)-2-thioimidazolidin-4-one (**3**) possèdent l'affinité la plus élevée pour le récepteur cannabinoïde CB1 (**Figure 2**)³².

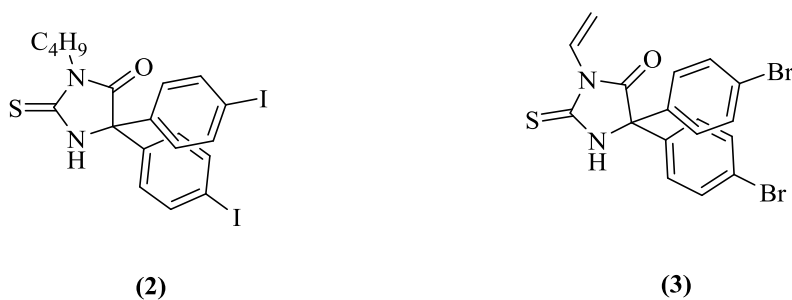


Figure 2. Structure chimique de la 5,5'-bis-(4-iodophényl)-3-butyl-2-thioimidazolidin-4-one et la 3-allyl-5,5'-bis (4-bromophényl)-2-thioimidazolidin-4-one.

Les oxazolidin-2-ones présentent une classe très importante d'hétérocycles. C'est la seule nouvelle classe des agents antibactériens synthétiques qui a montré d'excellents résultats en bactériologie clinique au cours des trente dernières années³³. Elles sont décrites comme neuroleptiques potentiels avec une forte affinité pour les récepteurs sigma, en tant que psychotropes, comme agents antiallergiques, comme antibiotiques, en tant qu'intermédiaires dans la synthèse d'inhibiteurs de la rénine, β-lactamines³⁴ et antibiotiques macrolides immunosuppresseurs³⁵. Ces dérivés présentent une activité contre de nombreuses souches résistantes aux antibiotiques de bactéries à Gram-positives³⁶.

Une molécule de type oxazolidin-2-one nommée AZD2563 (**4**) a été synthétisée par R. N. Jones et *al*³⁷, où son activité antibactérienne a été testée sur différentes bactéries à Gram-positives. O. A. Phillips et *al*³⁸ ont synthétisé PH-027 (**5**) et ses analogues dans le but d'améliorer l'activité antibactérienne des oxazolidin-2-ones modifiés (**Figure 3**).

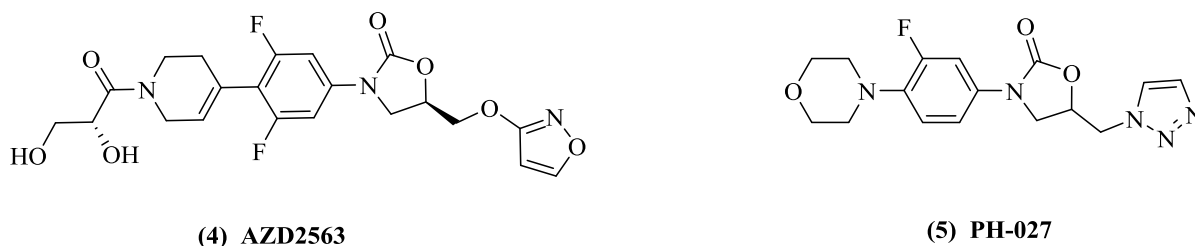


Figure 3. Structure chimique d'AZD2563 et PH-027.

Parmi les molécules qui possèdent un noyau oxazolidin-2-one, on trouve le Linézolide (**6**) et l'Eperzolide (**7**). Ces dérivés ont présenté un bon index thérapeutique contre plusieurs agents pathogènes humains³⁹ (**Figure 4**).

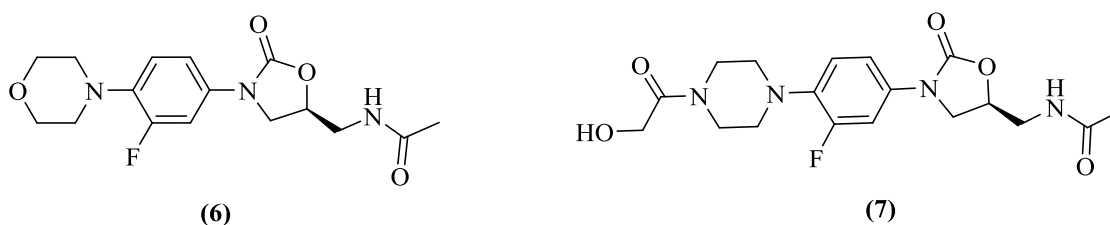


Figure 4. Structures de Linézolide et Eperzolide.

Les réactions de transition intramoléculaire sur les multiples liaisons catalysées par des métaux représentent l'une des approches les plus efficaces pour préparer directement les oxazolidin-2-ones substitués. Bien que celle-ci soit consacrée à la synthèse des oxazolidin-2-ones fonctionnalisés par des alcènes et allènes, les réactions impliquant les alcynes sont rares^{40,41}.

Le développement de nouveaux médicaments dans la thérapie des infections causées par des virus et également dans le traitement de certaines maladies néoplasiques a été remarquablement exploité au cours de ces dix dernières années⁴². Des analogues nucléosidiques artificiels sont apparus comme agents thérapeutiques: depuis la découverte du nucléoside les analogues peuvent protéger efficacement les cellules contre l'action de certains virus, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'herpès simplex, le virus de l'hépatite C et le cytomégalovirus, plusieurs rapports ont été publiés concernant leur synthèse, leurs applications thérapeutiques et leur mécanisme d'action⁴³.

A la recherche de produits efficaces, sélectifs et non toxiques, une variété de stratégies a été conçue pour concevoir des analogues nucléosidiques. Ces stratégies ont impliqué plusieurs modifications structurales des nucléosides naturels au niveau de la fraction sucre et / ou la base hétérocyclique. Une série de nouveaux composés, doté d'une activité biologique pertinente, peut être provient de l'altération du fragment glucidique, la conception de nouveaux anneaux "ribose" a permis de découvrir des méthodes biologiques efficaces avec une toxicité plus faible et des effets biologiques plus élevés. Des résultats prometteurs ont été obtenus grâce à une nouvelle génération d'analogues nucléosidiques dans lesquels le cycle furanose a été remplacé par d'autres anneaux hétérocycliques^{44,45}. Uracile, thymine, cytosine, adénine, et la synthèse des nucléosides de guanine (**8**) possédant une isoxazolidines, pour déterminer leurs activités pharmacologiques⁴⁶; en particulier ((±) –AdT) aurait inhibé sur la réplication du VIH, avec une activité inversement liée à la multiplicité d'infection utilisée^{46c} (**Figure 5**).

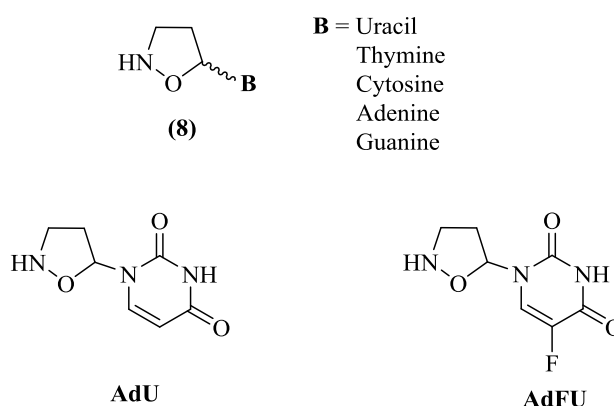


Figure 5. Structures de nucléobases isoxazolidinyles.

A noter que, cependant, aucune donnée sur la toxicité de ce composé n'est jusqu'à présent apparu dans la littérature. Cependant, la considération que les deux énantiomères la pureté et la configuration absolue sont des facteurs clés pour déterminer l'activité physiologique de ces molécules suggère la synthèse de *N, O*-nucléosides composés énantiomériquement purs afin d'étudier leurs caractéristiques⁴⁷.

Généralité sur la réaction 1,3-dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipolaire est une réaction très ancienne qui a été décrite par Buchner⁴⁸ des 1893. Cependant les premières études systématiques ont été réalisées par Huisgen en 1960⁴⁹. Au cours des vingt dernières années, cette réaction a connu un intérêt sans cesse croissant. En effet, la cycloaddition 1,3- dipolaire entre les nitrones et les alcènes ou les

alcynes ont trouvé beaucoup d'applications en synthèse organique^{50,51}. Ces applications nécessitent de contrôler la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire avec un choix de substrats appropriés, de conditions en présence éventuelle d'un catalyseur métallique ou organique influençant le cours régio- et stéréochimique de la réaction.

Interaction des orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires frontières (OMF) sont les orbitales bordant la «frontière» imaginaire qui sépare les orbitales de plus haute énergie occupées par un doublet d'électrons (HOMO) et les orbitales vacantes vides d'électrons de plus basse énergie (LUMO).

L'état de transition d'une cycloaddition 1,3-dipolaire diastéréosélective ou énantiosélective dépend principalement de l'approche de ces orbitales (OMF) dans l'espace du dipôle et du dipolarophile. Il est à noter que le recouvrement se fait de manière suprafaciale pour les deux espaces. Selon les énergies relatives des orbitales OMF, Sustman⁵² a envisagé trois possibilités de réactions de cycloaddition (**Schéma 1**):

(i) Dans les réactions de cycloaddition du type I (demande électronique normale), l'interaction OMF prédominante est celle entre la HOMO dipôle et la LUMO dipolarophile. On peut citer comme exemple la cycloaddition entre la *N*-méthyl-*C*-phénylnitrone et l'acrylate de méthyle.

(ii) Pour les réactions de cycloaddition du type II, la similarité entre l'écart d'énergie HOMO dipôle - LUMO dipolarophile et HOMO dipolarophile - LUMO dipôle implique que ces deux interactions HOMO-LUMO sont importantes.

(iii) Les réactions de cycloaddition du type III (demande électronique inverse) sont déterminées par l'interaction entre LUMO dipôle et HOMO dipolarophile. On peut citer comme exemple la réaction entre la nitrone précédente et l'éthylvinyl éther.

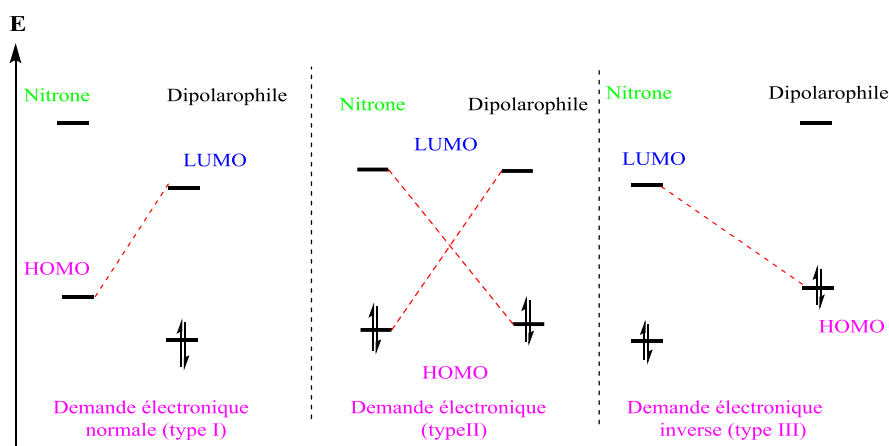


Schéma 1. Interaction des orbitales moléculaires frontières.

Les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières (OMF) dépendent non seulement des effets électroniques des substituants des substrats mais également de la présence éventuelle d'un catalyseur. Dans la cycloaddition en demande électronique normale (type I), en se liant au carbonyle de l'acroléine, le catalyseur abaisse le niveau de la LUMO dipolarophile soit par complexation avec un acide de Lewis soit par la formation d'un iminium lors de l'utilisation d'un organocatalyseur (**Schémas 2 et 3**). L'emploi de ces deux types de catalyseurs en version asymétrique permet le contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction.

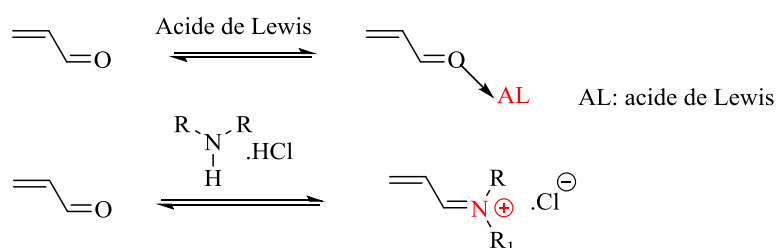


Schéma 2. Mode d'activation du groupement carbonyle.

Dans la cycloaddition en demande électronique inverse (type III), un acide de Lewis peut complexer l'oxygène de la nitrone conduisant à un abaissement de la LUMO du dipôle, ce qui facilite également la réaction (**Schéma 3**) et le contrôle énantiosélectif s'il est chiral.

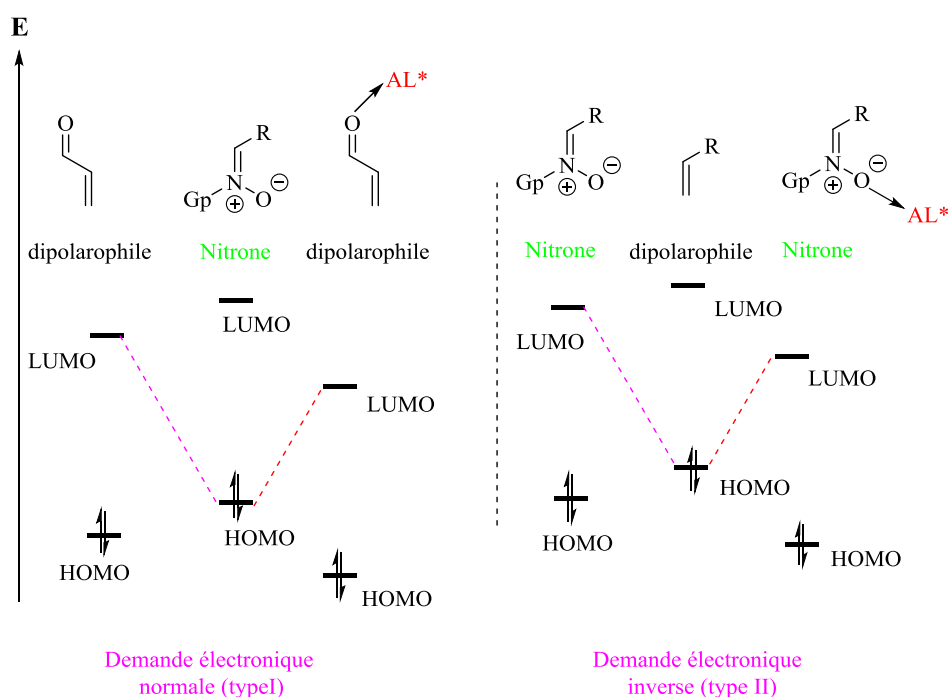


Schéma 3. Influence d'un acide de Lewis sur la LUMO des substrats.

Régiosélectivité

La régiosélectivité de la réaction est basée sur les effets électroniques et stériques des substrats. Lors de la cycloaddition avec les dipolarophiles mono-substitués ayant un groupe donneur d'électrons (EDG) ou neutres, la formation des adduits 5-substitués est favorisée à la fois par les effets stériques et électroniques tandis que, pour la cycloaddition des dipolarophiles mono-substitués ayant un groupe attracteur d'électrons (EWG), la situation est plus compliquée car les deux effets stériques et électroniques sont contraires bien que l'effet stérique soit souvent déterminant. Dans ce cas, l'adduit 5-substitué est obtenu majoritairement (**Schéma 4**).

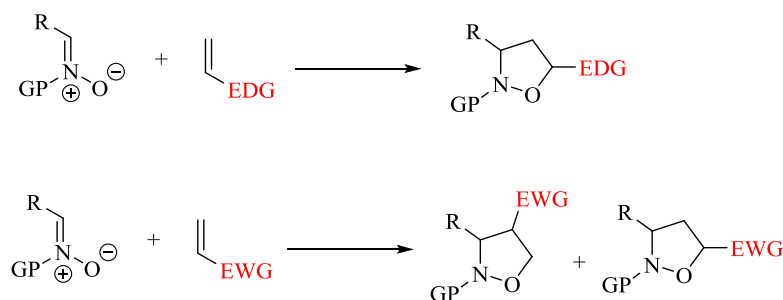


Schéma 4. Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire.

Stéréosélectivité

La cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitronne et un dipolarophile monosubstitué riche ou pauvre en électron peut conduire aux 4 stéréoisomères possibles par la création de deux nouveaux centres stéréogènes (**Schéma 5**). Ces approches correspondent aux deux types de stéréosélectivité de la cycloaddition : la sélectivité *endo/exo* et la sélectivité faciale (approche des faces *Re/Si* de la nitronne). Le nombre de situations stéréochimiques possible est doublé si la nitronne existe dans un équilibre configurationnel entre ses deux isomères *Z* et *E*.

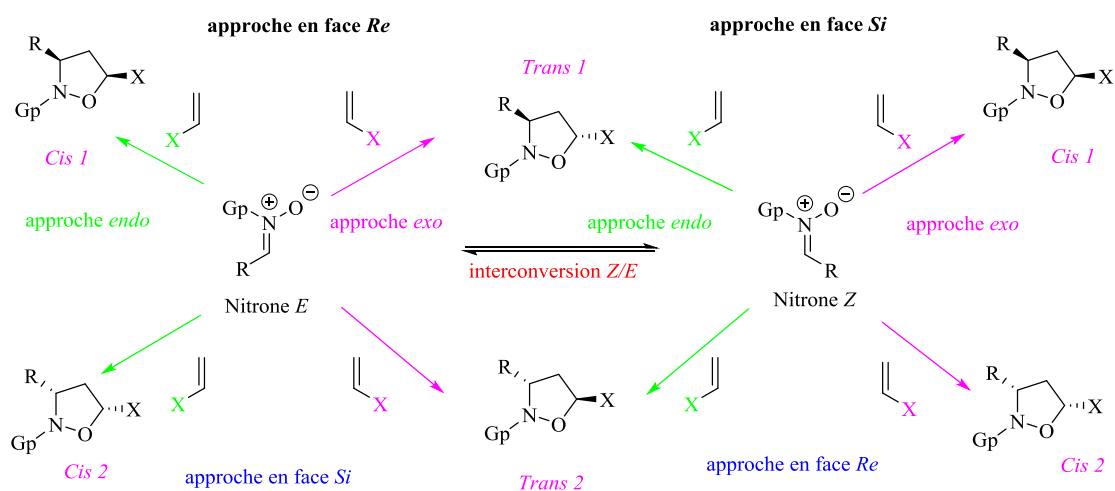


Schéma 5. Stéréosélectivités mises en jeu dans la cycloaddition-1,3 dipolaire.

Sélectivité *endo/exo*

Dans les cycloadditions dipolaires-1,3 où la nitroène peut subir une interconversion *Z/E*, la sélectivité *endo/exo* n'est qu'un des deux paramètres stéréochimiques déterminant la sélectivité *cis* : *trans*. L'approche *endo* résulte d'une approche avec le groupe protecteur de la nitroène et le substituant du dipolarophile du même côté tandis que l'approche *exo* résulte d'une approche où le groupe protecteur de la nitroène et le substituant du dipolarophile sont opposés.

Sélectivité faciale

Lors de la cycloaddition, l'approche du dipolarophile peut se faire par le dessus (approche *Re*) ou par le dessous (approche *Si*) du plan de la nitroène telle que représentée dans le (**Schéma 5**). Pour contrôler cette approche, deux stratégies peuvent être envisagées :

- L'utilisation d'une nitroène ou d'un alcène portant une couple chirale qui encombre une face créant les conditions d'une diastéréosélectivité faciale (approche diastéréosélective).
- L'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis ou d'un organocatalyseur chiral qui peut se chélater, se complexer ou encombrer le dipolarophile pour masquer sélectivement l'une de deux faces créant les conditions d'une énantiosélectivité faciale (approche énantiosélective).

Le manuscrit est présenté comme suit:

Le premier chapitre, est consacré en premier lieu à une étude bibliographique sur les méthodes de synthèse de l'hydantoïne et la 2-thiohydantoïne ainsi que leurs réactivités, et l'intérêt biologique de ces hétérocycles.

En deuxième lieu nous décrivons une stratégie de synthèse et méthodes de synthèses des molécules cibles synthétisées dans notre laboratoire (LOMOP) par des méthodes simples et peu coûteuses. Nous présenterons ensuite les protocoles expérimentaux avec une discussion et la caractérisation des 2-thiohydantoïnes synthétisés ont été effectuée au laboratoire de chimie pharmaceutique de l'université de Liège en Belgique.

Dans le deuxième chapitre nous décrivons les méthodes de synthèse des carbamates et les halogéno-oxazolidin-2-ones ainsi que leurs réactivités chimiques. Après ceci, nous réaliserons notre stratégie de synthèse et méthodes de synthèses des carbamates à partir des alcools acétyléniques à la température ambiante. La synthèse des halogéno-oxazolidin-2-ones à partir des carbamates lors d'une réaction intramoléculaire en utilisant uniquement des quantités de l'acide *N*- halogénosuccinimide en présence d'un catalyseur le CuCl_2 en quantités

stœchiométriques est ensuite discutée. La synthèse et la caractérisation de tous les produits oxazolidiniques ont été effectuées au laboratoire de chimie organique de l'université d'Insubria- Côme (Italie).

Le troisième chapitre est réservé à une étude bibliographique présentant des différentes méthodes de synthèse des nitrones et des isoxazolidines. La stratégie de synthèse des différentes nitrones est réalisée dans des conditions douces, où nous utiliserons ces nitrones pour la synthèse des isoxazolidines à partir de la condensation avec de la méthacroléine en utilisant un catalyseur chiral à base de rhodium. La synthèse et la caractérisation ont été effectuées au laboratoire de chimie inorganique de l'université de Zaragoza (Espagne).

Références

- [1] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. «Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms», Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia, 2007.
- [2] Bruckner, R. «Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms», Elsevier, 2002.
- [3] Southon, I. W.; Buckingham, J. (Eds.), «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, 1989.
- [4] Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- [5] Tompkins, J. E. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 855.
- [6] Al-Obaid, A. M.; El-Subbagh, H. I.; Khodair, A. I.; Elmazar, M. M. *Anticancer Drugs.* **1996**, *7*, 873.
- [7] Froelich, E.; Fruehan, A.; Jackman, M.; Kirchner, F. K.; Alexander, E. J.; Archer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3099.
- [8] Marx, J. V.; Richert, D. A.; Westerfeld, W. W. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1179.
- [9] El-Barbary, A. A.; Khodair, A. I.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 73.
- [10] Chérouvrier, J. R.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P. *Molecules.* **2004**, *9*, 867.
- [11] Archer, S.; Unser, M. J.; Froelich, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6182.
- [12] Marton, J.; Enisz, J.; Hosztafi, S.; Timar, T. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 148.
- [13] Curran, A. C. W. *U.S. Pat.* **1976**, *3*, 430.
- [14] Nagpal, K. L. *U.S. Pat.* **1984**, *4*, 473.
- [15]. Cromwellt, L. D.; Stark, G. R. *Biochemistry.* **1969**, *8*, 4735.
- [16]. Nelson, J. V.; Helber, M. J.; Brick, M. U.S. Pat. 5, 695,917, 1997.
- [17] Thanusu, J.; Kanagarajan. V.; Gopalakrishnan, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 713–717.
- [18] Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J.; Young, A. C.; Bonner, T. I. *Nature* **1990**, *346*, 561-564.
- [19] Gerard, C. M.; Mollereau, C.; Vassart, G.; Parmentier, M. *Biochem. J.* **1991**, *279*, 129-134.
- [20] Munro, S.; Thomas, K. L.; Abu-Shaar, M. *Nature.* **1993**, *365*, 61-65.
- [21] Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R. *Science.* **1992**, *258*, 1946-1949.
- [22] Sugiura, T.; Kondo, S.; Sukagawa, A.; Nakane, S.; Shinoda, A.; Itoh, K.; Yamashita, A.; Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *215*, 89-97.

- [23] Cravatt, B. F.; Giang, D. K.; Mayfield, S. P.; Boger, D. L.; Lerner, R. A.; Gilula, N. B. *Nature*. **1996**, *384*, 83-87.
- [24] Ueda, N.; Yamanaka, K.; Yamamoto, S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 35552-35557.
- [25] Brotchie, J. M. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2003**, *3*, 54-61.
- [26] Muller-Vahl, K. R. *Expert. Opin. Pharmacother.* **2003**, *4*, 1717-1725.
- [27] Lastres-Becker, I.; de Miguel, R.; De Petrocellis, L.; Makriyannis, A.; Di Marzo, V.; Fernandez-Ruiz, J. *J. Neurochem.* **2003**, *84*, 1097-1109.
- [28] Calignano, A.; Katona, I.; Desarnaud, F.; Giuffrida, A.; La Rana, G.; Mackie, K.; Freund, T.F.; Piomelli, D. *Nature*. **2000**, *408*, 96-101.
- [29] Song, Z. H.; Slowey, C. A. I. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *292*, 136-139.
- [30] Pinto, L.; Izzo, A. A.; Cascio, M. G.; Bisogno, T.; Hospodar-Scott, K.; Brown, D. R.; Mascolo, N.; Di Marzo, V.; Capasso, F. *Gastroenterology*. **2002**, *123*, 227-234.
- [31] Kanyonyo, M.; Govaerts, S.G.; Hermans, E.; Poupaert, J. H. Lambert, D.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2233-2236.
- [32] Kanyonyo, M.; Govaerts, S.G.; Hermans, E.; Poupaert, J. H. Lambert, D.M. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *495*, 43-53.
- [33] Brickner, S. J.; Huchinson, D. K.; Barbachyn, M. R., Manninen, P. R.; Ulanowicz, D. A.; Garmon, S. A., Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toups, D. S.; Ford, C. W.; Zurenko, G. Z. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 673.
- [34] Rabasseda, X.; Sorbera, L.; Castaner, J. *Drugs Future*. **1999**, *24*, 1057.
- [35] Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998.
- [36] (a) Perry, C.M.; Jarvis, B. *Drugs*. **2001**, *61*, 525; (b) Norrdy, R. *Expert. Opin. Pharmacother.* **2001**, *2*, 293.
- [37] Jones, R.N.; Biedenbach, D.J, Anderegg, T.R. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. **2002**, *42*, 119.
- [38] (a) Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M, Samuel, S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1095. (b) Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M, Samuel, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4113; (c) Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M, Samuel, S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 214.
- [39] Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew Chem Int Ed Eng.* **2003**, *42*, 2010.
- [40] (a) Enthaler, S.; Company, A. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4912. (b) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 844. (c) Wei, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5504. (d) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Xu, J.; Liu, L. *J. Am.*

Chem. Soc. **2011**, *133*, 9250. (e) Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203. (f) Tang, L.; Pang, Y.; Yan, Q.; Shi, L.; Huang, J.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2744. (g) Broggini, G.; Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Fasana, A.; Zecchi, G. *Synlett.* **2011**, 227. (h) Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H. -X.; Yu, J. -Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203. (i) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3003. (j) Huang, L.; Wang, Q.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7734. (k) Hansen, E. C.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7151. (l) Qian, H.; Han, X.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536. (m) Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553. (n) Semmelhack, M. F.; Bodurow, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1496. (o) Semmelhack, M. F.; Zhang, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4483.

[41] Gazzola, S.; Beccalli, E.M.; Borelli, T.; Castellano, C.; Chiacchio, M. A.; Diamante, D and Broggini, B. *J. Org. Chem.* **2015**, 7226-7234.

[42] De Clercq, E. *Biochim. Biophys. Acta.* **2002**, *1587*, 258-275.

[43]. De Clercq, E. *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2002**, *1*, 13-25.

[44] De Muys J. -M.; Gordeau, H.; Nguyen-Ba, N.; Taylor, D. L.; Ahmed, P. S.; Mansour, T.; Locas, C.; Richard, N.; Wainberg, M. A.; Rando, R. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1835-1844.

[45] (a) Pan, S.; Amankulor, N. M.; Zhao, K. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 6587-6604. (b) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. Stereodivergent. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5575-5589. (c) Adams, D. R.; Boyd, A. S. F.; Ferguson, R.; Grierson, D. S.; Monneret, C. *Nucleosides Nucleotides.* **1998**, *17*, 1053-1075. (d) Fischer, R.; Druckova, A.; Fisera, L.; Rybar, A.; Hametner, C.; Cyranski, M. *Synlett.* **2002**, 1113-1117.

[46] (a) Colacino, E.; Converso, A.; Liguori, A.; Napoli, A.; Siciliano, C.; Sindona, G. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 8551-8557. (b) Leggio, A.; Liguori, A.; Procopio, A.; Siciliano, C.; Sindona, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1277-1280. (c) Leggio, A.; Liguori, A.; Procopio, A.; Siciliano, C.; Sindona, G. A. *Nucleosides Nucleotides.* **1997**, *16*, 1515-1518. (d) Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; De Munno, G.; Sindona. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 4035-4038.

[47] Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, I.; Piperno, A.; Pistarà, V.; Rescifina, R. R.; Valveri, V.; Mastino, A.; Romeo, G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3696-3702.

[48] Buchner, E.; Fritsch, M.; Papendieck, A.; Witter H. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 273, 214.

[49] Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.

[50] Frederickson, M. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 403.

[51] Tufariello, J . J. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 2, p 83-168, Chapter 9, Wiley-Interscience, New York, 1984.

[52] (a) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569. (b) Sustmann R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717.

Chapitre I

*Synthèse et étude des
hydantoïnes et des
thiohydantoïnes*

I.1. Bibliographie

I.1.1. Introduction

Les 2-thiohydantoïnes (**Figure I.1**) sont des analogues soufrés d'hydantoïnes avec un ou deux groupes carbonyles qui sont remplacés par des thiocarbonyles¹.

Les thiohydantoïnes étaient notamment connus en raison de leurs applications étendues comme hypolipidémiques², antiviraux, anticancérogènes³, antimutagènes, antithyroïdiens⁴, antiviral antithyroïdien⁵, contre le virus de l'herpès simplex HSV⁶, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)⁷ et la tuberculose⁸, antimicrobiens (antifongiques et antibactériens)⁹, anti-ulcères et anti-inflammatoires¹⁰, ainsi que comme pesticides¹¹. D'autre part, les thiohydantoïnes ont été utilisées comme références pour le développement des protéines C-terminales séquençage¹², comme réactifs pour le développement des colorants¹³ et en impression textile, comme complexation de cations métalliques et polymérisation catalytique¹⁴.

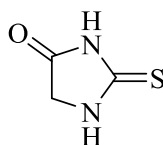


Figure I.1. Structure générale de la 2-thiohydantoïne.

I.1.2. Méthodes de synthèse de l'hydantoïne

I.1.2.1. Hydantoïne simple ou non substitué

La 2,4-dioxoimidazolidine ou imidazolidine-2,4-dione ou communément appelée hydantoïne est préparée par un traitement de dérivés d'acide α - ureido (acide hydantoïque), lui-même préparé à partir de dérivés α - aminoacides et de cyanate de potassium (réarrangement de Wohler).

L'estérification de la glycine (**1**) (estérification de Fisher-Speir) donne le chlorhydrate d'aminoacétate d'éthyle (**2**), qui sera transformé par le cyanate de potassium en ureidoacétate d'éthyle (**3**). Le traitement de ce dernier par l'acide hydrochlorique provoque sa cyclisation en 2,4- dioxoimidazolidine (hydantoïne) (**4**) (**Schéma I.1**)¹⁵.

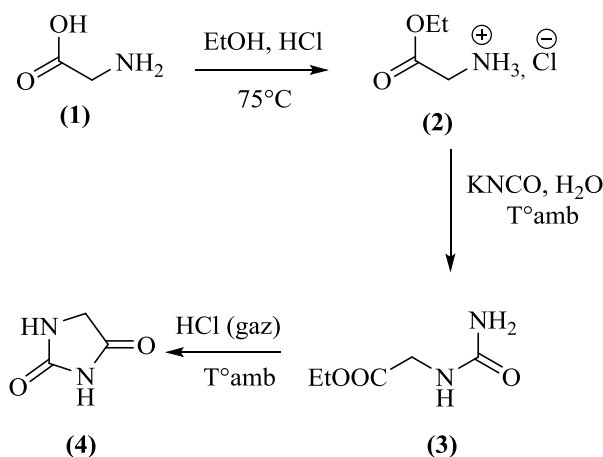


Schéma I.1. Synthèse de l'hydantoïne à partir de la glycine.

I.1.2.2. Benzylidène hydantoïnes

Les benzylidène hydantoïnes ont été récemment signalés comme une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'EGFR (Epidermal growth factor receptor). En particulier, les 5-benzylidène hydantoïnes qui ont été évaluées pour leur activité antiproliférative sur le poumon humain de la lignée cellulaire A549. Divers substituants en position N1 et C5 ont été examinés. La petite bibliothèque des dérivés de la 5-benzylidène hydantoïne (**10**) a été établie selon la voie de synthèse décrite dans le schéma 2. Cette procédure en quatre étapes s'est avérée efficace pour la synthèse de l'hydantoïne et de ses dérivés avec différents substituant sur les atomes N1 et C5. L'ester éthylique de la glycine *N*-substituée (**5**) réagit avec le cyanate de potassium, en présence de l'acide hydrochlorique, pour donner un composé α -ureido (**6**) qui subit une cyclisation dans l'acide chlorhydrique à 25 %, fournissant l'hydantoïne (**7**). La condensation de Knoevenagel entre l'hydantoïne-*N*1-substitué et le benzaldéhyde substitué (**8**), sous irradiation micro-ondes à 130°C pendant 5 minutes, donne les produits (**10**) sous forme de mélange isomère *E/Z*, à des proportions de 4/1 jusqu'à 1/1. Après purification des isomères par chromatographie sur gel de silice, la géométrie de la double liaison a été déterminée par analyse spectral RMN ^1H (Schéma I.2)¹⁶.

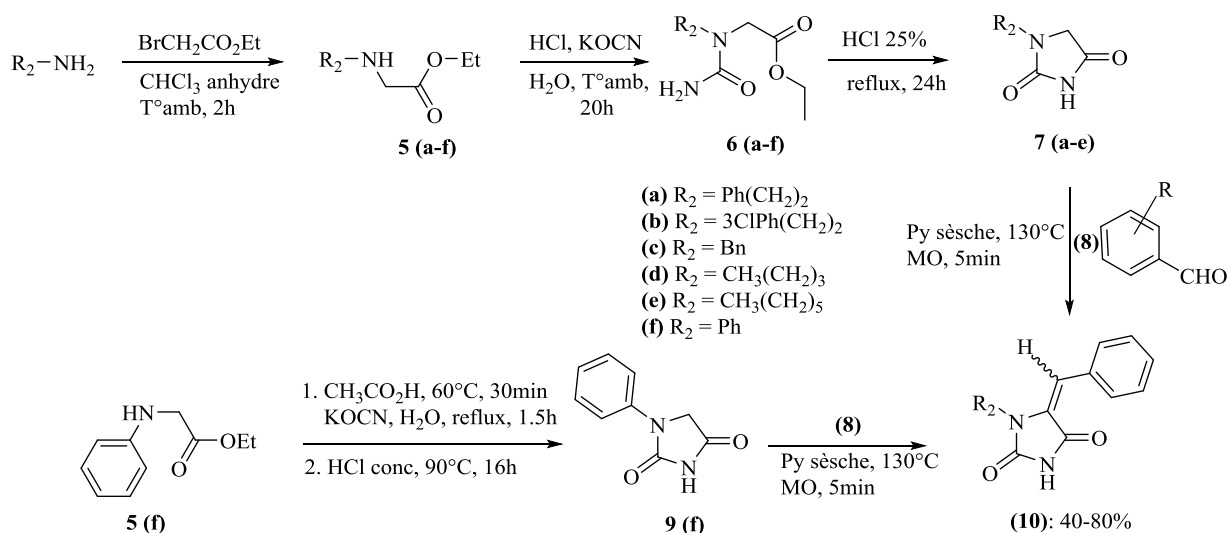


Schéma I.2. Synthèse de la benzylidène hydantoïne à partir de l'ester éthylique de la glycine *N*-substituée.

I.1.2.3. *N*-méthylbenzylhydantoïnes

La (*R*)-5-benzyl-*N*1-phénylhydantoïne (**15**) a été synthétisée à partir de la *D*-phénylalanine comme indiqué dans le schéma I.3.

La synthèse débute par l'estérification de la phénylalanine dans le méthanol catalysée par le HCl, qui donne (**11**). La méthyl ((2,4-dinitrophényl)sulfonyl)-*D*-phénylalaninate (**12**) sont facilement préparés à partir du chlorure de 2,4-dinitrobenzène-1-sulfonyle et de l'ester aminé (**11**), en présence de la pyridine. Sous les conditions d'une alkylation de Mitsunobu (2-phényléthan-1-ol, DEAD et triphénylphosphine) le composé (**12**) fournit le composé (**13**), suivie d'une déprotection par traitement avec l'acide thioglycolique, donnant le composé (**14**). Ce dernier se condense avec le cyanate de potassium dans l'acide acétique pour donner l'hydantoïne (**15**) avec un très bon rendement¹⁷.

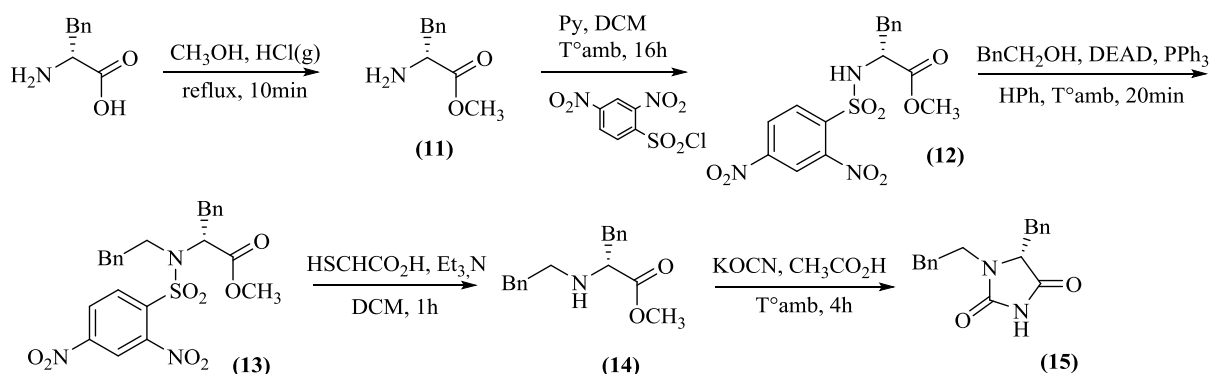


Schéma I.3. Synthèse de (*R*)-5-benzyl-*N*1-phénylhydantoïne à partir de la *D*-phénylalanine.

I.1.2.4. A partir d'un ester acétylénique

Un moyen efficace de préparer des dérivés de méthylènehydantoïnes qui ont un pont méthylène en position 5 avec de très bons rendements qui varient entre 80 à 90%, est décrit dans le schéma 4. Cette réaction multi composant implique une amine primaire, l'isocyanate d'arylsulfonyle, et l'acétylènedicarboxylate de dialkyles en présence de triphénylphosphine dans le dichlorométhane (**Schéma I.4**).

Ce type d'hydantoïnes présente de nombreuses activités biologiques anti tumorales, anti arythmiques, herbicides, mais ce sont de faibles anticonvulsivants¹⁸.

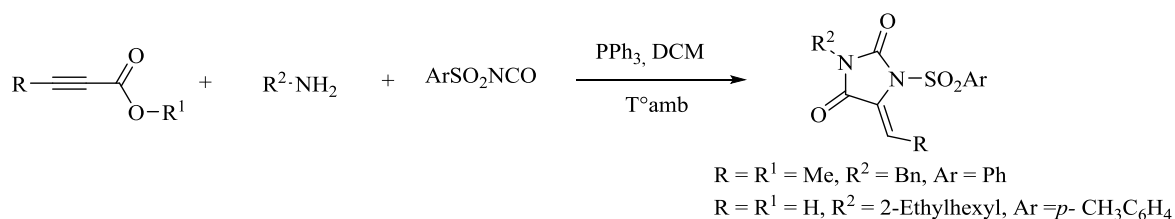


Schéma I.4. Synthèse de l'alkylidènehydantoïne à partir du but-2-ynoate de méthyle.

I.1.2.5. A partir de l'isocyanate de phényle

Le traitement de l'ester méthylique *N*-benzyle (**16**) (**Schéma I.5**) avec l'isocyanate de phényle donne l'urée (**17**), suivie par une cyclisation dans des conditions basiques (Et₃N/DCM) pour aboutir à l'hydantoïne (**19**).

En revanche, le traitement de (**16**) avec l'isocyanate de phényle et la triéthylamine à température ambiante, pendant 2 heures, suivi par un chauffage du mélange réactionnel pendant 4 heures donne la *N1*-benzyl-*N3*-phényl-5-méthylènehydantoïne (**20**)¹⁹.

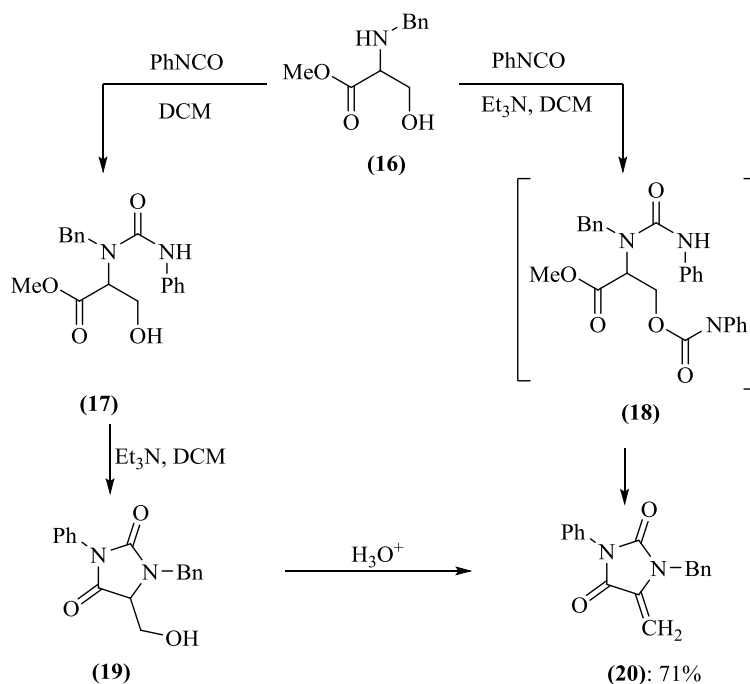


Schéma I.5. Synthèse de 1-benzyl-5-méthylène-3-phényl-hydantoïne à partir de 2-(benzylamino)-3-hydroxypropanoate de méthyle.

I.1.2.6. A partir de l'alkylidèneaziridine

La 2-alkylidèneaziridine (**21**) peut être transformée en hydantoïne 5,5-disubstituée (**22**) (Schéma I.6).

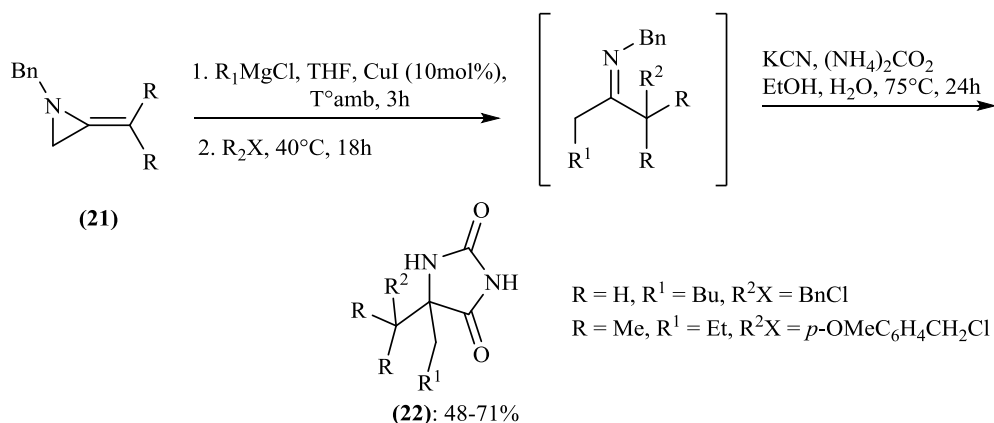


Schéma I.6. Synthèse de l'hydantoïne 5,5-dialkylée.

C'est une réaction qui implique l'ouverture du cycle aziridine au niveau du carbone C-3, par un réactif de grignard en présence de CuI comme catalyseur. La métalloénamine résultante réagit avec un halogénure d'alkyle donnant l'intermédiaire. Nous poursuivons la réaction par la méthode de Bücher–Burgs pour arriver à la 5,5-dialkylée (**22**)²⁰.

I.1.3. Méthode de synthèse des thiohydantoïnes

I.1.3.1. Synthèse de la 2-thiohydantoïne simple

La réaction commence par l'estérification de la glycine au moyen de l'éthanol en milieu acide, donnant ainsi le composé (**2**). Cette estérification est suivie par une réaction avec le thiocyanate de potassium dans un milieu aqueux, fournissant la thiourée *N* fonctionnalisée (**23**), et se termine par une cyclisation en milieu acide pour donner la thiohydantoïne finale (**24**) (Schéma I.7).

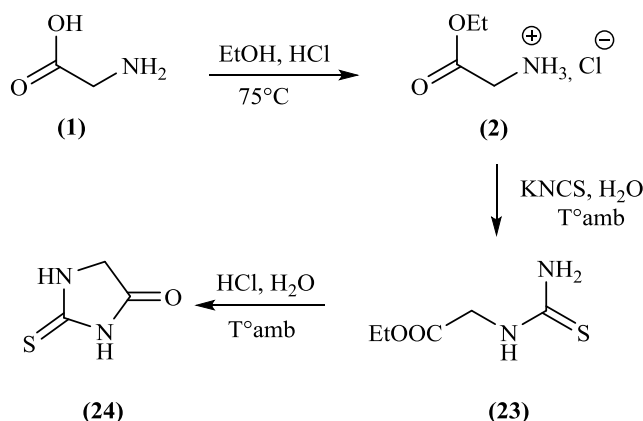


Schéma I.7. Synthèse de la thiohydantoïne à partir de la glycine.

I.1.3.2. Synthèse de *N*1-phényl-3-arylidènethiohydantoïne et ses dérivés *S*- méthylés

Les 2-thiohydantoïnes (4-oxoimidazolidine-2-thiones) et leurs dérivés *S*-alkylés (2-alkylthio-3,5-dihydro-4*H*-imidazole-4-ones) ont attiré l'attention des chercheurs, comme intermédiaires de synthèse pratique, et surtout à leur large spectre d'activité biologique²¹.

Le schéma 8 montre un exemple d'une série de synthèses. Les thiohydantoïnes-3,5- di-substituées (**26**) qui ont été obtenues par trois méthodes, dont la première consiste en une réaction multi composants entre un aldéhyde aromatique, un acide aminé et un isothiocyanate de phényle (étape c), alors que la deuxième utilise la *N*-phényl-2-thiohydantoïne (**25**) que l'on fait réagir sur un aldéhyde aromatique en présence de l'acide acétique et d'acétate de sodium (étape a). La troisième voie est une variante de la deuxième puisqu'on remplace l'acide acétique et d'acétate de sodium par l'éthanol et l'hydroxyde de potassium respectivement (étape b). La 2-thiohydantoïne *S*-méthylé (**27**) est préparée à partir de la *N*-phényl-2-thiohydantoïne (**26**) après l'avoir traité avec de l'hydroxyde de potassium, puis méthylé le *S*-anion formé par l'iodométhane.

Dans la série des méthylènethiohydantoïnes les antiarhythmiques et les antihypertenseurs, et certains sont dotés de propriétés fongicides et herbicides.

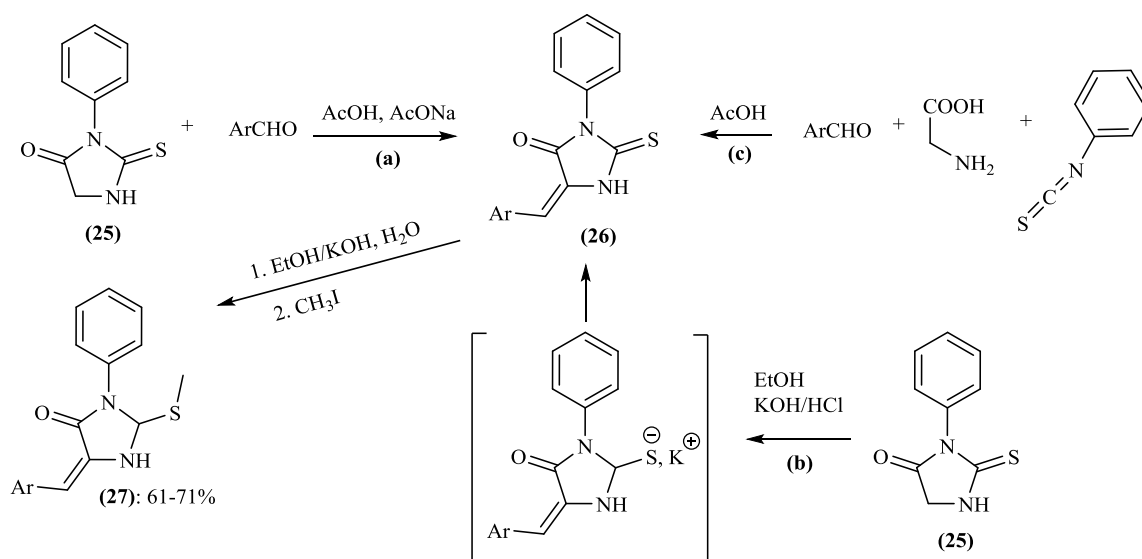


Schéma I.8. Synthèse de *N*1-phényl-3-arylidènethiohydantoïne *S*-méthylé à partir de *N*-phényl-2-thiohydantoïne.

I.1.3.3. Réaction de *S*- alkylation et de *N*- acétylation des 2-thiohydantoïnes

Dans cette réaction un système réactif d'ortho formiate d'alkyle en présence de $ZnCl_2 \cdot Ac_2O$ a été utilisé sur un substrat du départ comme les 5-arylméthylènethiohydantoïnes, où il y a une *S*-alkylation concomitante à une *N*-acétylation (**Schéma I.9**)²².

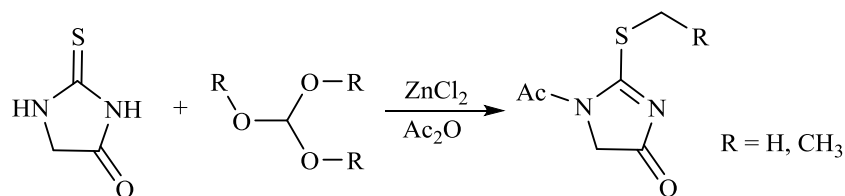


Schéma I.9. Synthèse des de *S*- alkyle et de *N*-acétyl des 2-thiohydantoïnes.

I.1.3.4. Par une réaction multi composants

a. Les arylidènthiohydantoïnes font partie de nombreux hétérocycles bioactifs. Une des premières voies de synthèse de ces types de composés nécessitait trois étapes à reflux, avec un rendement moyen de 41%. Une équipe indienne a mis au point une méthode de synthèse multi composants dans laquelle sont utilisés un mélange de glycine, de thiocyanate de potassium, un aldéhyde aromatique/ hétéro-aromatique et l'anhydride acétique à la température ambiante avec rendement de 84% (**Schéma I.10**)²³.

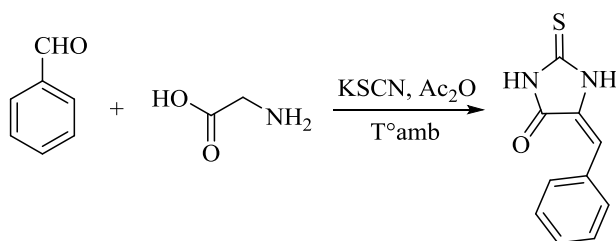


Schéma I.10. Synthèse des benzylidène-2-thiohydantoïne à partir du benzaldéhyde.

b. La méthode de synthèse décrite ci-dessous débute par une réaction multi composants impliquant le propane ou l'isopentane, avec un aldéhyde aromatique (**28**) et l'acétate d'ammonium, menant à une tétrahydropyridinone (**29**). Cette dernière réagit avec un thiocarbazide menant à un thiosemicarbazone (**30**). La 3-(3-alkyl-2,6-di-*p*-tolylpipéridine-4-ylidène)-2-thiohydantoïne (**31**) est synthétisée par traitement de la thiosemicarbazone (**30**) avec le chloroacétate d'éthyle, en présence d'acétate de sodium anhydre à reflux²³.

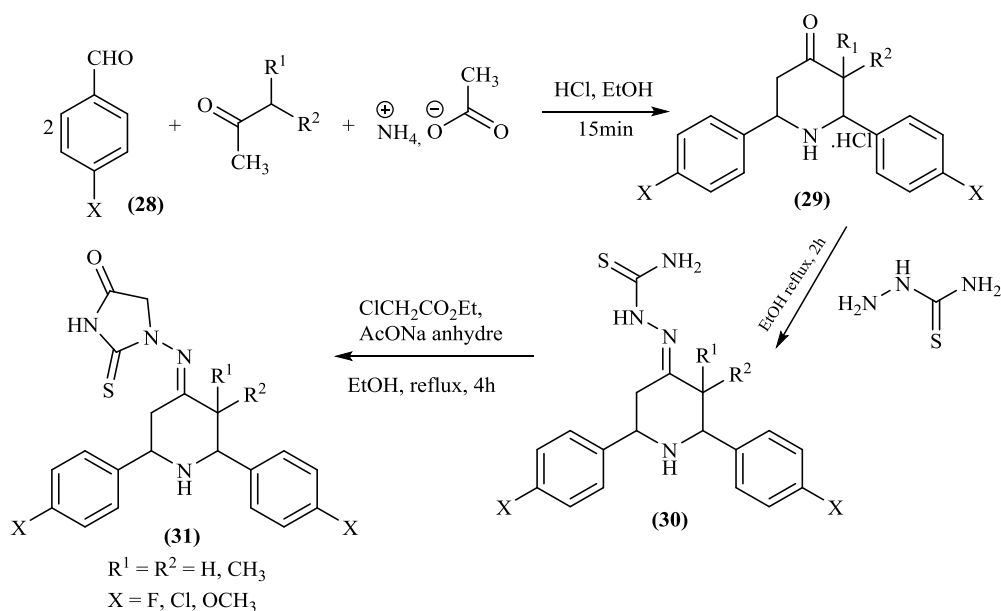


Schéma I.11. Synthèse des 3-(3,3-dialkyl-2,6-di-*p*-tolylpipéridine-4-ylidène)-2-thiohydantoïne à partir de 4-halogénobenzaldéhydes.

I.1.3.5. A partir de phénytoïne *N*- monoalkylé

L'hydantoïne (32) a été couplée avec l'acrylate de méthyle (couplage de Heck) en présence de l'acétate de palladium, en milieu basique, l'amine tertiaire (tributylamine) dans le DMF, menant à l'hydantoïne substituée (33). C'est une réaction stéréospécifique puisqu'il y a formation exclusive de l'isomère *trans* (Schéma 12). L'hydrogénation catalytique suivie d'une thiolation avec le réactif de Lawesson pour donner le mono thiohydantoïne (34) (Schéma I.12)²⁴.

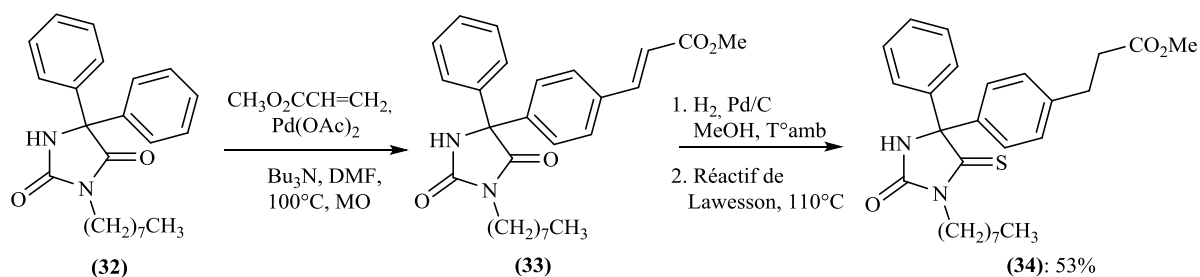


Schéma I.12. Synthèse de la (3-(4-octyl-2,5-dioxo-4-phénylimidazolidin-4-yl)phényl)propanoate de méthyle à partir de 5,5-diphénylhydantoïne *N*-alkylé.

On peut transformer le groupe ester du composé (34) en un groupe amide pour former l'amide-2-thiohydantoïne (35) selon le schéma I.13.

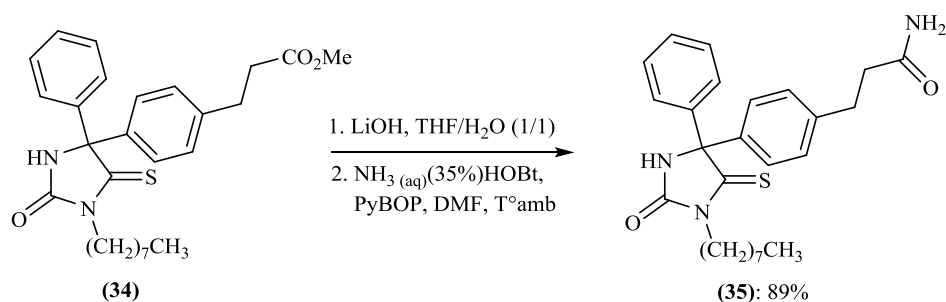


Schéma I.13. Synthèse de l'amide 2-thiohydantoïne.

L'amide-2-thiohydantoïne (**35**) est un inhibiteur des acides gras amides hydrolase (FAAH). L'inhibition efficace de la FAAH est largement reconnue comme une approche prometteuse pour le traitement des troubles du sommeil, de l'anxiété, de l'épilepsie et des maladies neurodégénératives.

I.1.3.6 Action des acides de Lewis sur la 2-thiohydantoïne

Au départ cette réaction a été effectuée à température ambiante, beaucoup de produits sont indiqués par la CCM et aucun d'eux n'a pu être isolé. A une température de (-15°C), qui est un facteur clé, la 3-propyl-2-thiohydantoïne (**36**) réagit avec le benzaldéhyde en présence de TiCl₄, dans l'acétonitrile pendant 12 heures, donne le produit attendu (**37**) avec un rendement modéré de 53% (Schéma I.14)²⁵.

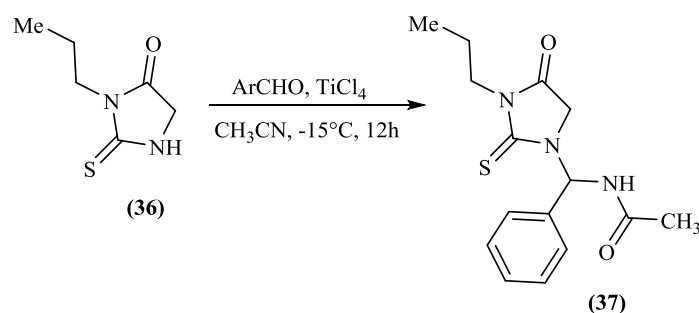


Schéma I.14. Synthèse de la N1-phénylméthylacétanamide-N3-propyl-2-thiohydantoïne à partir de la N3-propyl-2-thiohydantoïne.

I.1.3.7. A partir des amines

La synthèse des bi-phénylthiohydantoïnes a été réalisée par Giulio G et son groupe²⁶. L'amine (**38**) a été chauffée en présence de disulfure de carbone et d'hydroxyde de sodium avec l'addition ultérieure du chlorocarbonate d'éthyle pour former le composé (**39**). Celui-ci réagira avec un dérivé d'isothiocyanate en présence de l'ammoniac pour aboutir au dérivé de la thiourée(**40**). La réaction de celle-ci avec le di-benzoylé dans un milieu basique, dans le micro-onde donnera la bi-phénylthiohydantoïne (**41**) (Schéma I.15).

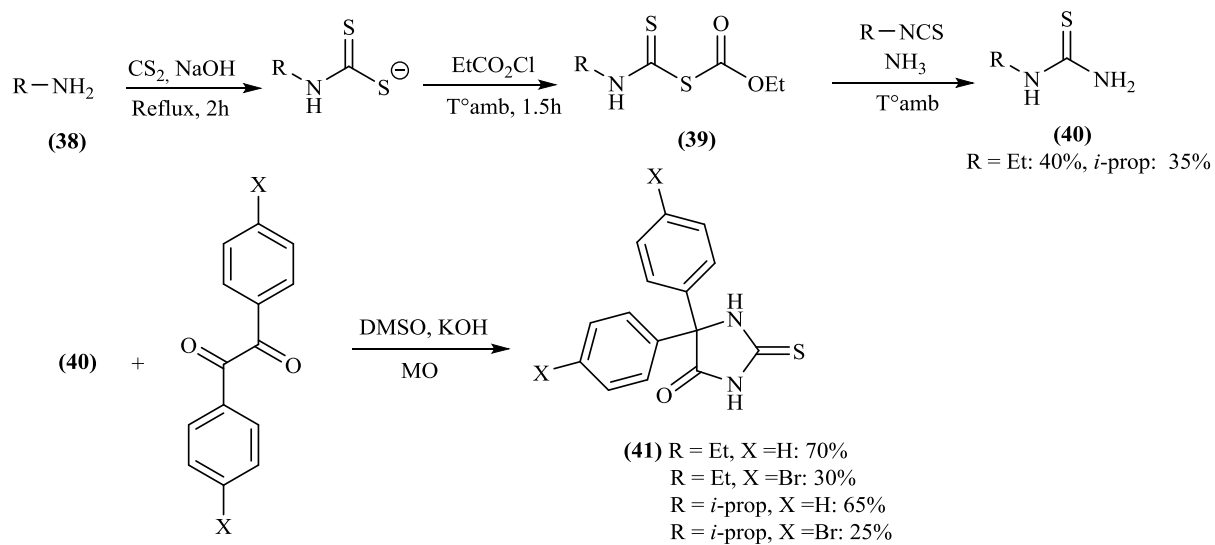


Schéma I.15. Synthèse des bi-phényl-2-thiohydantoïnes.

I.2. Résultats et discussion

Nous allons vous présenter les différents composés qui ont été synthétisés dans notre laboratoire et possédant la structure de base qu'est l'hydantoïne.

I.2.1. Chemin rétro synthétique et méthodes de synthèse des molécules cibles

I.2.1.1. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés A

Pour aboutir aux composés **A**, nous avons imaginé le chemin rétro synthétique représenté par le schéma I.16 ci-dessous.

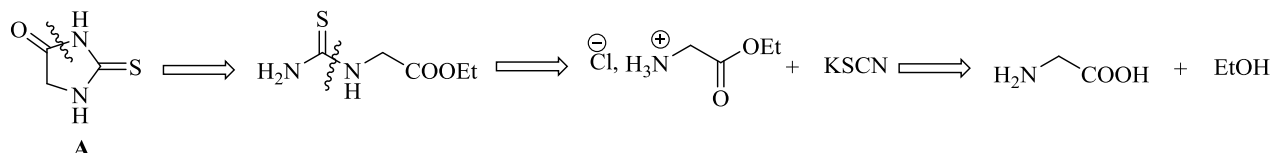


Schéma I.16. Rétro synthèse des composés **A**.

En se basant sur cette démarche rétro synthétique, nous avons adopté le schéma de synthèse I.17 ci-dessous.

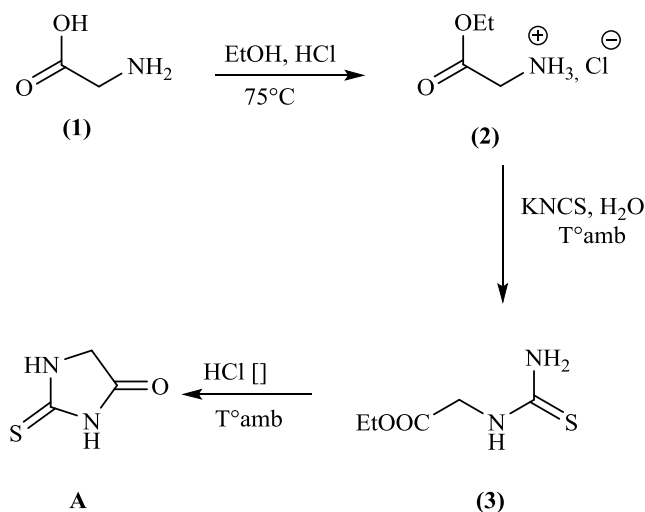


Schéma I.17. Chemin de synthèse des composés **A**.

La glycine (**1**) est estérifiée avec l'éthanol en présence de HCl concentré donnant l'ester (**2**). Ce dernier réagit avec le thiocyanate de potassium pour donner la thiourée monosubstituée (**3**), celle-ci se cyclise en milieu HCl concentré menant à la thiohydantoïne **A**. Les deux premières étapes ont lieu avec de bons rendements, tant dit que la dernière donne un rendement inférieur à la moyenne. Ceci peut être expliqué, au moins en partie, par une hydrolyse de la fonction ester qui se trouve dans la structure de la thiourée (**3**), la ramenant une fonction acide carboxylique, avant sa cyclisation pour abouti au composé final **A**. En effet, la fonction acide carboxylique est moins réactive qu'une fonction ester.

I.2.1.2. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés B

Pour aboutir aux composés **B**, nous avons établi le chemin rétro synthétique représenté par le schéma I.18 ci-dessous. C'est une démarche intéressante dans la mesure où le composé ciblé sera formé selon une réaction multi composants qui se fait dans un même milieu réactionnel, entre plusieurs réactifs.

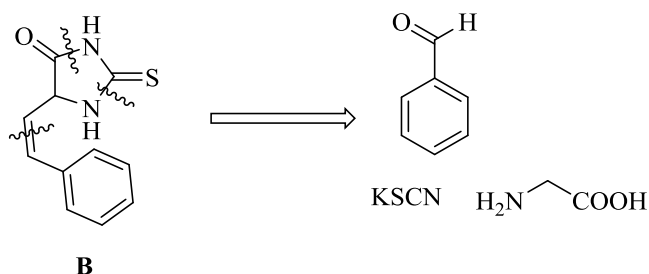


Schéma I.18. Rétro synthèse des composés **B**.

Nous procédons maintenant à la synthèse (Schéma I.19).

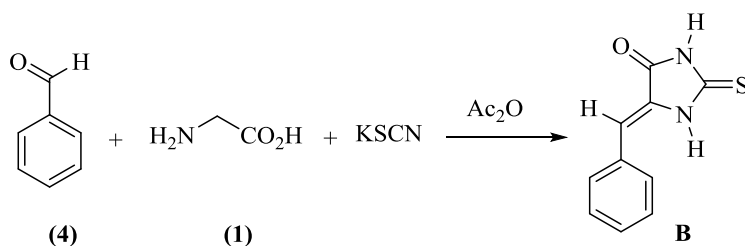


Schéma I.19. Chemin de synthèse des composés **B**.

C'est une réaction multi composants qui implique la glycine, le benzaldéhyde, le thiocyanate de potassium et l'anhydride acétique. Après formation de la thiourée monosubstituée, celle-ci se cyclise, en présence de l'anhydride acétique, en thiohydantoïne, la condensation de cette dernière avec le benzaldéhyde (4) fournissant le composé final **B** avec un très bon rendement de 72%. Le composé **B** ainsi obtenu serait de configuration *Z* comme c'est décrit dans la littérature.

I.2.1.3. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés C

Pour aboutir aux composés **C**, nous avons établi le chemin rétro synthétique représenté par le schéma I.20 ci-dessous.

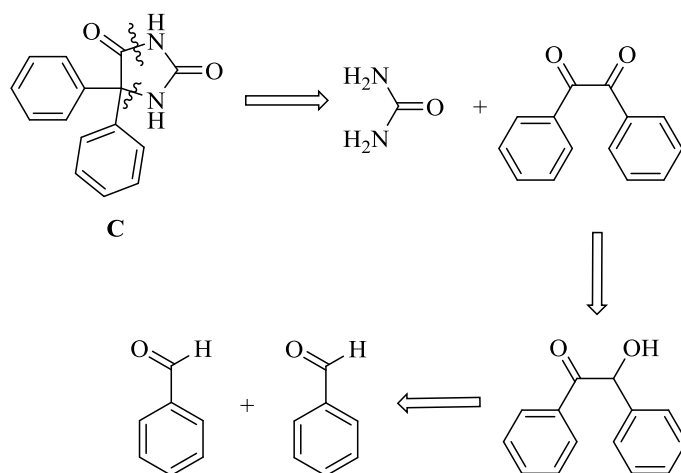


Schéma I.20. Rétro synthèse des composés C.

La benzoïne (**5**) une fois préparée est oxydée en benzil (ou dibenzoyl) (**6**) par l'acide nitrique concentré. Nous procédons ensuite à sa condensation avec l'urée en milieu basique, pour aboutir à la 5,5-diphénylhydantoïne ou phénytoïne **C**. Les deux premières étapes se déroulent avec de très bons rendements alors que la dernière (étape menant au composé **C**) s'effectue avec un faible rendement. Ceci est peut être attribué à l'encombrement stérique autour des deux groupes carbonyle du benzil (**6**). Une autre explication peut s'ajouter à la première: il s'agit de la transposition benzylique qui se fait également en milieu basique, menant à la formation d'un α -hydroxy-acide avec migration d'un groupe phényle selon le mécanisme bien connu, (Schéma I.21).

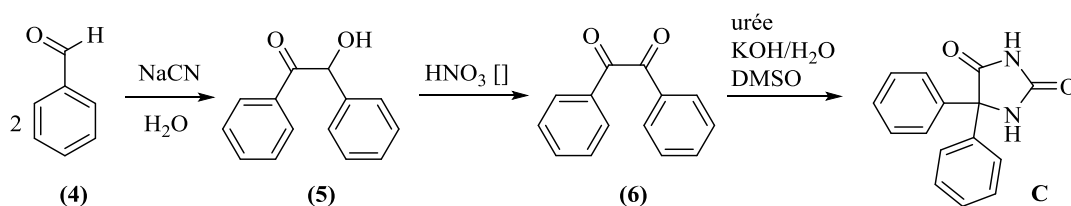
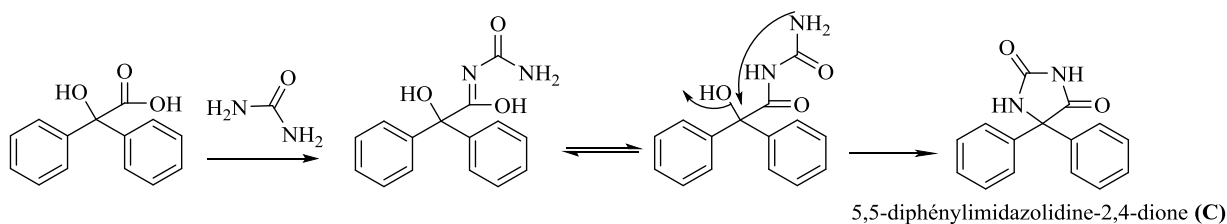


Schéma I.21. Chemin de synthèse des composés C.

Schéma I.22. Mécanisme d'obtention de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione (**C**) à partir de la benzoïne.

Le mécanisme de la transposition benzylique est écrit au schéma I.23.

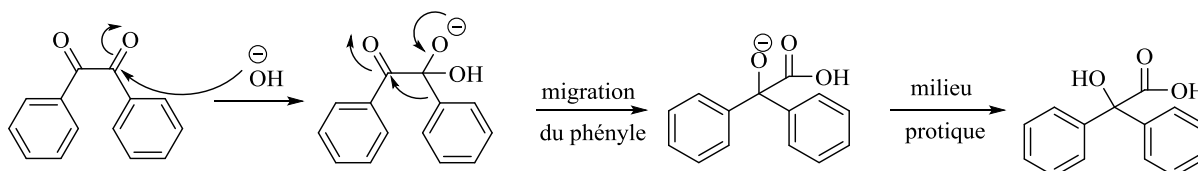
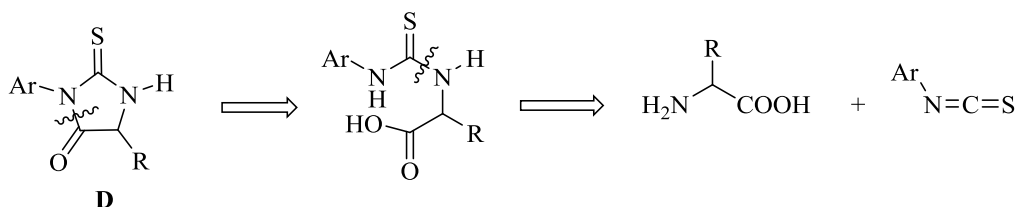


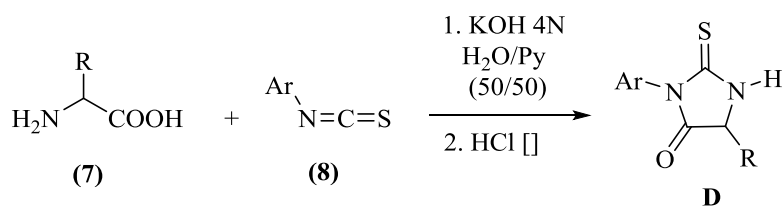
Schéma I.23. Mécanisme de la transposition benzyle.

I.2.1.4. Chemin rétro synthétique relatif aux composés **D**

Pour aboutir aux composés **D**, nous avons établi le chemin rétro synthétique décrit au schéma I.24.

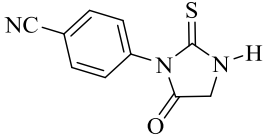
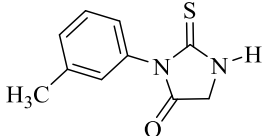
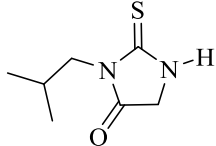
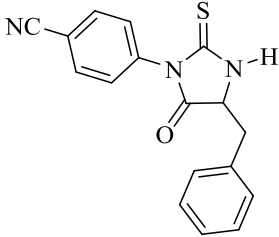
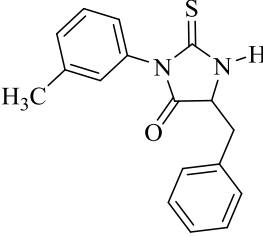
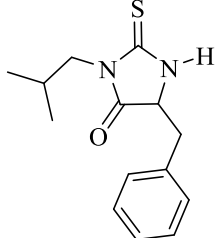
Schéma I.24. Rétro synthèse des composés de **D**.

L'acide α -aminé (**7**) réagit avec un isothiocyanate d'aryle (**8**) en milieu basique, fournissant une thiourée monosubstituée intermédiaire, qui sera cyclisée en milieu HCl concentré donnant la thiohydantoïne **D**. Le rendement global est appréciable, surtout que la thiourée intermédiaire formée n'est pas isolée et est cyclisée directement en milieu HCl concentré.

Schéma I.25. Chemin de synthèse des composés de type **D**.

Nous avons ainsi obtenu six composés de la famille **D** dont les formules sont présentées par le tableau I.1 ci-dessous.

Tableau I.1. Structures des composés de la famille D.

Composé	structure
D1	
D2	
D3	
D4	
D5	
D6	

I.2.2. Etude spectrale des composés finaux (familles A, B, C, et D)

a. Spectres IR

Les bandes d'absorption des groupes carbonyles (C=O) des différents composés finaux se situent entre 1640 et 1768 cm^{-1} . Les bandes correspondant au groupe thiocarbonyle (C=S) sont comprises entre 1519 et 1560 cm^{-1} . La fonction NH apparaît entre 3164 et 3420 cm^{-1} . Un exemple de spectre IR relatif au composé **D3** (**Figure I.2**). Ceci est en conformité avec les

bandes correspondantes à des composés ayant le squelette hydantoine et thiohydantoine décrits dans les littératures scientifiques²⁷⁻³⁰.

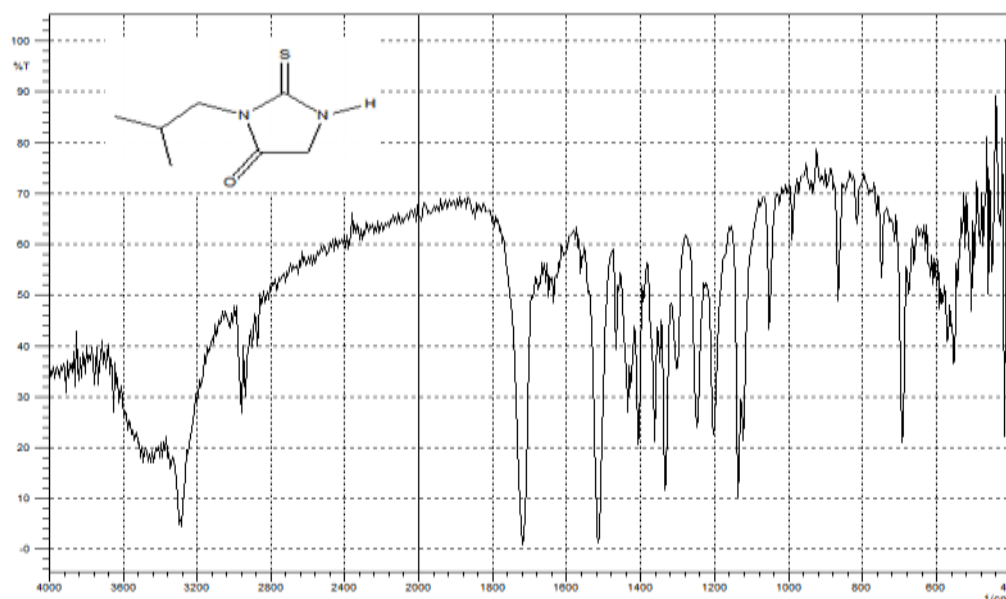


Figure I.2. Spectre infrarouge du composé **D3**.

b. Spectres de résonance magnétique nucléaire du proton

Le signal des protons du groupe CH_2 cyclique pour les thiohydantoines non substituées et monosubstituées apparaît pour les composés correspondants entre 3.50 et 4.30 ppm; alors que l'hydrogène du groupe CH cyclique relatif aux thiohydantoines disubstituées apparaît entre 4.60 et 4.80 ppm. Ceci est en parfaite conformité avec des spectres de composés similaires décrits dans les littératures scientifiques³⁰⁻³⁴. Le proton du groupe NH apparaît entre 10.15 et 10.76 sauf pour la thiohydantoine non substituée **A** qui possède deux groupes NH dont les protons raisonnent à 2.73 et 2.89 ppm. La figure I.3 montre le spectre de RMN du proton du composé **D3**.

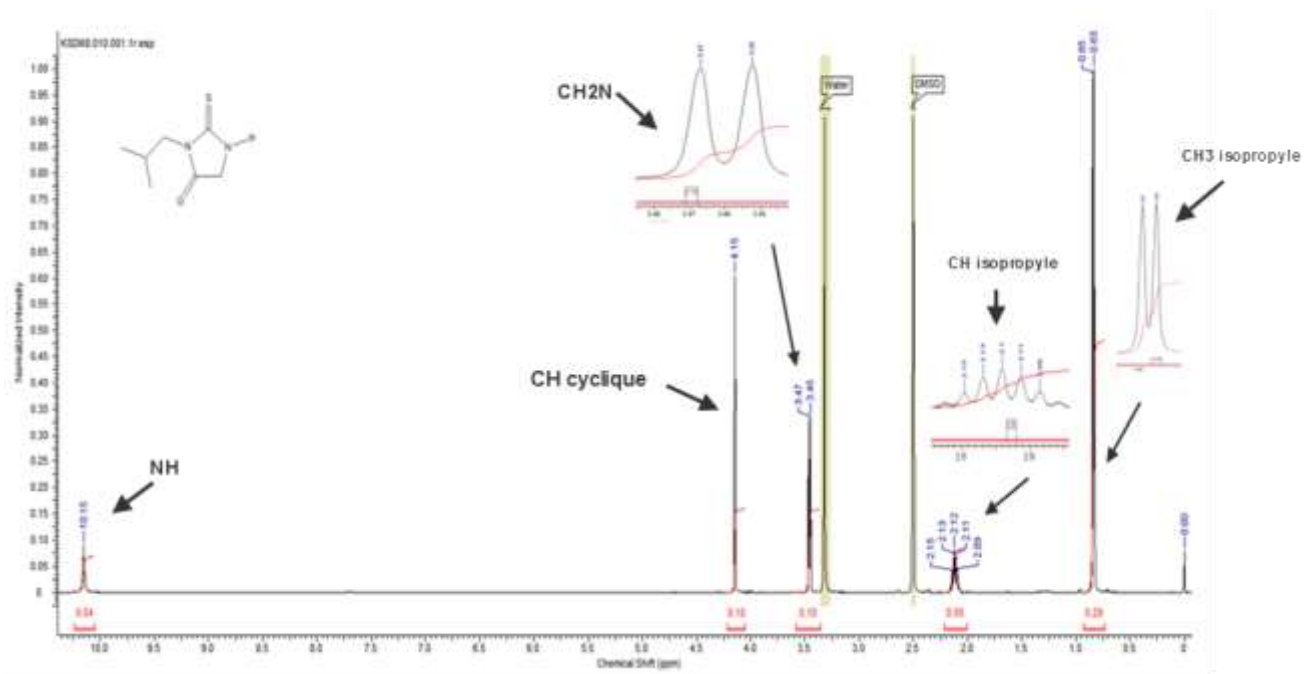


Figure I.3. Spectre de RMN 1D du proton du composé D3.

La figure I.4 présente le spectre de RMN 2D relatif au composé D3, présenté comme exemple.

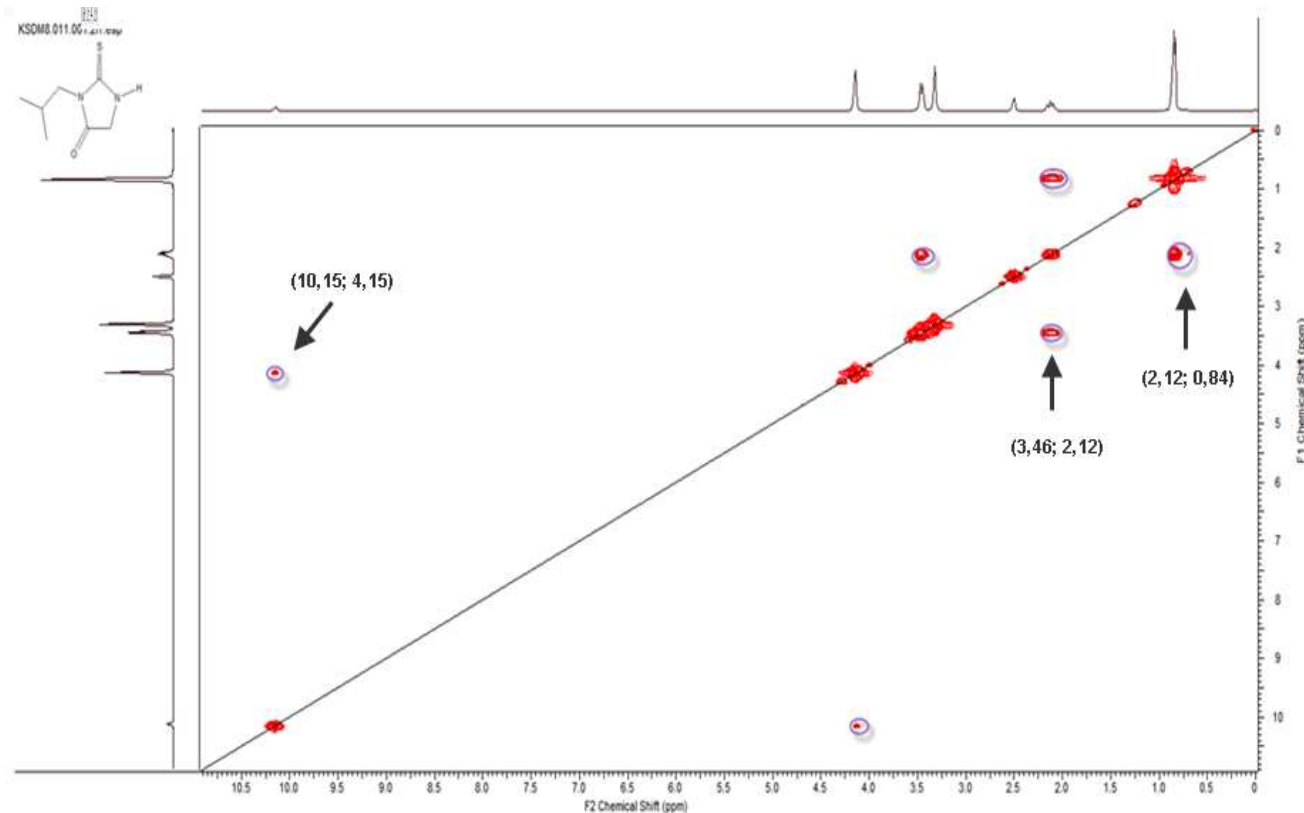


Figure I.4. Spectre de RMN 2D montrant les couplages proton-proton (couplage homonucléaire) représentés par des tâches de corrélation de part et d'autre de la diagonale.

Le spectre montre trois tâches de corrélation:

- **10.15; 4.15**: couplage entre le **NH** et le **CH₂** cyclique.
- **3.46; 2.12**: couplage entre le **CH₂N** et le **CH** isopropylique.
- **2.12; 0.84**: couplage entre le **CH** isopropylique et les deux **CH₃** isopropylique.

On remarque un fait intéressant à souligner concernant la multiplicité du signal des protons du groupe CH₂N relatifs aux composés **D3** et **D6**. Le premier est un doublet sortant à 3.46 ppm, correspondant au couplage vicinal entre le CH₂ et le CH isopropylique. Dans le cas du composé **D6**, par contre, le signal correspondant au groupe CH₂N est représenté par deux doublés de doublets (dd) correspondant chacun à un proton, avec deux constantes de couplage différentes. Ceci révèle le fait que, dans le cas du composé **D6**, les deux protons du groupe CH₂N ne sont pas magnétiquement équivalents et sont, donc, couplés indépendamment l'un de l'autre avec le CH isopropylique, d'une part, et entre eux deux d'autre part. On note aussi que l'un des deux est légèrement plus blindé que l'autre, et que le moins blindé des deux est partiellement couvert par le signal de l'eau (**Figure I.5**).

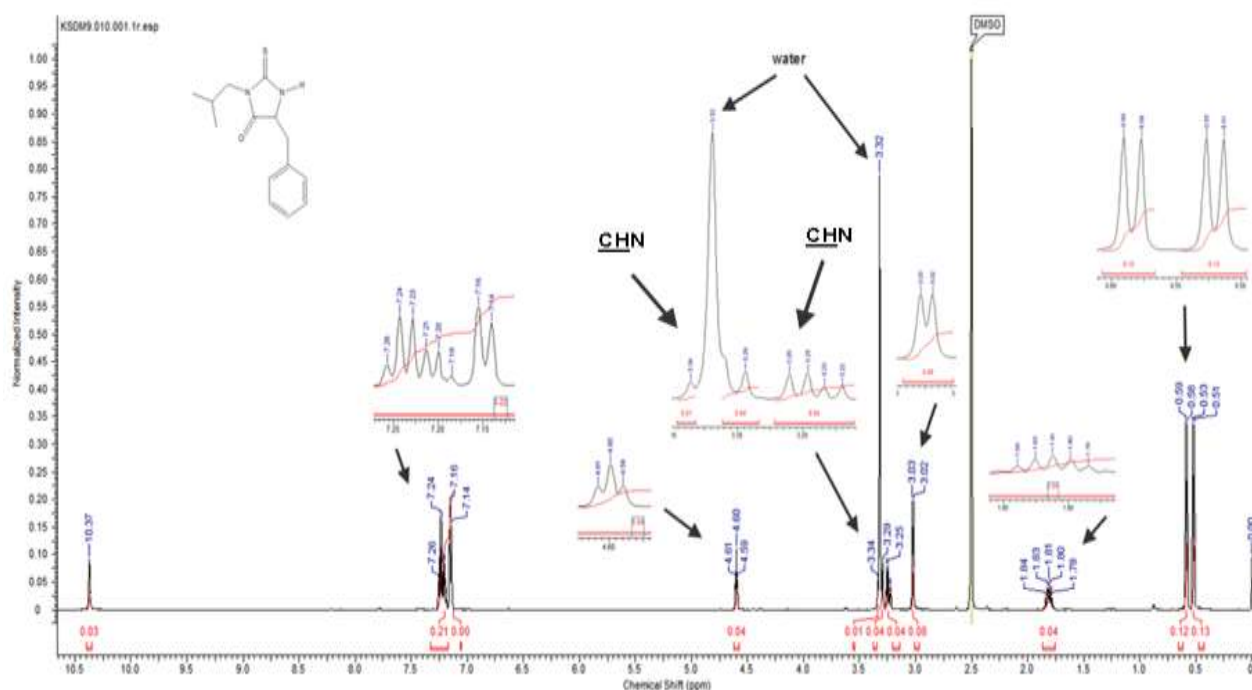


Figure I.5. Spectre de RMN 1D du proton du composé **D6**.

Un autre fait intéressant concerne les groupes CH₃ de l'isopropyle du composé **D3** donnent un seul signal sous forme d'un doublet à 0.84 ppm, alors que dans le cas du composé **D6**, chaque CH₃ donne un doublet et sont tous les deux nettement plus blindés que les deux CH₃ du composé **D3**. Ceci est sûrement lié au phénomène observé concernant le groupe CH₂

mentionné ci-dessus. Pour expliquer ces deux faits observés, nous avons fait une étude par modélisation moléculaire utilisant le module 3D du logiciel ChemOffice 2004, dans le but de calculer l'énergie correspondant à la géométrie la plus stable de la molécule **D6** (énergie minimale). En effet, on soupçonne que la présence du groupe benzyle en position 5 serait la cause de ce phénomène observé grâce au cône d'anisotropie du groupe phényle. Le calcul par le logiciel cité ci-dessus a donné une valeur de l'énergie minimale égale à 7.33 kcal/mol, correspondant à la conformation présentée par la figure I.6 ci-dessous.

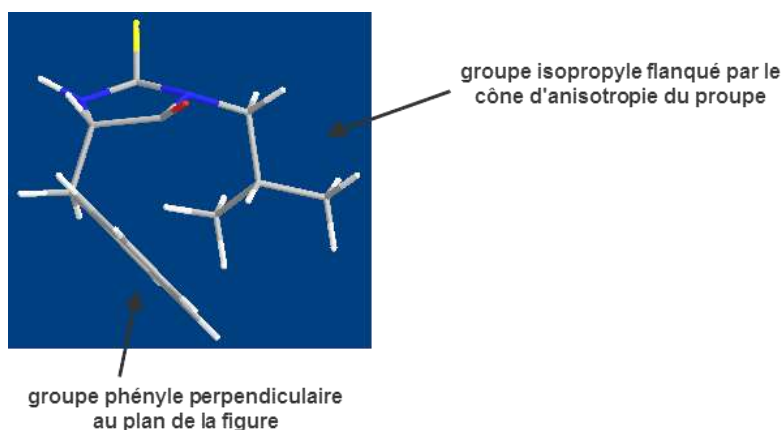


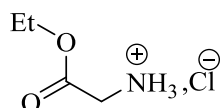
Figure I.6. Conformation d'énergie minimale du composé **D6**.

On remarque que le groupe $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ se trouve dans la zone couverte par le cône d'anisotropie du groupe phényle, mais non pas de façon homogène, ce qui veut dire que le CH_2 et les CH_3 ne sont blindés au même degré par le phényle. Le blindage est mis en évidence par les déplacements chimiques de ces mêmes groupes relatifs aux composés **D3** et **D6** comme suit:

- Le composé **D3**: CH à 2.12 ppm; $(\text{CH}_3)_2$ un doublet à 0.84 ppm; CH_2 un doublet à 3.46 ppm.
- Le composé **D6**: CH à 1.81 ppm; $(\text{CH}_3)_2$ un doublet à 0.58 ppm et un autre à 0.52 ppm; CH_2 un dd à 3.24 ppm et un autre à 3.31 ppm.

I.3. Protocole expérimental

I.3.1. Chlorhydrate d'acétate d'éthyle (2)



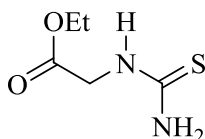
Dans un ballon de 100 ml à double tubulure (bicol) à fond rond on met 7,5 g (100 mmol) de glycine et 30 ml d'éthanol. On ajoute goutte à goutte 5 ml de HCl concentré jusqu'à la dissolution totale de la glycine. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 45 min. Après refroidissement, on verse 30 ml d'acétone, provoquant la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré et séché dans un dessiccateur en présence de CaCl₂ ou dans l'étuve.

- ✓ **Masse du produit** = 7.90 g
- ✓ **Rdt** = 76 %
- ✓ **T_{Fus}** = 140°C
- ✓ **Phase mobile:** MeOH / H₂O (90/10)
- ✓ **R_f**: 0.56

IR (KBr, cm⁻¹): 1745 (C=O), 1257 (C-N), 1508 (NH₃⁺).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm, J Hz): 1.35 ppm (t, 3H, CH₃), 3.37 (s, 2H, CH₂NH₃⁺), 4.31 (q, 2H, CH₂-O), 8.52 ppm (s large, 3H, NH₃⁺).

I.3.2. Ethyl 2-thioureidoacétate (3)



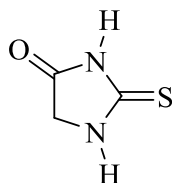
On dissout 6,98 g (67.07 mmol) de chlorhydrate d'acétate d'éthyle (2) dans 20 ml d'eau. On y ajoute une solution de thiocyanate de potassium (4,85 g (50 mmol) dissous dans 9,6 ml d'eau). On agite le mélange à température ambiante pendant une journée. On additionne l'acétone au mélange réactionnel jusqu'à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol.

- ✓ **Masse du produit** = 6.53 g
- ✓ **Rdt** = 60 %,
- ✓ **T_{Fus}** = 223°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétone / Ether de pétrole (90/10)
- ✓ **R_f**: 0.58

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3160 (NH), 1718 (C=O), 1530 (C=S), 1627 cm^{-1} (δ NH).

RMN ^1H (DMSO, δ ppm, J Hz): 1.05 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.5$ Hz), 3.44 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7.5$ Hz), 3.59 (s, 2H, NH_2).

I.3.3. 2-Thioimidazolidin-4-one (A)



A 5 g (30.82 mmol) du composé de l'éthyl-2-thioureidoacétate (**3**), on ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange mis sous agitation et chauffé à 100°C pendant une heure. Après refroidissement, un précipité blanc est formé puis filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol.

- ✓ **Masse du produit** = 1.29 g
- ✓ **Rdt** = 36 %
- ✓ **T_{Fus}** = 200°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétone / Ether de pétrole (90/10)
- ✓ **R_f**: 0.52

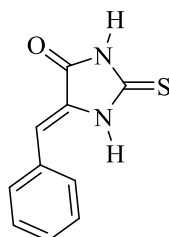
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3420-3140 (NH), 1640 (C=O); 1560 (C=S).

RMN ^1H (DMSO, δ ppm): 2.73 (s, 1H, NH); 2.89 (s, 1H, NH), 3.50 ppm (s, 2H, CH_2).

Analyse élémentaire

$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}$	% C	% H	% N
% calculé	31.02	3.47	24.12
% obtenu	31.00	3.46	24.10

I.3.4. (Z)-5-benzylidène-2-thioimidazolidin-4-one (B)



1,4 g (18.66 mmol) de glycine est introduit dans un ballon bicol de 50 ml, auquel est ajouté 1,84 g (18.93 mmol) de thiocyanate de potassium. 16 ml fraîchement distillé d'anhydride acétique sont ajoutés, suivis de 1,92 ml de benzaldéhyde. Le mélange a été agité pendant 9

heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans de la glace pilée. La solution aqueuse obtenue a été neutralisée avec le bicarbonate de sodium saturé, après quoi une phase huileuse se sépare. Laisseée la nuit, elle se solidifie. Après filtration et lavage à l'eau, le composé obtenu est recristallisé dans le méthanol²³.

- ✓ **Masse du produit** = 2.74 g
- ✓ **Rdt** = 72 %
- ✓ **T_{Fus}** = 258°C
- ✓ **Phase mobile:** Hexane / Acétate d'éthyle (75/25)
- ✓ **R_f**: 0.61

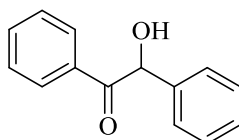
IR: (KBr, ν cm^{-1}): 1725 (C=O); 1650 (C=C); 1560 (C=S).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm): 5.90 ppm (s, 1H, CH_{vinyle}); 7.10-7.30 ppm (m, 3H, CH_{Ar}); 8.00 ppm (s, 2H, CH_{Ar}).

Analyse élémentaire

C ₁₀ H ₈ N ₂ OS	% C	% H	% N
% calculé	58.80	3.95	13.72
% obtenu	58.80	3.93	13.70

I.3.5. 2-hydroxy-1,2-diphényléthanone (5)

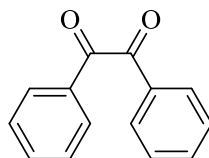


Dans un ballon de 100 ml on introduit 15 ml d'éthanol, 9.5 ml (93.17 mmol) de benzaldéhyde et 1 g (20.41 mmol) de NaCN dissout dans 10 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 45 min. Après refroidissement, le précipité jaune formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

- ✓ **Masse du produit** = 3.90 g
- ✓ **Rdt** = 90 %
- ✓ **T_{Fus}** = 137°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9)
- ✓ **R_f**: 0.53

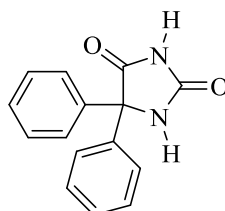
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3077-2998 (OH), 2972 (C-H), 1680 (C=O).

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz, δ ppm): 4.58 (s, 1H, OH), 5.95 (s, 1H, CH-OH), 7.23-7.60 (m, 5H), 7.38-7.44 (t, 2H, H_{méa}), 7.50-7.53 (t, 2H, H_{para}), 7.92-7.95 (d, 2H, H_{ortho}).

I.3.6. *Diphényléthanedione (6)*

Dans un ballon monocol de 100 ml à fond rond on introduit 4 g (18.84 mmol) de benzoïne et 20 ml d'acide nitrique concentré. Le mélange est agité et chauffé à 100°C jusqu'à ce que cesse le dégagement gazeux de NO₂. On ajoute de l'eau froide avec une vigoureuse agitation jusqu'à ce que l'huile formée devienne un solide jaune. Après filtration et plusieurs lavages à l'eau, le composé est recristallisé dans le mélange éthanol/éther de pétrole.

- ✓ **Masse du produit** = 2.38 g
- ✓ **Rdt** = 60 %
- ✓ **T_{Fus}** = 95°C
- ✓ **Phase mobile:** Hexane / Acétate d'éthyle (75/25)
- ✓ **R_f**: 0.50

I.3.7. *5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione (C)*

A une solution de 24.25 g (115.35 mmol) de dibenzoyl et 10.02 g (166.83 mmol) d'urée dans 40 ml de DMSO on ajoute 25 ml de KOH aqueux 1,2 M. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 2 heures, après quoi on ajoute de l'eau froide. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol³¹.

- **Masse du produit** = 10.48 g
- ✓ **Rdt** = 36 %
- ✓ **T_{Fus}** = 358°C
- ✓ **Phase mobile:** Hexane / Acétate d'éthyle (75/25)
- ✓ **R_f**: 0.75

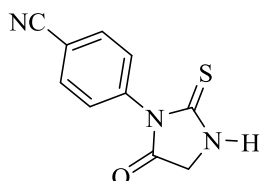
IR (KBr, ν cm⁻¹): 3240 (NH), 3060 (CH_{Ar}), 1720 (C=O), 1680 (CO), 1500 (C=C_{Ar}).

RMN ¹H (DMSO, δ ppm, J Hz): 7.06 ppm (s, 8H, CH_{Ar}); 7.73 ppm (s, 2H, CH_{Ar}).

Analyse élémentaire

C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	% C	% H	% N
% calculé	71.42	4.79	11.10
% obtenu	71.40	4.80	11.07

I.3.8. 4-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl) benzonitrile (D1)



6,08 mmol d'acide amine (0.46 g (6.13 mmol) glycine ou 1.01 g (6.11 mmol) phénylalanine) et 6,08 mmol d'isothiocyanate sont mis dans 20 ml d'un mélange eau/pyridine 50/50, auxquels on ajoute du NaOH 2N pour amener le pH à 9 (le pH est surveillé et maintenu à cette valeur tout le long du déroulement de la réaction par ajout de NaOH 2N). Le mélange est chauffé à 40 °C pendant 1 heure. Après la fin de la réaction, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. On ajoute au concentré 20 ml de HCl concentré; le mélange est chauffé à reflux de 30 minutes à 1 heure. On laisse le mélange refroidir jusqu'à devenir tiède et on filtre le précipité formé. La recristallisation se fait dans le mélange méthanol/acétate d'éthyle.

- ✓ **Masse du produit** = 0.86 g
- ✓ **Rdt** = 65 %
- ✓ **T_{Fus}** = se décompose à 262.1°C
- ✓ **Phase mobile:** acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ **R_f**: 0.57

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3323 (NH), 3045 (CH_{Ar}), 2972, 2943 (CH_{aliph}), 2231 (C-N), 1768 (C=O), 1604-1506 (C=C_{Ar}), 1530 (C=S).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz): 4.30 (s, 2H, CH₂_{cyclique}), 7.55 (d, 2H, CH_{Ar} en méta / groupe cyano, *J* = 5 Hz), 7.98 (d, 2H, CH_{Ar} en ortho / groupe cyano, *J* = 10 Hz), 10.53 (s, 1H, NH).

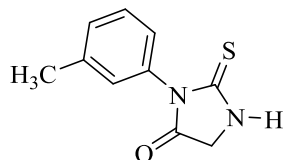
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 50.51 (CH₂_{cyclique}), 106.98 (C_{Ar}-CN), 112.48 (C_{Ar} en méta / groupe cyano), 120.11 (CN), 123.29 (C_{Ar} en ortho / groupe cyano), 142.14 (C_{Ar}-N), 165.49 (C=S), 170.30 (C=O).

RMN ¹H 2D (DMSO-d₆): tâche de corrélation correspondant au couple (7.55-7.98 ppm).

Analyse élémentaire

C ₁₀ H ₇ N ₃ OS	% C	% H	% N
% calculé	55.29	3.25	19.34
% obtenu	55.27	3.24	19.33

I.3.9. 2-Thio-3-m-tolylimidazolidin-4-one (D2)



- ✓ Masse du produit = 0.88 g
- ✓ Rdt = 70 %
- ✓ T_{Fus} = 189.1°C
- ✓ Phase mobile: acétate d'éthyle/hexane (40/60)
- ✓ R_f: 0.67

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3186 (NH), 3051 (CH_{Ar}), 2977-2915 (CH_{aliph}), 1768 (C=O), 1607-1508 (C=C_{Ar}), 1536 (C=S).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz): 2.34 (s, 3H, CH₃), 4.28 (s, 2H, CH₂_{cyclique}), 7.06 (d, 2H, CH_{Ar}, *J* = 10 Hz), 7.24 (d, 1H, CH_{Ar}, *J* = 10 Hz), 7.36 (t, 1H, CH_{Ar}, *J* = 10 Hz), 10.35 (s, 1H, NH).

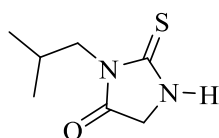
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 35.50 (CH₃), 50.61 (CH₂_{cyclique}), 124.67 (C_{Ar} en *para* / groupe CH₃), 126.91-146.12 (5 C_{Ar}), 165.40 (C=S), 171.00 (C=O).

RMN ¹H 2D (DMSO-d₆): tâches de corrélation correspondant aux couples: (10.34, 4.28), (7.06, 2.34), (7.24, 2.34).

Analyse élémentaire

C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	% C	% H	% N
% calculé	58.23	4.89	13.58
% obtenu	58.20	4.91	13.60

I.3.10. 3-Isobutyl-2-thioimidazolidin-4-one (D3)



- ✓ Masse du produit = 0.74 g

- ✓ **Rdt** = 60 %
- ✓ **T_{Fus}** = 160°C
- ✓ **Phase mobile**: acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ **R_f**: 0.51

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3282 (NH), 3018 (CH_{Ar}), 2960-2938 (CH_{aliph}), 1720 (CO), 1562 (C=C_{arom}), 1519 (CS), 1468-1364 (groupe isopropyle).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz): 0.84 (d, 6H, CH(CH₃)₂, *J* = 10 Hz), 2.12 (sep, 1H, CH(CH₃)₂, *J* = 10 Hz), 3.46 (d, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, *J* = 10 Hz), 4.15 (s, 2H, CH₂cyclique), 10.15 (s, 1H, NH).

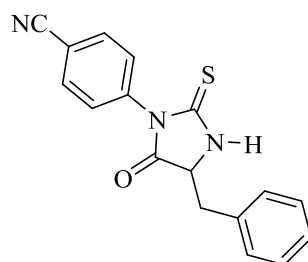
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 21.85 (2CH₃), 30.99 (CH(CH₃)₂), 49.89 (CH₂cyclique), 63.29 (CH₂CH(CH₃)₂), 160.93 (C=S), 170.57 (C=O).

RMN ¹H 2D (DMSO-d₆): tâches de corrélation correspondant aux couples: (10.15, 4.15), (3.46, 2.12), (2.12, 0.84).

Analyse élémentaire

C ₇ H ₁₂ N ₂ OS	% C	% H	% N
% calculé	48.81	7.02	16.26
% obtenu	48.79	6.99	16.24

I.3.11. 4-(4-Benzyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)benzonitrile (D4)



- ✓ **Masse du produit** = 1.03 g
- ✓ **Rdt** = 55 %
- ✓ **T_{Fus}** = 178,3°C
- ✓ **Phase mobile**: acétate d'éthyle/hexane (40/60)
- ✓ **R_f**: 0.78

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3181 (NH), 3034 (CH_{Ar}), 2989-2927 (CH_{aliph}), 2232 (CN), 1757 (C=O), 1607-1514 (C=C_{Ar}), 1525 (C=S).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 3.13 (d mal résolu, 2H, CH_2), 4.80 (t, $\text{CH}_{\text{cyclique}}$, $J = 5$ Hz), 7.06 (d, 2H, CH_{Ar} , $J = 5$ Hz), 7.20 (d, CH_{Ar} , $J = 10$ Hz), 7.30 (m, 3H, CH_{Ar} , $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 7.90 (d, 2H, CH_{Ar} , $J = 10$ Hz), 10.6 (s, 1H, NH).

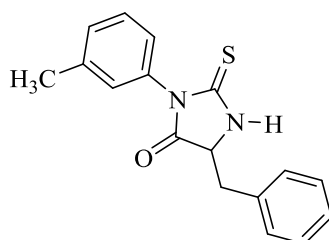
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 35.46 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{Ar}}$), 70.91 ($\text{CH}_{\text{cyclique}}$), 107.91-143.18 (12C_{Ar}), 120.18 (C-N), 165.57 (C=S), 170.30 (C=O).

RMN ^1H 2D (DMSO- d_6): tâches de corrélation correspondant aux couples: (10.76, 4.80), (7.90, 7.065), (4.80, 3.13).

Analyse élémentaire

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	% C	% H	% N
% calculé	66.43	4.26	13.67
% obtenu	66.41	4.24	13.69

I.3.12. 5-Benzyl-2-thioxo-3-m-tolylimidazolidin-4-one (D5)



- ✓ **Masse du produit** = 1.27 g
- ✓ **Rdt** = 70 %
- ✓ **T_{Fus}** = 158.7°C
- ✓ **Phase mobile:** acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ **R_f**: 0.70

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3164 (NH), 3062 (CH_{Ar}), 2983-2915 (CH_{aliph}), 1751 (CO), 1541 (CS), 1589-1516 (C=C_{Ar}).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 2.26 (1s, 3H, CH_3), 3.10 (d, 2H, CH_2 , $J = 5$ Hz), 4.76 (t, 1H, CH , $J = 5$ Hz), 6.50 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.57 (s, 1H, CH_{arom} , $J = 10$ Hz), 7.18 (m, 2H, CH_{Ar} , $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 7.26 (t, 1H, CH_{Ar} , $J = 5$ Hz), 7.325 (m, 2H, CH_{Ar} , $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 10.57 (s, 1H, NH).

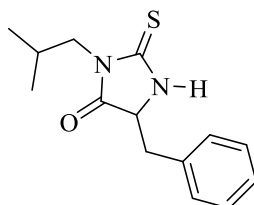
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 33.95 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{Ar}}$), 35.11 (CH_3), 71.22 ($\text{CH}_{\text{cyclique}}$), 117.77-190.25 (12C_{Ar}), 166.66 (C=S), 170.94 (C=O).

RMN ^1H 2D (DMSO- d_6): tâches de corrélation correspondant aux couples: (10.57, 4.76), (7.18, 2.26), (4.76, 3.105).

Analyse élémentaire

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ OS	% C	% H	% N
% calculé	68.89	5.44	9.45
% obtenu	68.91	5.42	9.43

I.3.13. 5-Benzyl-3-isobutyl-2-thioxoimidazolidin-4-one (D6)



- ✓ Masse du produit = 0.96 g
- ✓ Rdt = 60 %
- ✓ T_{fus} = 135.3°C
- ✓ Phase mobile: acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ R_f: 0.58

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3203 (NH), 3068 (CH_{Ar}), 2955, 2932 (CH_{aliph}), 1734 (CO), 1542 (C=S), 1607, 1519 (C=C_{arom}), 1465, 1366 (groupe isopropyle).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 0.58 (d, 3H, CH₃, J = 5 Hz), 0.52 (d, 3H, CH₃, J = 10 Hz), 1.81 (d, 1H, CH(CH₃)₂, J₁ = 5 Hz, J₂ = 10 Hz), 3.02 (d, 2H, CH₂, J = 5 Hz), 3.24 (dd, 1H, CH, J₁ = 5 Hz, J₂ = 10 Hz), 3.31 (dd, 1H, CH, J₁ = 5 Hz, J₂ = 10 Hz), 4.60 (t, 1H, CH_{cyclique}, J = 5 Hz), 7.15 (d, 2H, CH_{Ar}, J = 10 Hz), 7.22 (m, 3H, CH_{Ar}, J₁ = 5 Hz, J₂ = 10 Hz), 10.37 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 21.33 (2CH₃), 29.86 (CH(CH₃)₂), 33.80 (CH₂C_{Ar}), 64.53 (CH₂CH(CH₃)₂), 70.91 (CH_{cyclique}), 115.97-188.99 (6C_{Ar}), 160.96 (C=S), 170.52 (C=O).

RMN ¹H 2D (DMSO-d₆): tâches de corrélation correspondant aux couples: (10.37, 4.60), (4.60, 3.02), (3.24, 1.81), (1.81, 0.52).

Analyse élémentaire

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	% C	% H	% N
% calculé	64.09	6.91	10.68
% obtenu	64.07	6.90	10.65

Conclusion

Ce premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur l'hydantoïne, où l'on a énuméré certaines méthodes de synthèse de l'hydantoïne, de la 2-thiohydantoïne et de leurs analogues, sans oublier de noter l'aspect biologique.

Nous avons préparé neuf composés finaux d'hydantoïnes (imidazolidin-2,4-dione) et de 2-thiohydantoïnes (2-thioimidazolidin-4-one), appartenant à quatre familles différentes par des méthodes simples et efficaces, dont une réaction multi composants. La 2-thioimidazolidin-4-one (famille **A**) a été synthétisée à partir de la glycine en trois étapes (estérification, réaction avec le thiocyanate de potassium, et la cyclisation) et une série de *N*-aryl-5-substituées-2-thioimidazolidin-4-one (famille **D**) à partir de deux acides aminés différents (glycine ou phénylalanine) et une série d'arylthiocyanate en une seule étape.

Nous avons été amenés à synthétiser la (*Z*)-5-benzylidène-2-thioimidazolidin-4-one (famille **B**) par une réaction à multi composants en utilisant la glycine. Cette méthode permet d'obtenir assez facilement les produits attendus. Les rendements des synthèses de ces trois familles sont appréciables.

Nous avons également réalisé la synthèse de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-diones (phénytoïne) qui est un dérivé d'hydantoïne (famille **C**) selon une condensation simple entre di-benzoyle et l'urée donnant un faible rendement.

Références

- [1] Johnson, T. B.; Chernoff, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1913**, *35*, 1208.
- [2] Tompkins, J. E. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 855.
- [3] Al-Obaid, A. M.; El-Subbagh, H. I.; Khodair, A. I.; Elmazar, M. M. *Anticancer Drugs.* **1996**, *7*, 873.
- [4] Froelich, E.; Fruehan, A.; Jackman, M.; Kirchner, F. K.; Alexander, E. J.; Archer, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3099.
- [5] Marx, J. V.; Richert, D. A.; Westerfeld, W. W. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1179.
- [6] El-Barbary, A. A.; Khodair, A. I.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 73.
- [7] Chérouvrier, J. R.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P. *Molecules.* **2004**, *9*, 867.
- [8] Archer, S.; Unser, M. J.; Froelich, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6182.
- [9] Marton, J.; Enisz, J.; Hosztafi, S.; Timar, T. J. *Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 148.
- [10] Curran, A. C. W. U.S. Pat. 3, 984, 430, 1976.
- [11] Nagpal, K. L. U.S. Pat.4, 473, 393, 1984.
- [12] Cromwell, L. D.; Stark, G. R. *Biochemistry* **1969**, *8*, 4735.
- [13] Nelson, J. V.; Helber, M. J.; Brick, M. U.S. Pat. 5, 695,917, 1997.
- [14] Kandil, S. S.; El-Hefnawy, G. B.; Baker, E. A. *Thermochim. Acta.* **2004**, *414*, 105.
- [15] Fitton, A. O. and Smalley, R. K. « Practical heterocyclic chemistry » edition 3 Urech, Ann., 165, 99 (1873).
- [16] Zuliani, V.; Carmi, C.; Fantini, M.; Lodola, A.; Vacondio, F.; Bordi, F.; Plazzí, V. P.; Cavazzoni, A.; Galetti, M.; Alfieri, R. R.; Giorgio, P.; Mor, M. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2009**, *44*, 3471-3479.
- [17] Carmi, C.; Cavazzoni, A.; Zuliani, V.; Lodola, A.; Bordi, F.; Vincezo, P.; Alfieri, R. R.; Petroninib, P. G.; Mora, M. *Bio and Med Chem Lett.* **2006**, *16*, 4021-4025.
- [18] Alizadeh, A.; Scheikhi, E. *Tetrahedron Letters.* **2007**, *48*, 4887-4890.
- [19] Shih, H-W.; Cheng, W-C. *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 1008-1011.
- [20] Montagne, C.; Shiers, J. J.; Shipman, M. *Tetrahedron Letters.* **2006**, *47*, 9207-9209.
- [21] Majouga, A. G.; Beloglazkina, E. K.; Vatsatze, S. Z.; Frolova, N. A.; Zyk, N. V. *Tetrahedron Letters.* **2004**, *53*, 2850-2855.
- [22] Kumar, R.; Chauhan. P. M.S. *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 5475-5479.
- [23] Porwal, S.; Kumar, R, Maulik, P. R.; Chauhan M. S. *Tetraheron Letters.* **2006**, *47*, 5863-5866.

- [24] Thanusu, J.; Kanagarajan, V.; Gopalakrishnan, M. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, *20*, 713-717.
- [25] Gao, F.; Zhang, G.; Zhang, S.; Chang, Y.; Shi, Z.; Li, Z.; Gao, J. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 3973-3981.
- [26] Muccioli, G. G.; Martin, D.; Scriba, G. K. E.; Poppitz, W.; Poupaert, J. H.; Johan, W.; Lambert, D. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2509-2517.
- [27] Beloglazkina, E. K.; Mjougga, A. G.; Moiseeva A. A.; Tsepkov, M. G., and N. V. Zyk « 5-[2-(Methylthio)ethyl]-3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one and its complexes with transition metals (Co II, Ni II, and Cu II). Synthesis and electrochemical investigation» *Russian Chemical Bulletin*, International Edition, Vol. 56, N°2, pp. 351-355, February, 2007.
- [28] Gauthier, M. P.; Michaux, C.; Rolin, S.; Vastersaegher, C, De Leval, X.; Julémont, F.; Pochet, L.; Masereel, B. *Bio and Med Chem.* **2006**, *14*, 918-927.
- [29] Arnaud Le Tiran, James P. Stabes and Harold Kohn. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2001**, *9*, 2693-2708.
- [30] Thenmozhiyal, J. C.; Wong, P. T-H.; Chui, W-K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1527-1535.
- [31] Muccioli, G. G., Martin, D, Gerhard, K. E. S.; Poppitz, W.; Poupaert, J. H.; Wouters. J.; Lambert, D.M. supporting information.
- [32] Aly, Y. L.; El- Barbary, A. A.; El-Shehawy, A. A. *phosphorus, sulfur, and silicone*. **2004**, *179*, 185-202.
- [33] Fresneau, P.; Morand, J-M.; Thomasson, F.; Cussac, M. *Spectrochimica*. **1999**, *55*, 2893-2898.
- [34] Muccioli, G. G.; Fazio, N.; Scriba, G. K. E.; Poppitz, W.; Cannata, F, Poupaert, J. H.; Wouters, J.; and Didier M. Lambert *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 417-425.

Chapitre II

*Synthèse et étude des
carbamates et des
oxazolidin-2-ones*

II.1. Bibliographie

II.1.1. Introduction

L'oxazolidin-2-one (**Figure II.1**) et ses dérivés sont des composés intéressants dans la synthèse organique en raison de leur utilisation dans la synthèse asymétrique et qu'on trouve moins fréquemment dans les produits naturels. Cette molécule présente différents effets biologiques et pharmacologiques¹ importants. Ils sont décrits comme des neuroleptiques potentiels², comme psychotropes³, comme agents anti allergiques⁴, comme antibactériens et antibiotiques⁵, comme intermédiaires des inhibiteurs des rénines⁶, des lactames et les antibiotiques macrolides⁷, immunosuppressions⁸, et dans d'autres applications principalement dans la synthèse en chimie organique comme auxiliaires chiraux⁹. L'utilisation de plusieurs méthodes de synthèse de cette molécule s'effectuera à partir des aminoalcools, oxiranes, les aziridines en présence du phosgène¹⁰, isocyanate¹¹, et les carbamates¹² qui possèdent une large gamme d'application dans l'agrochimie, la pharmacologie, la synthèse organique (comme groupe protecteur), et dans la chimie des polymères¹³.

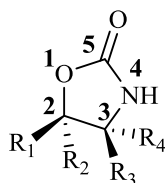


Figure II.1. Structure générale de l'oxazolidinone.

Dans cette partie nous citerons les principales études de synthèse décrites dans la littérature aussi bien des carbamates que des oxazolidin-2-ones.

II.1.2. Méthodes de synthèses des carbamates

II.1.2.1. A partir des acides

a. Par la réduction des acides carboxyliques

Hen, N et *al*¹⁴ ont synthétisé les alkyles carbamates par réduction d'acides carboxyliques. En effet, ceux-ci ont été convertis en énolates (**2**) par traitement à partir d'une base forte (LDA) sur un acide carboxylique (**1**), suivi d'une addition d'un groupe alkyle en position α du carbonyle pour donner l'acide α -substitué (**3**). La réduction de ces derniers par l'hydrure de lithium et d'aluminium produira l'alcool (**4**). Ces alcools sont ensuite traités avec l'isocyanate de sodium dans le DCM anhydre

et aussi l'acide trifluoroacétique pour produire les carbamates alkyle (5) avec de bons rendements (Schéma II.1).

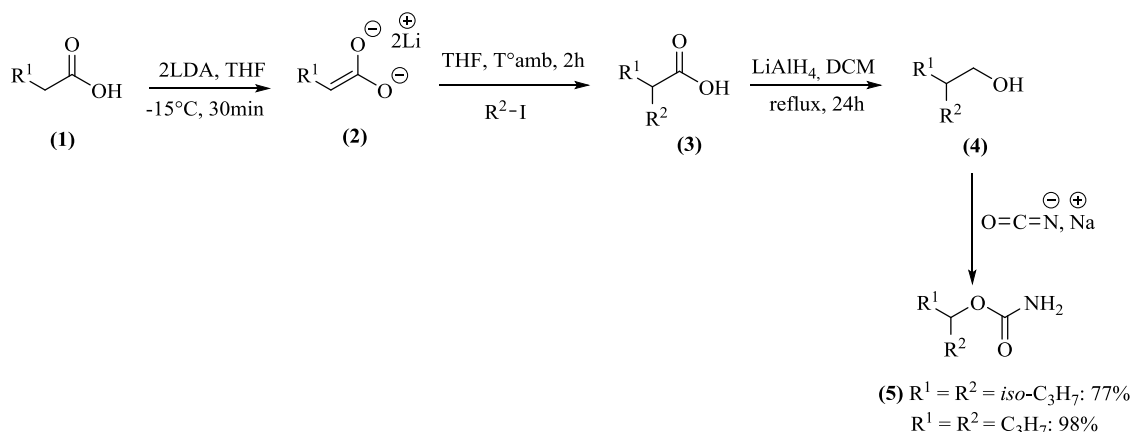


Schéma II.1. Synthèse de carbamates *O*-alkylés à partir d'acides carboxyliques.

b. A partir de l'acide-2-hydroxybenzoïque

Les composés phénoliques ont été largement étudiés comme agents potentiels de composés antimicrobiens, en particulier ceux obtenus à partir des produits de source naturelle. Certains d'entre eux ont montré une activité *in vitro* même contre les souches bactériennes et fongiques résistantes aux médicaments¹⁵⁻¹⁹. Kratky, M et Vinsova, J²⁰ ont été intéressés par la synthèse des carbamates *N*-monoalkylés actifs. Ceci comprend l'expansion de nouveaux composés évalués contre un panel de huit souches bactériennes et huit souches fongiques. La réaction commence par la synthèse de salicylanilide (8) entre un composé carboxyphénolique (6) et une amine aromatique (7) dans le micro-onde en présence de PCl₃ et PhCl pendant 22 min. Ensuite, l'isocyanate approprié (1.1eq) a été ajouté après 15 min d'agitation à température ambiante en présence d'une base dans le DCM ou MeCN pour former le diphenylcarbamate (9) (Schéma II.2).

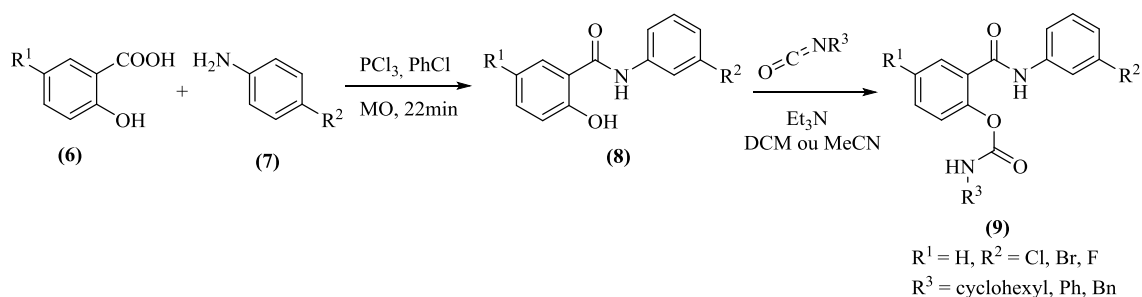


Schéma II.2. Synthèse de carbamates phényliques *N*-monoalkylés à partir de l'acide-2-hydroxybenzoïque.

II.1.2.2. A partir de la thymol ou de la carvacrol

Beaucoup de plantes et leurs composants ont un rôle central dans la mise en œuvre conventionnelle des médicaments pour élever le but cognitif et réduire les signes d'Alzheimer^{21,22}. La thymol (2-isopropyl-5-méthylphénol) et son isomère carvacrol (5-isopropyl-2-méthylphénol) sont parmi les principaux mono terpènes bioactifs isolés de nombreuses herbes médicinales^{23,24}, ils possèdent divers propriétés pharmacologiques et biologiques, et aussi bien des activités anti-inflammatoires et antibactériennes²⁵⁻²⁸. Kurt, B et *al*²⁹ ont synthétisé des dérivés de la Thymol et la Carvacrol à partir de ces isomères, ils ont fait réagir la Thymol ou la Carvacrol avec l'isocyanate dans le DCM pour obtenir des carbamates (**Schéma II.3**).

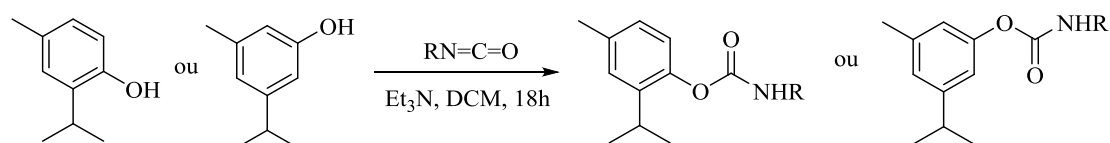


Schéma II.3. Synthèse de thymolcarbamate / carvacrolcarbamate à partir de la thymol ou la carvacrol.

II.1.2.3. A partir de phloroglucéol

Fokialakis, N et son groupe³⁰ se sont intéressé à la synthèse et à l'activité biologique des esters de carbamates de phénol bioactifs, qui sont connus pour augmenter la stabilité métabolique par voie sous-cutanée à des concentrations suffisantes³¹⁻³³. A partir de phloroglucinol (**10**) et l'acide *p*-méthoxyphénylacétique (**11**), la réaction de Friedel-Crafts catalysée par le trifluorure de bore a eu lieu pour fournir le composé (**12**) 1-(2,4,6-trihydroxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl) éthanone, ensuite la cyclisation du composé (**12**) a été réalisée en utilisant le MeSO₂Cl dans le DMF en présence de pyridine, la réaction entre le composé (**13**) avec les isocyanates correspondants donne les carbamates désirés (**14**) et (**15**) (**Schéma II.4**).

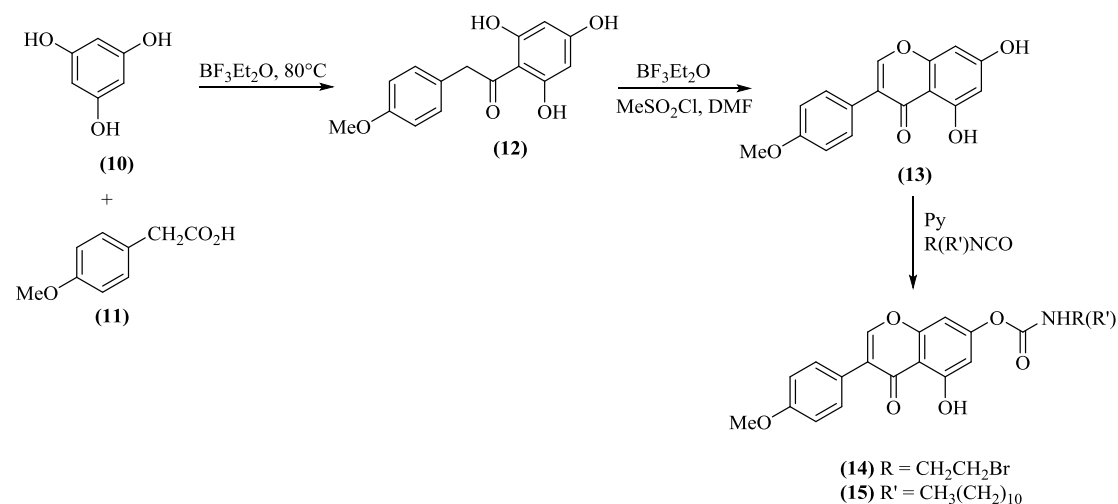


Schéma II.4. Synthèse des méthoxyphényl-comèncarbamate à partir de phloroglucénol.

II.1.2.4. A partir des amines

L'eau est le solvant le plus économique et le plus respectueux de l'environnement, est un beau choix pour les chimistes³⁴. Padiya, K. J et al³⁵ ont développé une méthode de synthèse des carbamates aromatiques (16) par une réaction d'imidazolcarbonylation en utilisant l'eau comme solvant. Le carbonyldimidazole est sensible à l'humidité, alors il est ainsi dissous dans l'imidazole à 0°C avant de le faire réagir avec les amines. La réaction donne des carbamates *O*-aromatique (17) avec un excellent rendement (Schéma II.5).

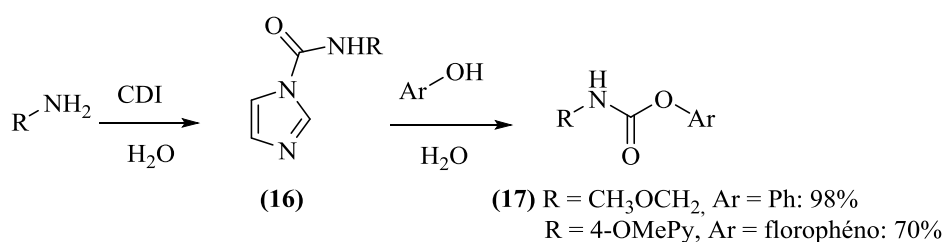
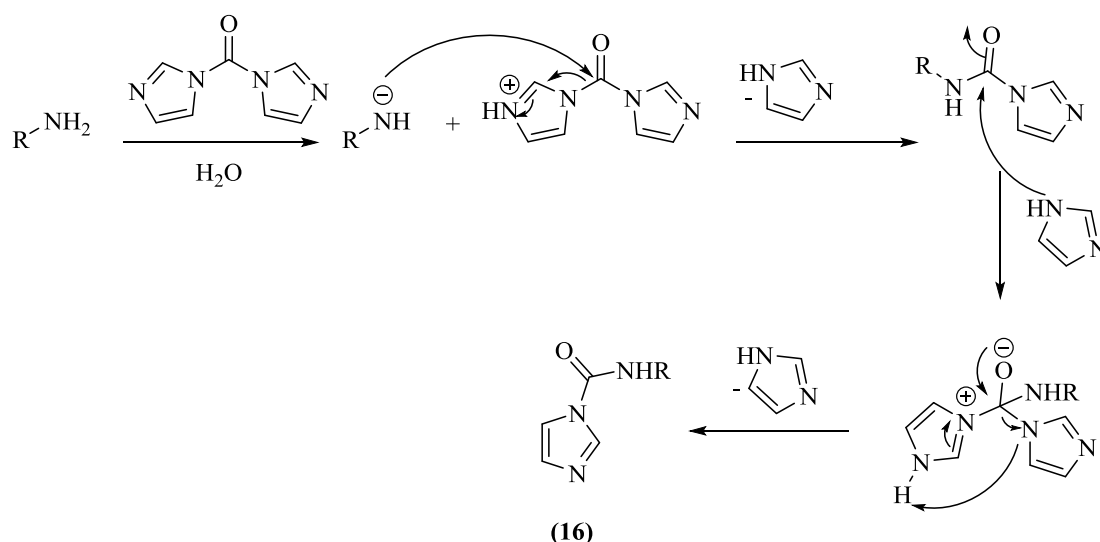


Schéma II.5. Synthèse des carbamates *O*-aromatique à partir des amines.

Le schéma II.6 représente le mécanisme de formation de l'intermédiaire (16):

Schéma II.6. Mécanisme de synthèse des carbamates *O*-aromatique.

II.1.2.5. A partir de la primaquine

La primaquine (PQ) (**18**) est un médicament antipaludique bien connu et intéressant, c'est une molécule pour la dérivation dans la recherche de potentiel biologiquement actif³⁶⁻³⁹. Récemment, Šimunović, M et *al*⁴⁰ ont signalé une série de synthèse des carbamates dérivés de la primaquine qui possèdent une activité antiproliférative. La réaction commence par l'acylation du primaquine avec du chlorure d'acide-1-benzotriazol carboxylique (**19**) pour former le composé acylé (**20**), suivie d'une réaction d'alcoololyse avec le méthanol ou l'éthanol pour aboutir à des carbamates désirés (**21a**) et (**21b**) (Schéma II.7).

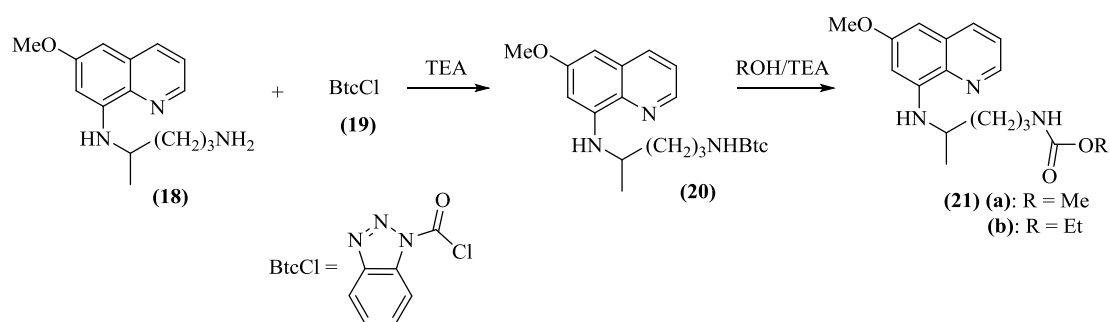


Schéma II.7. Synthèse la primaquincarbamate à partir de la primaquine.

II.1.2.6. A partir 4-méthoxypyridine

Williams, A. L et son groupe⁴¹ ont utilisé la 4-méthoxypyridine pour synthétiser un carbamate cyclique. Le réactif de Grignard qui a été synthétisé à partir du β -bromostyrène, est ajouté au 4-méthoxypyridine (**22**) et le chloroformiate de benzyle

dans le THF pour fournir la 2,3-dihydro-4-pyridone (**23**) avec un rendement de 74%. La réduction par la L-selectride a donné la 4-pipéridone (**24**), qui a été soumise à l'action de l'iodocyclocarbamation dans l'acétonitrile pour donner le carbamate cyclique (**25**) avec un rendement de 71% (Schéma II.8).

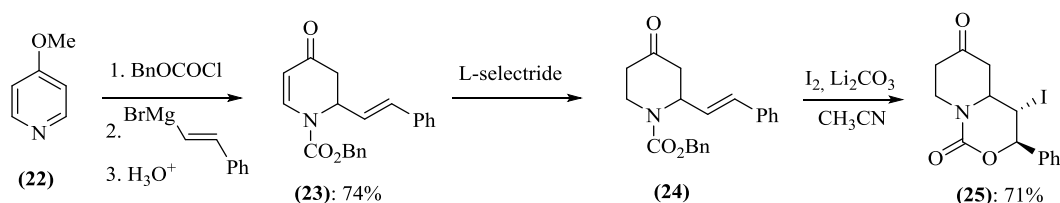


Schéma II.8. Synthèse des carbamates cyclisés à partir de 4-méthoxy-pyridine.

II.1.2.7. A partir des alcools furfuryliques

Cette synthèse est réalisée par Tekkam et Finn⁶³ pour les alcools furfuryliques substitués sur la position 5 (**26**). Les oxanorbornadiènes (**27**) ont été obtenus par l'intermédiaire d'une réaction de cycloaddition entre l'alcool furfurylique et l'éthynedicarboxylate de diméthyle, et qui sont ensuite traités par le carbonate de disuccinimidyle pour donner les composés (**28**) (sont stables pendant six mois à 4°C). La réaction avec le méthyl L-Phénylalaninate. Acide chlorhydrique à basse température fournit les carbamates oxanorbornadiènes (**29**), qui se traitent avec un excès de β -mercaptoéthanol en présence de la triméthylamine à température ambiante donnera des carbamates furaniques désirés (**30**) avec un rendement supérieure à 70% (Schéma II.9).

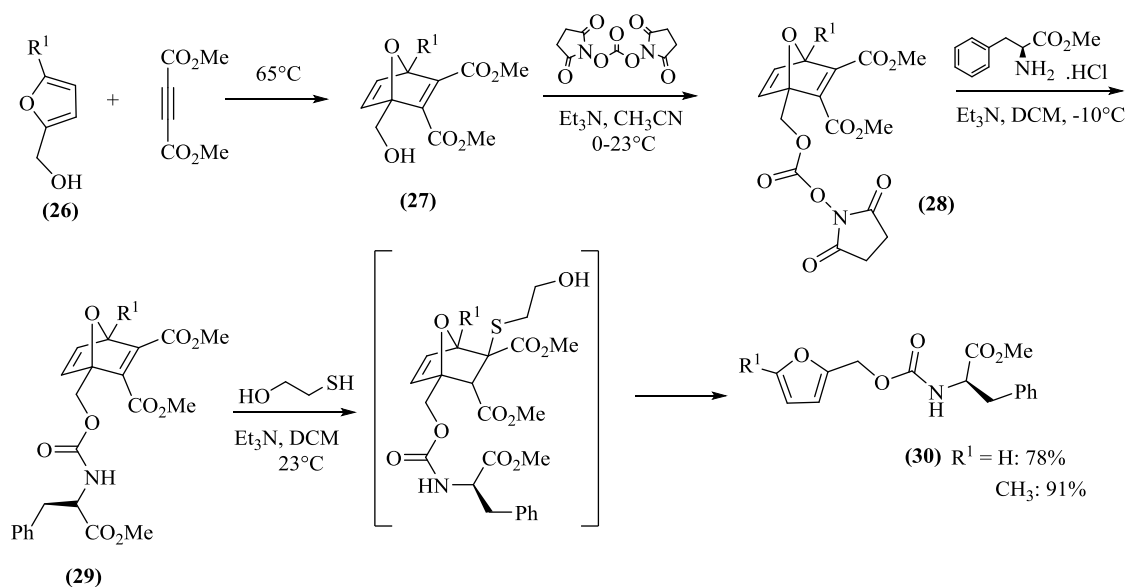


Schéma II.9. Synthèse de carbamates furaniques à partir des alcools furaniques.

II.1.2.8. Par une réaction catalytique

Les carbamates de *N*-acyle représentent un grand intérêt dans la pharmacie, on les trouvent dans les composés bioactifs comme agent anti malassezia (malassezia est un champignon), antibiotiques^{42,43}, inhibiteurs de l'*O*-acyl-transférase^{44,45}, et insecticides⁴⁶. Elles sont utilisées dans la synthèse des nucléosides^{47,48}. Généralement, les *N*-acyle carbamates sont obtenus par réaction d'halogénures d'acyle avec des carbamates ou par traitement d'amides avec les chloroformiates⁴⁹⁻⁵¹. Yin, H⁵² et son équipe ont synthétisé les *N*-acyle carbamates par une méthode simple catalysée par le palladium en présence de cyanate de potassium, d'alcool et à la présence du monoxyde de carbone le CO, cette méthode de synthèse donne un excellent rendement (**Schéma II.10**).

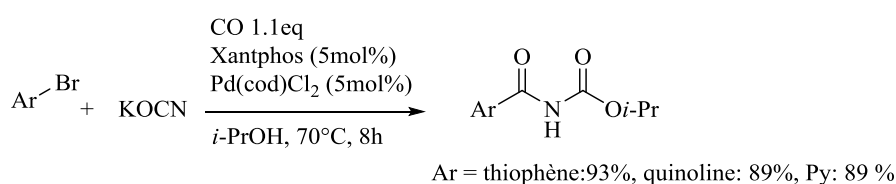


Schéma II.10. Synthèse des carbamates par une réaction catalytique.

II.1.3. Méthodes de synthèse des oxazolidin-2-ones

II.1.3.1. A partir d'aminoalcools

Une grande variété des oxazolidin-2-ones chirales a été développée en synthèse organique⁵³ dont les aminoalcools chiraux sont les matières premières les plus évidentes et pratiques pour obtenir ces hétérocycles. Ces aminoalcools sont le plus souvent obtenus à partir des acides α -aminés (**31**)⁵⁴, par une simple réduction en présence d'un hydrure métallique comme NaBH₄, LiAlH₄,...etc). Les différentes synthèses des aminoalcools⁵⁵⁻⁵⁷ sont énumérées dans le schéma ci-dessous (**Schéma II.11**).

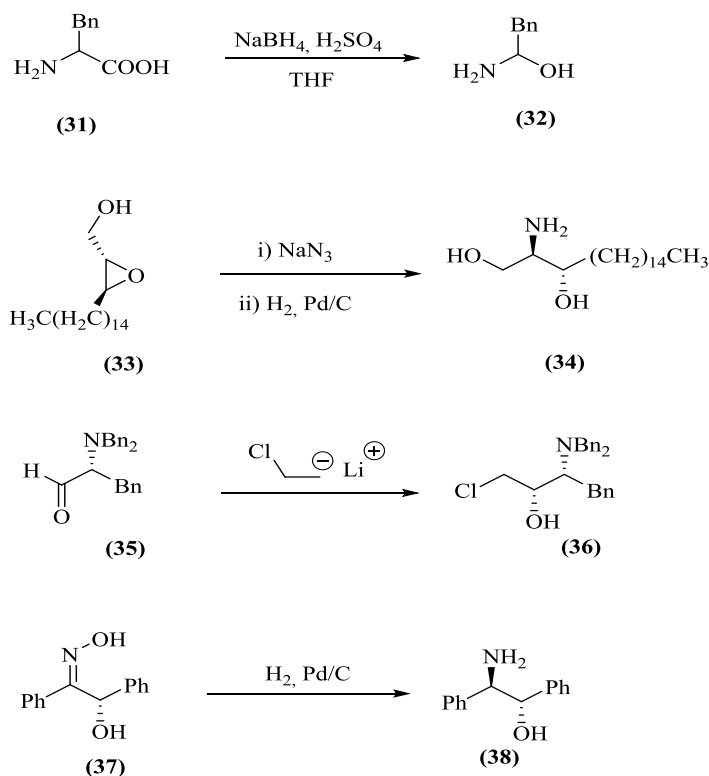


Schéma II.11. Différentes méthodes de synthèse des α -amino-alcools chiraux.

De nombreuses techniques existent pour convertir les alcools aminés aux oxazolidin-2-ones correspondantes. Plusieurs stratégies générales sont les plus fréquemment utilisées; où la fonction carbonyle peut être ajoutée à l'alcool aminé non protégé (39) par l'utilisation du phosgène (COCl_2), du diéthyle carbonate ($(\text{EtO})_2\text{CO}$) ou de certains réactifs appropriés⁵⁸.

Alternativement, le dérivé *N*-carbamoylé (41) peut être cyclisé, soit en présence de bases fortes pour promouvoir l'addition au groupe carbonyle du carbamate par l'hydroxyle⁵⁹ ou par la conversion de la fonction alcool de l'aminoalcool en un bon groupe partant, ce qui conduit à la réaction de substitution nucléophile ($\text{S}_{\text{N}}2$) dans le dernier exemple, qui permet ainsi l'attaque sur le centre hydroxyle de composé (43)⁶⁰. Ces deux dernières variations sont particulièrement utiles pour générer différents diastéréoisomères de l'oxazolidin-2-one cible que les anciens procédés avec rétention de la stéréochimie en position 5 (Schéma II.12).

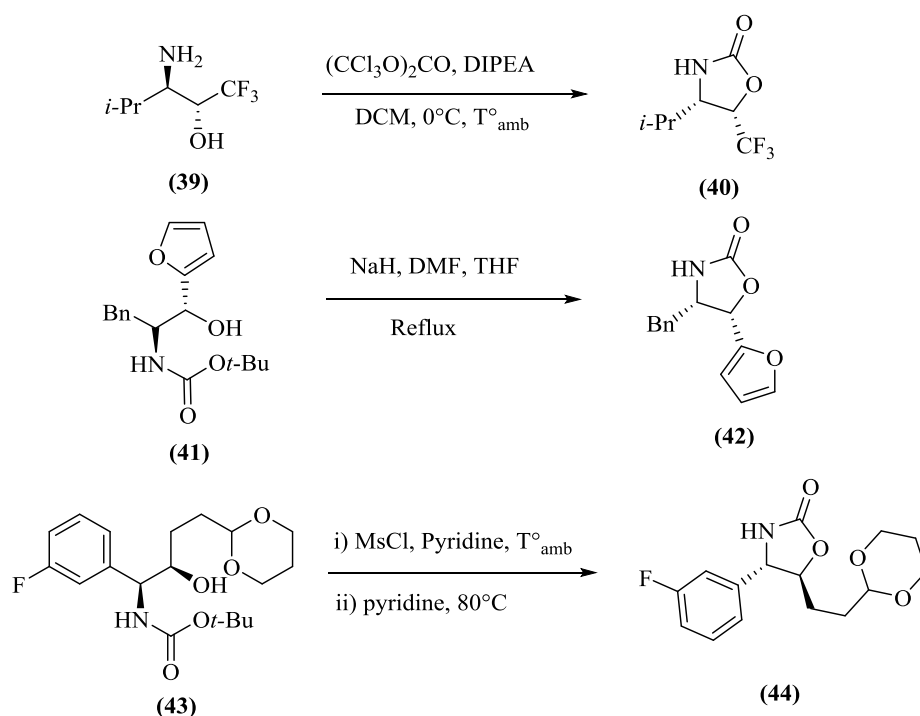


Schéma II.12. Différentes méthodes de synthèse des oxazolidin-2-ones à partir des amino-alcools.

II.1.3.2. A partir des acides aminés

Un procédé pratique est simple pour la synthèse des oxazolidin-2-ones à partir des acides aminés a été proposé par Abiko et son équipe⁶¹. Les oxazolidin-2-ones ont été obtenues en deux étapes, à partir de la réduction des acides aminés (45) par le NaBH₄ en présence d'iode I₂ et le THF. La réaction a lieu à reflux pendant 18 heures, puis la cyclisation du composé (46) en présence de carbonate de diéthyle qui aboutira à la formation de l'oxazolidin-2-ones (47) (Schéma II.13).

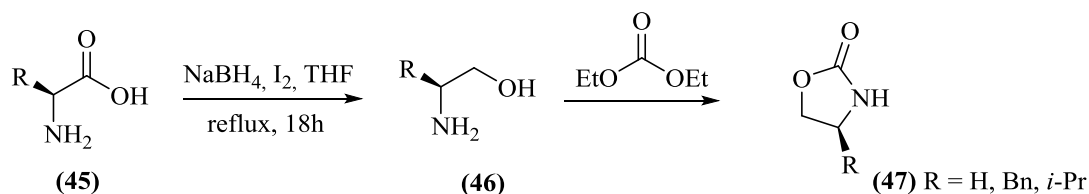


Schéma II.13. Synthèse des oxazolidin-2-ones à partir d'acides aminés.

II.1.3.3. A partir des amines

Osa Yumiko et son équipe⁶² ont récemment trouvé une méthode simple de synthèse des dérivés d'oxazolidin-2-ones-3,5-disubstituées (50) en utilisant l'amine primaire

(allylamine ou benzylamine) (48) sur l'halométhoxyrane (49) en présence de carbonate de potassium (Schéma II.14).

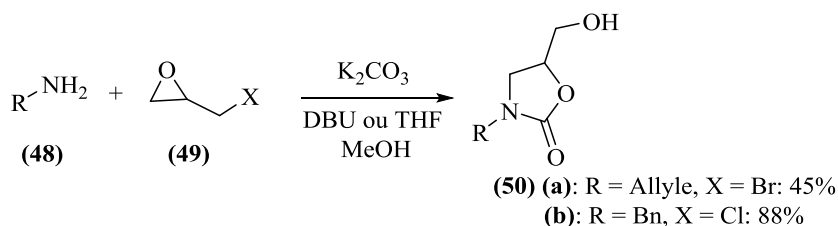


Schéma II.14. Synthèse des 5-hydroxyméthoxyloxazolidin-2-ones-*N*-substituées à partir d'amines.

II.1.3.4. A partir d'époxydes

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse réalisées des oxazolidin-2-ones, on peut distinguer la synthèse à partir d'époxydes avec différents réactifs comme: les amines, les carbamates allyliques et le cyanate de sodium.

a) Epoxyde avec une amine primaire

L'oxazolidin-2-one *N*-substituée (53) a été synthétisée par l'action d'un racémique de glucidol sur une amine primaire qui conduit à un diol (51), ce dernier est cyclisé avec le diéthylcarbonate en milieu basique pour former l'oxazolidin-2-one (52). La réaction de l'oxazolidin-2-one (52) avec le chlorure de *p*-toluène sulfonyle en présence de la pyridine à la température ambiante conduit aux 3-alkyl-5-(toluène sulfonyloxyméthyl) oxazolidin-2-ones (53)⁶⁴ (Schéma II.15).

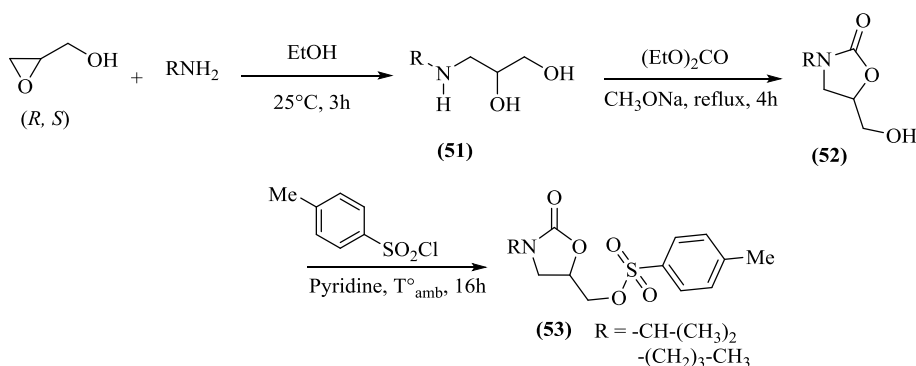


Schéma II.15. Synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'époxyde avec une amine primaire.

b) Epoxyde avec une carbamate

Le groupe de J. Shang⁶⁵ choisit une carbamate allylique pour préparer les oxazolidin-2-ones. La condensation de carbamates avec l'époxyde (**54**) en présence de MgFe comme catalyseur permet la formation d'oxazolidin-2-ones (**55a**) et (**55b**) avec un rendement remarquable pour l'oxazolidin-2-one majoritaire (**55b**) (Schéma II.16).

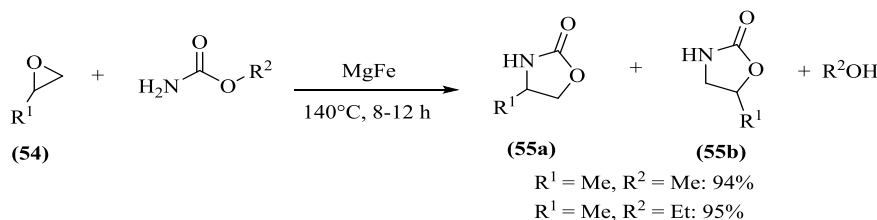


Schéma II.16. Synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'époxyde avec des différents carbamates.

II.1.3.5. A partir de 2-vinylaziridines

Fontana et *al*⁶⁶ ont montré que le 2-vinylaziridine (**56**) subit une réaction de cyclisation à l'aide du Palladium à une pression de un bar en présence de dioxyde de carbone et à basse température (0°C) pour donner le 5-vinyloxazolidinone (**57**). La réaction donne un rendement très élevé (91%) (Schéma II.17).

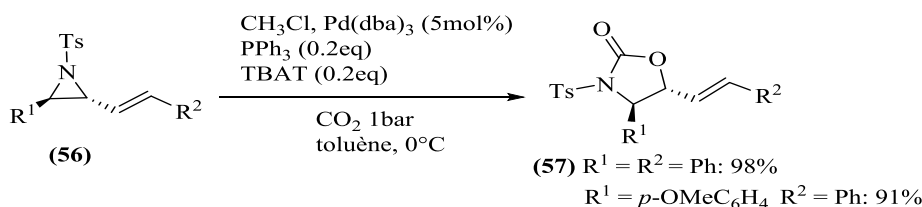


Schéma II.17. Synthèse des 5-alkylidène 3-tosyloxazolidin-2-ones à partir de 2-vinylaziridine.

II.1.3.6. A partir de benzoquinone

Le *cis* diol allylique (**60**) est un intermédiaire clé pour la formation d'oxazolidin-2-ones chirales (**62a**) et (**62b**) par une réaction de cycloaddition de Diels Alder entre le benzoquinone (**58**) et l'acétoxybutadiène pour donner le composé bicyclique (**59**). La réduction des groupes carbonyles de ce dernier est réalisée avec le NaBH₄ en présence de CeCl₃·7H₂O à basse température, suivie par une réaction avec l'isocyanate de *p*-toluènesulfonyle (*p*-TsNCO) dans le THF qui conduit au bis-carbamate correspondant (**61**). Ce dernier en présence de tris (dibenzylidèneacétone) di-palladium, chloroforme [(dba)₃Pd₂ CHCl₃] et tri-isopropylposphite (*i*-PrO)₃P permet la formation d'oxazolidin-2-ones (**62a**) et (**62b**)⁶⁷ (Schéma II.18).

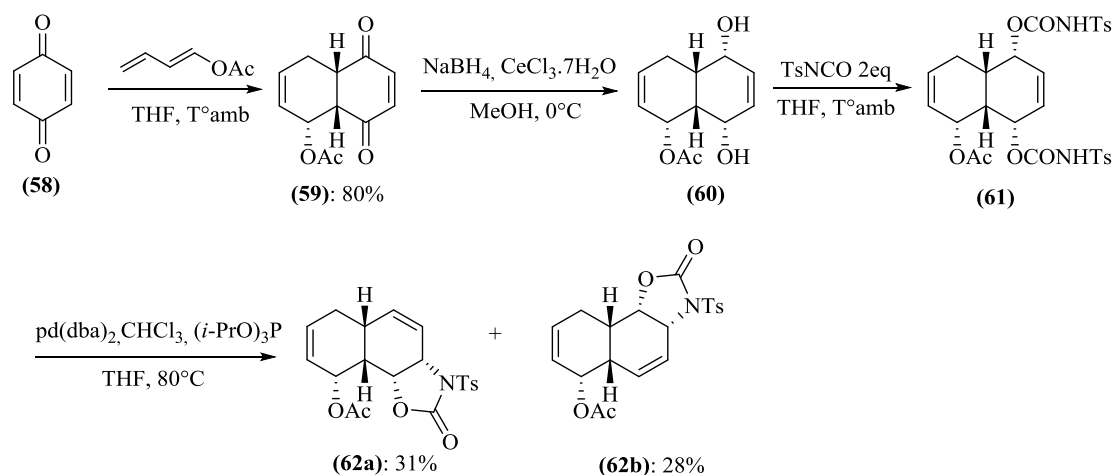


Schéma II.18. Synthèse des oxazolidin-2-ones à partir de benzoquinone.

II.1.3.7. A partir des carbamates alcooliques

Une cyclisation intramoléculaire efficace des carbamates d'amino-alcools (**63**) avec l'iodure d'aryle en présence d'un catalyseur de cuivre a lieu à 80°C pendant 2 heures. Cette réaction qui a été développée par Mahy et *al*⁶⁸, a produit des *N*-phényloxazolidin-2-ones-4,5-disubstituées (**64**) avec un très bon rendement (Schéma II.19).

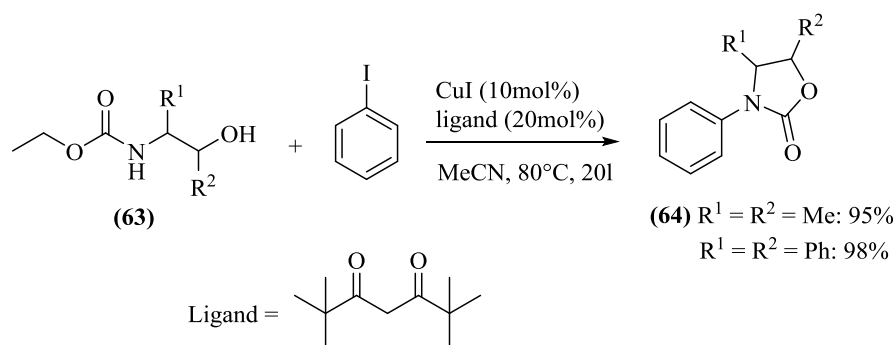


Schéma II.19. Synthèse des *N*-phényloxazolidinones-4,5-disubstituées à partir des carbamates d'amino-alcools.

II.1.3.8. Par l'hydroxyamination des oléfines

La synthèse des carboxylates oxazolidin-2-ones à partir des oléfines a été proposée par Kuszpit et *al*⁶⁹. La réaction commence par la synthèse de *N*-bromo bis-méthylcarbamate (**67**). Tout d'abord, le carbamate de méthyle (**65**) réagit avec le chlorure d'oxalyle (COCl_2) dans le DCE pour produire le carbamate de bis-méthyle (**66**), la bromation de ce dernier donnera le *N*-bromo bis-méthylcarbamate (**67**). L'hydroxyamination du composé (**67**) avec les oléfines fournira le *trans* Carboxylates oxazolidin-2-ones (**68**) à des rendements modéré (Schéma II.20).

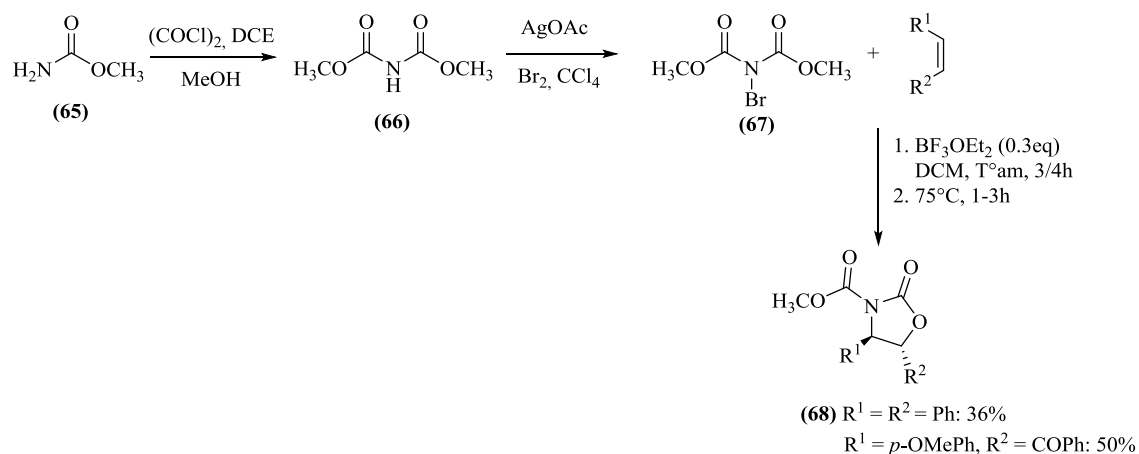


Schéma II.20. Synthèse des *trans* oxazolidin-2-ones à partir du le carbamate de méthyle.

Le schéma II.21 présente le mécanisme d'hydroxyamination des oléfines avec le composé (66).

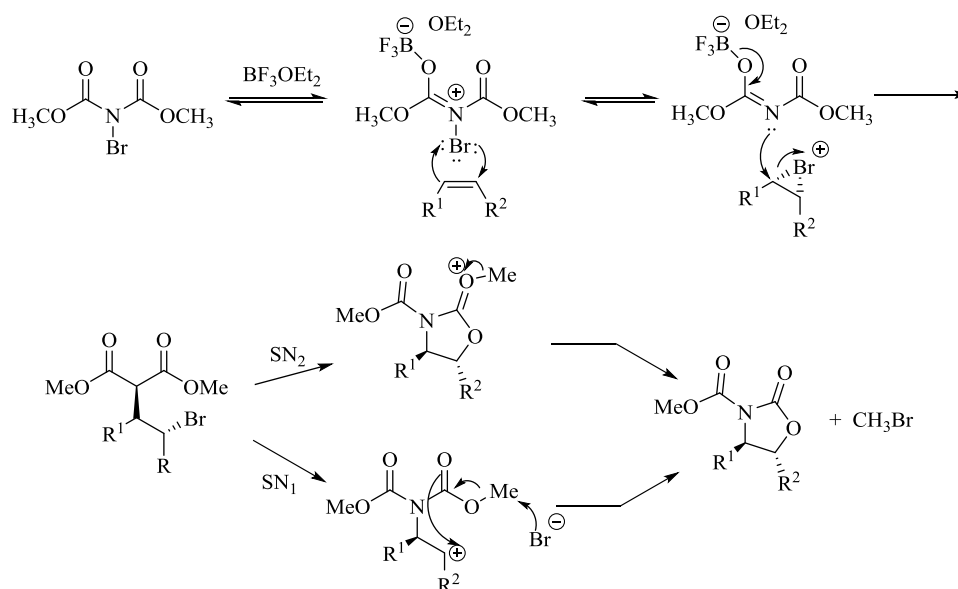


Schéma II.21. Mécanisme réactionnel pour l'obtention des *trans* oxazolidin-2-ones.

II.1.3.9. Synthèse des oxazolidin-2-ones alléniques

a. C'est une synthèse régiosélective et catalytique entre les aminoaldéhydes (69) et les allènes (70). L'addition d'allène suivie d'une réduction du groupe aldéhyde en alcool donne le *syn* hydroxyaminoallénique (71), la réaction se fait à 0°C pendant 18 heures. La cyclisation intramoléculaire du composé (71) fournira l'*anti* 5-allenyl oxazolidin-2-ones (72) (Schéma II.22)⁷⁰.

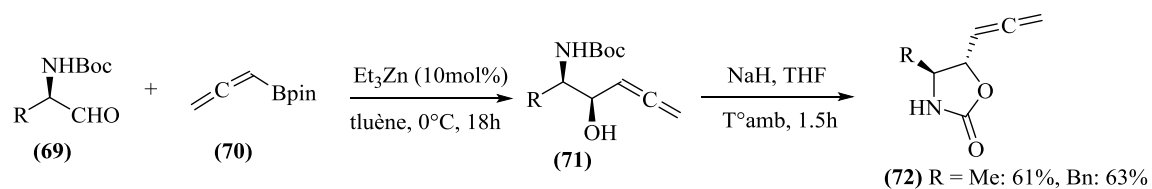


Schéma II.22. Synthèse de propa-1,2-dièn-1-yl oxazolidin-2-ones à partir des aldéhydes α -aminé.

II.2. Résultats et discussion

Nous avons préparé des carbamates à partir de deux types d'alcools différents l'un est un alcool primaire acétylénique le hexan-2-yn-1-ol (**1**), l'autre est un alcool tertiaire propargylique le 2-méthylbut-3-yn-2-ol (**4**), la synthèse est réalisée à température ambiante pendant toute la nuit, et donne un très bon rendement.

II.2.1. Synthèse de Carbamate (**3**) à partir d'un alcool primaire acétylénique

Le hexan-2-yn-1-ol (**1**) a réagi avec le tosylate d'isocyanate (**2**) à une température ambiante en présence de 1,2-DCE comme solvant pour fournir le hex-2-ynyl-*N*-tosylcarbamate (**3**), le chemin de synthèse décrit ci-dessous au schéma II.23.

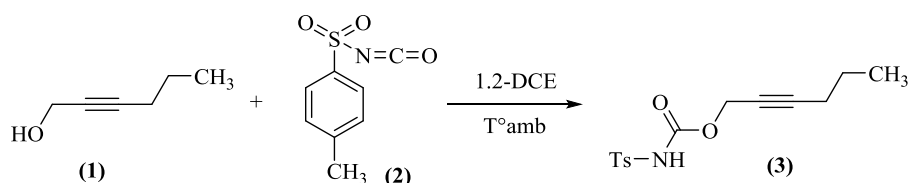


Schéma II.23. Synthèse de hex-2-ynyl-*N*-tosylcarbamate.

II.2.2. Synthèse de Carbamate (**5**) à partir d'un alcool tertiaire propargylique

La réaction entre le 2-méthylbut-3-yn-2-ol (**4**) avec le tosylate d'isocyanate (**2**) fournira le 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate (**5**), la réaction se déroule dans des conditions douces à la température ambiante en utilisant le 1,2-DCE comme solvant.

Le chemin de synthèse est décrit ci-dessous au schéma II.24.

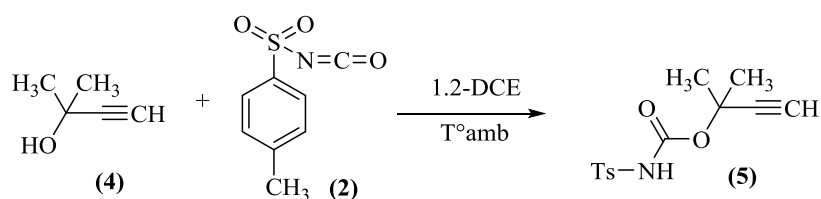


Schéma II.24. Synthèse de 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate.

Le tableau II.1 montre les caractéristiques chimiques des carbamates synthétisés.

Tableau II.1. Caractéristiques chimiques des carbamates (**3** et **5**).

Réf	Formule brute	Masse (g/mol)	R _f (éther de pétrole/Acétate d'éthyle: 7/3)	Rdt%
3	C ₁₄ H ₁₇ NSO ₄	295	0.55	89.33
5	C ₁₃ H ₁₅ NSO ₄	281	0.42	65.42

Tous les carbamates synthétisés ont été utilisés pour préparer des oxazolidin-2-ones, par une réaction intramoléculaire catalysée par le sel de cuivre CuCl_2 et l'acide *N*-halogéno-succinimide (**Schéma II.25** et **Schéma II.26**).

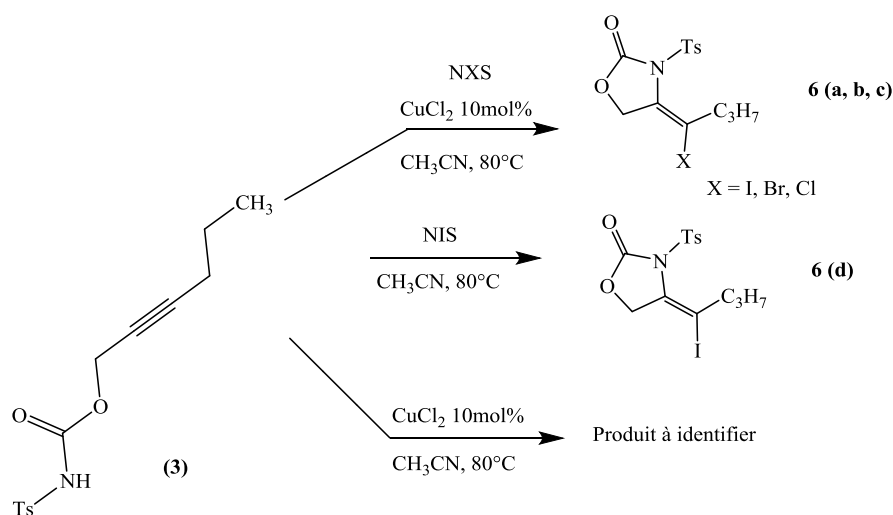


Schéma II.25. Synthèse des 4-(1-halogénobutylidène)-3-tosyloxazolidin-2-ones.

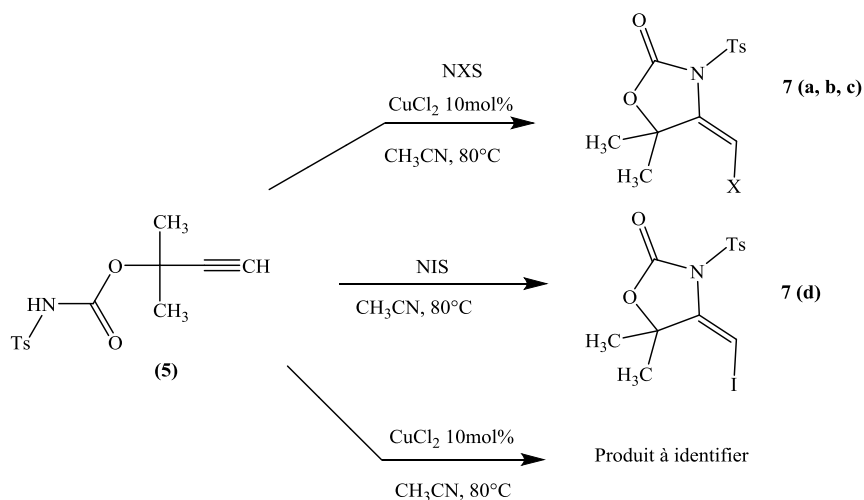


Schéma II.26. Synthèse des 4-(halogénométhylène)-5,5-diméthyl-3-tosyloxazolidin-2-ones.

La synthèse de l'oxazolidin-2-ones a été décrite dans les schémas 25 et 26. Celle-ci a été étudiée de trois manières différentes: en utilisant du sel de cuivre, CuCl_2 comme catalyseur, NXS (X = I, Br, Cl) en présence d'acétonitrile comme solvant. De bons rendements ont été constatés lorsqu'on a utilisé le sel de cuivre (CuCl_2) et le NIS, **6 (a)**: 27%, **7(a)**: 25% et ceux-ci ont été réduits lorsqu'on a utilisé le NBS et NCS.

Selon la deuxième façon, nous avons utilisé le NIS avec le solvant, le rendement est abaissé en fournissant l'utilisation de CuCl_2 , on voit que le CuCl_2 a une place

importante dans la réaction, il augmente le rendement de la réaction. Les produits finaux lorsqu'on utilise le CuCl_2 seul sont restés à identifier, le tableau II.2 résume les performances de tous les chemins.

Tableau II.2. Caractéristiques chimique des oxazolidin-2-ones.

Entré	Sel catalyse 10 mol%	Additive (eq)	Solvant	Temps (h)	Produits (Rdt%)
1	CuCl_2	NIS (1)	CH_3CN	24	6 (a) (27)
2	CuCl_2	NBS (1)	CH_3CN	24	6 (b) (13)
3	CuCl_2	NCS (1)	CH_3CN	24	6 (c) (0)
4	-	NIS (1)	CH_3CN	24	6 (d) (4)
5	CuCl_2	-	CH_3CN	24	Produit à identifier
6	CuCl_2	NIS (1)	CH_3CN	24	7 (a) (25)
7	CuCl_2	NBS (1)	CH_3CN	24	7 (b) (12)
8	CuCl_2	NCS (1)	CH_3CN	24	7 (c) (6)
9	-	NIS (1)	CH_3CN	24	7 (d) (12)
10	CuCl_2	-	CH_3CN	24	Produit à identifier

Nous présentons le mécanisme catalytique de la formation des oxazolidin-2-ones dans le schéma II.27.

Le sel de cuivre CuCl_2 active la triple liaison ($\text{C}\equiv\text{C}$) qui permettra, l'attaque nucléophile de l'azote. La déprotonation suivante de **A** forme l'intermédiaire **B**, qui peut interagir avec NXS, en présence du HCl et d'oxygène, fournissant l'oxazolidin-2-one, et régénération du catalyseur.

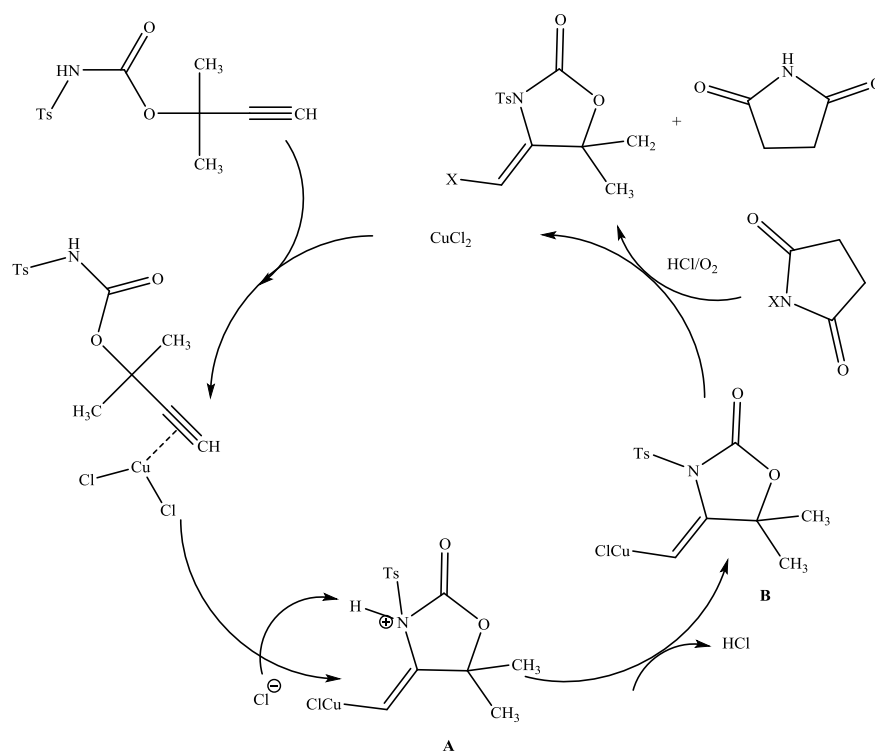


Schéma II.27. Mécanisme catalytique de la formation des oxazolidin-2-ones.

II.2.3. Etude structurale

D'après la RMN du proton on enregistre pour le composé **(3)** dans la zone de champ faible la présence d'un large singulet à 8.30 ppm, correspondant au proton du groupe NH . Ce déblindage est dû à l'effet électroattracteur de l'oxygène de la fonction carbonyle (CO) situé à proximité. Les protons du méthylène $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ sont déblindés, ils résonnent sous la forme d'un singulet à 4.72 ppm.

Les hydrogènes du groupe méthylène de $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{-CH}_2$ et $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ raisonnent dans la zone du champ fort, un triplet à 2.12 ppm pour le $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{-CH}_2$ et à un sextuplet à 1.55 ppm pour le $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$.

Pour les composés oxazolidin-2-ones **(6)** on remarque la disparition du proton du groupe NH lors de la cyclisation du composé **(3)**.

En RMN du carbone 13: les spectres des composés oxazolidin-2-ones **(6)** présentent dans la zone de champ faible des signaux à 143.90 ppm et 136.49 ppm correspondant respectivement aux carbones C-4 ($\text{X} = \text{I}$) et ($\text{X} = \text{Br}$) et à 65.38 ppm et 89.99 ppm pour les carbones $\text{CX-C}_3\text{H}_7$ ($\text{X} = \text{I}$ et Br).

Pour le carbamate **(5)** le spectre RMN ^1H est caractérisé par la présence d'un singulet dans la zone du champ faible à 8.12 ppm correspondant au proton du groupe NH , les

autres protons du carbamate apparaissent entre [8.12–1.63] ppm, dans la multiplicité varie comme suit:

Entre l'intervalle [7.32–7.40] ppm nous notons les protons correspondant au cycle benzylique. Au singulet à 2.30 ppm correspond le proton terminal de l'alcyne, et à 2.45 ppm apparait le singulet du groupe méthyle du tosyle. À 1.63 ppm nous avons un signal d'intégration de 6 protons équivalents qui est celui des deux méthyles $C(\underline{C}H_3)_2$. Nous mentionnons la disparition du signal relatif au proton du groupe NH dans le composé (5).

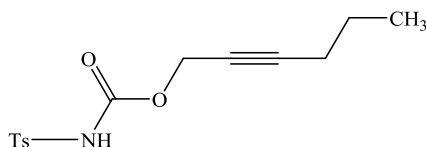
En RMN du carbone 13: les composés oxazolidin-2-ones (7) présentent dans la zone de champ faible des signaux à 73.62 ppm, 78.70 ppm et 75.29 ppm correspondant au carbone C-4 ($X = I, Br \text{ et } Cl$), 75.43 ppm, 85.32 ppm et 90.96 ppm correspondant au carbone lié à l'halogène $\underline{C}HX$ ($X = I, Br \text{ et } Cl$).

II. 3. Protocole expérimental

II.3.1. Mode opératoire des carbamates

Dans un ballon de 50 ml à fond rond on dissout 10 mmol d'alcool alcynique dans 20 ml de dichloroéthane, et 10 mmol de TsNCO est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une seringue pendant 5 min à une température ambiante. Après addition complète on laisse sous agitation pendant 24 heures. Les produits finaux ont été purifiés par colonne chromatographique.

II.3.1.1. Hex-2-ynyl-N-tosylcarbamate (3)



- ✓ Masse du produit = 1.34 g
- ✓ Phase mobile : éther de pétrole/ acétate d'éthyle 70/30
- ✓ $R_f = 0.55$
- ✓ Rdt = 89.33 %.

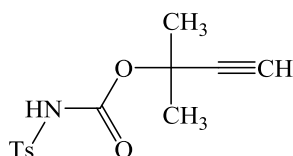
RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 1.00 (t, 3H, CH₂-CH₃), 1.59 (sext, 2H, CH₂-CH₃), 2.12 (t, 2H, C≡C-CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃-C^{Ar}), 4.72 (s, 2H, OCH₂), 7.32 (d, 2H, H_{Ar} méta), 7.42 (d, 2H, H_{Ar} ortho), 8.30 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 12.74 (CH₃-CH₂), 19.35 (CH₂-CH₂), 20.56 (CH₃-CH₂), 20.71 (CH₃-C^{Ar}), 59.30 (CH₂-O), 83.46 (C≡C(C₃H₇)), 88.32 (O-CH₂-C≡C), 127.80-142.52 (6C^{Ar}), 160,02 (C=O).

Analyse élémentaire:

C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S	% C	% H	% N
% calculé	56.93	5.80	4.74
% obtenu	56.80	5.62	3.88

II.3.1.2. 1,1-diméthylprop-2-ynyl-N-tosylcarbamate (5)



- ✓ Masse du produit = 0.93 g
- ✓ Phase mobile : éther de pétrole/ acétate d'éthyle 70/30.
- ✓ $R_f = 0.42$
- ✓ Rdt = 65.42 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 1.63 (6H, $2\text{CH}_3\text{-C}$), 2.30 (1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.45 (3H, $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{Ar}}$), 7.32 (d, 2H, H_{Ar} *mé debate*), 7.40 (d, 2H, H_{Ar} *ortho*), 8.12 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 20.71 ($\text{CH}_3\text{-C}^{\text{Ar}}$), 30.18 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 70.80 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 72.47 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.51 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 128.18-140.95 (6C^{Ar}), 160,05 ($\text{C}=\text{O}$).

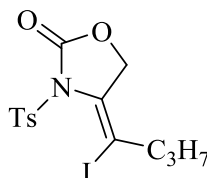
Analyse élémentaire:

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$	% C	% H	% N
% calculé	55.50	5.37	4.98
% obtenu	55.90	5.30	5.20

II.3.2. Mode opératoire des oxazolidin-2-ones

Dans un ballon de 100 ml à fond rond nous introduisons 10^3 mmol de carbamate dans 8 ml d'acétonitrile. On introduit ensuite 10 mol % du CuCl_2 et 1 mol d'un halogéno-succinimide (NXS: X = I, Br, Cl). Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après arrêt de la réaction, nous filtrons sur silice afin d'éviter l'écoulement du catalyseur. Après lavage par l'acétate d'éthyle, on évapore et le séchage sous vide, on purifie le produit par colonne chromatographique.

II.3.2.1. (4Z)-4-(1-iodobuylidène)-3-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1,3-oxazolidin-2-one (6a)



- ✓ Composé solide huileux orange.
- ✓ Masse du produit = 0.06 g
- ✓ R_f : 0.71
- ✓ Rdt = 27.14 %
- ✓ T_{Fus} = 166. 68
- ✓ Phase mobile: Ether de pétrole / Acétate d'éthyle: 70/30

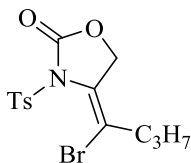
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 0.75 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.55 (sext, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^{\text{Ar}}$), 2.51 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.52 (s, 2H, OCH_2), 7.20- 8.03 (m, 4H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 13.98 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 20.78 ($\text{CH}_3\text{-C}^{\text{Ar}}$), 22.45 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 41.37 ($\text{CH}_2\text{-CI}$), 65.38 ($\text{C}=\text{CI}$), 69.72 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 127.81-142.59 (6C^{Ar}), 143.90 ($\text{C}=\text{CI}$), 151.91 ($\text{C}=\text{O}$).

Analyse élémentaire:

C ₁₄ H ₁₆ INO ₄ S	% C	% H	% N
% calculé	39.92	3.83	3.33
% obtenu	41.20	2.98	3.36

II.3.2.2. (4Z)-4-(1-bromobuylidène)-3-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1,3-oxazolidin-2-one (6b)



- ✓ Composé solide huileux d'une couleur jaune.
- ✓ Masse du produit: 0.02 g
- ✓ Rdt = 13 %
- ✓ T_{Fus} = 170.16°C
- ✓ Phase mobile: Ether de pétrole / Diéthyle éther: 50/50
- ✓ R_f: 0.65

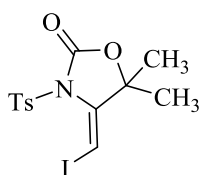
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.80 (t, 3H, CH₂-CH₃), 1.55 (sext, 2H, CH₂-CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃-C^{Ar}), 2.53 (t, 2H, BrC-CH₂), 4.55 (s, 2H, OCH₂), 7.92- 8.06 (m, 4H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 13.52 (CH₂-CH₃), 20.78 (CH₃-C^{Ar}), 21.30 (CH₂-CH₃), 40.35 (CH₂-CBr), 67.81 (CH₂-O), 89.99 (C=CBr), 136.49 (C=CBr), 124.81-140.93 (6C^{Ar}), 152.49 (C=O).

Analyse élémentaire:

C ₁₄ H ₁₆ BrNO ₄ S	% C	% H	% N
% calculé	44.93	4.31	3.74
% obtenu	45.10	3.86	3.91

II.3.2.3. (4Z)-4-(iodométhylène)-5,5-diméthyl-3-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1,3-oxazolidin-2-one (7a)



- ✓ Composé est un solide jaune claire
- ✓ Masse du produit: 0.05 g
- ✓ Rdt = 25.34 %

- ✓ $T_{\text{Fus}} = 192.22^{\circ}\text{C}$
- ✓ **Phase mobile:** Ether de pétrole / Diéthyléther: 40/60
- ✓ **R_f:** 0.68

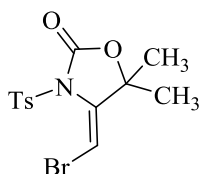
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 1.60 (s, 6H, 2CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃-C^{Ar}), 5.75 (s, 1H, C=CHI), 7.05-8.09 (m, 4H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 20.78 (CH₃-C^{Ar}), 21.52 (C-(CH₃)₂), 73.62 (C(CH₃)₂), 75.43 (CH-I), 127.81-141.90 (6C^{Ar}), 149.36 (C=CHI), 154.03 (C=O).

Analyse élémentaire:

C ₁₂ H ₁₄ INO ₄ S	% C	% H	% N
% calculé	38.34	3.47	3.44
% obtenu	38.56	3.42	3.56

II.3.2.4. (4Z)-4-(bromométhylène)-5,5-diméthyl-3-[(4méthylphényl)sulfonyl]-1,3-oxazolidin-2-one (7b)



- Composé solide blanc.
- **Masse du produit** = 0.13 g
- **Rdt** = 12 %
- ✓ $T_{\text{Fus}} = 194.10^{\circ}\text{C}$
- **Phase mobile:** Ether de Pétrole / Diéthyle éther : 30/70
- **R_f:** 0.58

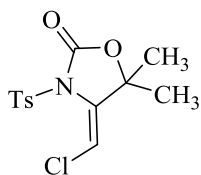
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 1.75 (s, 6H, 2CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃-C^{Ar}), 6.12 (s, 1H, C=CHBr), 7.10- 8.23 (m, 4H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 20.78 (CH₃-C^{Ar}), 22.35 (C-(CH₃)₂), 78.70 (C(CH₃)₂), 85.32 (CH-Br), 128.80-142.32 (6C^{Ar}), 145.57 (C=CHBr), 152.93 (C=O).

Analyse élémentaire:

C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₄ S	% C	% H	% N
% calculé	43.35	3.92	3.89
% obtenu	43.60	4.03	3.98

II.3.2.5. (4Z)-4-(chlorométhylène)-5,5-diméthyl-3-[(4méthylphényl)sulfonyl]-1,3-oxazolidin-2-one (7c)



- ✓ Composé est un huile orange
- ✓ Masse du produit = 0.01 g
- ✓ Rdt = 6%
- ✓ T_{Fus} = 160.57°C
- ✓ Phase mobile: Ether de Pétrole / Diéthyle éther : 30/70
- ✓ R_f: 0.60

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 1.75 (s, 6H, 2CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃-C^{Ar}), 6.05 (s, 1H, C=CHCl), 7.0- 8.0 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 20.78 (CH₃-C^{Ar}), 21.89 (C-(CH₃)₂), 75.29 (C(CH₃)₂), 90.96 (CH-Cl), 129.54-142.75 (6C^{Ar}), 147.21 (C=CHCl), 149.73 (C=O).

Analyse élémentaire:

C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₄ S	% C	% H	% N
% calculé	49.45	4.47	4.44
% obtenu	49.98	4.48	4.62

Conclusion

Nous avons préparé deux carbamates alcyniques l'un d'eux est propargylique 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate et l'autre simple, hex-2-ynyl-*N*-tosylcarbamate.

Nous avons mentionné une méthode simple et performante pour la synthèse catalytique des halogéno-alkylidène d'oxazolidin-2-ones, via une réaction intramoléculaire entre les carbamates alcyniques avec les *N*-halogéno-succinimides et le sel de cuivre en quantité stœchiométrique. La réaction est testée de deux manières (condensation catalytique avec différents *N*-halogéno-succinimides, et condensation simple sans catalyseur avec le *N*-iodosuccinimide).

La réaction catalytique des *N*-halogéno-succinimides avec le 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate nous a conduits à la formation des halogénométhylène oxazolidin-2-ones désirées.

La réaction catalytique avec le *N*-iodosuccinimide ou du *N*-bromosuccinimide sur le hex-2-ynyl-*N*-tosylcarbamate a fourni les iodo- ou bromo-oxazolidin-2-ones, alors qu'avec le *N*-chlorosuccinimide la réaction n'a pas abouti.

La condensation du *N*-iodosuccinimide avec le 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate et le hex-2-ynyl-*N*-tosylcarbamate sans l'utilisation du catalyseur, nous a fourni les iodo-oxazolidin-2-ones souhaités, le rendement est faible avec le hex-2-ynyl-*N*-tosylcarbamate et moyen avec le 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate.

Références

- [1] Danielmeier, K.; Steckhan, E. *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 1181-1190.
- [2] (a) Prucher, H.; Gottschlich, R.; Haase, A.; Stohrer, M.; Seyfried, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 165-170. (b) Maj, J.; Rogoz, Z.; Skuza, G.; Mazela, H. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *315*, 235-243.
- [3] Jarreau, F. X.; Koenig, J. J.; Rovei, V. Eur. Pat. Appl. EP 511, 031, 18. Oct. 1992 (CAS1993, 118, 147549z).
- [4] Walsh, D. A.; Yanni, J. M. US Patent 5, 086, 055, 04. Feb. 1992 (CAS1992, 116, 188072r).
- [5] (a) Gregory, W. A.; Britelli, D. R.; Wang, C. L. J.; Wuonola, M. A.; McRipley, R. J.; Eustine, D. C.; Eberly, V. S.; Bartholomew, P. T.; Slee, A. M.; Forbes, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1673-1681. (b) Eustice, D. C.; Britelli, D. R.; Feldman, P. A.; Brown, L. J.; Borkowshi, J. J.; Slee, A. M. *Drugs Exp. Chim. Res.* **1990**, *16*, 149-155. (c) Brickner, S. J. *Curr. Pharm. Design.* **1996**, *2*, 175-194.
- [6] Albright, J. D.; Sun, F. W. Eur. Pat. Appl. WD 93 20,073, 14. Oct. 1993 (CAS1994, 120, 106761k).
- [7] Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446-11459.
- [8] Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998-3017.
- [9] For some examples of the use of oxazolidin-2-ones as chiral auxiliary, see: (a) Gaul, C.; Scharer, K.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059-3073. (b) Yamamoto, H.; Watanabe, S.; Kadotani, K.; Hasegawa, M.; Noguchi, M.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3131-3136. (c) Faita, G.; Paio, A.; Quatrelli, P.; Rancati, F.; Seneci, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1265-1269. (d) Rosenstein, I. J.; Tynan, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8429-8432. (e) Gibson, C. L.; Gillon, K.; Cook, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6733-6756. (f) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 559-562. (g) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta.* **1997**, *30*, 3-12; (h) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875; (i) Ishizuka, T.; Kunieda, T. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 95-103.
- [10] Sibi, M. P.; Rutherford, D.; Sharma, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1675-1678.
- [11] Qian, C.; Zhu, D. *Synlett.* **1994**, 129-130.
- [12] Adams, P.; Baron, F. A. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 567-602.

- [13] Feroci, M.; Casadei, M. A.; Orsini, M.; Palombi, L.; Inesi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 1548-1551.
- [14] Hen, N.; Bialer, M.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2835–2845.
- [15] Gallucci, M. N.; Carezzano, M. E.; Oliva, M. M.; Demo, M. S.; Pizzolitto, R. P.; Zunino, N. P.; Zygadlo, J. A.; Dambolena, J. S. *J. Appl. Microbiol.* **2014**, 116, 795.
- [16] Zabka, M.; Pavela, R. *Chemospher.* **2013**, 93, 1051.
- [17] de Araujo, R. S. A.; Guerra, F. Q. S.; Lima E. O.; de Simone, C. A.; Tavares, J. F.; Scotti, L.; Scotti, M. T.; de Aquino, T. M.; de Moura, R. O.; Mendonça. F. J. B.; Barbosa-Filho, J. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 1293.
- [18] Gyawli, R.; Ibrahim, S. A. *Food Control.* **2014**, 46, 412.
- [19] Eerdunbayaer, Orabi M. A. A.; Aoyama, H., Kuroda, T.; Hatano, T. *Molecules.* **2014**, 19, 13027.
- [20] Kratky, M, Vinsova, *J. Bioorg Med. Chem.* **2016**, 24, 1322-1330.
- [21] M. J. Balunas, A. D. *Kinghorn. Life Sci.* **2005**, 78, 431-441.
- [22] Jucki, M.; Politeo, M.; Maksimovic. M.; Milos, M. *Res.* **2007**, 259-261.
- [23] Poulouse, A. J.; Croteau, R. *Biochem. Biophys.* **1978**, 307-304.
- [24] Liolios, C. C.; Gortzi, O.; Lalas, S.; Tasaknis, J.; Chinou, I. *Food Chem.* **2009**, 112, 77-83.
- [25] Kordali, S.; Cakir, A.; Ozer, H.; Cakmakci, R.; Kesdek, M.; Mete, M. *Bioresource Technol.* **2008**, 99, 8788-8795.
- [26] Kumar, D.; Rawat, D. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 23, 641-645.
- [27] Bhandari, S. S.; Kabra, M. P. *J. Acute. Dis.* **2014**, 3, 136-140.
- [28] Adam. K.; Sivropoulou, A.; Kokkini, S.; Lanaras, T.; Arsenakis, M.; *J. Agric. Food. Chem.* **1998**, 46, 1739-1745.
- [29] Kurt, B. Z.; Gazioglu, I.; Dag, A.; Salmas, R. E.; Kayik, G.; Durdagi, S.; Sonmez, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 16, 1-33.
- [30] Fokialakis, N.; Alexi, X.; Aligiannis, N.; Siriani, D.; Meligova, A. K.; Pratsinis, H.; Mitakou, S.; Alexis, M. N. *Bioorg Med. Chem.* **2012**, 20, 2962-2970.
- [31] Ferriz, J. M.; Vinsovà, *J. Curr. Pharm. Des.* **2010**, 16, 2033.
- [32] Hansen, K. T.; Faarup, P.; Bundgaard, H. *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80, 793.
- [33] Badeau, M.; Tikkanen, M. J.; Appt, S. E.; Adlercreutz, H.; Clarkson, T. B.; Hoikkala, A.; Wahala, K.; Mikkola, T. S. *Biochim. Biophys. Acta.* **2005**, 115, 1738.
- [34] Padiya, K. J.; Gavade, S.; Kardile, B.; Tiwari, M.; Bajare, S.; Mane, M.; Gaware, V.; Varghese, S., Harel, D.; Kurhade, S. *Org Lett.* **2012**, 14, 2814-2817.

- [35] Gomes, P.; Araújo, M. J.; Rodrigues, M.; Vale, N.; Azevedo, Z.; Iley, J.; Chambel, P.; Morais, J.; Moreira, R. *Tetrahedron*. **2004**, 5551.
- [36] O'Neill, P. M.; Stoor, R. C.; Kevin Park, B. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 4615.
- [37] Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Jain, M.; Singh, S.; Singh, P. P.; Kaul, C. L.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4557.
- [38] Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1003.
- [39] Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jena, G. B.; Tikoo, K.; Ramarao, P.; Kaul, C. L.; Jain, R. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 285.
- [40] Šimunovic, M.; Perković, I.; Zorc, B.; Ester, K.; Kralj, M.; Hadjipavlou-Litina, D.; Pontiki, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5605-5613.
- [41] Williams, A. L.; Grillo, T. A and Comins. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1972-1973.
- [42] Thulam, V. K.; Kotte, S. C. B.; Sanjay Kumar, H. *J. Pharm. Res.* **2013**, 7, 195.
- [43] Davidovich, C.; Bashan, A.; Auerbach-Nevo, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104, 4291.
- [44] Picard, J. A.; O'Brien, P. M.; Sliskovic, D. R. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1243.
- [45] Kahns, A. H.; Bundgaard, H. *Int. J. Pharm.* **1991**, 71, 31.
- [46] Fraser, J.; Clinch, P.; Reay, R. *J. Sci. Food. Agr.* **1965**, 16, 615.
- [47] Bourbon, P.; Peng, Q.; Ferraudi, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6321.
- [48] (a) Shaw-Ponter, S.; Mills, G.; Robertson, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1867. (b) Young, R. J.; Shaw-Ponter, S.; Hardy, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8687.
- [49] Bach, A.; Gether, U.; Stromgaard, K. *Org. biomol. Chem.* **2010**, 8, 4281.
- [50] (a) Damon, D. B.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 472. (b) Li, K. L.; Cheng, X. H.; Hii, H. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5, 959.
- [51] Kim, M. K.; Cho, S. Y.; Chong, Y. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1156.
- [52] Yin, H.; de Almeida, A. M.; de Almeida, M. V.; Lindhardt, A, T and Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2015**. 1248-1251.
- [53] Ager, D. J.; Prakash, I.; Shaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.
- [54] Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.
- [55] Takanami, T.; Tokoro, H.; Kato, D. I.; Nishiyama, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3291.
- [56] Beaulieu, P. L.; Wernic, D.; Duceppe, J. S.; Guindo, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3317.
- [57] Davis, F. A.; Haque, M. S.; Przeslawski, R. M.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2021.
- [58] Andres, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1558.

- [59] Tromp, R. A.; Van Der Hoeven, M.; Amore, A.; Brussee, J.; Overhand, M.; Van Der Marel, G. A.; Van Der Gen, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 1645.
- [60] Urban, F. J.; Jasys, V. J. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 169.
- [61] (a) Abiko, A.; Masume, S., *Tett. Lett.* **1992**, *33*, 5517, (b) Mc Kennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
- [62] Osa, Y.; Hikima, Y.; Sato, Y.; Takino, K.; Ida, Y.; Hirono, S.; Nagase, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5737-5740.
- [63] Tekkam, S.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2833–2836.
- [64] Lamanna, C.; Sinicropi, M. S.; Pietrangeli, P.; Corbo, F.; Franchini, C.; Mondovi, B.; Perrone, M. G.; Scilimati, A. *Arkivoc.* **2004**, 118.
- [65] Shang, J.; Liu, S.; Lu, L.; Ma, X.; He, Y.; Deng, Y. *Catal. Commun.* **2012**, *28*, 13.
- [66] Fontana, F.; Chen, C. C and Aggarwal, V. K. *Org Lett.* **2011**, *13*, 3454-3457.
- [67] Liu, H.; Hua, R. *Tetrahedron.* **2016**, 1-12.
- [68] Mahy, W.; Plucinski, P. K.; Frost, C. G. *Org. Lett.* **2014**, 5020-5023.
- [69] Kuszpit, K. M.; Giletto, M. B.; Jones, L. C.; Bethel, K. T and Tepe, J. J. *J. Org. Chem.* **2014**, 1-18.
- [70] (a) Walsh, C. T.; Wencewicz, T. A. *J. Antibiot.* **2014**, *67*, 7. (b) Wright, P. M.; Seiple, I. B.; Myers, A. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8840. (c) James, R. C.; Pierce, J. G.; Okano, A.; Xie, J.; Boger, D. L. *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 797. (d) Ling, L. L.; Schneider, T.; Peoples, A. J.; Spoering, A. L.; Engels, I.; Conlon, B. P.; Mueller, A.; Schaberle, T. F.; Hughes, D. E.; Epstein, S.; Jones, M.; Lazarides, L.; Steadman, V. A.; Cohen, D. R.; Felix, C. R.; Fetterman, K. A.; Millett, W. P.; Nitti, A. G.; Zullo, A. M.; Chen, C.; Lewis, K. *Nature*, **2015**, *517*, 455. (e) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311. (f) Macherla, V. R.; Liu, J.; Sunga, M.; White, D. J.; Grodberg, J.; Teisan, S.; Lam, K. S.; Potts, B. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1454.

Chapitre III

*Synthèse et étude des
nitrones et des
isoxazolidines*

III.1. Bibliographie

III.1.1. Introduction

Les réactions de cycloaddition sont des réactions qui impliquent la combinaison de deux molécules pour former un nouveau cycle. Elles peuvent être caractérisées en précisant le nombre d'électrons π concernés pour chaque espèce.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) est l'une des principales méthodes de synthèse organique utilisée pour construire les cycles et les hétérocycles à 5 chaînons^{1,2}. La 1,3-DC des nitrones avec des alcènes est l'une des approches les plus connues et efficaces pour la préparation des cycloadduits d'isoxazolidines^{3,4} avec une régiosélectivité prévisible et un excellent contrôle de la stéréochimie^{5,6}. Celles-ci peuvent servir de voie de synthèse pour des composés biologiquement importants⁵. Les dérivés isoxazolidiniques subissent des réactions d'ouverture de cycle pour donner des 1,3-aminoalcools, précurseurs d'acides aminés, d'alcaloïdes et de β -lactames⁷. Cependant, l'utilisation d'un acide de Lewis chiral contenant un métal de transition dans ce type de réaction entre des nitrones et les dérivés de composés carbonylés α , β -insaturés, permet le contrôle de l'énantiosélectivité lors de l'addition. En effet, vu l'énorme potentiel de ce catalyseur, nous pouvons obtenir jusqu'à trois centres stéréogéniques adjacents⁸ en une seule étape⁹. Les activations amenées par le catalyseur chiral, sur le composé carbonylé α , β -insaturé se sont produites avec succès. On peut dès lors envisager deux types d'activation de la réaction 1,3-DC. D'une part, lorsque le composé carbonylé α , β -insaturé est déficient en électrons et peut être activé par coordination avec le métal du catalyseur, de cette manière l'interaction entre la LOMO du composé carbonylé α , β -insaturé et la HOMO de la nitronne sera favorisée. De ce fait, le processus se déroule avec une demande électronique normale (NED). D'autre part, l'interaction entre la HOMO du composé carbonylé α , β -insaturé et la LUMO de la nitronne, le processus se déroule avec la demande d'électrons inverse (IDE)¹⁰. Nous rencontrons des exemples dans la littérature, tel que le groupe de Kündig⁸ qui a publié l'utilisation du complexe pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre nitrones et les aldéhydes α , β insaturés. Yamada et al¹¹ ont travaillé sur le complexe cationique de α -ketoiminato Cobalt (III) avec le même type de réaction. Le groupe de Kanemasa¹² a utilisé des complexes chiraux DBFOX/Ph au Nickel (II), magnésium (II), ou zinc (II) (**Figure III.1**) dans la réaction de 1,3-dipolaire entre nitrones avec les α -aryl-acroléines. Tandis que Carmona et son équipe¹³ présentèrent le premier exemple de système catalytique à

base de rhodium dont le processus a permis une sélectivité parfaite pour l'*endo* et un très bon excès énantiomérique, et ont également prouvé que la méthacroléine coordonne efficacement avec le ruthénium dans un complexe à demi-sandwich. Le remplacement du ruthénium par le rhodium¹⁴, accélère la réaction de Diels - Alder entre la méthacroléine et le cyclopentadiène. Pour notre part, vu que le complexe au rhodium donne une meilleure sélectivité, nous avons décidé d'appliquer ce type de catalyseur à la réaction de 1,3-DC entre la méthacroléine et les *N*-phényl-*C*-phénylnitrones différemment substituées sur le noyau benzénique.

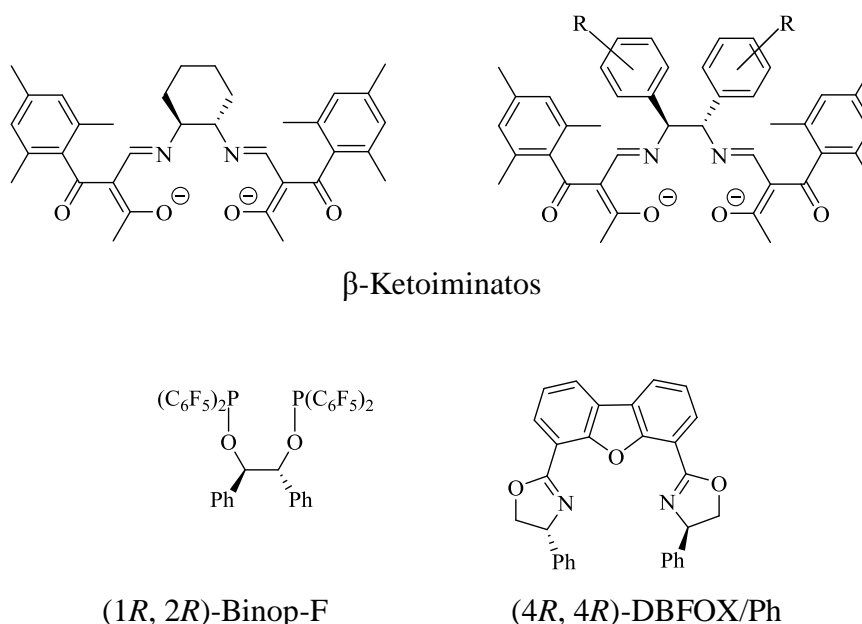


Figure III.1. Ligands chiraux utilisés dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique entre des nitrones et les aldéhydes α , β -unsaturés.

Dans ce chapitre nous citons différentes méthodes de synthèse des nitrones et des isoxazolidines, et présenterons nos résultats.

III.1.2. Méthodes de synthèse des nitrones

Nous notons que dans la littérature, les nitrones sont généralement préparées à partir de l'hydroxylamine. Cette dernière subit différentes réactions que nous développerons ci-dessous. Cependant, la synthèse de ces composés utilise aussi d'autres méthodes plus intéressantes.

III.1.2.1. Par le traitement du TFA

Le traitement de bis-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy) glycinate d'éthyle (**1**) avec le TFA^{15,16} donne le sel d'hydroxylammonium (**2**), la condensation avec le pyruvate d'éthyle (**3**) donne les nitrones attendues (**4**) (Schéma III.1).

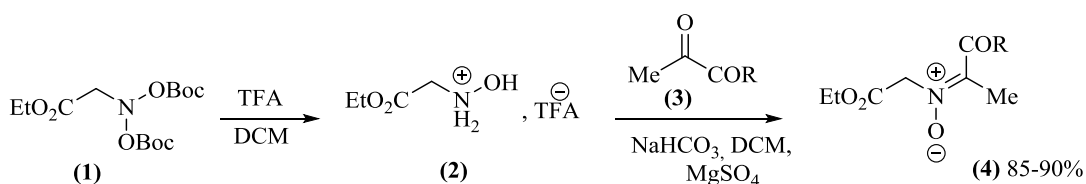


Schéma III.1. Synthèse des nitrones à partir du bis-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy) pyruvate d'éthyle.

III.1.2.2. Par le chlorure de sulfinimidoyl en présence de DBU

Les hydroxylamines *N*, *N*-disubstituées sont généralement oxydées en leurs nitrones correspondantes à très basse température (-78°C) par le chlorure de sulfinimidoyl et le DBU dans le dichlorométhane. Il est à noter que l'oxydation doit s'effectuer via l'intermédiaire qui sera ensuite converti en nitrone après élimination du *N*-*tert*-butylphénylsulfonamide lors du transfert du proton via l'état de transition cyclique à six chaînons (Schéma III.2)¹⁷.

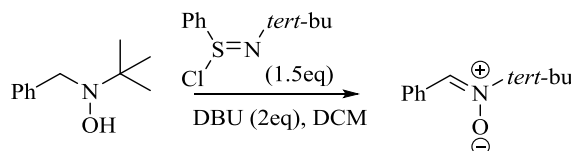


Schéma III.2. Synthèse des nitrones *N*-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-hydroxylamine.

III.1.2.3. A partir des nitroarènes

Les réactions des aldéhydes avec les nitro-arènes s'effectuent en milieu aqueux et en présence de l'agent réducteur, le zinc. Elle se déroule en deux étapes simultanément à savoir, la réduction de la fonction nitro en hydroxylamine et l'attaque de cette dernière sur l'aldéhyde, nous obtenons ainsi les nitrones correspondantes (**5**) avec des rendements acceptables (Schéma III.3)¹⁸.

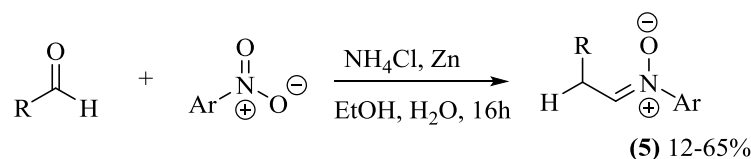


Schéma III.3. Synthèse des arylnitrones à partir des nitroarènes.

III.1.2.4. Par condensation avec les hydroxylamines chirales

Les *N*-hydroxylamines (**8**) présentent des intermédiaires pour la synthèse des produits naturels biologiquement actifs¹⁹. Patel, S et son groupe²⁰ ont récemment développé une méthode pour synthétiser des nitrones possédant un centre chiral (**9**) à partir d'une condensation entre la *N*-hydroxylamine chirale (**8**) et l'isovaléraldéhyde dans des conditions douces à température ambiante pendant 15 heures. La réaction donne un excellent rendement (**Schéma III.4**).

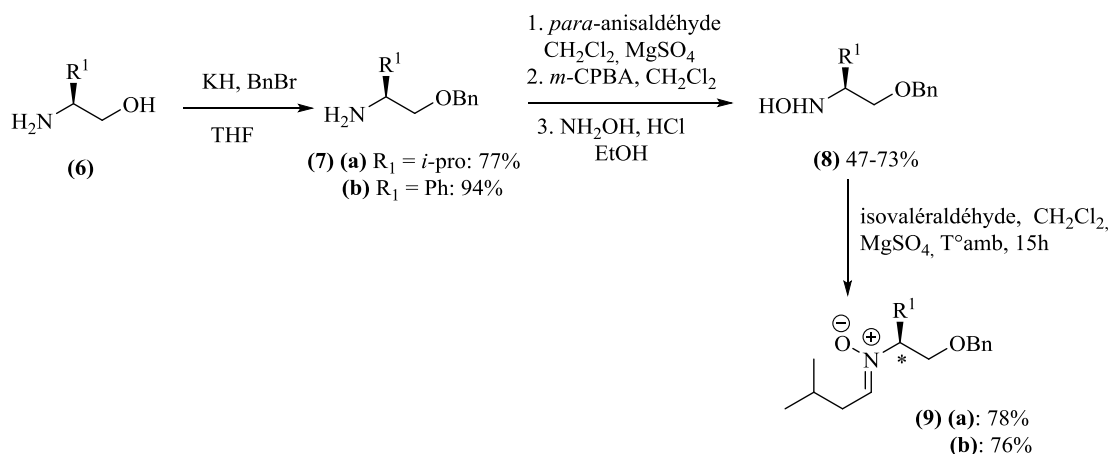


Schéma III.4. Synthèse des nitrones chirales à partir des hydroxylamines.

III.1.2.5. A partir des composés acétyléniques

Djurdan et *al*²¹ ont mené une étude sur la réactivité des nitrones. Pour cela, ils ont procédé à la synthèse des dérivés des nitrones par une réaction simple et efficace. Ils font réagir la *N*-benzylhydroxylamine (**11**) avec les acétylènes dicarboxylates (**10**) dans une solution de méthanolate tamponnée d'acétate de sodium à une température ambiante. La réaction s'effectue pendant cinq minutes pour donner l'intermédiaire 2-(*N*-benzyl-*N*-hydroxyamino) butèndionate d'alkyle (**12**), qui subit une tautomérisation rapide de *N*-hydroxy-ènaminonitrone pour donner la nitrone (**13**) l'isomère *trans* (*E*) (**Schéma III.5**).

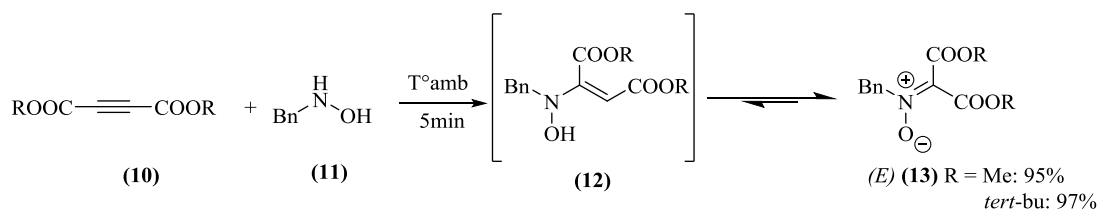


Schéma III.5. Synthèse des nitrones à partir des acétylènes dicarboxylates.

III.1.2.6. Par des réactions de condensation avec les aldéhydes

Le rayonnement des micro-ondes a attiré l'attention des chimistes chercheurs, en raison de son avantage unique tel que: le temps de réaction plus court, des réactions plus propres et des rendements plus élevés²²⁻²⁷. Andrade Marta et son équipe²⁸ ont synthétisé une série des nitrones aromatiques par cette méthode. Le groupe nitro du composé (14) est d'abord réduit par le zinc pour aboutir à l'hydroxylamine (15), qui réagira avec des différents composés aromatiques afin de donner les nitrones (16), (17) et (18) avec excellents rendements (Schéma III.6).

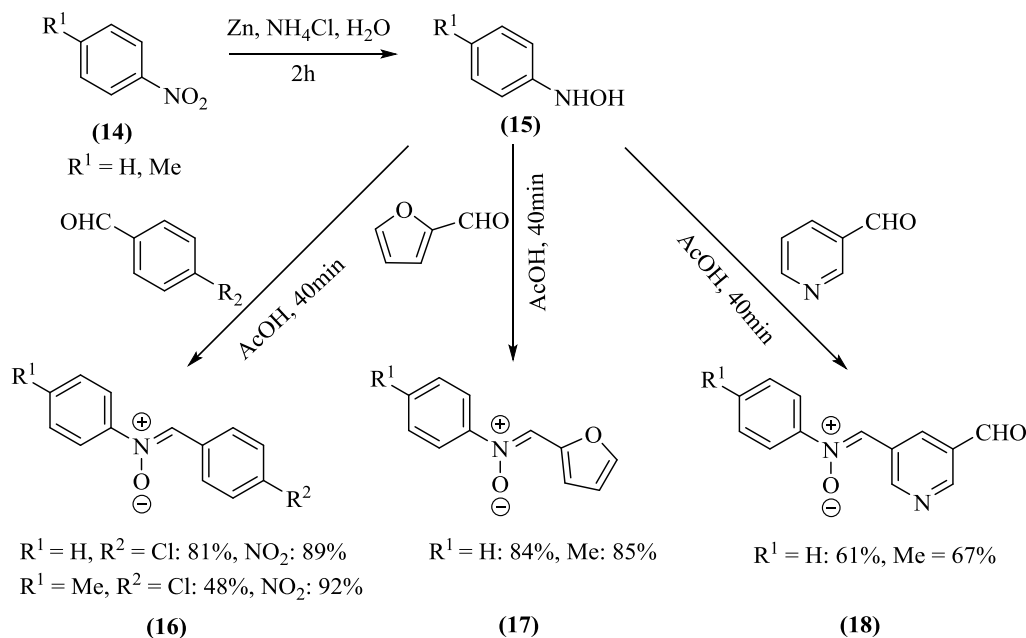


Schéma III.6. Exemples de synthèse des nitrones aromatiques à partir des nitrobenzènes aromatiques.

III.1.2.7. Par un réarrangement sigmatropique [3,3]

Les amines homo-allyliques sont des synthônes polyvalents synthétiques en chimie puisque le groupe allyle peut être facilement converti en une grande variété de composés synthétiquement utiles²⁹. Parmi de nombreuses méthodes connues, l'allylation des imines est l'une des plus simples et efficaces pour obtenir des amines homoallyliques³⁰, Cheng, H. S et *al*³¹ sont les premiers à synthétiser les phénylnitrones allyliques (21) à partir des phénylhydroxylamines allyliques (20) par un réarrangement sigmatropique [3,3]. Cette réaction a bien fonctionné en présence d'acide de Lewis ou de catalyseurs des acides de Brønsted. La réaction a lieu à 50°C pendant 72 heures puis 12 heures à température ambiante pour donner les produits

désirés avec un très bon rendement et une excellente énantiosélectivité (**Schéma III.7**).

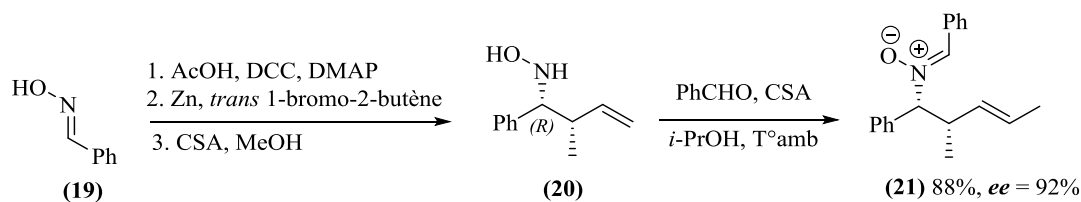


Schéma III.7. Synthèse de phénylnitrones allyliques à partir d'hydroxylamine homoallylique.

Le schéma III.8 montre le mécanisme réactionnel du réarrangement de la réaction:

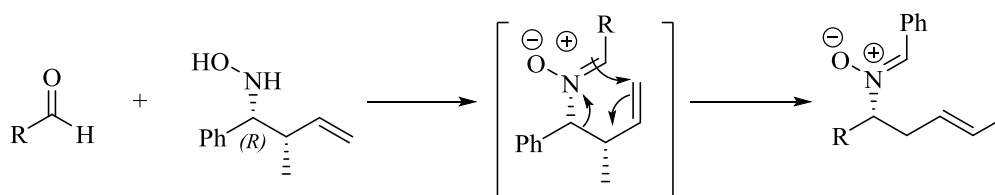


Schéma III.8. Mécanisme de synthèse des phénylnitrones allyliques.

III.1.2.8. Par une réaction multi composants

Buchlovic, M et son groupe³² sont beaucoup intéressés à la chimie allénique au point de décrire la réactivité de l'oxime 2,2-diméthylpenta-3,4-diénales (**22**), qui subit une cyclisation en une seule étape en présence d'un aldéhyde aromatique (**23**) et dans le méthanol pour aboutir à des nitrones cycliques (**24**) à cinq chaînons stables et fonctionnalisées (**Schéma III.9**).

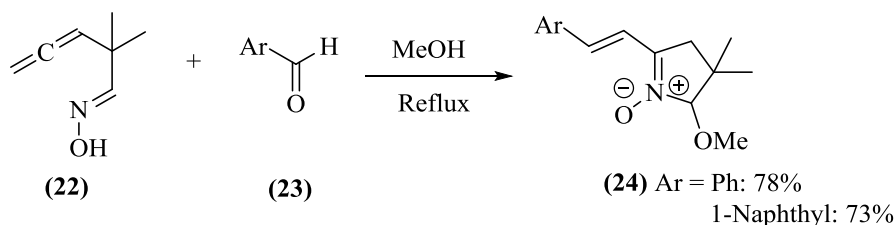


Schéma III.9. Synthèse des nitrones à partir de 2,2-diméthylpenta-3,4-diénales.

Schéma III.10 représente le mécanisme réactionnel de la formation de la nitrones (**24**)

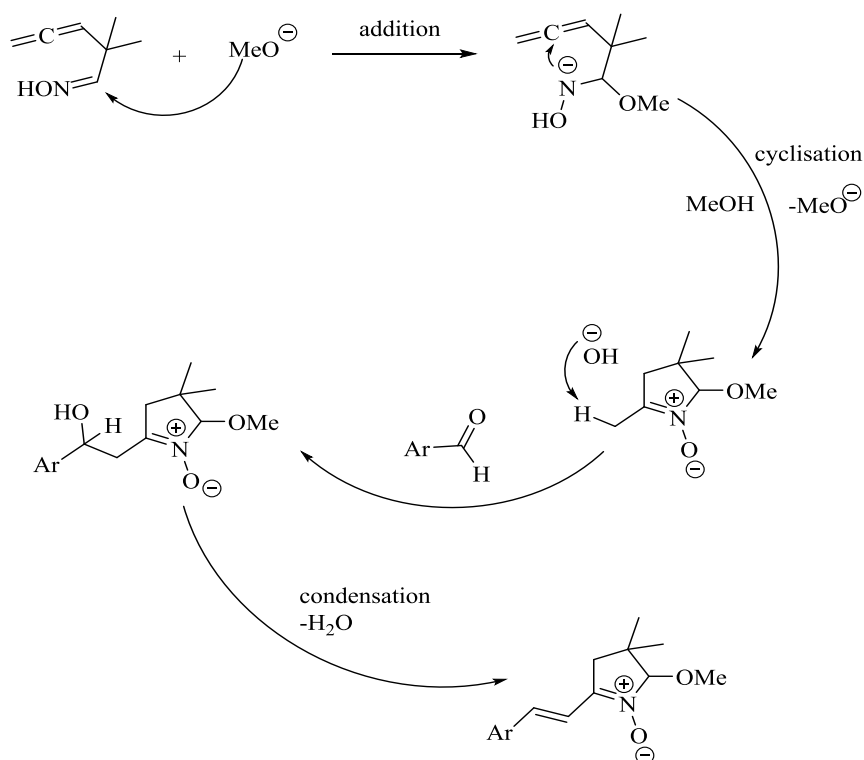


Schéma III.10. Mécanisme de synthèse de 2,2-diméthylpenta-3,4-diénales.

III.1.2.9. Par réaction intramoléculaire

Ueda et *al*³³ ont synthétisé des nitrones par une réaction intramoléculaire selon la méthode de Williams³⁴. La ((1*R*,2*S*)-2-hydroxy-1,2-diphényléthyl) glycinate d'éthyle (**25**) est protégée par un dérivé de Boc, qui a ensuite été traité avec le *p*-TsOH dans le benzène à reflux pour donner la morpholinone (**26**) dans un rendement de 61%. La déprotection de l'azote suivie d'une oxydation catalytique par le MTO et le complexe peroxyde UHP donne la nitronne cyclique (**27**) (Schéma III.11).

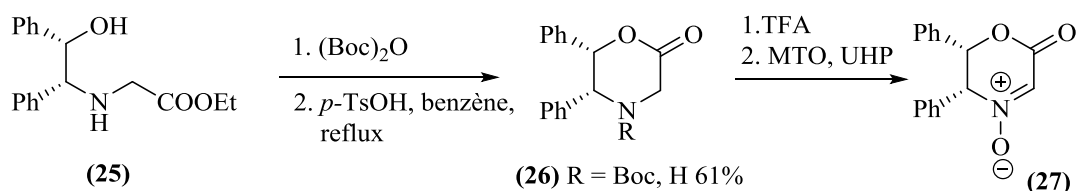


Schéma III.11. Synthèse des nitrones cycliques à partir de la ((1*R*, 2*S*)-2-hydroxy-1,2-diphényléthyl) glycinate éthyle.

III.1.3. Méthodes de synthèse des isoxazolidines

III.1.3.1. Par une réaction multi composants

Une réaction en cascade pour accéder de manière sélective aux isoxazolidines d'intérêt pharmacologique, par une synthèse multi composants, a été développée par Hu Chen et son équipe³⁵. C'est une réaction d'oxydation qui implique l'allyle benzène substitué (**28**), le 1*H*-pyrroldione substitué (**29**) et la nitrosobenzène (**30**). La réaction est catalysée par le cuivre Cu(OAc)₂ en présence de bi-pyridine, elle s'effectue à 50°C, pendant une nuit pour donner un bon rendement, et la formation de l'isomère *trans* comme produit majoritaire (**31**) (Schéma III.12).

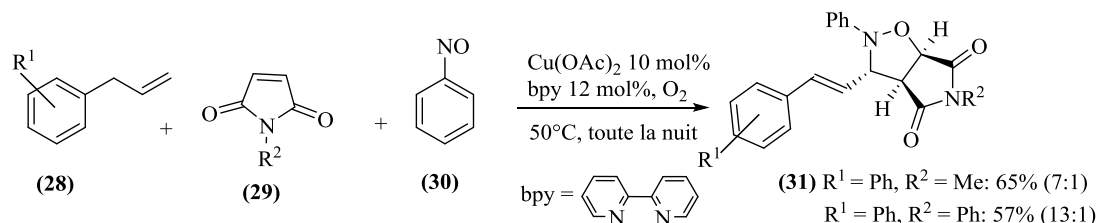


Schéma III.12. Synthèse des isoxzolidines à partir des allyles benzène.

III.1.3.2. A partir de *N*-méthyl *C*-diéthoxyphosphorylate nitrone

La synthèse des α -aminophosphonates fonctionnalisés a attiré des attentions significatives, puisqu'ils ont été reconnus comme des mimétiques structurels des α -aminoacides naturels et non naturels³⁶. Récemment, une méthode commode pour la synthèse des nitrones *C*-phosphorylées (**32**) a été décrite et leur réactivité a été brièvement examinée³⁷. La réaction des *N*-méthyl *C*-diéthoxyphosphorylatenitrones sur des alcènes terminaux (**33**) a été effectuée dans le toluène à 60°C. C'est une réaction régiospécifique et qui donne des mélanges *trans/cis* d'isoxazolidines (**34**) et (**35**) substituées en carbone C-5 avec une très bonne diastéréosélectivité (Schéma III.13)³⁸.

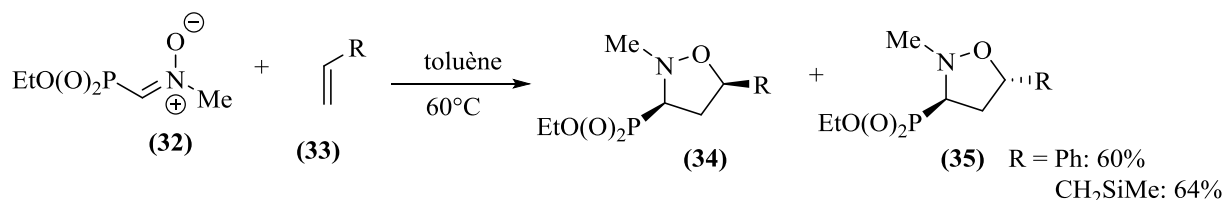


Schéma III.13. Chemin de synthèse isoxazolidines phosphorylés à partir des nitrones phosphorylés.

III.1.3.3. A partir des composés allyliques

La cycloaddition des nitrones **36** (a-d) (qui ont été préparées par réaction entre phénylhydroxyamine avec l'aldéhyde correspondant) avec *O*-allyloxy-/cinnamyloxy-acétophénones **37** (a-c) a été traitée à reflux pendant 30-35 heures dans le benzène

anhydre, les produits finaux ont été purifiés par colonne chromatographie en donnant **38 (a-d)**, **39 (a-d)** et **40 (a-c)** à une sélectivité *endo* (**Schéma III.14**)³⁹.

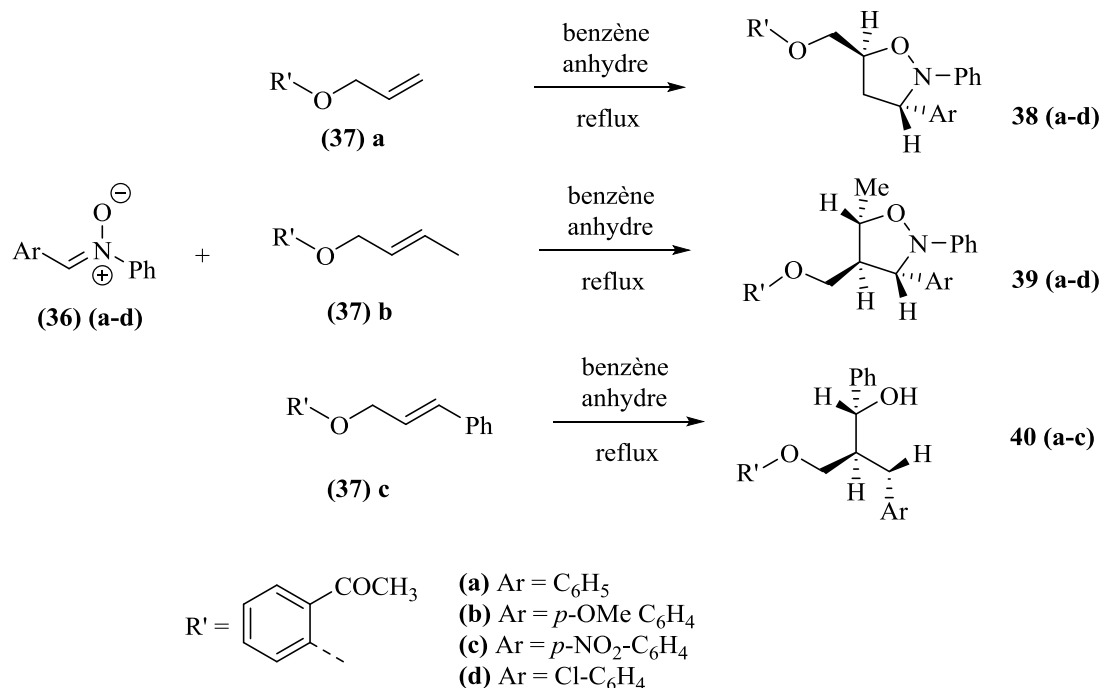


Schéma III.14. Synthèse des isoxazolidines à partir de *O*-allyloxy-/cinnamyloxy-acétophénonnes.

III.1.3.4. Par la conversion du groupe hydroxyle

Cette synthèse commence par la conversion du groupe hydroxyle de l' α -glucopyranoside de méthyle (**41**) en groupe iodure suivie d'une acétylation des autres groupes pour former le α -D-2,3,4-triacétoxy-6-deoxy-6-iodoglucopyranoside (**42**). Selon les méthodes de réduction développées par Bernet et Vasella⁴⁰, la réduction de (**42**) par le zinc dans l'éthanol à reflux, donne l'aldéhyde (**43**), ceci est condensé par le PMB-NHOH (*p*-méthoxybenzaldéhydehydroxylamine) pour former la nitrone intermédiaire. Le chauffage par l'éthanol déclenchera une cycloaddition [3+2] intramoléculaire qui finira par la formation d'un seul stéréoisomère l'isoxazolidine acétylé (**44**), la désacétylation de ce dernier par le méthylate de sodium donnera l'isoxazolidine triol (**45**) avec un excellent rendement (**Schéma III.15**)⁴¹.

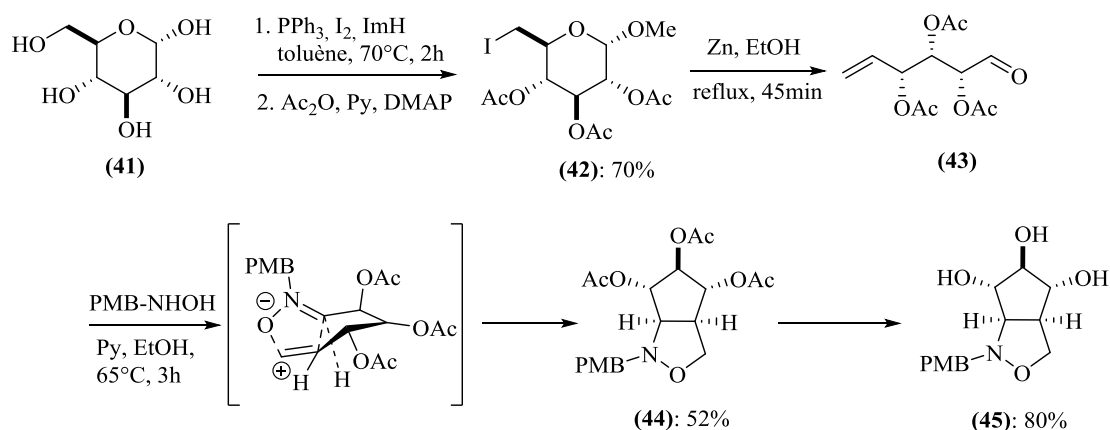


Schéma III.15. Synthèse de l'isoxazolidine triol à partir de l'α-glucopyranoside de méthyle.

III.1.3.5. Par des réactions catalytiques

Dans la littérature, la cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique entre une nitronne et un dipolarophile de type acrylamide bidenté en présence d'un acide de Lewis a été très largement étudiée. Le premier exemple a été rapporté par Gothelf et Jorgensen⁴² en 1994 entre des *N*-aryl *C*-alkyl aldonitrones et des 3-alcényle-2-oxazolidinones en présence de complexes de titane chiraux (**Schéma III.16**).

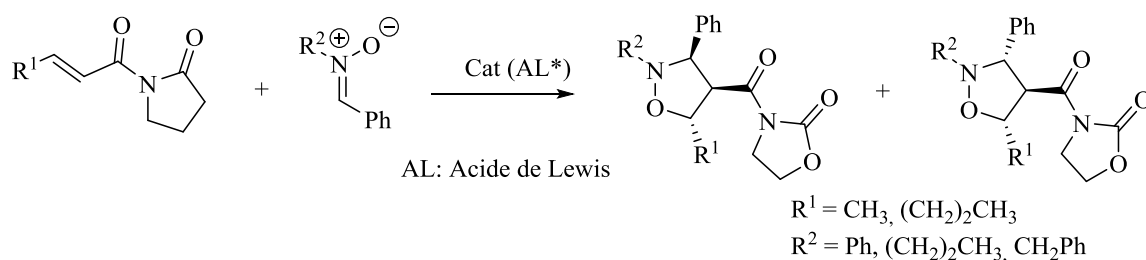


Schéma III.16. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de 3-alcényle-2-oxazolidinones avec des nitrones catalysée par des complexes de Ti.

Ces dipolarophiles bidentés sont, en général, constitués d'un acrylamide substitué par un groupement capable d'effectuer un deuxième lien de complexation avec le métal. L'acide de Lewis se chélate alors sélectivement avec le dipolarophile, et non avec la nitronne, et peut alors activer la réaction. La cycloaddition des dipolarophiles mono-dentés vis-à-vis des nitrones est, par contre, très limitée. Nous présenterons dans cette partie les travaux concernant les dipolarophiles mono-dentés en particulier les énales vis-à-vis de nitrones.

Les premiers exemples de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective dans ce type de demande électronique normale ont été décrits par Kündig et *al*⁴³, en 2002. Ce groupe a montré que le complexe de fer **D1** est un catalyseur efficace pour la cycloaddition 1,3-dipolaire entre la nitronne cyclique (**46**) et la méthacroléine (**47**). Les réactions conduisent régiosélectivement aux isoxazolidines *endo* (**48**) avec de hautes énantiosélectivités et de bons rendements (**Schéma III.17**).

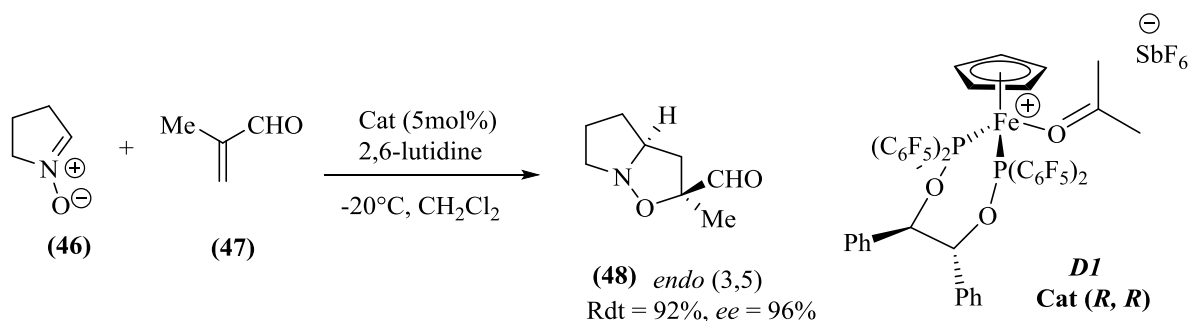


Schéma III.17. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones cycliques et la méthacroléine catalysée au fer.

En 2008, Kündig et *al*⁴⁴ ont montré que la cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones *C,N*-diaryles (**49**) et la méthacroléine (**47**) en présence du catalyseur cationique au ruthenium **D2** conduit diastéréosélectivement aux isoxazolidines *trans* résultant de l'approche *endo* de la nitronne de configuration *Z* par la face *Si* de la double liaison de méthacroléine chélatée. La régiosélectivité est variable en fonction des propriétés électroniques du substituant *C*-aryl de l'aldonitronne (**Schéma III.18**).

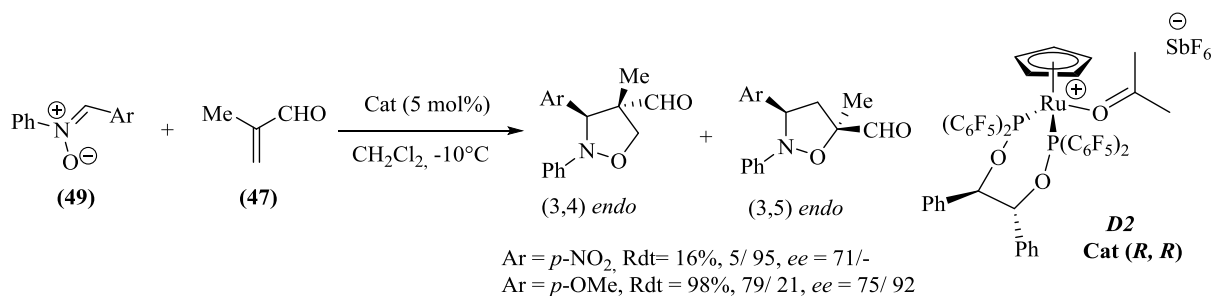


Schéma III.18. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les diaryl nitrones et la méthacroléine ruthéno-catalysée.

Carmona et *al*⁴⁵ ont montré que les catalyseurs à base de rhodium **D3** ou d'iridium **D4** sont efficaces pour la cycloaddition 1,3-dipolaire entre les aldonitrones diphenyles (**50**) et différents énaldehydes (**51**) dans le dichlorométhane à -25°C. La réaction conduit aux adduits attendus (**52**) avec une excellente énantiosélectivité avec l'iridium. Les diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice (**Schéma III.19**).

Dans une autre étude, l'équipe de Maruoka⁴⁷ a utilisé un bis-binolate de titane chiral **D5** pour la cycloaddition 1,3-dipolaire entre la *N*-diphénylméthyle *C*-phényl aldonitronne (**55**) et différents énales (**56**, **57** et **58**). La réaction conduit régiosélectivement à un seul diastéréoisomère avec une haute énantiosélectivité et un bon rendement. Ces adduits proviennent (**59**) de l'approche *endo* par la face *Si* de l'aldonitronne *Z*. La régiosélectivité de la réaction dépend de l'énaal utilisé (**Schéma III.21**).

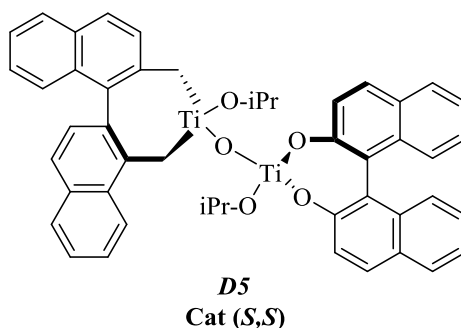
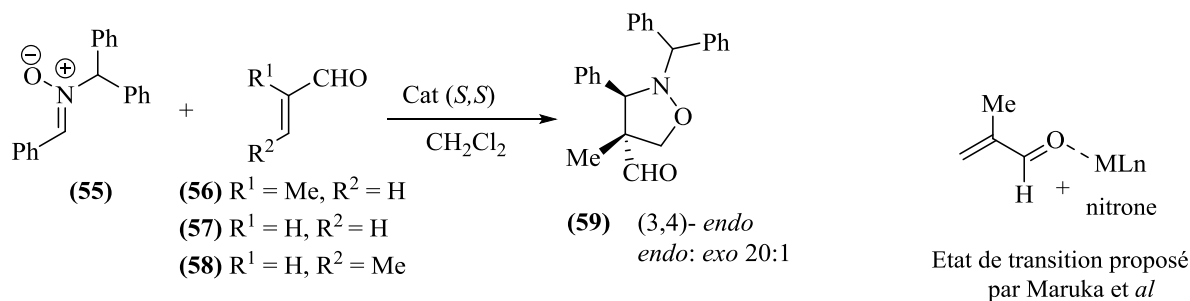


Schéma III.21. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective de la diphénylméthyle nitrone vis-à-vis de différents énaals en présence d'un catalyseur à base de Ti.

- Avec les énaals vis-à-vis d'aldonitrones

Au cours des dernières années, l'organocatalyse asymétrique a été d'abord développé dans une version énantiosélective entre des aldonitrones géométriquement stables sous forme *Z* (*C*-aryl) et des énaals (**61**), (**62**). Les premiers exemples de ces cycloadditions ont été décrits par Mac Millan et *al*⁴⁸ en 2000. La réaction se déroule dans le nitrométhane à -20°C en présence de 20% du perchlorate d'imidazolidinium **D6a**. Après 100 heures, l'adduit 4-formyl est obtenu avec une régiosélectivité totale, une haute *endo*-sélectivité (>93%) et d'excellentes énantiosélectivités ainsi que de bons rendements (**Schéma III.22**).

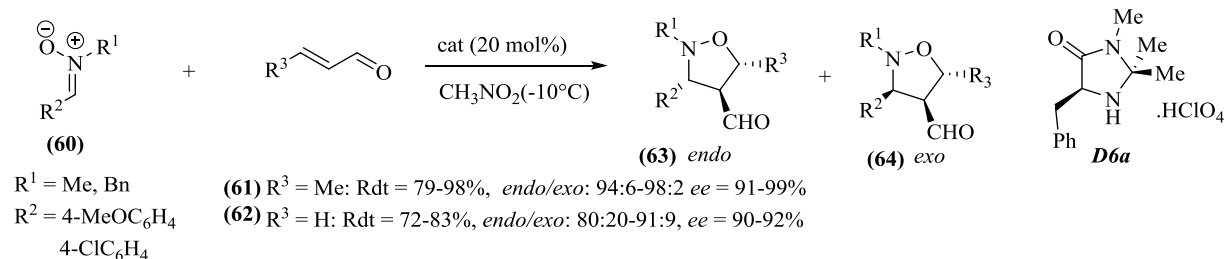


Schéma III.22. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des C-aryldonitrones et des énal organocatalysée dans les conditions de Mac Millan.

Pour interpréter les résultats, cette équipe propose que l'énal (**61**) (**62**) soit transformé en ène-iminium suite à l'attaque nucléophile de la fonction amine sur l'aldéhyde activé par l'acide (**Schéma III.23**). Cet ène-iminium est fixe sous une géométrie (*E*, *E*)⁴⁹ dans une conformation *trans* ce qui favorise l'approche *endo* par la face *Re* de la nitronne.

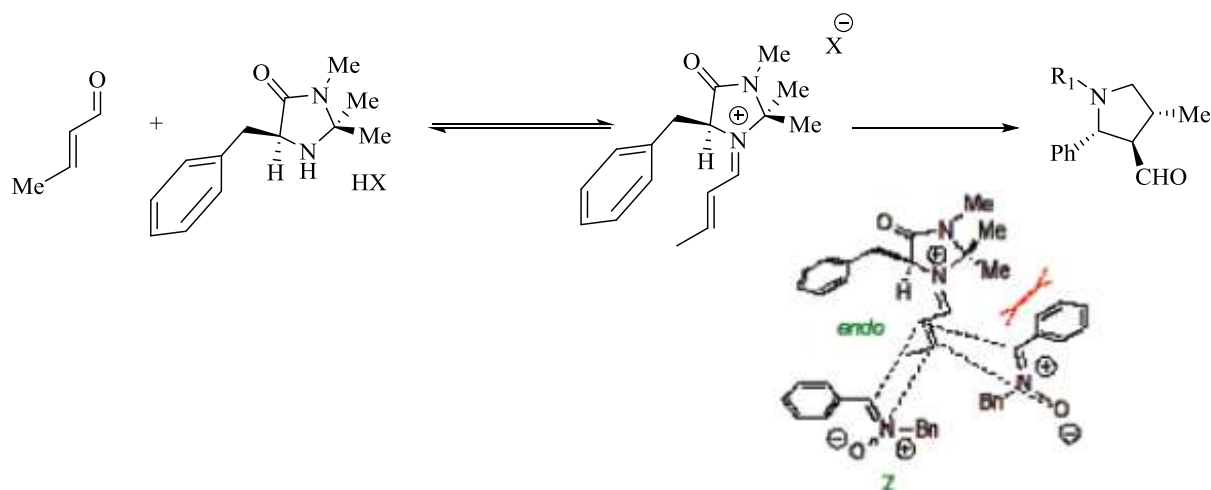


Schéma III.23. Formation de l'iminium au cours de la cycloaddition.

De nombreuses équipes ont utilisé le catalyseur de Mac Millan pour ce type de cycloaddition 1,3-dipolaire, certains en version sur support solide^{50,51} et d'autres en modifiant les conditions opératoires^{52,53}. L'équipe d'Ogilvi⁵⁴ a montré que l'hydrazide **D7** permet de catalyser la réaction 1,3-dipolaire entre les C-aryldonitrones et le (*E*)-crotonaldéhyde. Cet organocatalyseur conduit à une diastéréosélectivité moyenne mais à haute énantiosélectivité atteignant 93% d'excès pour l'*exo* (**66**) et 94% d'excès pour l'*endo* (**67**) (**Schéma III.24**). La faible diastéréosélectivité observée est due à la capacité limitée de l'iminium à discriminer les deux approches *exo* et *endo*.

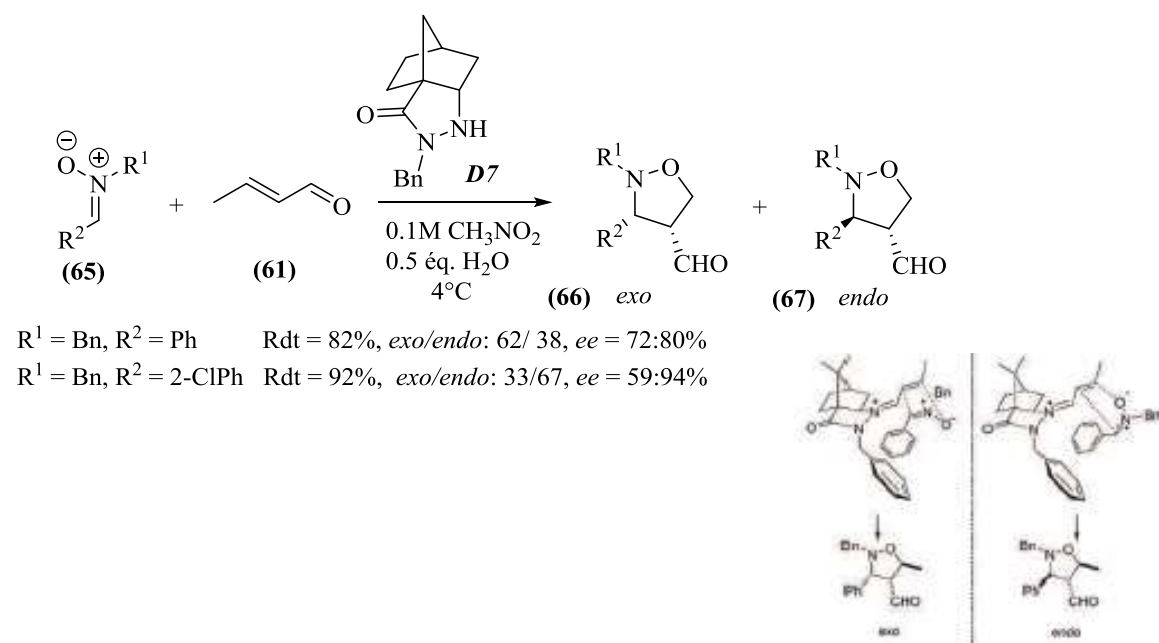


Schéma III.24. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'énal organocatalysée par un hydrazide dérivé du camphre.

Nevalainen et al⁵⁵ ont utilisé différents catalyseurs à base de (*S*)-proline pour la cycloaddition 1,3-dipolaire entre le *C*-phényl-*N*-benzyle nitronne (**65**) et le (*E*) crotonaldéhyde (**61**). La présence catalytique du triflate d'ammonium du (*S*)-diphénylprolinol *O*-silylé **D8** conduit à une bonne induction asymétrique lors de la cycloaddition (**Schéma III.25**). L'*endo* sélectivité de la réaction résulte de l'attaque par la face *Re* de la nitronne.

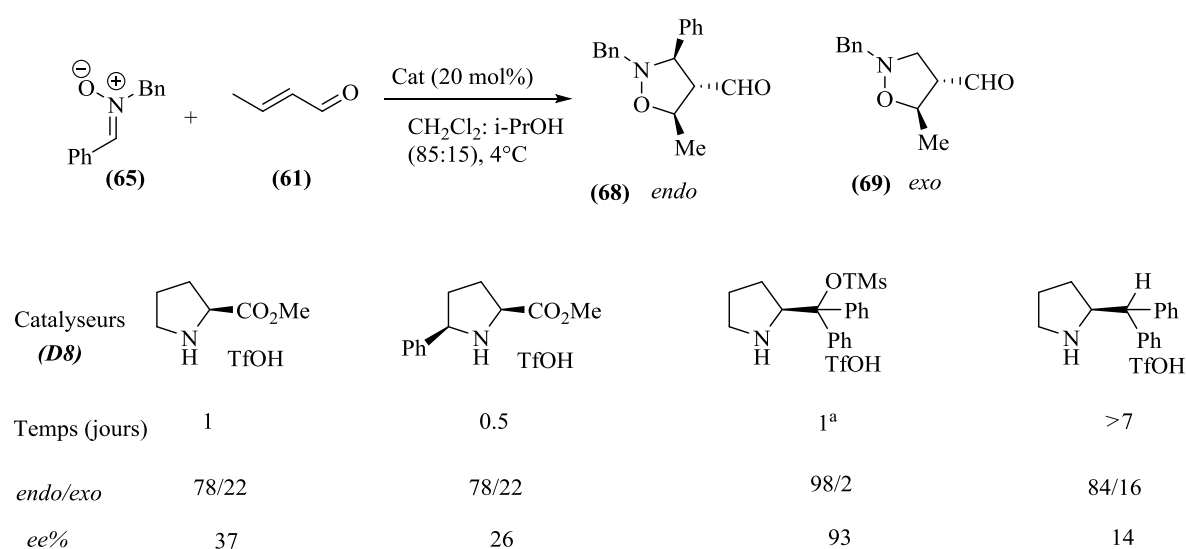


Schéma III.25. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'énal organocatalysée par un dérivé de la L-proline.

Jurczak et son groupe⁵⁶ ont utilisé les diamines **D9** à chiralité centrée et axiale⁵⁷ pour catalyser la cycloaddition des diaryles aldonitrones (**70**) et du (*E*) crotonaldéhyde (**61**). La réaction se déroule dans le nitrométhane en présence de 9% d'acide trifluorométhane sulfonique (TfOH) à 4°C. Les adduits (**71**) sont isolés avec de bons rendements, des *endo* sélectivités variables et de hautes énantiosélectivités (**Schéma III.26**).

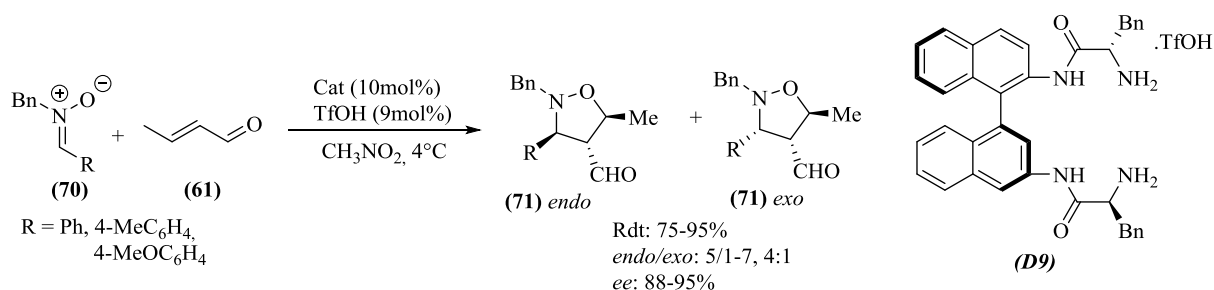


Schéma III.26. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective entre les diaryl aldonitrones et le (*E*) crotonaldéhyde en présence du catalyseur.

Dans les mêmes conditions organocatalytiques, cette même équipe a réussi pour la première fois à élargir le champ d'application de ces cycloadditions énantiosélectives en mettant en jeu entre une aldonitronne *C*-substituée par une fonction ester (**72**)⁵⁸ avec le (*E*) crotonaldéhyde (**61**) (**Schéma III.27**).

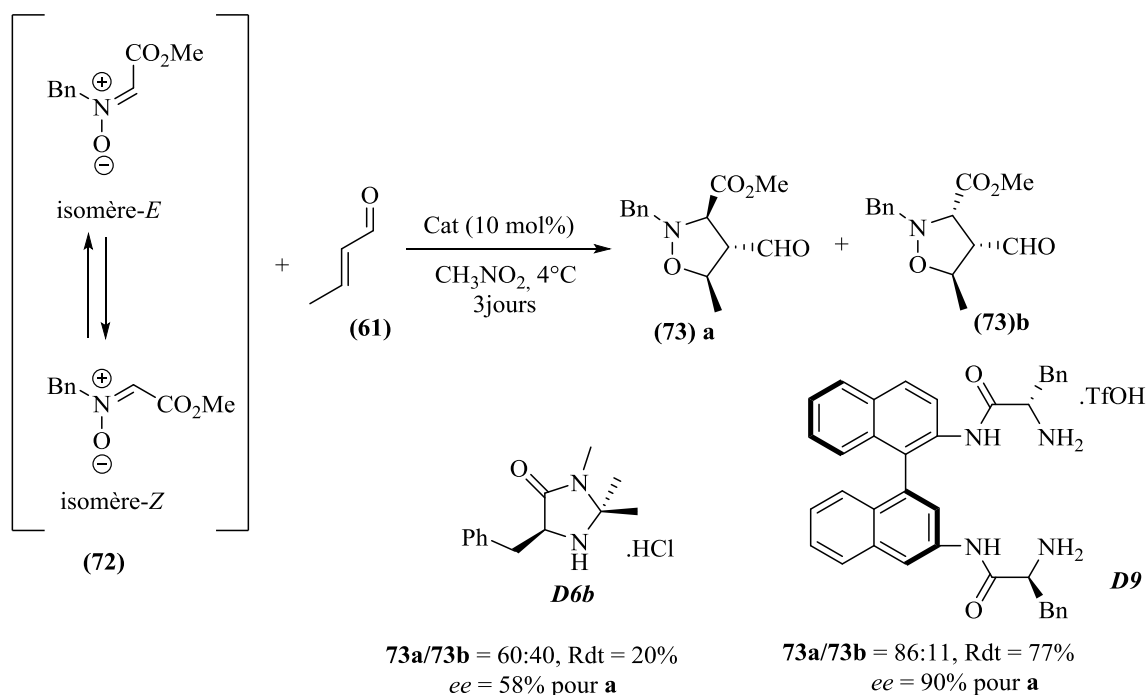


Schéma III.27. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective entre des aldonitrones ester et le (*E*) crotonaldéhyde.

Avec ces aldonitrones, une bonne réactivité a été obtenue et, malgré leur instabilité configurationnelle bien établie à température ambiante, de bons contrôles diastéreo- et énantiomériques ont été observés avec les diamines **D9**. Le chlorhydrate d'imidazolidinium **D6b** ne permet pas d'améliorer la diastéréo et l'énantiosélectivité de la réaction.

III.1.3.6. A partir des indoles

a. A partir de l'indoline-2,3-dione

Les spiro-(indoline-isoxazolidines)⁵⁹ ont été synthétisés par réaction de cycloaddition entre l'acétate d'éthyle-(3-indolidène) (**76**) et les *N*-diphénylnitrones (**77**) (Schéma III.28). La condensation d'éthoxycarbonyl méthylènetriphénylphosphorane (**75**) qui a été synthétisé par la réaction de Wittig entre la triphénylphosphine et bromoacétate dans le benzène⁶⁰, avec l'indoline-2,3-dione (**74**) qui est disponible dans le commerce dans l'acide acétique glacial à 80°C a donné l'acétate d'éthyle-(3-indolidène) (**76**). La réaction sans solvant couplée à l'activation par micro-onde entre l'acétate d'éthyle-(3-indolidène) (**76**) avec les α , *N*-diphénylnitrones (**77**) substitués a fourni les spiro-indolineisoxazolidines désirées (**78**) et (**79**) avec un très bon rendement. On note que les nitrones (**77**) ont été préparées par la condensation d'aldéhyde aromatique substitué avec le phénylhydroxylamine dans l'éthanol à température ambiante.

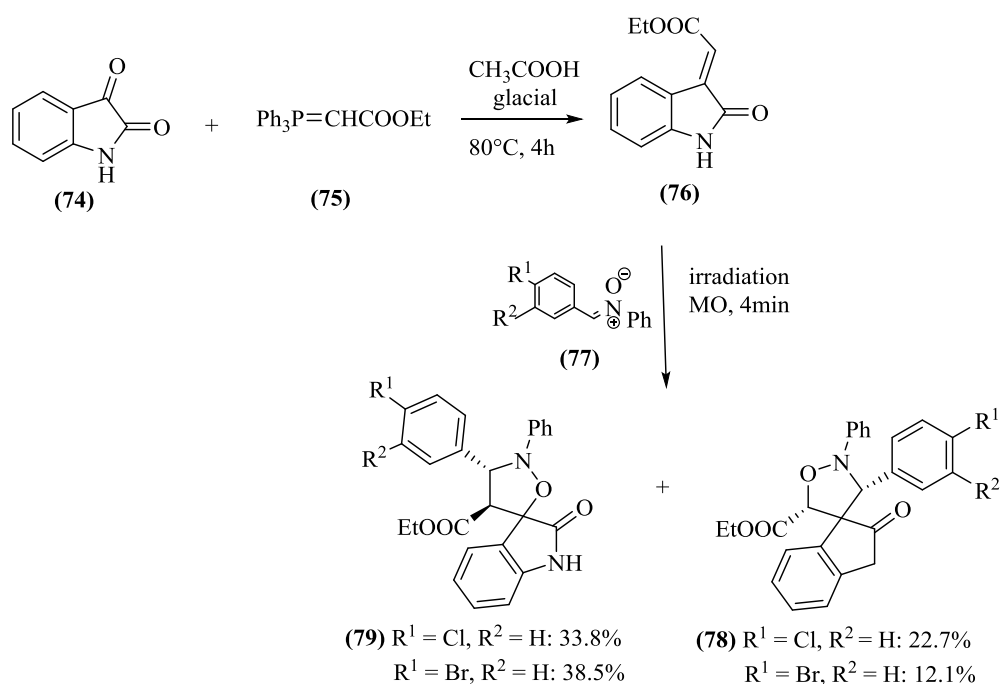


Schéma III.28. Synthèse des isoxazolidines à partir de l'indoline-2,3-one.

b. A partir d'indole carboxylique

L'indole carboxylique est un hétérocycle qui présente une variété étonnante des produits naturels. De ce fait, des nouvelles et efficaces synthèses de ces composés sont encore très recherchées⁶¹⁻⁶⁶. Ces dernières années, le groupe de Broggin⁶⁷⁻⁶⁹ vient de signaler des études synthétiques sur l'indole et le carbazole alors qu'ils ont essayé avec succès l'application de la cycloaddition intramoléculaire des nitrones. Après la synthèse de l'aldéhyde cinnamyle substitué (**82**) qui a été traitée avec le benzylhydroxylamine, la réaction était plutôt difficile et a nécessité un chauffage de sorte que la nitronne (**83**) se comporte comme une espèce transitoire. Après cinq jours à reflux les deux produits (**84**) et (**85**) ont été isolés (Schéma III.29)^{70,71}.

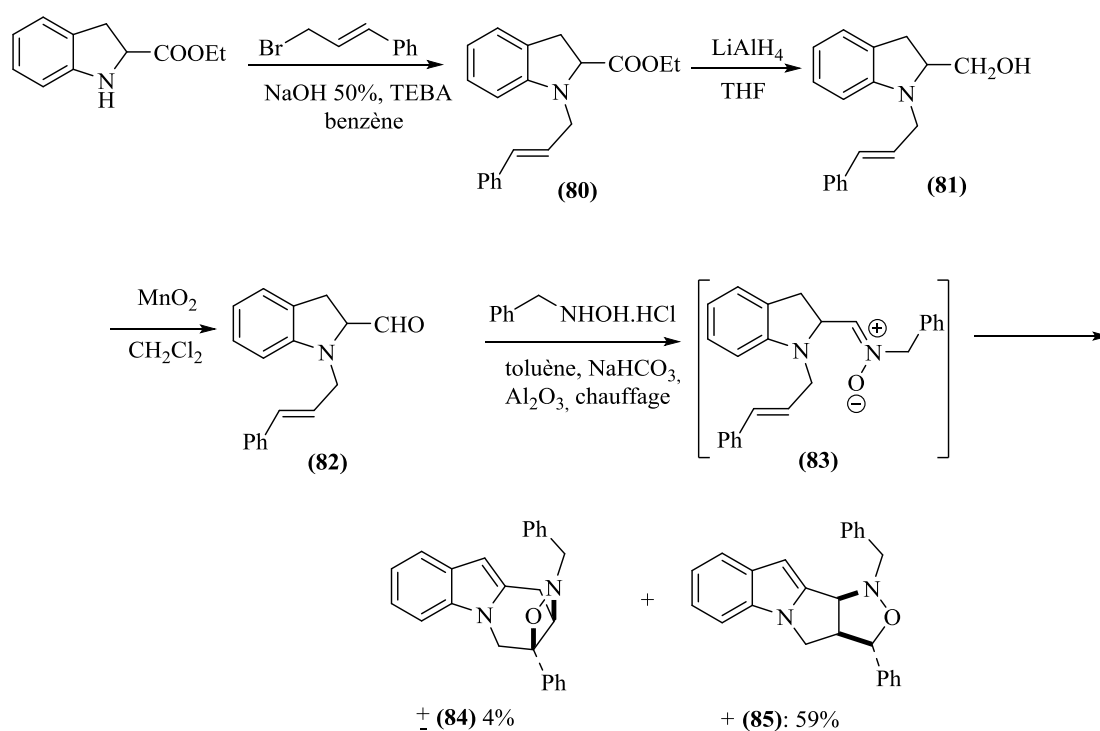


Schéma III.29. Synthèse intramoléculaire d'isoxazolidine à partir du carboxylate d'indole.

III.2. Résultats et discussion

Ce type de réaction utilise la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un réactif zwitterionique, en l'occurrence une nitrone et un composé organique possédant une double ou triple liaison. Le résultat de cette condensation conduit à un adduit hétérocyclique à cinq chaînons.

III.2.1. Synthèse des nitrones

Nous avons entrepris la préparation préalable de nitrones, à savoir les *N*-phényl-*C*-phénylnitrones (**3**) (Schéma III.30). Leur synthèse a pu être réalisée, à température ambiante, par réaction multi composants, à partir d'aldéhydes aromatiques (**1**) différemment substitués en position *para* et de nitroarènes (**2**), également substitués en *para*, en présence de chlorure d'ammonium et du zinc en poudre dans un mélange éthanol/eau pendant une nuit¹².

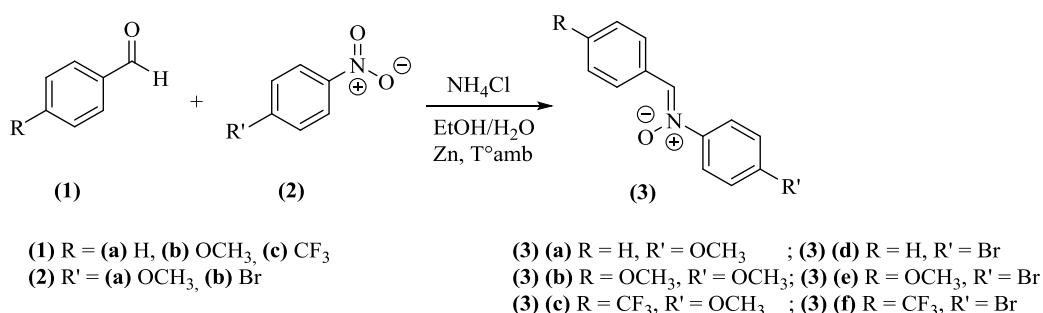


Schéma III.30. Schéma général pour la synthèse des dérivés de la *N*-phényl-*C*-phénylnitrones.

Le nitroarène est d'abord réduit par le zinc en hydroxylamine qui réagit ensuite avec le groupement carbonyle de l'aldéhyde aromatique en donnant la *N*-phényl-*C*-phénylnitrones (**3**). Ces différentes nitrones ont été obtenues en améliorant le rendement, en comparant les mêmes produits obtenus selon le même mode opératoire effectué par Michael M. C et al⁷³, en variant la température, qui devient pour notre cas, ambiante, et également en diminuant le nombre de moles des réactifs utilisés (Tableau III.1).

Tableau III.1. Séries de *N*-phényl-*C*-phénylnitrones synthétisées avec comparaison des différents rendements.

<i>N</i> -phényl- <i>C</i> -phénylnitrones	R	R'	Rdts dans la littérature	Rdts obtenus ^a
3a	H	OMe	63%	52%
3b	OMe	OMe	12%	32% ^b
3c	CF ₃	OMe	32%	47% ^b
3d	H	Br	34%	53% ^b
3e	OMe	Br	—	44%
3f	CF ₃	Br	—	51%

^a Rendements améliorés.

^b Ces résultats ne sont pas reproduits dans la littérature.

Michael M. C et *al*⁷³ ont synthétisé les quatre premières *N*-phényl-*C*-phénylnitrones du tableau 1, avec un rendement de 63 % pour la nitrone (**3a**), et qui varie autour de 32% pour les nitrones (**3c**) et (**3d**) alors que le rendement de la nitrone (**3b**) est vraiment faible 12%.

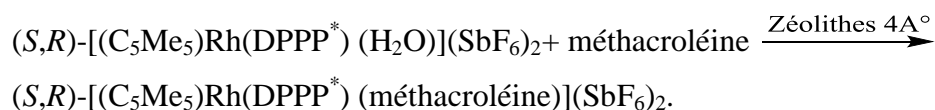
Les résultats auxquels nous avons abouti nous ont amené à un rendement amoindri 52%, pour la nitrone (**3a**), d'un côté, de l'autre côté, les rendements des nitrones (**3b**), (**3c**) et (**3d**) ont été améliorés de 15 à 20%. La même procédure de synthèse a été utilisée pour préparer les nitrones (**3e**) et (**3f**) avec des rendements respectifs de 44% et 51%. Ces derniers composés ne sont par contre pas décrits dans la littérature.

L'étude de spectre de résonance magnétique nucléaire du proton des *N*-phényl-*C*-phénylnitrones synthétisées, montre le signal du groupe méthoxy (O-CH₃) sous la forme d'un singulet à 3.66 ppm, le proton du HC=N est fortement déblindé apparaissant sous la forme d'un singulet entre 7.20 et 7.99 ppm; quant aux protons des groupes aromatiques, ils résonnent entre 6.90 et 8.50 ppm.

III.2.2. Synthèse des isoxazolidines

Toutes les *N*-phényl-*C*-phénylnitrones synthétisées ont été utilisées pour préparer des isoxazolidines par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec la méthacroléine en présence du complexe de rhodium, (*S,R*)-[(C₅Me₅)Rh(DPPP^{*})(H₂O)](SbF₆)₂ (**Schéma III.31**), selon la méthode de Carmona et *al*¹³.

Ce catalyseur doit être traité par la méthacroléine en présence des zéolithes 4A° avant l'addition de la *N*-phényl-*C*-phénylnitronne afin d'éliminer la molécule d'eau qui sera remplacée par la méthacroléine comme montre la réaction suivante:



Dans ces conditions, le complexe qui est formé (*S,R*)-[(C₅Me₅)Rh(DPPP^{*})(méthacroléine)](SbF₆)₂ est le seul réactif métallique présent dans la solution.

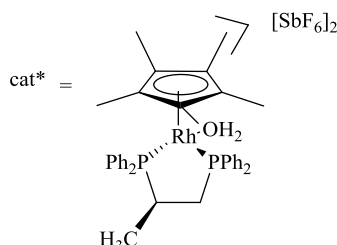
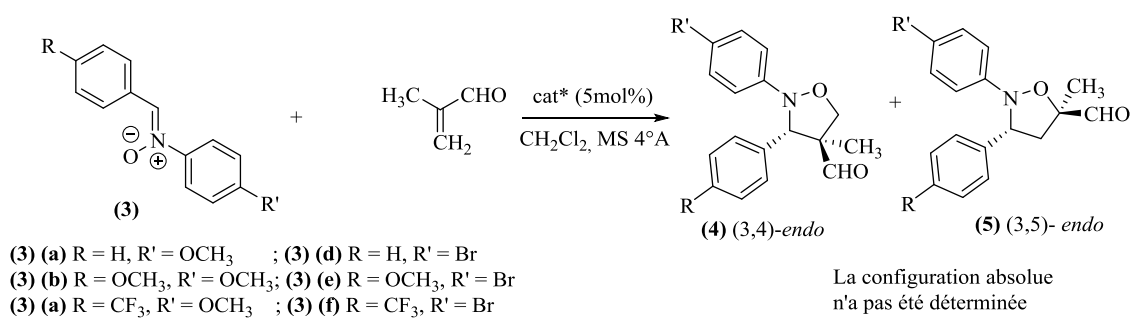


Schéma III.31. Schéma général représentant la synthèse asymétrique catalytique des isoxazolidines entre la méthacroléine et les *N*-phényl-*C*-phénylnitrones par le complexe Rh lors d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Le tableau III.2 reproduit une sélection de résultats ainsi que les conditions de réactions employées. La conversion des isoxazolidines a été déterminée par spectroscopie RMN du proton. Habituellement, les conversions quantitatives sont obtenues après vingt heures de réaction à basse température (-20°C). Les conversions auxquelles nous avons abouti sont comprises entre 82 - 99% pour les nitrones (3a), (3d) et (3e), quant aux nitrones (3b), (3c) et (3f) les conversions sont moindres 31 à 46% (Tableau III.2).

La régiosélectivité des nitrones *N*-(4-méthoxyphényl)-*C*-(4-méthoxyphényl) nitronne (3b) et *N*-(4-bromophényl)-*C*-(4-méthoxyphényl) nitronne (3e) permettent la formation de (3,4)-cycloadduit comme produit majoritaire, alors que les *N*-(4-méthoxyphényl)-*C*-(4-trifluorométhylphényl) nitronne (3c) et *N*-(4-bromophényl)-*C*-(4-trifluorométhylphényl) nitronne (3f) permettent la formation de (3,5)-cycloadduit comme produit majoritaire, quant aux *N*-(4-méthoxyphényl)-*C*-(4-phényl) nitronne (3a) et *N*-(4-bromophényl)-*C*-(4-phényl) nitronne (3d) conduisent à la formation de (3,4) et (3,5)-cycloadduits.

La *N*-(4-méthoxyphényl)-*C*-(4-méthoxyphényl) nitronne (3b) est substituée par un groupe méthoxy sur les deux phényles, et qui se trouve être un groupement donneur d'électrons par effet mésomère (+ M), en raison de la délocalisation d'électrons π du benzène et du doublet libre de l'oxygène. En effet, cet oxygène pousse ses électrons non liants qui provoquent le décalage de densité électronique vers l'oxygène anionique, ce dernier devient ainsi riche en électrons, et attaquait de ce fait la méthacroléine déficiente en électrons sur le carbone C-3

en formant la (3,4)-*endo* isoxazolidine comme produit principal. Le même résultat a été observé sur la *N*-(4-bromophényl)-*C*-(4-méthoxyphényl) nitrone (**3e**) laquelle est substituée par deux groupes, le méthoxy et le bromo, qui sont tous deux, aussi, donneurs d'électrons par effet mésomère (+M), contrairement à la *N*-(4-méthoxyphényl)-*C*-(4-trifluorométhylphényl) nitrone (**3c**) et la *N*-(4-bromophényl)-*C*-(4-trifluorométhylphényl) nitrone (**3f**) qui sont par ailleurs substituées par deux groupes différents de par leurs effets électroniques, sur les phényles. Le composé (**3c**) quant à lui, possède un substituant méthoxy et un autre le trifluorométhyle. Le produit (**3f**) possède les groupes, bromo et trifluorométhyle, celui-ci est attracteur d'électrons par effet inducteur (-I). Nous obtenons la (3,5)-*endo* isoxazolidine avec une régiosélectivité de 88% pour (**3c**) et de 95% pour (**3f**). Le groupe méthoxy accentue la densité du carbonyle par rapport aux trois atomes du fluor du groupe trifluorométhyle qui au contraire, les diminuent, ceci avantagera l'attaque du carbone C-2 de la méthacroléine riche en électrons sur l'oxygène qui permettra la formation de (3,5)-*endo* isoxazolidine comme produit principal.

La *N*-(4-méthoxyphényl)-*C*-(4-phényl) nitrone (**3a**) a seulement comme substituant le groupe méthoxy sur le *N*-phényle, sa réaction avec la méthacroléine nous donne deux isomères: le (3,4)-*endo* isoxazolidine et le (3,5)-*endo* isoxazolidine, son effet mésomère donneur (+M) nous conduit au (3,4)-*endo* isoxazolidine et son effet inductif attracteur (-I) qui nous conduit au (3,5)-*endo* isoxazolidine, et la raison pour laquelle le (3,4)-*endo* est presque doublement supérieur à (3,5)-*endo* s'explique par l'effet (+M) prédominant l'effet (-I). Du même que *N*-(4-bromophényl)-*C*-(4-phényl) nitrone (**3d**) ayant comme substituant le brome sur le *N*-phényle nous mène à la formation de (3,4)-*endo* isoxazolidine et (3,5)-*endo* isoxazolidine, mais cette fois le (3,5)-*endo* isoxazolidine est légèrement supérieur au (3,4)-*endo* isoxazolidine. Le brome a un effet mésomère (+M) permettra la formation de (3,4)-*endo*, et possède aussi l'effet inductif attracteur (-I) qui permettra la formation du (3,5)-*endo* seulement dans ce cas l'effet (-I) du brome est supérieur à l'effet (+M).

Le tableau suivant montre la conversion et la diastéréosélectivité de la réaction catalytique de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Tableau III.2. Conversion et diastéréosélectivité des isoxazolidines.

Entry	Catalyseur	N-phényl-C- phénylnitrones	t(h)	Conversion (%)	3,4/3,5- Endo 4 / 5	ee (%)
1	Rh (prophos)	3a	20	84	64/36	77/84
2	Rh (prophos)	3b	20	44	94/06	85/85
3	Rh (prophos)	3c	20	31	12/88	- /79
4	Rh (prophos)	3d	20	99	47/53	88/73
5	Rh (prophos)	3e	20	82	93/07	91/80
6	Rh (prophos)	3f	20	46	05/95	-/72

III.2.3. Etude structurale

D'après le spectre de RMN du proton, nous constatons effectivement la présence d'un mélange de diastéréoisomères pour les composés **a**, **b** et **d**, et un seul isomère majoritaire pour les composés **c**, **e** et **f**, ceci grâce aux signaux des protons portés par les carbones des groupes CH-N , $\text{CH}_2\text{-O}$ et CH_2C . Le proton du groupe CH-N apparaît dans la zone des champs faibles, sous la forme d'un singulet à 4.80 ppm pour (**4a**), à 4.84 ppm pour (**4b**), à 4.86 ppm pour (**4d**) et à 4.76 ppm pour (**4e**); par contre il sort sous la forme d'un triplet à 4.63 ppm pour (**5a**) à 4.51 ppm pour (**5b**), et à 4.71 ppm pour (**5d**). D'autre part les hydrogènes de $\text{CH}_2\text{-O}$ ont un signal chacun sous la forme d'un doublet dans la zone de champ faible et un doublet de doublet dans la zone de champ fort du fait de la présence de l'atome d'oxygène adjacent. En effet, ils apparaissent à 3.98 et 4.45 ppm pour (**4a**), à 3.70 et 4.12 ppm pour (**4b**), et à 3.86 et 4.41 ppm pour (**4d**). Les hydrogènes du groupement $\text{CH}_2\text{-O}$ voient leurs signaux apparaître comme doublet à 3.95 et 4.38 ppm pour le (**4e**), nous avons des signaux des protons du groupe $\text{CH}_2\text{-C}$ sous la forme d'un doublet de doublet à 2.34 et 3.22 ppm pour (**5a**), à 2.10 et 3.05 ppm pour (**5b**) et pour (**5d**) à 2.28 et 3.29 ppm. Nous remarquons que pour tous les isomères **5** les protons en question sont plus blindés à cause du voisinage du carbone.

Le signal du proton de CH-N apparaît sous la forme d'un triplet à 4.48 ppm pour (**5c**), et à 4.50 ppm pour (**5f**). D'autre part les pics des protons du groupe $\text{CH}_2\text{-C}$ apparaissent sous la forme d'un doublet de doublets à 2.18 et 3.16 ppm pour (**5c**), et 1.95 et 3.02 ppm pour (**5f**). (Figures III.2 et III.3).

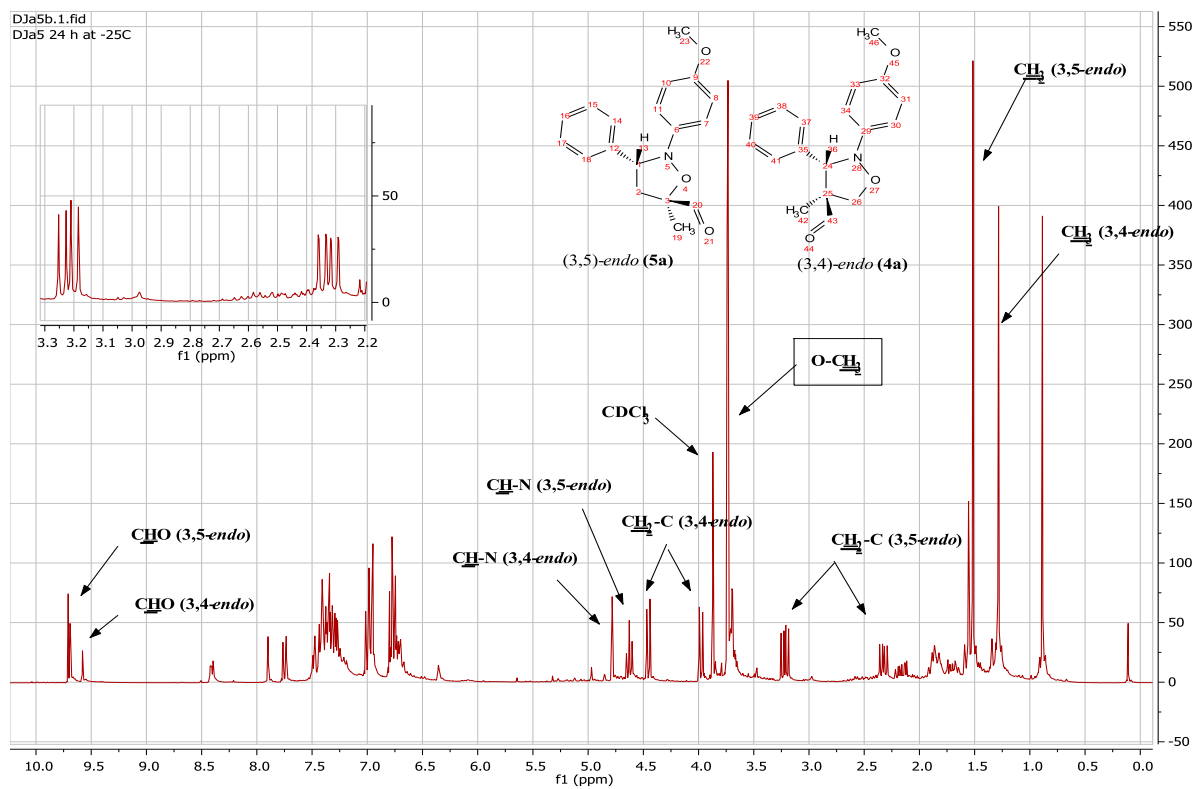


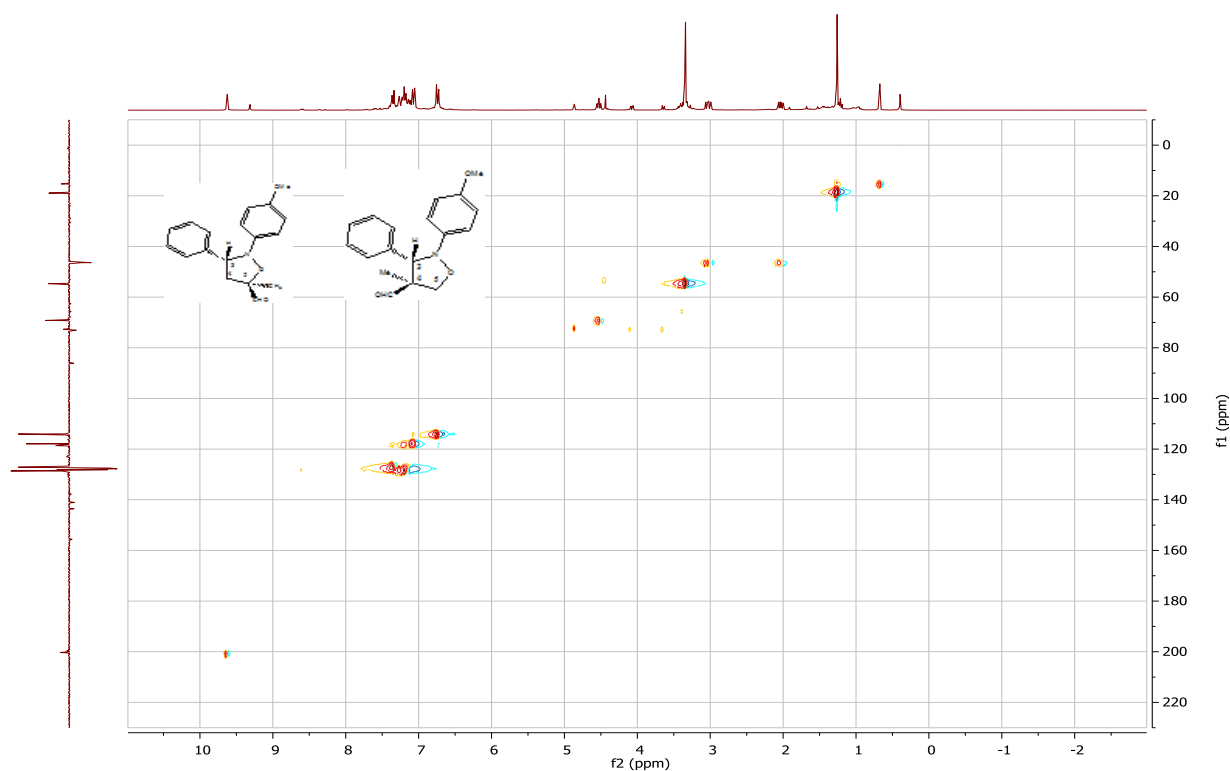
Figure III.2. Spectre de RMN 1D du proton des composés (3,4)-endo (4a) et (3,5)-endo (5a).



Figure III.3. Spectre de RMN de carbone 13 des composés (3,4)-endo (4a) et (3,5)-endo (5a).

Le spectre COSY montre les couplages proton-proton (couplage homonucléaire) représentés par les taches de corrélation situées de part et d'autre de la diagonale. La corrélation de l'un des hydrogènes du carbone 4 avec l'autre hydrogène sur le même atome de carbone et la corrélation HSQC de ces mêmes hydrogènes avec le carbone 4 indiquent que ces protons ne sont pas équivalents, et sont de ce fait diastéréotopiques. Ce cas est observé pour tous les composés isoxazolidines.

Les figures III.4 et III.5 représentent les spectres RMN 2D relatif aux composés (4a) et (5a) présentés comme exemple.



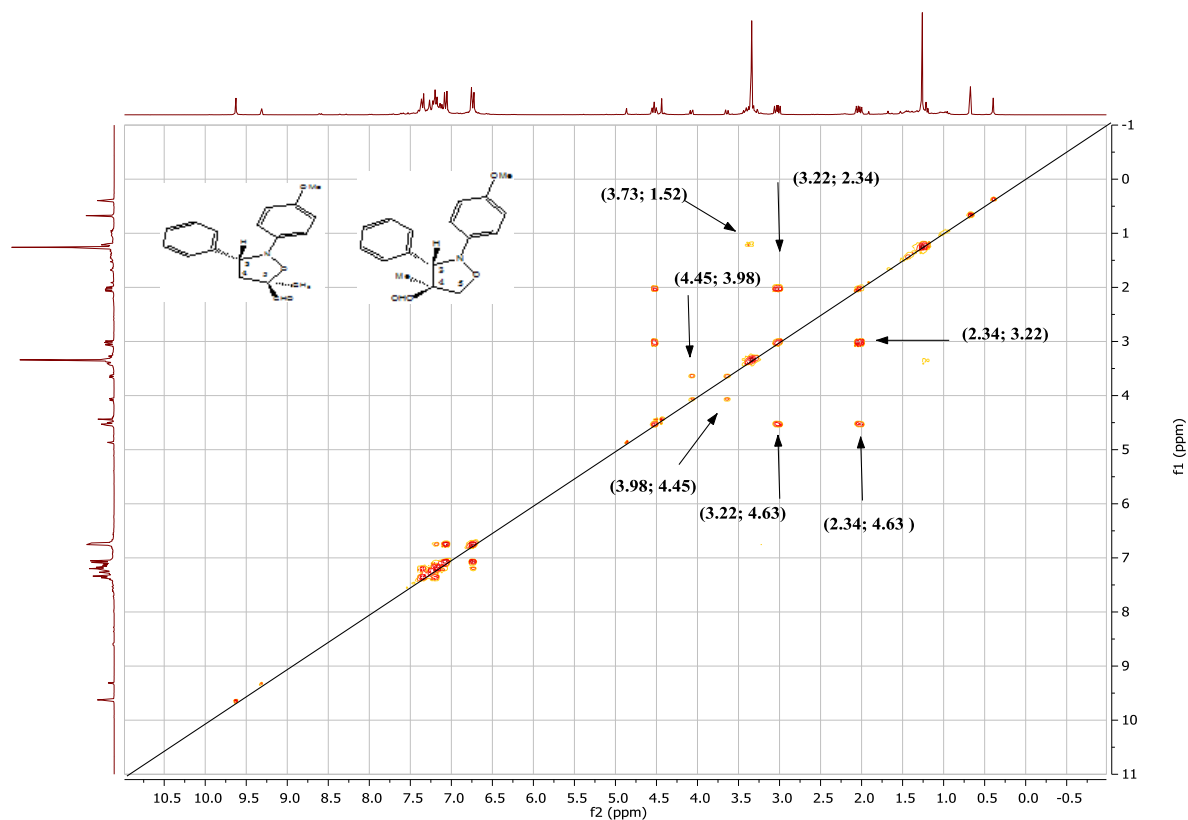


Figure III.5. Spectre de RMN 2D montrant les couplages proton-proton (couplage homonucléaire) représentés par des taches de corrélation de part et d'autre de la diagonale.

Le spectre montre sept tâches de corrélation:

- **2.34; 3.22:** couplage entre les deux **H** non équivalent du **CH₂-C**.
- **2.34; 4.63:** couplage entre le **CH₂-C** et le **CH-N**.
- **3.22; 2.34:** couplage entre les **deux H** non équivalent du **CH₂-C**.
- **3.22; 4.63:** couplage entre le **CH₂-C** et le **CH-N**.
- **3.73; 1.52:** couplage entre le **O-CH₃** et le **CH₃**.
- **3.98; 4.45:** couplage entre les **deux H** non équivalent du **CH₂-O**.
- **4.45; 3.98:** couplage entre les **deux H** non équivalent du **CH₂-O**.

La stéréosélectivité a été déterminée par l'effet NOE. Ce phénomène représente la principale proximité spatiale entre un proton du groupe méthyle placé en position 4 ou 5, dans l'isoxazolidine, avec le proton situé sur le carbone 3 (**figure III.6**). Les réactions se produisent avec une parfaite stéréosélectivité *endo*.

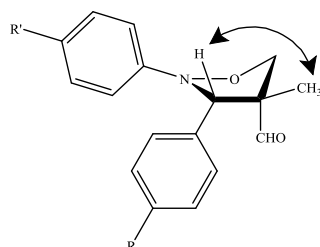


Figure III.6. Principe de l'effet NOE dans le spectre NOESY des composés montrant la sélectivité *endo*.

La formation majoritaire des isoxazolidines (3,4)-*endo* (**4a**, **4b** et **4e**) s'explique par la position *para* des groupes donneurs (OMe et Br) sur le radical *N*-phényle des nitrones correspondantes. Par contre pour le cas des composés (**5c**) et (**5f**) (isoxazolidine (3,5)-*endo*) c'est le groupement attracteur (CF₃) qui est le seul substituant en *para* sur le radical *C*-phényle des nitrones de départ, et qui donne l'isoxazolidine majoritaire. Les diastéréoisomères (3,4)-*endo* et (3,5)-*endo* des composés (**4d**) et (**5d**) sont pratiquement obtenus dans la même proportion, ceci est peut-être dû au seul groupement de l'atome de brome qui est donneur (+M) est accepteur (-I), placé en position *para* sur le radical *N*-phényle.

La formation de (3,4) et (3,5) isoxazolidines s'effectue comme suit:

Si l'attaque du doublet de l'atome de l'oxygène sur le carbone le moins substitué de la méthacroléine conduit à la formation de l'isomère (3,4), et si l'attaque se fera sur le carbone le plus substitué la réaction nous conduit à la formation de l'isomère (3,5) (**Schéma III.32**).

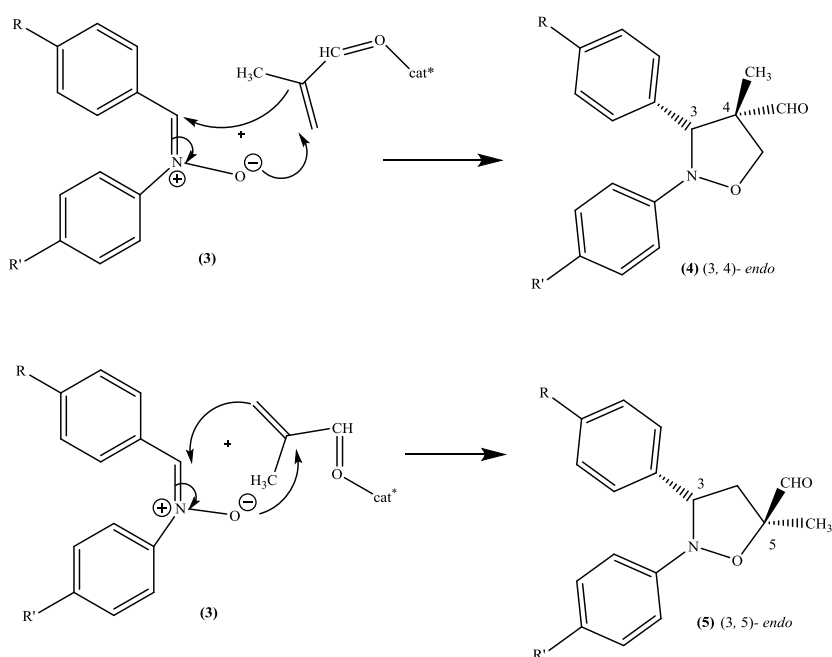


Schéma III.32. Mécanisme proposé d'obtention des diastéréoisomères.

La première étape du cycle catalytique consiste d'abord à la formation du complexe catalyseur-méthacroléine avec expulsion de la molécule d'eau, suivie par l'attaque de la nitronne sur la face *Si* du méthacroléine, afin d'éviter les interactions répulsives entre les substituants portés par l'atome d'azote, et le groupe méthyle du *R*-prophos, pour former les deux diastéréoisomères intermédiaires **A** et **B**.

La deuxième étape est une réaction d'hydratation des intermédiaires, qui permet de former les diastéréoisomères isoxazolidines désirés et de récupérer le catalyseur à la fin de la réaction. Le catalyseur ainsi récupéré sera réutilisé au moins jusqu'à quatre fois sans perte significative d'activité ou de sélectivité (**Schéma III.33**).

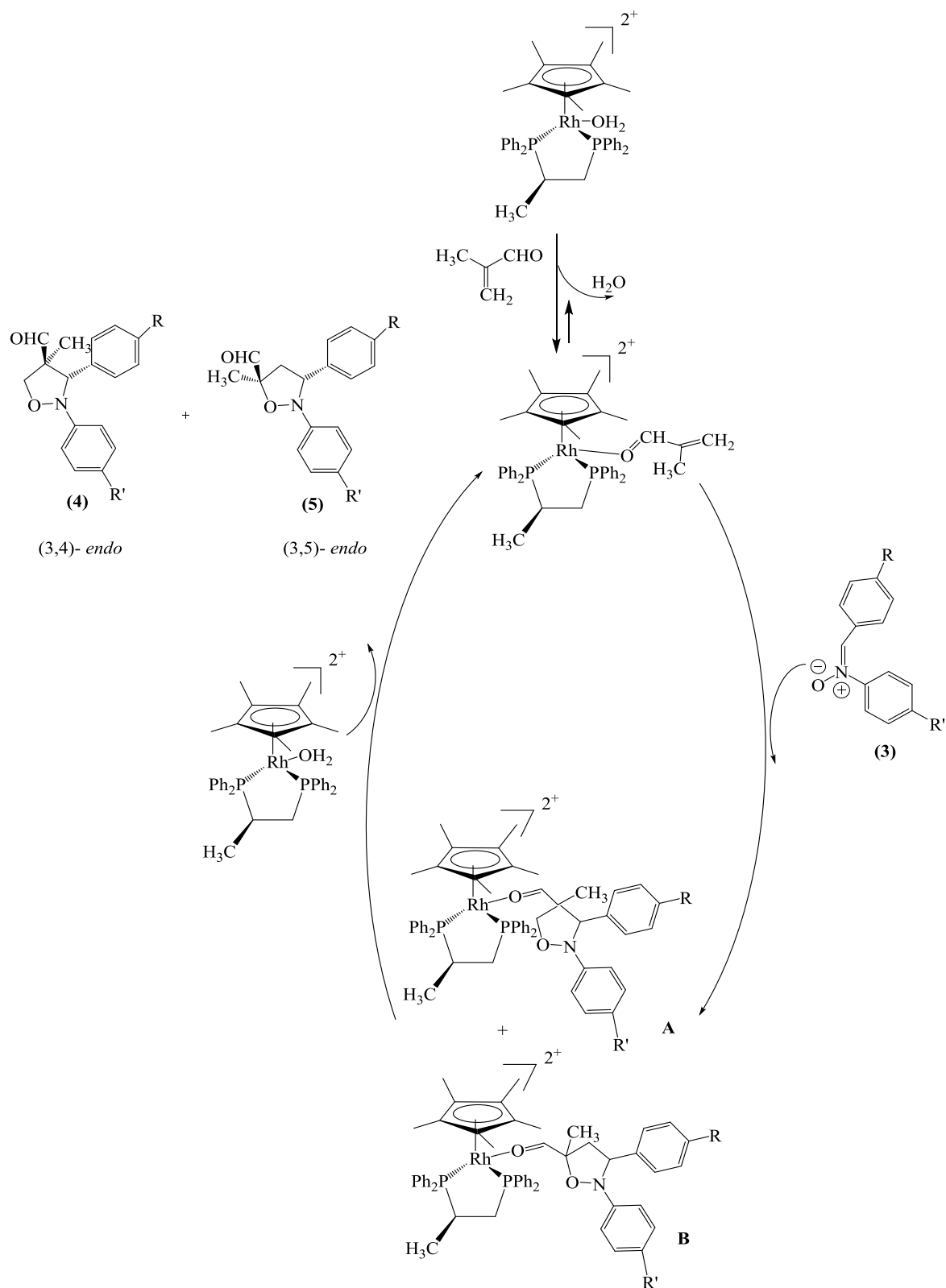


Schéma III.33. Cycle catalytique proposé pour la synthèse des isoxazolidines.

L'énantiosélectivité des isoxazolidines synthétisés est déterminée par le calcul de l'excès énantiomérique (*ee*) (**Tableau III.2**) pour chaque composé à partir de son spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) de proton. Les différentes réactions nous donnent un *excès énantiomérique* supérieur à 73% (**Schéma III.34**).

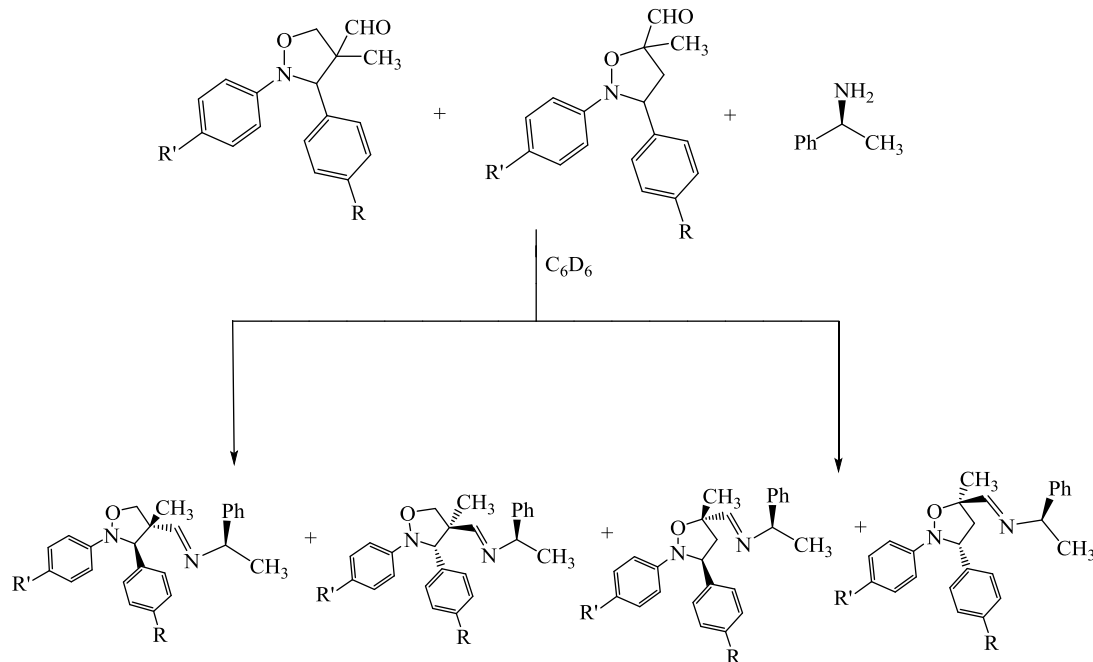


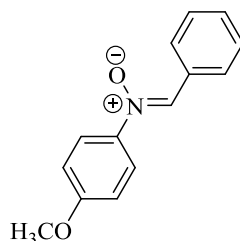
Schéma III.34. Réaction des isoxazolidines (3,4) et (3,5) avec 1-phényléthane-1-amine.

III.3. Protocol expérimental

III.3.1. Mode opératoire des nitrones

Dans un ballon de 100 ml rodé à fond rond nous avons introduit 20 mmol d'aldéhyde aromatique, 23 mmol de nitro-arène, 26 mmol de NH_4Cl , 13 ml d'éthanol et de 13 ml H_2O . Après agitation, nous additionnons 46 mmol du Zinc 90% en petites quantités pendant 30 min. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Nous ajoutons 100 ml d'hexane, nous procédons au filtrage puis à l'évaporation du solvant. Le résidu solide est recristallisé à froid dans l'hexane. Tous les *N*-(4-*R*-phényl)-*C*-(4-*R'*-phényl) nitrones ont été obtenues sous forme solide.

III.3.1.1. *N*-(4-méthoxyphényl)-*α*-(4-phényl)-nitrone (3a)



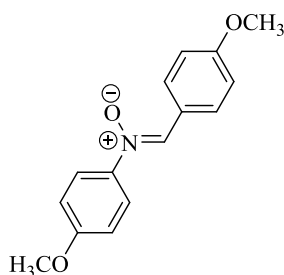
✓ Masse du produit: 1.10 g

✓ Rdt = 52%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 3.66 (s, 3H, OCH_3), 6.9-7.9 (m, 9H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 55 (OCH_3), 130.1 ($\text{CH}=\text{N}$); 110.5-160 (12C^{Ar}).

III.3.1.2. *N*-(4-méthoxyphényl)-*α*-(4-méthoxyphényl)-nitrone (3b)

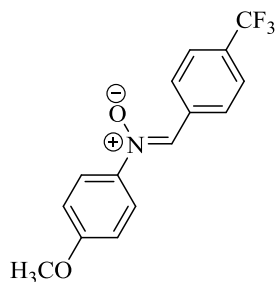


✓ Masse du produit = 0.80 g

✓ Rdt = 32%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 3.66 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 6.75-7.62 (m, 6H, H_{Ar}), 6.70-8.30 (d, 2H, $J = 8.95$ Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 55 (OCH_3), 111-134 (12C^{Ar}), 120.30 ($\text{HC}=\text{N}$), 161-163 (12C , C^{Ar}).

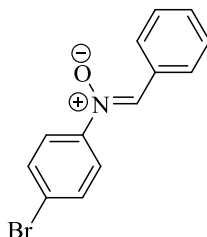
III.3.1.3. *N*-(4-méthoxyphényl)- α -(4-trifluorométhylphényl)-nitronne (3c)

- ✓ Masse du produit = 0.60 g
- ✓ Rdt = 47%.
- ✓ Phase mobile = Acétate d'éthyle / Ether de Pétrole (30 / 70).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 3.55 (s, 3H, OCH₃), 6.55 (d, 2H, $j = 6.9$ Hz, H_{Ar}), 7.52 (m, 4H, H_{Ar}), 7.55 (s, 1H, HC=N), 8.40 (d, 2H, $j = 8.28$ Hz, H_{Ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 55 (OCH₃), 134 (HC=N), 161-163 (12C^{Ar}).

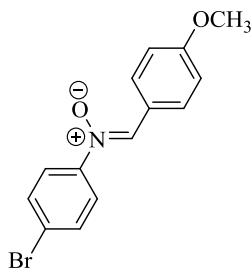
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz, δ ppm): - 62.88 ppm (s, CF₃).

III.3.1.4. *N*-(4-bromophényl)- α -(4-phényl)-nitronne (3d)

- ✓ Masse du produit = 0.70 g
- ✓ Rdt = 53%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 7.45 (m, 4H, H_{Ar}), 7.51 (s, 1H, HC=N), 8.1 (m, 5H, H_{Ar}).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 124.8 (HC=N), 1115 - 139 (12C^{Ar}).

III.3.1.5. *N*-(4-bromophényl)- α -(4-méthoxyphényl)-nitronne (3e)

- ✓ Masse du produit = 0.50 g

✓ Rdt = 44%.

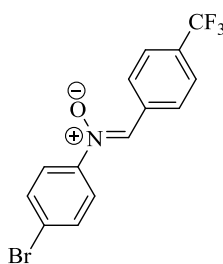
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 3.52 (s, 3H, OCH_3), 7.60-7.15 (m, 6H, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.30 (d, 2H, H_{Ar}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 76 (6C^{Ar}), 109 (1C , $\text{HC}=\text{N}$), 110 (6C^{Ar}).

Analyse élémentaire

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Br}$	% C	% H	% N
% calculé	54.92	3.95	4.58
% obtenu	54.80	3.91	4.62

III.3.1.6. *N*-(4-bromophényl)- α -(4-trifluorophényl)-nitrone (3f)



✓ Masse du produit = 0.40 g

✓ Rdt = 51 %.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 7.35 (m, 4H, H_{Ar}), 7.20 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.0-8.5 (m, 4H, H_{Ar})

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 120 (CF_3), 124 ($\text{HC}=\text{N}$), 110-139 (12C^{Ar}).

Analyse élémentaire

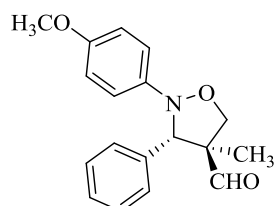
$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NF}_3\text{OBr}$	% C	% H	% N
% calculé	48.86	2.64	4.07
% obtenu	48.90	2.54	3.98

III.3.2. Mode opératoire pour la synthèse des isoxazolidines

Dans une trappe on dissout (0.6 mmol, 5% en mol) du complexe métallique $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(\text{R})\text{-prophos}\}(\text{H}_2\text{O})]$ dans le du CH_2Cl_2 (3 ml) à (-20° C). Nous ajoutons (0,70 ml, 8,40 mmol) de la méthacroléine fraîchement distillée et 100 mg de la zéolithe (4°A), sous agitation pendant 30 min. on dissout (1.20 mmol) de *N*-(4-*R'*-phényl)-*C*-(4-*R*-phényl)-nitrones correspondantes dans (3 ml) du CH_2Cl_2 . L'agitation dure 20 heures à la température (-20°C). On ajoute ensuite 20 ml d'hexane. Filtration et évaporation s'ensuivent. Le produit final a été purifié par colonne chromatographique pour donner un mélange d'isomères purs. La

régiosélectivité, la conversion ont été déterminées par RMN ^1H dans C_6D_6 , ainsi que l'énantiosélectivité.

III.3.2.1. (3,4)-endo-4-carbaldéhyde-2-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-3-phénylisoxazolidine (4a)



Composés huileux d'une couleur marron

- ✓ **Conversion** = 84 %
- ✓ **T_{Fus}** = 225.1-226.1°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétate d'éthyle / Hexane (4/6)
- ✓ **R_f**: 0.80

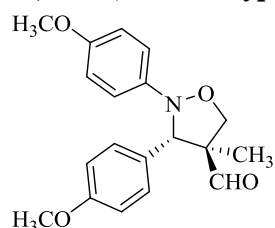
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm, J Hz) δ = 1.28 (s, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (d, J = 9 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.45 (d, J = 9 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.80 (s, 1H, CH-N), 6.68 - 8.39 (m, 9H, H_{Ar}), 9.58 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, δ ppm) δ = 15.32 (CH_3), 54.67 (OCH_3), 65.64 (C-CHO), 72.70 (CH-N-O), 73.05 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 114.08–128.63 (9C^{Ar}), 141.06 (C-CH), 143.56 (C-N-O), 155.64 (C-OCH_3), 200.32 (CHO).

Analyse:élémentaire:

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	% C	% H	% N
% calculé	72.71	6.44	4.71
% obtenu	72.61	6.35	4.82

III.3.2.2. (3,4)-endo-4-carbaldéhyde-2,3-bis(4-méthoxyphényl)-4-méthylisoxazolidine (4b)



Composés huileux de couleur marron

- ✓ **Conversion** = 44 %
- ✓ **T_{Fus}** = 290.4-291.4°C
- ✓ **Phase mobile** = Acétate d'éthyle / Ether de pétrole

✓ $R_f = 0.73$

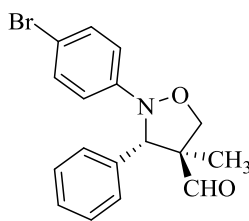
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm, J Hz): 0.75 (s, 3H, CH_3), 3.36 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.70 (d, 1H, $J = 8.80$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.12 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.84 (s, 1H, CH-N), 6.76-7.33 (m, 8H, H_{Ar}), 9.37 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, δ ppm): 15.38 (CH_3), 54.52 ($2\times\text{OCH}_3$), 62.50 (C-CHO), 72.24 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 73.07 (CH-N), 114.01-129.29 (8C^{Ar}), 132.61 (C-CH), 143.99 (C-N-O), 159.44 ($2\times\text{C-OCH}_3$), 200.54 (CHO).

Analyse élémentaire:

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	% C	% H	% N
% calculé	69.71	6.46	4.28
% obtenu	53.71	6.43	4.32

III.3.2.3. (3,4)-endo-2-(4-bromophényl) -4-carbaldéhyde -4-méthyl-3-phénylisoxazolidine (4d)



Composé huileux de couleur brun claire.

✓ **Conversion** = 99 %

✓ **T_{Fus}** = 265.5-266.5°C

✓ **Phase mobile** = Acétate d'éthyle / Hexane (3/7)

✓ $R_f = 0.68$

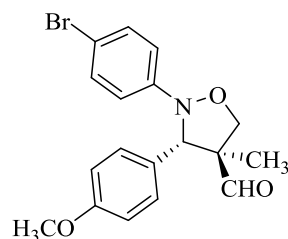
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm, J Hz): 0.89 (s, 3H, CH_3), 3.86 (d, 1H, $J = 1.20$ Hz, CH_2O), 4.41 (d, 1H, $J = 1.10$ Hz, CH_2O), 4.86 (1H, s, CH-N), 6.80-7.41 (m, 9H, H_{Ar}), 9.61 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, δ ppm): 15.24 (CH_3), 65.69 (C-CHO), 76.85 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 77.36 (CH-N), 116.20 (C-Br), 123.10-132.25 (10C^{Ar}), 140.00 (C-N-O), 201.27 (CHO).

Analyse élémentaire:

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$	% C	% H	% N
% calculé	58.97	4.66	4.05
% obtenu	59.11	4.80	3.88

III.3.2.4. (3,4)-endo-2-(4-bromophényl)-4-carbaldéhyde-4-méthyl-3-(4-méthoxyphényl) isoxazolidine (4e)



Composé huileux jaune marron

- ✓ **Conversion** = 82 %
- ✓ **T_{Fus}** = 320.5-321.5°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétate d'éthyle / Hexane (3/7)
- ✓ **R_f**: 0.65

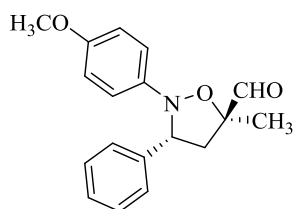
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, δ ppm, J Hz): 0.86 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (d, J = 1.20 Hz, 1H, CH₂O), 4.38 (d, J = 1.20 Hz, 1H, CH₂O), 4.76 (s, 1H, CH-O), 6.30-8.38 (m, 8H, H_{Ar}), 9.63 (1H, s, CHO).

RMN ¹³C (C₆D₆, 126 MHz, δ ppm): 14.98 (CH₃), 57.40 (OCH₃), 67.64 (C-CHO), 72.75 (CH-N-O), 71.30 (CH₂-O), 114.00-131.63 (8C^{Ar}), 114.71 (C-Br), 128.93 (C-CH), 159.55 (C-OCH₃), 200.00 (CHO).

Analyse élémentaire:

C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₃	% C	% H	% N
% calculé	57.46	4.82	3.72
% obtenu	57.99	4.62	3.82

III.3.2.5. (3,5)-endo-5-carbaldehyde-2-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-3-phénylisoxazolidine (5a)



Composés huileux d'une couleur marron

- ✓ **Conversion** = 84 %
- ✓ **T_{Fus}** = 225.1-226.1°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétate d'éthyle / Hexane (4/6)
- ✓ **R_f**: 0.80

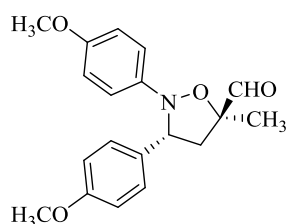
RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm, J Hz): 1.52 (s, 3H, CH₃), 2.34 (dd, 1H, $^2J = 7.20$ Hz; 5.5 Hz, CH₂-C), 3.22 (dd, 1H, $^2J = 7.60$ Hz; 4.5 Hz, CH₂-C), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, CH-N), 6.68-8.39 (m, 9H, H_{Ar}), 9.71 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm): 18.91 (CH₃), 46.40 (CH₂), 54.67 (OCH₃), 69.20 (C-N-O), 86.14 (C-CHO), 114.08-128.63 (9C^{Ar}), 137.75 (C-CH), 143.56 (C-N-O), 155.64 (C-OCH₃), 199.68 (CHO).

Analyse élémentaire:

C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	% C	% H	% N
% calculé	72.71	6.44	4.71
% obtenu	72.61	6.35	4.82

III.3.2.6. (3,5)-endo-5-carbaldéhyde-2,3-bis(4-méthoxyphényl)-5-méthylisoxazolidine (5b)



Composés huileux d'une couleur marron

- ✓ **Conversion** = 44 %
- ✓ **T_{Fus}** = 290.4-291.4°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétate d'éthyle / Ether de pétrole (3/7)
- ✓ **R_f**: 0.73

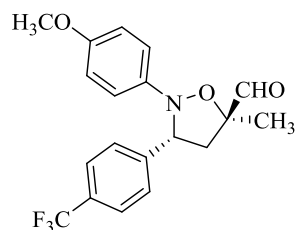
RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm, J Hz): 1.32 (s, 3H, CH₃), 2.10 (dd, $^2J = 7.00$ Hz; 5.22 Hz, 1H, CH₂-C), 3.05 (dd, $^2J = 7.9$ Hz; 4.8 Hz, 1H, CH₂-C), 3.38 (s, 6H, 2xOCH₃), 4.51 (t, $J = 6$ Hz, 1H, CH-N), 6.76-7.45 (m, 8H, H_{Ar}), 9.67 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm): 19.09 (CH₃), 46.45 (CH₂), 54.52 (2xOCH₃), 69.03 (CH-N-O), 85.90 (C-CHO), 114.01-128.43 (8C^{Ar}), 129.29 (C-CH), 143.49 (C-N-O), 159.44 (2xC-OCH₃), 199.95 (CHO).

Analyse élémentaire:

C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	% C	% H	% N
% calculé	69.71	6.46	4.28
% obtenu	53.71	6.43	4.32

III.3.2.7. (3,5)-endo-5-carbaldéhyde-2-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-3(4-trifluorométhylphényl)isoxazolidine (5c)



Composé huileux de couleur marron

- ✓ **Conversion** = 31 %
- ✓ **T_{Fus}** = 273.3-274.3°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétate d'éthyle / Hexane (3/7)
- ✓ **R_f**: 0.65

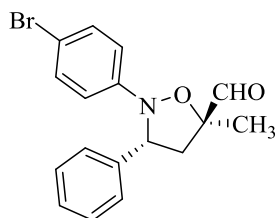
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm, J Hz): 1.40 (s, 3H, CH₃), 2.18 (dd, ²J = 7 Hz, 5.3 Hz, 1H, CH₂-C), 3.16 (dd, ²J = 8 Hz, 4.70 Hz, 1H, CH₂-C), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH-N), 6.66-8.44 (m, 8H, H_{Ar}), 9.51 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (C₆D₆, 75 MHz, δ ppm) 18.38 (CH₃), 45.83 (CH₂), 55.08 (OCH₃), 68.32 (CH-N-O), 86.44 (C-CHO), 113.90-128.61 (8C^{Ar}), 122.88 (CF₃), 127.24 (C-CF₃), 143.54 (C-N-O), 143.82 (C-CH), 144.93 (C-OCH₃), 200.22 (CHO).

Analyse élémentaire:

C ₁₉ H ₁₈ F ₃ NO ₃	% C	% H	% N
% calculé	62.46	4.96	3.83
% obtenu	62.59	5.13	3.60

III.3.2.8. (3,5)-endo-2-(4-bromophényl)-5-caraldéhyde-5-méthyl-3-phenylisoxazolidine (5d)



Composé huileux de couleur brun clair.

- ✓ **Conversion** = 99 %
- ✓ **T_{Fus}** = 265.5-266.5°C
- ✓ **Phase mobile:** Acétate d'etyle / Héxane (3/7)
- ✓ **R_f**: 0.68

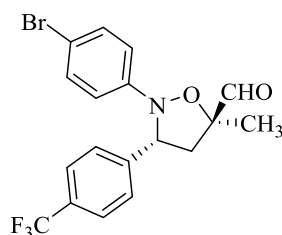
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm, J Hz): 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.28 (dd, $^2J = 6.50$ Hz, 4.30 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 3.29 (dd, $^2J = 8.20$ Hz, 4.10 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 4.71 (t, $J = 7.70$ Hz, 1H, CH-N), 6.80-7.41 (m, 9H, H_{Ar}), 9.66 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, δ ppm): 18.04 (CH_3), 45.33 (CH_2), 67.38 (CH-N-O), 116.24 (C-Br), 123.10-132.08 (11C^{Ar}), 199.97 (CHO).

Analyse élémentaire:

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Br}$	% C	% H	% N
% calculé	58.97	4.66	4.05
% obtenu	59.11	4.80	3.88

III.3.2.9. (3,5)-endo-2-(4-bromophényl)-5-carbaldéhyde-5-méthyl-3-(4-trifluorométhylphényl) isoxazolidine (5f)



Composé solide marron.

- ✓ **Conversion** = 46 %
- ✓ **T_{Fus}** = 290.9-291.9°C
- ✓ **Phase mobile** : Acétate d'éthyle / Hexane (3/7)
- ✓ **R_f** = 0.83

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm, J Hz): 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.95 (dd, $^2J = 6.30$ Hz, 4.90 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 3.02 (dd, $^2J = 8.10$ Hz, 4.70 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-C}$), 4.50 (t, $J = 7.50$ Hz, 1H, CH-N), 6.62-8.33 (m, 8H, H_{Ar}), 9.51 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz, δ ppm) 18.89 (CH_3), 45.83 (CH_2), 68.32 (CH-N-O), 86.43 (C-CHO), 117.21 (C-Br), 122.79 (CF_3), 127.22 (8C^{Ar}), 129.45 (C-CF_3), 134.31-155.34 (C-N-O), 200.18 (CHO).

Analyse élémentaire:

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{NO}_2$	% C	% H	% N
% calculé	52.19	3.65	3.38
% obtenu	52.31	3.54	3.15

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté un rappel bibliographique résumant les différentes méthodes de synthèse pour accéder aux nitrones et isoxazolidines.

Nous avons réussi à synthétiser une série des nitrones décrites dans la littérature qu'on a amélioré les rendements, et ceux, *N*-phényl-*C*-phénylnitrones qui ne sont pas décrites dans la littérature, avec des rendements appréciables.

Les nitrones ont été condensés avec de la méthacroléine pour donner des isoxazolidines via une réaction de cycloaddition asymétrique [3+2] en présence d'un catalyseur chiral asymétrique à base de rhodium le (*S*, *R*) [(C₅Me₅) Rh (DPPP *).(H₂O)] (SbF₆)₂. La formation in situ du complexe méthacroléine-catalyse qui a été réagi avec différentes nitrones conduit à la formation de (3,4) et (3,5) isoxazolidines, d'une énantiosélectivité *endo* avec un excès énantiomérique jusqu'à 91%.

Les produits obtenus ont été purifiés par la colonne chromatographie et identifiés par les méthodes spectroscopiques: l'analyse élémentaire, RMN (¹H, ¹³C, 2D).

Références

- [1] A. Padwa, «1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1», John Wiley, New York, 1984.
- [2] (a) K. B. G. «Torsell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis»; VCH, Weinheim, 1998. (b) G. Bentabet, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J. P. Bazureau, 1,3-Dipolar Cycloadditions of Aldehydes or Imines with Carbonyl Ylides Generated from Epoxides: Classical Heating and Microwave Irradiation, **2007**. (c) G. Bentabet, A. Derdour, J. Hamelin, Journal de la Société Algérienne de Chimie, 16. (d) A. Derdour, F. Texier, *can. J. chem*, 63, (1985).
- [3] (a) Karlsson, S.; Höberg, H.-E. *Org. Prep. Proc. Int.* **2001**, 33, 103-172. (b) Karlsson, S.; Hoegberg, H.-E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 15, 2782-2791.
- [4] Gothelf, K. V.; Jensen, K. B.; Jørgensen, K. A. *Sci. Prog.* **1999**, 82, 327-350.
- [5] Frederickson, M. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 403-425.
- [6] Saito, T.; Yamada, T.; Miyazaki, S.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9585.
- [7] (a) *Synthetic applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and natural products*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley and Sons: Hoboken, New Jersey, 2003. (b) Frederickson, M. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 403-425.
- [8] Viton, F.; Bernardinelli, G.; Künding, E. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4968-49-69.
- [9] (a) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5366-5412. (b) Carmona, D.; Oro, L. A. *Top Organomet. Chem.* **2011**, 34, 09-30. (c) Najera, C.; Sansano, J. M.; Yus, J. M.; Braz, J. *Chem. Soc.* **2010** 21 377- 412. (d) Stanley, L. M.; Sibiti, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, 108 2887-2902. (e) Pellissier, H. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 3235-3285. (f) Jørgensen, K. V. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 867-883.
- [10] Tufariello, J.J.; Padwa, A, "In 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry" (Ed.); Jhon Wiley: New York, Chapter 9, 1984.
- [11] (a) Mita, T.; Ohtsuki, N.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2457-2460. (b) Ohtsuki, N.; Kezuka, K.; Kogami, T.; Mita, T.; Ashizawa, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 2197-2207.
- [12] (a) Shirahase, M.; Knemasa, S.; Oderaotosi, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4061-4063. (b) Kanemasa, S.; Ueno, N.; Shirahase, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 657-660.
- [13] Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Oro, Luis. A.; Balana, Ana I.; Fernando, J Lahoz.; Tejero, T.; Merino, P.; Franco, S.; Montesa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2716-2717.
- [14] Carmona, D.; Cativiela, C.; Elipe, S.; Lahoz, F. J.; Lamata, M. P.; López-Ram de Vú, M. P.; Oro, L. A.; Vega, C.; Viguri, F. *Chem Commun.* **1997**, 2351-2352.

- [15] Chiacchio, U.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Uccella, N. *tetrahedron*. **1998**, *54*, 6595.
- [16] Dondoni, A.; Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F.; Tejero, T.; Junquero, F. *Synth Commun*. **1994**, *24*, 2573.
- [17] Matsuo, J.; Shibata, H.; Kitagawa. *Archi. Org.Chem*. **2001**, *58*.
- [18] West, P.; Davis, G. C. *J. Org. Chem*. **1986**, *54*, 5476-5780.
- [19] Dagoneau, C.; Tomassini, A.; Denis, J.-N.; Vallee, Y. *Synthesis*. **2001**, 150–154.
- [20] Patel, S. K.; Py, S.; Pandya, Chavant, P. P. Y and Vallée, Y. *Tetrahedron Asymmetry*. **2003**, *14*, 525-528.
- [21] Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R and Dujardin. G. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 4493-4496.
- [22] Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 9225–9283.
- [23] Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 2563–2591.
- [24] Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 6250–6284.
- [25] Stadler, A.; Pichler, S.; Horeis, G.; Kappe, C. O. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 3177–3183.
- [26] For reviews and perspectives on nucleophilic addition to amides, see: (a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 96–101. (b) Murai, T.; Mutoh, Y. *Chem. Lett*. **2012**, *41*, 2–8. (c) Pace, V.; Holzer, W. *Aust. J.Chem*. **2013**, *66*, 507–510. (d) Sato, T.; Chida, N. *Org. Biomol. Chem*. **2014**, *12*, 3147–3150. (e) Pace, V.; Holzer, W.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal*. **2014**, *356*, 3697–3736.
- [27] For recent selected examples on nucleophilic addition to amides, see: (a) Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 485-487. (b) Wiedemann, S.; Marek, I.; de Meijere, A. *Synlett*. **2002**, 879-882. (c) Suh, Y.-G.; Shin, D. -Y.; Jung, J. -K.; Kim, S. -H. *Chem. Commun*. **2002**, 1064-1065. (d) Murai, T.; Mutoh, Y.; Ohta, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 5968-5969. (e) Xiao, K.J.; Luo, J.M.; Ye, K.Y.; Wang, Y.; Huang, P.Q. *Angew.Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 3037-3040. (f) Bélanger, G.; O'Brien, G.; Larouche-Gauthier, R. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 4268-4271. (g) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nature Chem*. **2012**, *4*, 228-234. (h) Xiao, K. -J.; Wang, A. -E.; Huang, Y. -H.; Huang, P. -Q. *Asian J. Org. Chem*. **2012**, *1*, 130-132. (i) Oda, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 950-953. (j) Medley, J. -W.; Movassaghi, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 4572-4576. (k) Xiao, K. -J.; Wang, A. -E.; Huang, P. -Q. *Angew. Chem. Int. E*. **2012**, *51*, 8314-8317. (l) Inamoto, Y.; Kaga, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 3452-3455. (m) Xiao, K. -J.; Luo, J. -M.; Xia, X. -E.; Wang, Y.; Huang, P. -Q. *Chem. Eur. J*. **2013**, *19*, 13075-13086. (n) Xiao, K. -J.; Wang, Y.; Huang, Y. -H.; Wang, X. -G.; Huang, P. -Q. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 8305-8311. (o) Huang, P. -Q.; Ou W.; Xiao, K. -J. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 8761-8763. (p)

- Gregory, A. W.; Chambers, A.; Hawkins, P. Jakubec, A.; Dixon D. -J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 111–114. (q) Huang, P. -Q.; Lang, Q. -W.; Wang, A. -E.; Zheng, J. -F. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1096-1099. (r) Huang, P. -Q.; Huang, Y. -H.; Wang, Y.; Xia, X. -E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2861-2868. (s) Szcześniak. P.; Maziarz, E.; Stecko, S.; Furman, B. *J. Org.Chem.* **2015**, *80*, 3621-3633. For a complete list of references, see the supporting information.
- [28] Andrade, M. M.; Barros, M. T.; Pinto, R. C. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 10521-10530.
- [29] For reviews see: (a) Yamamoto, Y.; Asao, N.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2007. (b) Hall, D. G.; Kennedy, G. W. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732. (c) Lu, Z.; Ma, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258.
- [30] (a) Kleinman, E. F.; Volkmann, R. A. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: New York, 1991; Vol. 2, p 975. (b) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis.* **2005**, 2815. (c) Merino, P.; Tejero, T.; Delso, J. I.; Mannucci, V. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 479.
- [31] Cheng, H. -S.; Seow, A. -H.; and Loh, T.-P. *Organic Letters.* **2008**, *10*, 2805-2807.
- [32] Buchlovic, M.; Mana, S.; Kislitson, K.; Mathot, C.; Potacek, M. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 1821-1826.
- [33] Ueda, M.; Miyabe, H.; Teramachi, M.; Miyata, O and Naito, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6653-6660.
- [34] (a) Williams, R. M.; Shinclair, P. J.; Zhai, D.; Chen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *110*, 1547. (b) Williams, R. M.; Zhai, W.; Aldous, D.J.; Aldous, S. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527.
- [35] Chen, Hu.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Huang, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3503-3509.
- [36] Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity; Kukhar, V. P., Eds.; Wiley: New York, NY, 1999.
- [37] Piotrowska, D.G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *95*, 5363-5366.
- [38] Piotrowska, D. G. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 12306-12317.
- [39] Singh, R.; Bhelle, S. S.; Sexana, A. K.; Shanmugavel, M.; Faruk, A.; and Ishar, P.S. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 2283-2291.
- [40] Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1979**, *62*, 1990.
- [41] Paladugu, S. R. and Looper, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 1-3.
- [42] Gothelf, K. V ;Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5687-5691.
- [43] Viton, F.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4968-4969.

- [44] (a) Bâdoiu, A.; Brinkmann, Y.; Viton, F.; Künding, E. P. *Pure and Applied Chemistry*. **2008**, *80*, 1013. (b) Bâdoiu, A.; Bernardinelli, G.; Mareda, J.; Kündig, E. P., Viton, F. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1298.
- [45] Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Fisher, T.; Lahoz, F. J.; Dobrinovitch, I. T.; Oro, L. A. *Synth. Cata.* **2007**, *349*, 1751.
- [46] Karlsson, S.; and Hogberg, H. E. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *13*, 923-926.
- [47] (a) Hashimoto, T.; Omote, M.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4805. (b) Hashimoto, T.; Omote, T.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2263. (c) Hashimoto, T.; Omote, M.; Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 407. (d) Seebach, D.; Marti, R. E.; Hintermann, T. *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1710-1740. (e) Hori, K.; Kodama, H.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5950-5947. (f) Jensen, K.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2471-2477. (g) Kobayashi, S.; Kawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840-5841. (h) Hori, K.; Kodama, H.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5017-5023. (i) Desimoni, G.; Faita, G.; Mortoni, A.; Righetti, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2001-2004. (j) Kodama, H.; Ito, J.; Hori, K.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 6-12. (k) Iwasa, S.; Tsushima, S.; Shimada, T.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6715-6717.
- [48] Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMiller, D. W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.
- [49] Brazier, J. B.; Evans, G.; Gibbs, T. J. K.; Coles, S. J.; Hursthouse, M.; Platts, J. A.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 133.
- [50] (a) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Celentano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 567. (b) Chiroli, V.; Benaglia, M.; Puglisi, A.; Porta, R.; Jumde, R. P. Mandoli, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2798.
- [51] Pagoti, S.; Dutta, D.; Dash, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3532.
- [52] Nie, X.; Lu, C.; Chen, Z.; Yang, G.; Nie, J. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2014**, *16*, 2798.
- [53] Mojsežová, M.; Mečiarová, M.; Almássy, A.; Marti, R.; Šebesta, R. *Chem. Pap.* **2015**, *65*, 737.
- [54] Lemary, M.; Trant, J.; Ogilvie, W. W. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 11644.
- [55] Chow, S.; Nevalainen, M.; Evans, C. A.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 277.
- [56] Weseliński, Ł.; Stępnia, P.; Jurczak, J. *Synlett.* **2009**, *14*, 2261.
- [57] Kowalczyk, B.; Tarnowska, A.; Weseliński.; Jurczak, J. *Synlett.* **2005**, *15*, 2373.
- [58] Weseliński, Ł.; Słyk, E.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 381.

- [59] Bradman, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 383–384.
- [60] Kumar, V.R.; Mukherjee, S.; Pooname, Prasad, A.k.; Olsen, C. E.; Schaffer, S. J. C.; Sharma, K. S.; Watterson, A. C.; Errington, W.; Parmar, V. S. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 5687-6597.
- [61] Lounasmaa, M.; Somersalo, P. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G.W., Eds.; Springer –Verlag: Wien, 1979; Vol. 38, pp 1-45.
- [62] Husson, H.-P. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed; Academic Press: London, 1985; Vol. 26, Chapter 1.
- [63] Franck, R. W. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W., Grisebach, H., Kirby, G. W., Tamm, Ch., Eds.; Springer-Verlag: Wien, 1986; Vol. 50, pp 27-56.
- [64] Remers, W. A.; Dorr, R. T. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, 1988; Vol. 6, Chapter 1.
- [65] Szàntay, C. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: London, 1998; Vol. 50, Chapter 10.
- [66] Lounasmaa, M.; Hankinen, P.; Westersund, M. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: London, 1999; Vol. 52, Chapter 2.
- [67] Beccalli, E. M.; Gelmi, M. L.; Marchesini, A. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 6909.
- [68] Beccalli, E. M.; Clerici, F.; Marchesini, A. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 11675.
- [69] Beccalli, M.E.; Brogini, G. La Rosa, C.; Passarelle, D.; Pilate, T. ; Terraneo, A and Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8924-8932.
- [70] Beccalli, E. M.; Gelmi, M. L.; Marchesini, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1421.
- [71] Brrogini, G.; Colombo, F.; De Marchi, I.; Galli, S.; Martinelli, M.; Zecchi, G. *Tetrahedron Asymmetry.* **2007**, *18*, 1495-1501.
- [72] Tian. L.; Xy, G-Y.; Ye, Y.; Liu, L-Z. *Synthesis.* **2003**. 1329-1334.
- [73] Michael, M. -C.; Lo, Gregory C, Fu. *J. Am. Chem. Soc.* **2002** *124* 4572-4573. supporting information.

*Conclusion
générale et
perspectives*

Conclusion Générale

Nous avons établi notre thème de recherche sur la synthèse de trois types d'hétérocycles à cinq chaînons, en l'occurrence, la 2-thiohydantoïne, l'oxazolidin-2-one et l'isoxazolidine et leurs dérivés respectifs. Ces composés possèdent au moins un atome d'azote dans leur structure.

Ce travail est constitué de trois chapitres, que nous avons présenté pour chacun d'eux un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse. Pour ce travail nous avons d'abord commencé par les dérivés d'hydantoïne, à savoir:

- Dans un premier temps, l'élaboration de la synthèse de la 2-thiohydantoïne ayant une fonction thiocarbonyle, et ceci en trois étapes.
- Nous avons préparé le deuxième dérivé, la (*Z*)-5-benzylidène-2-thiohydantoïne par une réaction multi composants, "one pot", qui nous a permis d'obtenir un bon rendement (72%).
- Nous avons ensuite procédé à la synthèse de la phénytoïne, analogue de l'hydantoïne, par une simple condensation entre le di-benzoyle et l'urée mais généralement avec un rendement faible (36%).
- Enfin nous avons réalisé la synthèse d'une série de *N*-aryl-5-substituées-2-thiohydantoïne à partir de deux acides aminés différents. La résonance magnétique nucléaire du proton a révélé la conformation privilégiée du 5-benzyl-3-isobutyl-2-thiohydantoïne.

Comme hétérocycle à cinq chaînons contenant un atome d'azote, nous avons procédé à la synthèse des dérivés halogéno-alkylidène d'oxazolidin-2-ones. Pour cela nous avons d'abord préparé des *N*-tosylcarbammates alcyniques par une méthode simple et efficace en faisant réagir ces carbammates avec le *N*-halogéno-succinimide et en présence de sel de cuivre. La condensation du même carbamate dans les mêmes conditions, avec le *N*-chlorosuccinimide, ne donne aucun résultat. Le 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate, au contraire, donne les halogéno-méthylène-oxazolidin-2-ones en réagissant avec les *N*-halogéno-succinimide (X = Cl, Br et I). Cependant, la réaction du *N*-iodo succinimide avec les deux *N*-tosylcarbammates, sans catalyseur, nous a fourni les deux iodo-oxazolidin-2-ones recherchées.

Le troisième hétérocycle comprenant un atome d'azote, à savoir, l'isoxazolidine et ses dérivés, a été préparé par la condensation de *N*-phényl-*C*-phénylnitronne (ayant des noyaux benzéniques différemment substitués) sur la méthacroléine. Les *N*-phényl-*C*-phénylnitrones ont été d'abord synthétisées par réduction des nitro-arènes substitués, avec des aldéhydes

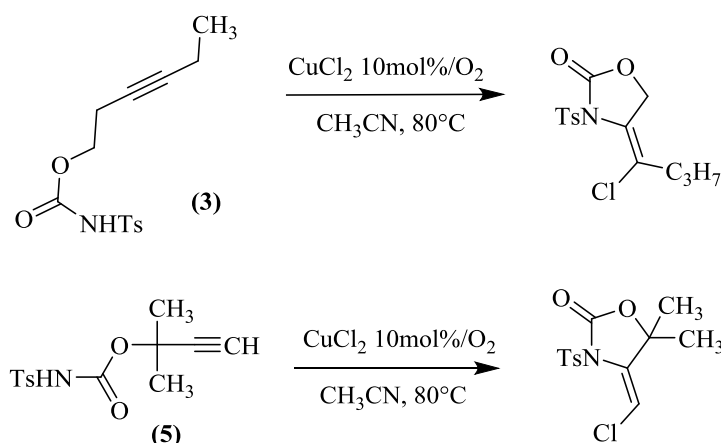
aromatiques, à température ambiante. Nous avons amélioré le rendement de certaines *N*-phényl-*C*-phénylnitrones, par rapport à celles décrites dans la littérature. Nous avons pu en synthétiser de nouvelles, non décrites dans la littérature, avec à un bon rendement.

La préparation des isoxazolidines à partir de ces *N*-phényl-*C*-phénylnitrones a été réalisée en condensant ces *N*-phényl-*C*-phénylnitrones avec la méthacroléine via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'un catalyseur complexe asymétrique à base de rhodium. La réaction a lieu à basse température dans un bain thermostaté. Nous avons pu synthétiser six nouveaux composés isoxazolidiniques avec des rendements appréciables. Les différentes réactions nous donnent un *excès énantiomérique* supérieur à 73%. La régiosélectivité (3,4) et (3,5) est montrée pour tous les isoxazolidines synthétisées, ainsi que la stéréosélectivité qui a été déterminée par l'effet NOE dans le spectre de NOESY.

Tous les produits ont été contrôlés par CCM et ont été purifiés sur colonne chromatographique. Les données relatives aux propriétés physicochimiques et structurales, à savoir, les points de fusion, les R_f , les spectres RMN du proton (1D et 2D) et de carbone 13 pour tous les composés, les 2-thiohydantoïnes, oxazolidin-2-ones et isoxazolidines, ont été décrits dans la partie expérimentale.

Perspectives

D'après les résultats obtenus sur l'ensemble de ce travail, on compte continuer le travail concernant la réaction catalytique de 2-méthylbut-3-yn-2-yl-*N*-tosylcarbamate et le hex-2-ynyl-*N*-tosylcarbamate avec le sel de cuivre, nous attendons que les produits finaux de la réaction est le chloro-oxazolidin-2-one.



Synthèse des chloroalkylidène-oxazolidin-2-ones à partir des *N*-tosylcarbamate en présence du sel de cuivre.

Nous comptons modifier la méthode de synthèse des isoxazolidines en gardant les mêmes produits de départ, nous réaliserons une condensation à reflux sans catalyseur, puis une condensation catalytique par un acide de Lewis AlCl_3 , ceci nous permettra de comparer la régiosélectivité et l'énantiosélectivité de tous les produits synthétisés.

Nous projetons d'explorer une étude théorique par la modélisation en utilisant le logiciel Gaussian qui permet le calcul énergétique par la méthode DFT en comparant les résultats des deux côtés pratique et théorique.

On s'intéressera à la réactivité chimique sur le cycle isoxazolidinique: en faisant réagir le réactif LiAlH_4 qui nous permettra l'ouverture du cycle ou la réduction de la fonction aldéhyde, ainsi que la détermination de la configuration absolue de tous les carbones chiraux des isoxazolidines préalablement synthétisés, et leur aspect biologique.

REGIO-AND STEREOSELECTIVITY OF [3+2] CYCLOADDITION REACTION OF METHACROLEIN WITH DIARYLNITRONES CATALYZED BY CHIRAL RHODIUM COMPLEX**

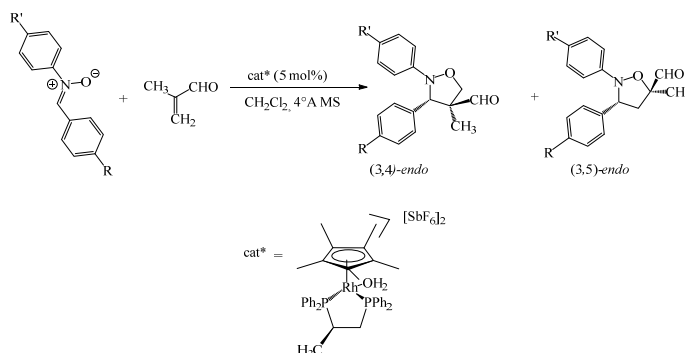
Madiha DJAHIECHE,^{a,*} Hamza BOUFENAYA^{a, b} and Abbes BOUKHARI^a

^aLaboratory of Organic Synthesis, Modeling and Optimization of Chemical Processes, Department of Chemistry University Badji Mokhtar Annaba, B.O. 12, 23000, Algeria

^bRenewable Energy Research Unit in Saharan Environment, UREMS, Renewable Energy Development Center, CDER, 01000, Adrar, Algeria

Received November 20, 2018

Stereoselective 1,3-dipolar cycloadditions asymmetric reaction between C,N-diarylnitrones and methacrolein catalyzed by the aqueous complex $[(C_5Me_5)Rh(DPPP^*)(H_2O)](SbF_6)_2$ (DPPP = bis 1,2-diphenylphosphinopropane) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ are described. We have succeeded in synthesizing nitrones described in the literature with good yields, and those, N-phenyl-C-phenylnitrones which are not described in the literature, with appreciable yields. The isoxazolidines formed from the condensation of these nitrones with methacrolein have been found to be new compounds. The resulting *endo*-isoxazolidines are obtained in modest to high regioselectivity and with *ee* up to 91%.



INTRODUCTION

Asymmetric 1,3-dipolar, in particular [2+3] cycloaddition (1,3-DC)¹ has received a considerable attention in the last year.² One of reason of success, the reaction of nitrones with unsaturated compounds such as olefins is one of the most effective approaches for the preparation of isoxazolidines,¹⁻³ and has been widely applied for the synthesis of biologically active compounds⁴. These isoxazolidines undergo ring-opening reactions to give 1,3-aminoalcohols, precursors of amino acids, alkaloids or β -lactams.^{4,5} Enantioselective synthesis of isoxazolidines by 1,3-DC can be carried out using chiral Lewis acids containing a transition metal. In view of the

enormous potential of this catalysis, it can be prepared isoxazolidines with up to three adjacent stereogenic centers⁶ in a single step⁷. Two types of activation by the chiral catalyst on the dipolarophile have been successfully produced: (a) in the case of 1,2-unsaturated carbonyl compounds they can be motivated by coordination with the metal of the catalyst, taking place an interaction between the LUMO of the 1,2-unsaturated carbonyl compound and the HOMO of the nitron, the process would occur as a normal electronic request (NED). (b) if the interaction takes place between the HOMO of the 1,2-unsaturated carbonyl compound and the LUMO of the nitron, the process occurred with inverse electron demand (IDE).⁸ Kündig and co-workers⁶ used an iron and

* Corresponding author: mdjehieche@gmail.com

** Supplementary information on <http://web.icf.ro/rrch/> or <http://revroum.lew.ro/>

ruthenium (Binop-F) catalyst as chiral Lewis acid. Yamada and co-workers⁹ have employed a cationic complex of α -ketoiminato cobalt (III) and Kanemasa and co-workers¹⁰ used chiral DBFOX/Ph-M (II) (M = Ni, Mg or Zn) complexes in the 1,3-dipolar asymmetric reaction between nitrones and 2-arylacrylaldehyde (Fig.1). Carmona and co-workers¹¹ described the first example of a rhodium complex catalytic system giving with perfect stereoselectivity the endo-adducts and with a very good enantiomeric excess. They proved that methacrolein effectively coordinates with ruthenium in one complex with half sandwich structure. The same group have found that the replacement of ruthenium by rhodium accelerates the Diels-Alder reaction of methacrolein and

cyclopentadiene.¹² We envisaged that rhodium complex could give a good selectivity in the 1,3-DC between methacrolein and the differently substituted C,N-diarylnitrones.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis of nitrones

C,N-diarylnitrones **3** has been synthesized out at room temperature by reaction of aromatic aldehydes **1** with nitroarenes **2** in the presence of ammonium chloride and zinc powder in a mixture of ethanol / water overnight.¹³

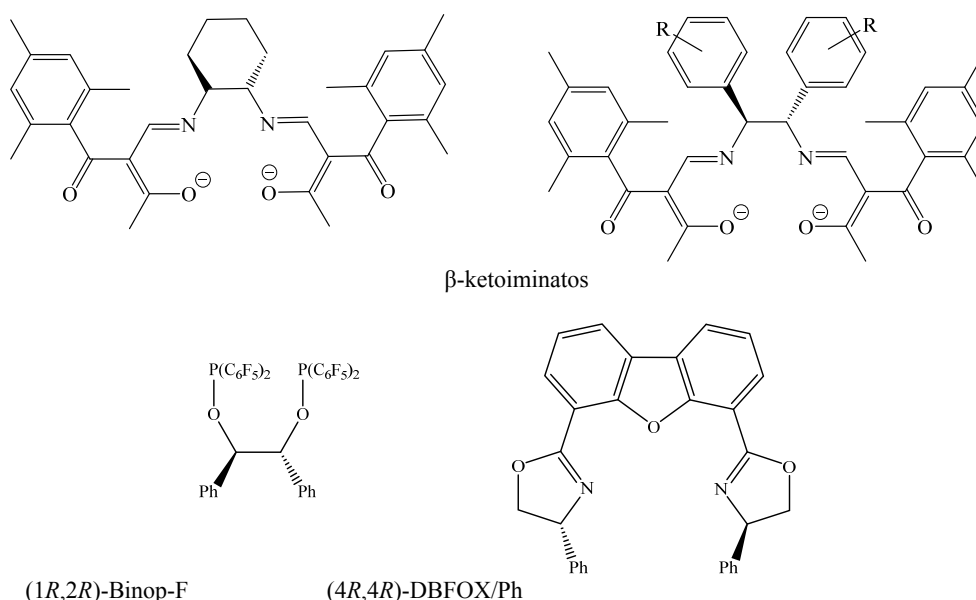
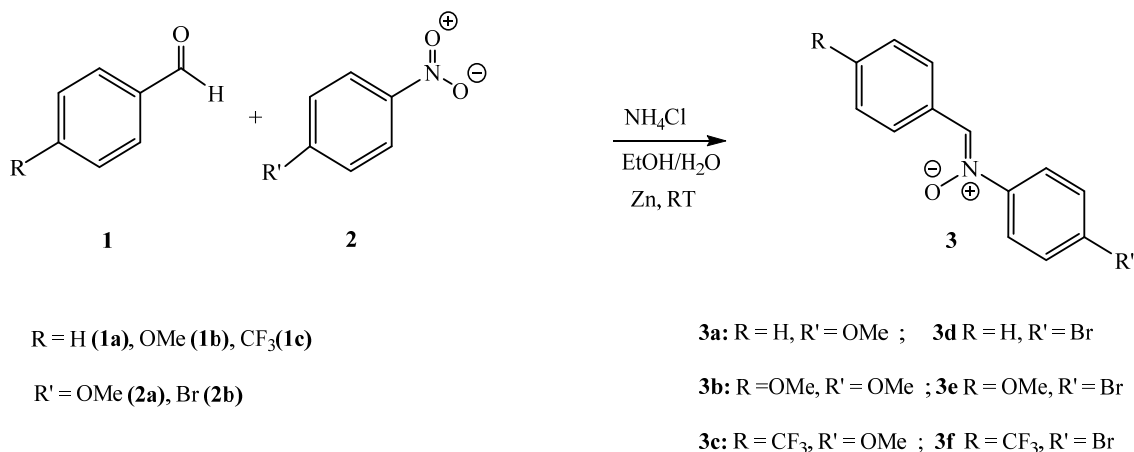


Fig. 1 – Chiral ligands used for the asymmetric 1,3-DC of nitrones with 1, 2-unsaturated aldehydes.



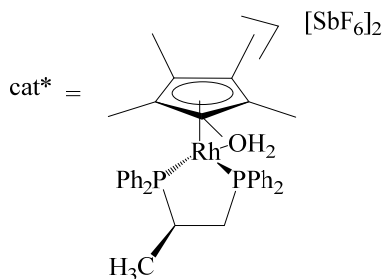
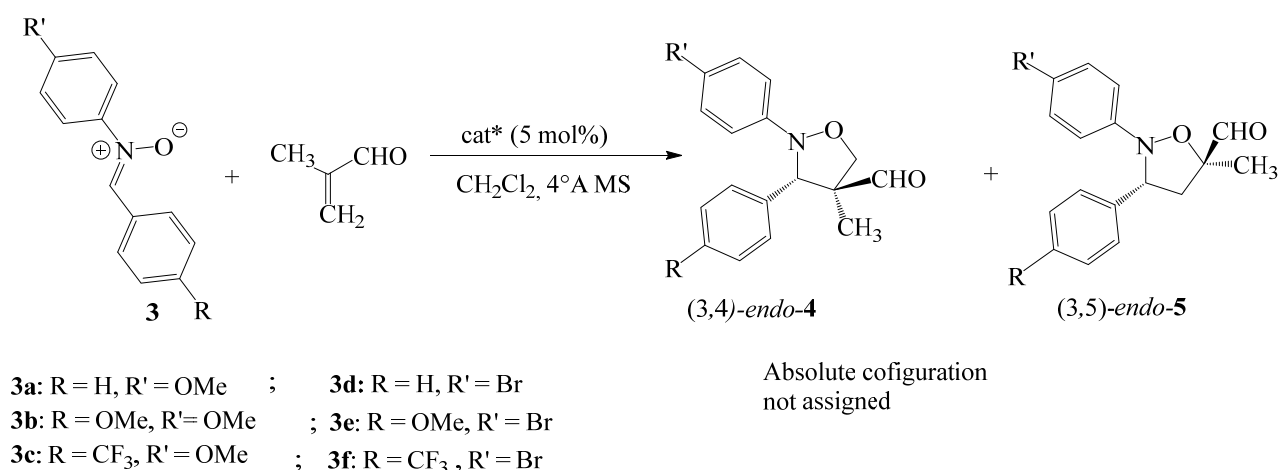
Scheme 1 – Synthesis of C,N-diarylnitrones.

Table 1
C,N-Diarylnitrones synthesized

Nitrones	R	R'	Reported Yields (%)	Obtained Yields (%) ^a
3a	H	OMe	63	52
3b	OMe	OMe	12	32
3c	CF ₃	OMe	32	47
3d	H	Br	34	53
3e	OMe	Br	-	44
3f	CF ₃	Br	-	51

^a After recrystallization.

^b Improved yields.



Scheme 2 – [2+3] cycloaddition of C,N-diarylnitrones with methacrolein catalyzed by rhodium complex.

The multicomponent reaction with the para-substituted benzaldehyde and the para-substituted nitrobenzene leads to the C,N-diarylnitrones (Scheme 1). The yields of nitrones **3b**, **3c** and **3d** have been improved while the nitrones **3e** and **3f** which we have prepared are not described in the literature¹⁴ (Table 1). Apart from the product **3a** whose performance in the literature is greater than the one we have synthesized, the other products **3b**, **3c** and **3d** have their yields which are significantly higher than those already described in the literature.¹⁴

The synthesized nitrones were allowed to react with methacrolein at -20 °C in dichloromethane for 20 h in the presence of 5 mol% of the catalyst rhodium complex (*S, R*) [(C₅Me₅)Rh(DPPP*)].

(H₂O)] (SbF₆)₂¹⁴ giving isoxazolidines **4** and **5** (Scheme 2), the reaction is maintained by thermostatic bath. The metal complex must be treated by methacrolein in the presence of molecular sieves 4°A prior the addition of nitrones **3** in order to remove the molecule of water, which would be replaced by methacrolein. Under these conditions, the complex formed [(C₅Me₅)Rh(DPPP*)(methacrolein)]²⁺ is a real catalyst present in the solution.^{15,16}

The obtained results are shown in Table 2. The conversion of isoxazolidines was determined by proton NMR spectroscopy. In general, quantitative conversions are obtained after the end of reaction at -20 °C. Conversions between 82–99% for C,N-diarylnitrones **3a**, **3d** and **3e** were obtained,

whereas lower yields 31- 46% for nitrones **3b**, **3c** and **3f**. The reaction of nitrone **3b** and **3e** with methacrolein results in a regioselective formation of substituted isoxazolidines **4** on carbon atoms 3 and 4, whereas in the case of nitrone **3c** and **3f** isoxazolidines **5** with the substituents at 3 and 5 position were mainly formed. In the case of the unsubstituted nitrone **3a** and nitrone **3d** mixtures of regioisomeric isoxazolidines **4** and **5** were isolated.

The isoxazolidine structures as well as the regioselectivity were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and spectroscopic techniques 2D NMR (H, COSY, HSQC and NOESY). Consider, the example of compounds **4a** and **5a**, which are respectively called (3,4)-*endo* and (3,5)-*endo*. The two hydrogens of carbon 4 of the (3,5)-*endo* isomer copulate with each other and with hydrogen of carbon 3 to give a signal in the shape of a doublet of doublet (dd) for each hydrogen $\delta_1 = 2.03$ ppm ($J = 7.20$ Hz, $J_{\text{gem}} = 5.50$ Hz) and $\delta_2 = 3.03$ ppm ($J = 7.60$ Hz, $J_{\text{gem}} = 4.30$ Hz). The proton of carbon 3, on the other hand, gives a triplet at $\delta = 4.53$ ppm ($J = 7.50$ Hz). In the same way, the hydrogen of the carbon 5 of isomer (3,4)-*endo* copulates to give a doublet (d) at $\delta_1 = 3.64$ ppm ($J = 8.60$ Hz) and $\delta_2 = 4.07$ ppm = 8.05 Hz), whereas the hydrogen of carbon 3 appears as a singlet at $\delta_1 = 4.86$ ppm.

The correlation H, H-COSY of carbon-4 for (3,5)- *endo* and a correlation of hydrogens with same carbon that are shown in HMQC indicate that these protons are not equivalent and are therefore diastereotopic. This case is observed for all isoxazolidine compounds. Stereoselectivity was determined by the NOESY 2D effect. This phenomenon represents the principal spatial proximity between protons of methyl group placed in the 4 or 5 positions in the heterocyclic compound with the proton located on the carbon-3 (Fig. 2). The reactions occur with perfect stereoselectivity *endo*. The absolute configuration of cycloadducts as was determined by DRX by Carmona and coworkers.¹⁵

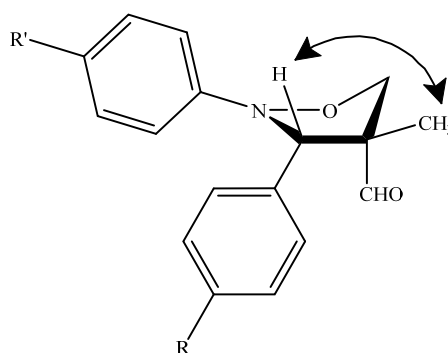
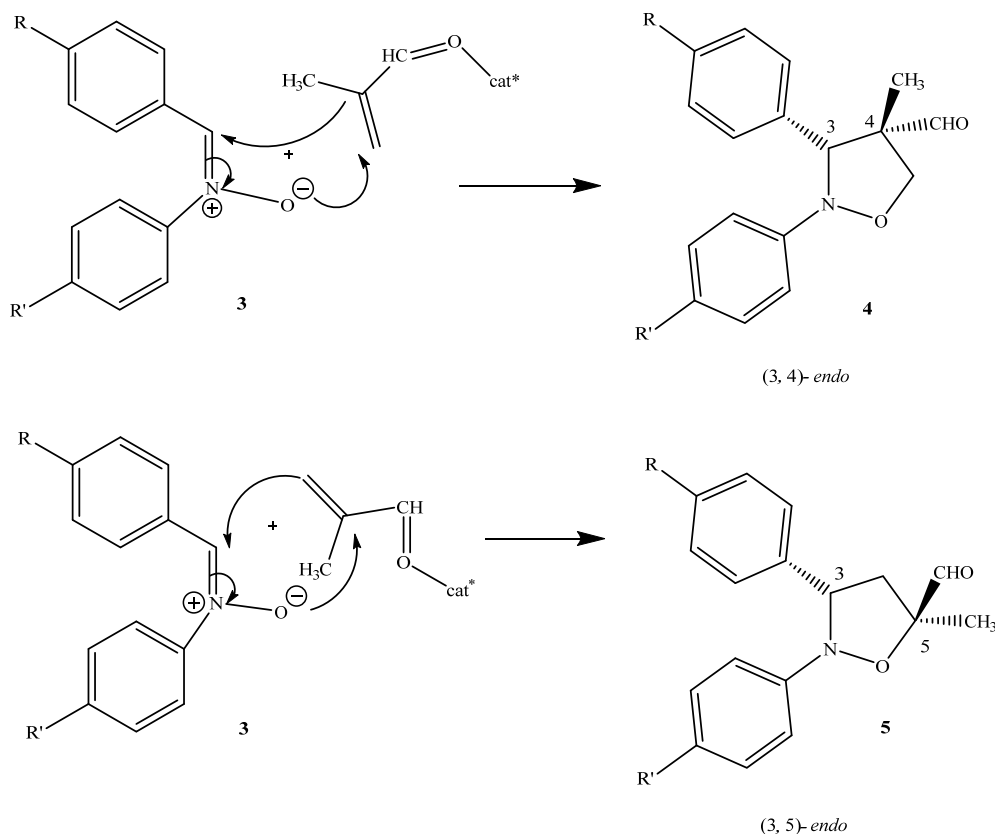


Fig. 2 – NOE for *endo*-4.



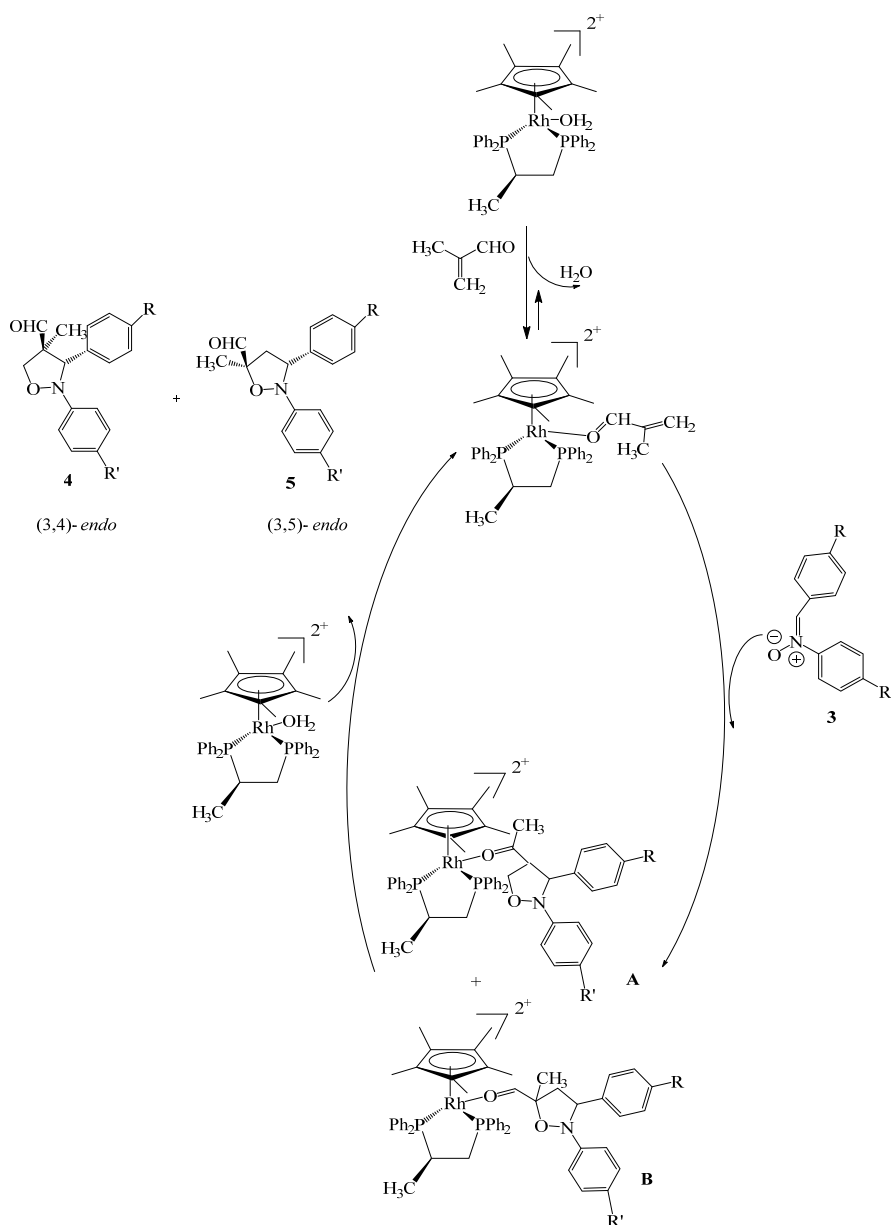
Scheme 3 – Proposed attack for the formation of regioisomeric isoxazolidines.

The formation of isoxazolidines (3,4)-*endo*-**4a**, **4b** and **4e** is explained by mesomeric effect of the donor substituent at the *para*-position (OMe and Br) on the N-aryl radical of the corresponding nitrones. On the other hand, in the case of compounds **5c** and **5f**, isoxazolidines (3,5)-*endo*, the electron-withdrawing group (CF₃) on the C-phenyl radical of the starting nitrones control the formation of the major regioisomeric isoxazolidine. The diastereoisomers (3,5) and (3,4) of compounds **4d** and **5d** are practically obtained in the same proportion, this may be due to the bromine atom group which is donor (+ M) and acceptor (- I), placed in the *p*-position on the N-phenyl radical.

We have proposed a simultaneous attack in the condensation of nitrones with methacrolein-cat* which shows in Scheme 3.

As shown in Scheme 4, a plausible catalytic cycle to explain the formation of regioisomeric isoxazolidines with rhodium catalyst and nitrones **3** by formation of intermediates **A** and **B**.¹²

The enantioselectivity of the synthesized isoxazolidines is determined by calculating the enantiomeric excess (*ee*) for each compound from its H-NMR spectrum. For this propose, the reaction of isoxazolidines with benzylmethylamine was carried out (Scheme 5), this results in the formation of imines called Schiff bases.¹⁷⁻²⁰ The different reactions give us an enantiomeric excess of more than 72%.



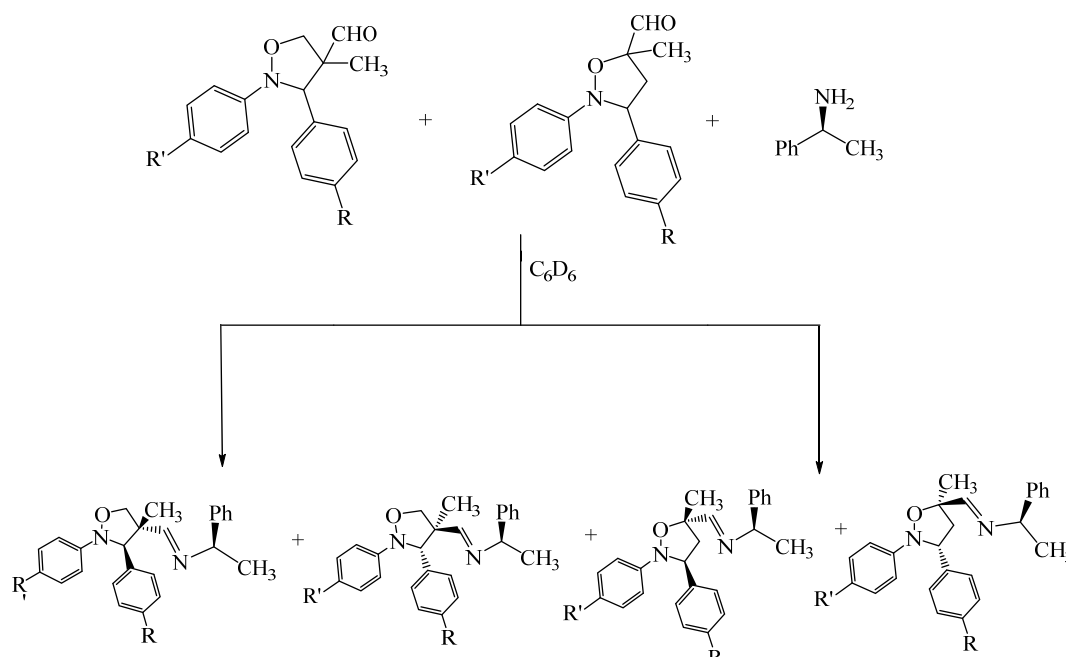
Scheme 4 – Proposed catalytic cycle for the asymmetric [3+2] cycloaddition reaction catalyzed by rhodium complex.

Table 2

Preparation of isoxazolidines asymmetric [3+2] cycloaddition reaction by Rh complex

Entry	Nitrones	Yield (%)	<i>endo</i> -4 / <i>endo</i> -5	<i>ee</i> (%) 4/5 ^a
1	3a	84	64/36	77/84
2	3b	44	94/06	85/85
3	3c	31	12/88	-/79
4	3d	99	47/53	88/73
5	3e	82	93/07	91/80
6	3f	46	05/95	-/72

ee was determined by integration of ¹H NMR signals after in situ formation of diastereomeric imine with (S)-(-)- α -methylbenzylamine.



Scheme 5 – Derivatization of (3,4) and (3,5) isoxazolidines.

EXPERIMENTAL

General

The synthesis of the isoxazolidines was carried out under argon. Thin-Layer Chromatography (TLC) was done on plates coated with Merck 60 F₂₅₄ silica gel and column chromatography was performed on silica gel 400 meshes. The solvents used to form the mobile phases are ethyl acetate and hexane (3/7). Nuclear magnetic resonance spectra ¹H and ¹³C NMR were recorded on a Bruker AV-300 (75 MHz) or a Bruker AV-500 (126 MHz) in chloroform-*d* (CDCl₃) or benzene-*d* (C₆D₆) solutions and assignments were made by COSY and HSQC experiments. Chemical shifts (δ) for the proton and carbon nuclear magnetic resonance are expressed in parts per million (ppm), coupling constant (*J*) values were given in Hertz (Hz). The conventional abbreviations used for description of the spectra are as follows: s: singlet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet, and dd: doublet of doublets. Elemental analyses were performed on a Perkin-Elmer 240B microanalyzer instrument. Melting points were determined on a Büchi Melting Point Machine B-540 apparatus using open capillaries and reported values are uncorrected. The complex (S,R)-[(C₅Me₅)Rh(DPPP⁺)(H₂O)](SbF₆)₂ was prepared using the description in the procedure¹⁵.

General procedure of C,N-diarylnitrones formation

A vigorously stirred mixture of aromatic aldehyde (20 mmol), the nitroarene (23 mmol), NH₄Cl (26 mmol), EtOH (13 mL) and H₂O (13 mL) was added zinc dust (90%, 46 mmol) in small portions during 30 min. After gentle stirring overnight at room temperature, 100 mL of hexane was added after filtered off, and the resulting filtrate will evaporate. The crude product was recrystallized from hexane. All C,N-diarylnitrones were obtained as solids.

N-(4-methoxyphenyl)- α -(4-phenyl)-nitron (3a)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =6.9 - 7.9 (m, 9H, H_{Ar}), 3.66 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =160 - 110.5 (12C, C^{Ar}), 130.1 (s, CH=N), 55 (s, OCH₃).

N-(4-methoxyphenyl)- α -(4-methoxyphenyl)-nitron (3b)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.3 (d, 2H, *j* = 8.95 Hz, H_{Ar}), 7.62 - 6.75 (6H, H_{Ar}), 3.66 (s, 6H, 2OCH₃); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =161 - 163 (12C, C^{Ar}), 120.3 (s, CH=N), 134 - 111 (12C, C^{Ar}), 55 (s, OCH₃).

N-(4-methoxyphenyl)- α -(4-trifluoromethylphenyl)-nitron (3c)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.4 (d, 2H, *j* = 8.28 Hz, H_{Ar}), 7.55 (s, 1H, HC=N), 7.52 (m, 4H, H_{Ar}), 6.55 (d, 2H,

$j = 6.9$ Hz, H_{Ar}), 3.55 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 161 - 163$ (12C, C^{Ar}), 134 (s, $CH=N$), 55 (s, OCH_3); ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -62$ ppm (s, CF_3).

***N*-(4-bromophenyl)-*a*-(4-phenyl)-nitronone (3d)**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.1$ (5H, H_{Ar}), 7.51 (s, 1H, $HC=N$), 7.45 (4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 139 - 115$ (12C, C^{Ar}), 124.8 (s, $CH=N$) 55 (s, OCH_3).

***N*-(4-bromophenyl)-*a*-(4-methoxyphenyl)-nitronone (3e)**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.30$ (d, 2H, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, $HC=N$), 7.60-7.15 (m, 6H, H_{Ar}), 3.52 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 76$ (6C, C_{Ar}), 110 (6C, C_{Ar}), 109 (1C, $CH=N$). Analysis: $C_{14}H_{12}BrNO_2$ (306.16); Calcd %: C, 54.92; H, 3.95; N, 4.58; Found%: C, 54.80; H, 3.91; N, 4.62.

***N*-(4-bromophenyl)-*a*-(4-trifluorophenyl)-nitronone (3f)**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.00 - 8.50$ (m, 4H, H_{Ar}), 7.20 (s, 1H, $HC=N$), 7.35 (m, 4H, H_{Ar}); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 139 - 110$ (12C, C_{Ar}), 124 (s, 1C, $CH=N$), 55 (s, 1C, OCH_3). Analysis: $C_{14}H_9BrF_3NO$ (344.13); Calcd %: C, 48.86; H, 2.64; N, 4.07; Found%: C, 48.90; H, 2.54; N, 3.98.

General procedure for isoxazolidines formation

(0.6 mmol, 5mol%) of the Rh complex (*S,R*)-[(C_5Me_5)Rh(DPPP*)(H_2O)](SbF_6)₂ was dissolved in 3 ml of CH_2Cl_2 solution at $-20^\circ C$. (0.70 mL, 8.40 mmol) of methacrolein freshly distilled and (100.0 mg) of activated 4Å molecular sieves were added and the mixture was stirred for 30 min. A solution containing C,N-diarylnitronone (1.20 mmol) in (3 ml) of CH_2Cl_2 was added. Leave to agitate at $-20^\circ C$ for 20h, (10×2 ml) of hexanes were added. Filter and evaporate. The crude product was purified by column chromatography to keep back a mixture of desired isomers. Regioselectivity was determined on the crude mixture by 1H NMR analysis in $CDCl_3$ or C_6D_6 . Enantioselectivity was determined (See Table 2).

(3,4)-endo-4-carbaldehyde-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-3-phenylisoxazolidine (4a)

This compound was obtained as oil brown red, R_f : 0.80, mp. 225.1-226.1°C

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.28$ (s, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (d, $J = 9.00$ Hz, 1H, CH_2-O), 4.45 (d, $J = 8.90$ Hz, 1H, CH_2-O), 4.80 (s, 1H, $CH-N$), 6.68 - 8.39 (m, 9H, H_{Ar}), 9.57 (s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 15.32$ (CH_3), 54.67 (OCH_3), 65.64 ($C-CHO$), 73.05 (CH_2-O), 72.70 ($CH-N-O$), 114.08-128.63 ($9C^{Ar}$), 141.06 ($C-CH$), 143.56 ($C-N-O$), 155.64 ($C-OCH_3$), 200.32 (CHO). Analysis: $C_{18}H_{19}NO_3$ (297.35); Calcd. %: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71; Found%: C, 72.61; H, 6.35; N, 4.82.

(3,4)-endo-4-carbaldehyde-2,3-bis(4-methoxyphenyl)-4-methylisoxazolidine (4b)

This compound was obtained as oil brown, R_f : 0.73, mp. 290.4-291.4°C

1H NMR (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.75$ (s, 3H, CH_3), 3.36 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 3.70 (d, 1H, $J = 8.80$ Hz, CH_2-O), 4.12 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H, CH_2-O), 4.84 (s, 1H, $CH-N$), 6.76-7.33 (m, 8H, H_{Ar}), 9.37 (s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 15.38$ (CH_3), 54.52 ($2 \times OCH_3$), 62.50 ($C-CHO$), 73.07 ($CH-N$), 72.24 (CH_2-O), 114.01-129.29 ($8C^{Ar}$), 132.61 ($C-CH$), 143.99 ($C-N-O$), 159.44 ($2 \times C-OCH_3$), 200.54 (CHO). Analysis: $C_{19}H_{21}NO_4$ (327.38); Calcd. %: C, 69.71; H, 6.46; N, 4.28; Found%: C, 53.71; H, 6.43; N, 4.32.

(3,4)-endo-2-(4-bromophenyl)-4-carbaldehyde-4-methyl-3-phenylisoxazolidine (4d)

This compound was obtained as oil light brown, R_f : 0.68, mp. 265.5-266.5°C

1H NMR (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.89$ (s, 3H, CH_3), 3.86 (d, 1H, $J = 1.20$ Hz, CH_2-O), 4.41 (d, 1H, $J = 1.10$ Hz, CH_2-O), 4.86 (1H, s, $CH-N$), 6.80-7.41 (m, 9H, H_{Ar}), 9.61 (s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 15.24$ (CH_3), 65.69 ($C-CHO$), 76.85 (CH_2-O), 77.36 ($CH-N$), 116.20 ($C-Br$), 123.10-132.25 (10 C^{Ar}), 201.27 (CHO). Analysis: $C_{17}H_{16}BrNO_2$ (346.22); Calcd. %: C, 58.97; H, 4.66; N, 4.05; Found%: C, 59.11; H, 4.80; N, 3.88.

(3,4)-endo-2-(4-bromophenyl)-4-carbaldehyde-4-methyl-3-(4-methoxyphenyl) isoxazolidine (4e)

This compound was obtained as oil brown yellow, R_f : 0.65, mp. 320.5-321.5°C

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.86$ (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (d, $J = 1.20$ Hz, 1H, CH_2-O), 4.38 (d, $J = 1.20$ Hz, 1H, CH_2-O), 4.76 (s, 1H, $CH-O$), 6.30-8.38 (m, 8H, H_{Ar}), 9.63 (1H, s, CHO); ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6): $\delta = 14.98$ (CH_3), 57.40 (OCH_3), 67.64 ($C-CHO$), 72.75 ($CH-N-O$), 71.30 (CH_2-O), 114.00-131.63 ($8C^{Ar}$), 114.71 ($C-Br$), 128.93 ($C-CH$), 159.55 ($C-OCH_3$), 200.00 (CHO). Analysis: $C_{18}H_{18}BrNO_3$ (376.25); Calcd. %: C, 57.46; H, 4.82; N, 3.72; Found%: C, 57.99; H, 4.62; N, 3.82.

(3,5)-endo-5-carbaldehyde-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-phenylisoxazolidine (5a)

This compound was obtained as oil brown, R_f : 0.80, mp. 225.1-226.1°C

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.52$ (s, 3H, CH_3), 2.34 (dd, 1H, $^2J = 7.20$ Hz; 5.50 Hz, CH_2-C), 3.22 (dd, 1H, $^2J = 7.60$ Hz; 4.30 Hz, CH_2-C), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.63 (t, 1H, $J = 7.50$ Hz, $CH-N$), 6.68-8.39 (m, 9H, H_{Ar}), 9.71 (s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 18.91$ (CH_3), 46.40 (CH_2), 54.67 (OCH_3), 69.20 ($9C^{Ar}$), 86.14 ($C-CHO$), 114.08-128.63 ($9C^{Ar}$), 137.75 ($C-CH$), 143.56 ($C-N-O$), 155.64 ($C-OCH_3$), 199.68 (CHO). Analysis: $C_{18}H_{19}NO_3$ (297.35); Calcd. %: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71; Found%: C, 72.61; H, 6.35; N, 4.82.

(3,5)-endo-5-carbaldehyde-2,3-bis(4-methoxyphenyl)-5-methylisoxazolidine (5b)

This compound was obtained as oil brown, R_f : 0.73, mp. 290.4-291.4°C

1H NMR (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.32$ (s, 3H, CH_3), 2.10 (dd, $^2J = 7.00$ Hz; 5.22 Hz, 1H, CH_2-C), 3.05 (dd, $^2J = 7.90$ Hz; 4.80 Hz, 1H, CH_2-C), 3.38 (s, 6H, $2 \times OCH_3$), 4.51 (t, $J = 7.50$ Hz, 1H, $CH-N$), 6.76-7.33 (m, 8H, H_{Ar}), 9.67 (s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6): $\delta = 19.09$ (CH_3), 46.45 (CH_2), 54.52 ($2 \times OCH_3$), 69.03 ($CH-N-O$), 85.90 ($C-CHO$), 114.01-128.43 ($8C^{Ar}$), 129.29 ($C-CH$), 143.49 ($C-N-O$), 159.44 ($2 \times C-OCH_3$), 199.95 (CHO). Analysis: $C_{19}H_{21}NO_4$ (327.38); Calcd. %: C, 69.71; H, 6.46; N, 4.28; Found%: C, 53.71; H, 6.43; N, 4.32.

(3,5)-endo-5-carbaldehyde-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-(4-trifluoromethyl) phenylisoxazolidine (5c)

This compound was obtained as oil brown, R_f : 0.65, mp. 273.3-274.3°C

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.40$ (s, 3H, CH_3), 2.18 (dd, $^2J = 7.00$ Hz, 5.30 Hz, 1H, CH_2-C), 3.16 (dd, $^2J = 8.00$ Hz, 4.70 Hz, 1H, CH_2-C), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (t, 1H, $J = 7.50$, $CH-N$), 6.66-8.44 (m, 8H, H_{Ar}), 9.57 (s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 18.38$ (CH_3), 45.83, (CH_2),

55.08 (OCH₃), 68.32 (CH-N-O), 86.44 (C-CHO), 113.90-128.61 (8C^{Ar}), 122.88 (CF₃), 127.24 (C-CF₃), 143.54 (C-N-O), 143.82 (C-CH), 144.93 (C-OCH₃), 200.22 (CHO). Analysis: C₁₉H₁₈F₃NO₃ (365.35); Calcd. %: C, 62.46; H, 4.96; N, 3.83; Found%: C, 62.59; H, 5.13; N, 3.60.

(3,5)-endo-2-(4-bromophenyl)-5-carbaldehyde-5-methyl-3-phenylisoxazolidine (5d)

This compound was obtained as oil light brown, R_f: 0.68, mp. 265.5-266.5°C.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ=1.51 (s, 3H, CH₃), 2.28 (dd, ²J = 6.50 Hz, 4.30 Hz, 1H, CH₂-C), 3.29 (dd, ²J = 8.20 Hz, 4.10 Hz, 1H, CH₂-C), 4.71 (t, J = 7.70 Hz, 1H, CH-N), 6.80-7.41 (9H, m, H_{Ar}), 9.66 (1H, s, CHO). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ=18.04 (CH₃), 45.33 (CH₂), 67.38 (CH-N-O), 116.24 (C-Br), 123.10-132.08 (11C^{Ar}), 199.97 (CHO). Analysis: C₁₇H₁₆NO₂Br (346.22); Calcd. %: C, 58.97; H, 4.66; N, 4.05; Found%: C, 59.11; H, 4.80; N, 3.88.

(3,5)-endo-2-(4-bromophenyl)-5-carbaldehyde-5-methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl) isoxazolidine (5f)

This compound was obtained as solid brown, R_f: 0.83, mp. 290.9-291.9°C.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ=1.26 (s, 3H, CH₃), 1.95 (dd, ²J = 6.30 Hz, 4.90 Hz, 1H, CH₂-C), 3.02 (dd, ²J = 8.10 Hz, 4.70 Hz, 1H, CH₂-C), 4.50 (t, J = 7.50 Hz, 1H, CH-N) 6.62-8.33 (m, 8H, H_{Ar}), 9.51 (s, 1H, CHO); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ=18.89 (CH₃), 45.83 (CH₂), 68.32 (CH-N-O), 86.43 (C-CHO), 117.21 (C-Br), 122.79 (CF₃), 127.22 (8C^{Ar}), 129.45 (CCF₃), 134.31-155.34 (C-N-O), 200.18 (CHO). Analysis: C₁₈H₁₅BrF₃NO₂ (414.22); Calcd. %: C, 52.19; H, 3.65; N, 3.38; Found%: C, 52.31; H, 3.54; N, 3.15.

CONCLUSION

We have described an efficient synthesis of C,N-diarylnitrones **3a-f**, which were condensed with methacrolein to give isoxazolidines **4a-f** and **5a-f** via an asymmetric [3+2] cycloaddition reaction in the presence of a chiral rhodium catalyst (*S,R*) [(C₅Me₅)Rh(DPPP*)(H₂O)](SbF₆)₂. The *in situ* formation of methacrolein complex catalyzed, the formation of *endo*- isoxazolidines (3,4) and (3,5) with *ee* up to 91%.

Acknowledgement. We thank DGRSDT (General Direction of Scientific Research Department of Technology of Algeria) for their precious help.

REFERENCES

- H. Pellissier, *Tetrahedron.*, **2012**, *68*, 2197.
- S. Karlsson and H.-E. Höberg, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2001**, *33*, 103-172.
- K. V. Gothelf, K. B. Jensen and K. A. Jørgensen, *Sci. Prog.*, **1999**, *82*, 327-350.
- M. Frederickson, *Tetrahedron.*, **1997**, *53*, 403-425.
- A. Padwa, W. H. Pearson, "Synthetic applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and natural products"; EDS.; Wiley and sons: Hoboken, New Jersey, 2003.
- F. Viton, G. Bernardinelli and E. P. Künding, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4968-49-69.
- (a) T. Hashimoto and K. Maruoka, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 5366-5412; (b) D. Carmona and L. A. Oro, *Top. Organomet. Chem.*, **2011**, *34*, 09-30; (c) C. Najera, J. M. Sansano, J. M. Yus and J. Braz. *Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 377- 412; (d) L. M. Stanley and M. P. Sibiti, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2887-2902; (e) H. Pellissier, *Tetrahedron.*, **2007**, *63*, 3235-3285; (f) K. V. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 867-883.
- J. J. Tufariello and A. Padwa, "In 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry" (Ed), Jhon Wiley: New York, Chapter 9, 1984.
- (a) T. Mita, N. Ohtsuki, T. Ikeno and T. Yamada, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2457-2460; (b) N. Ohtsuki, S. Kezuka, Y. Kogami, T. Mita, T. Ashizawa, T. Ikeno and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2003**, *76*, 2197-2207.
- M. Shirahase, S. Knemasa and Y. Oderaotosi, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4061-4063.
- D. Carmona, M. P. Lamata, F. Veguri, R. Rodriguez, A. Oro. Luis, A. I. Balana, Ferlando. J. Lhoz, T. Tejero, P. Merino, S. Franco and I. Montesa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2716-2717.
- D. Carmona, C. Cativiela, S. Elipe, F. J. Lahoz, M. P. Lamata, M. P. López-Ram de Víu, L. A. Oro, C. Vega and F. Viguri. *Chem. Commun.*, **1997**, 2351-2352.
- L. Tian, G.-Y. Xu, Y. Ye and L.-Z. Liu, *Synthesis.*, **2003**, 1329-1334.
- M.-C. Lo and G. C. Fu. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4572-4573.
- D. Carmona, C. Cativiela, R. Garcia-Correas, Ferlando. J. Lhoz, M. P. Lamata, J. A. López, M. P. López-Ram de Víu, L. A. Oro, E. San José and F. Viguri. *Chem. Commun.*, **1996**, 1247-1248.
- D. Carmona, M. P. Lamata, F. Veguri, R. R. Rodriguez, L. A. Oro, F. J. Lahoz, Ana I. Balana. T. Tejero, P. Merino, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13386-13398.
- A. Boukhari, R. Blida and F. Ismail, *C. R. Chimie.*, **2010**, *13*, 1440-1442.
- T. Hyashi, H. Shibata. S. Orita and T. Akitsu, *Eur. Chem. Bull.*, **2012**, 249.
- A. Afkhami, T. Mdrakian, A. Shirzadmehr, M. Tabatabaee and H. Beghri, *Sensor, B. Octuators, Chemical.*, **2012**, *174*, 237.
- H. Molaei, M. Moghadam, V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, M. M.-P. Baltork. I, B. B. Kajani, R. Kia, *Polyhedron.*, **2018**, 1-25.

Publications

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de docteur, a fait l'objet d'une publication internationale:

REGIO-AND STEREOSELECTIVITY OF [3+2] CYCLOADDITION REACTION OF METHACROLEIN WITH DIARYLNITRONES CATALYZED BY CHIRAL RHODIUM COMPLEX

Madiha DJAHIECHE, Hamza BOUFENAYA, and Abbes BOUKHARI. *Revue Roumaine de Chimie*. **2019**, 973-980.

Conférences

1. «Synthèse intramoléculaire des oxazolidinones par une réaction catalytique des carbamates propargyliques».

M. DJAHIECHE, A. BOUKHARI, S. KHELILI et G. BROGGINI

Premières Journées Internationales de Chimie Hétérocyclique et ses Applications JICHA1-2016, 01 et 02 Juin 2016.

2. «Synthèse intramoléculaire des dérivés des oxazolidin-2-one par une réaction catalytique»

M. DJAHIECHE, A. BOUKHARI et G. BROGGINI

9^{ème} Congrès national de la Société Algérienne de Chimie SAC, 08 au 10 Mai 2018.

3. «Synthèse et étude de dérivés d'oxazolidinone et de la thioxoimidazolidinone»

M. DJAHIECHE, A. BOUKHARI, S. KHELILI et G. BROGGINI

4èmes Journées Internationales de Chimie Organique de Annaba- JICOA'18, 1-3 Décembre 2018. Algérie.

4. «Synthesis and study of 5-chain heterocyclic derivatives containing nitrogen atom»

M. DJAHIECHE, A. BOUKHARI, S. KHELILI et G. BROGGINI

1^{er} séminaire national sur Chimie Analytique, Matériaux et Substances Naturelles (CAMSN 2019), 17 Décembre 2019.

5. «Synthèse catalytique et études des dérivés des oxazolidin-2-ones»

M. DJAHIECHE, H. BOUFENAYA, A. BOUKHARI et G. BROGGINI

Third International Symposium: Medicinal Plants and Materials MPM -2020- 25 to 27 February 2020.