

**Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les
silylnitronates en absence de métal**

A. Introduction

Dans le chapitre I, nous avons étudié les réactions multicomposants A3 qui sont une variante des réactions de Mannich (réaction faisant intervenir une amine, du formaldéhyde et un aldéhyde ou une cétone)¹¹³. La réaction de Petasis est aussi une variante des réactions de Mannich dont le nucléophile est cette fois-ci un acide boronique¹¹⁴. Elle se déroule par un transfert intramoléculaire d'aryle à travers la formation d'un complexe boronate. Nous avons ainsi supposé que la formation du complexe boronate et le transfert d'aryle pouvait aussi se réaliser en utilisant les silylnitronates comme réactifs (**Schéma III.1**).

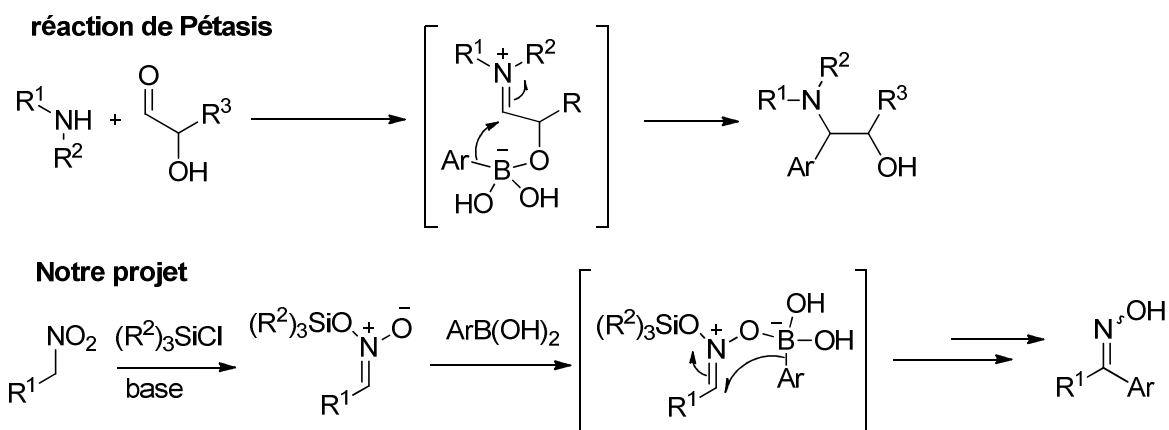


Schéma III.1

Bien que le scope de cette réaction se soit révélé limité, nous avons pu synthétiser diverses oximes α,β -insaturées. Nous avons par la suite valorisé ce résultat en synthétisant des isooxazoles par une cyclisation oxydante des oximes obtenues (**Schéma III.2**).

¹¹³ Reviews: a) M. Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703; b) M. Arend, B. Westermann, N. Rish, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1044-1070.

¹¹⁴ Reviews : a) N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem.*, 2010, 110, 6169; C. A. Guerera, T. R. Ryder, *ACS Symposium Series*, **2016**, 1236, 275-311

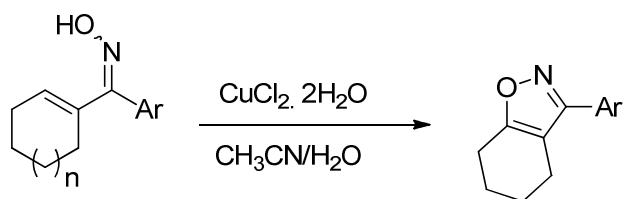


Schéma III.2

Après un bref aperçu sur la chimie des acides boroniques et des nitronates, nous présenterons le nouveau couplage des acides boroniques avec des silylnitronates et aussi la cyclisation oxydante des oximes α,β -insaturées issues de ce couplage.

B. Bibliographie

I. Les acides boroniques

1. Préparation

Les acides boroniques peuvent être obtenus par plusieurs voies. La première synthèse des acides boroniques a été rapportée en 1860 par Edward Frankland¹¹⁵. Il a préparé l'acide ethylboronique en deux étapes. Premièrement le diethylzinc réagit avec triethylborate pour fournir le triethylborane. Ce dernier est ensuite oxydé à l'air pour donner l'acide ethylboronique (**Schéma III.3**).

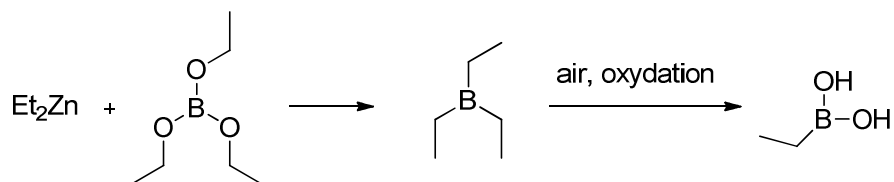


Schéma III.3

¹¹⁵ E. Frankland, B. Duppa, Proc. R. Soc. Land., **1860**, 10, 568-570

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

Les méthodes les plus utilisées pour accéder aux acides arylboroniques sont les couplages des composés organométalliques avec des esters boroniques. En 1931, Johnson et al. ont mis au point la méthode de synthèse des acides arylboroniques la plus utilisée en faisant réagir des bromures d'arylmagnésium avec du tri-n-butylborate à -70°C ¹¹⁶¹¹⁷ (Schéma III.4).

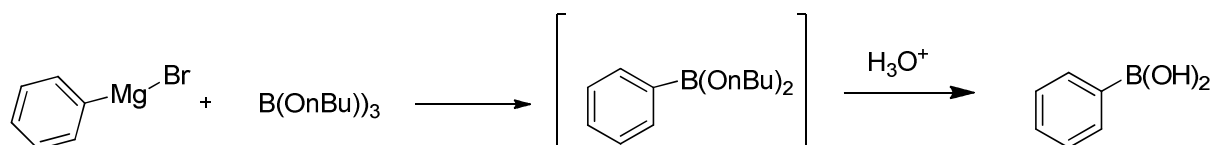


Schéma III.4

Les arylboroniques peuvent être aussi synthétisés après une métallation des arènes fonctionnalisés. La métallation des arènes fonctionnalisés par un groupement ortho directeur comme une amine, un éther, une anilide, un ester ou un amide est une voie pour accéder à des intermédiaires arylmétaux pouvant réagir avec les esters borates. Les premiers travaux portaient sur l'ortholithiation des N, N, dialkylbenzylamines qui permettaient de fournir des acides ortho-méthylamino-benzeneboroniques ¹¹⁸ (Schéma III.5).

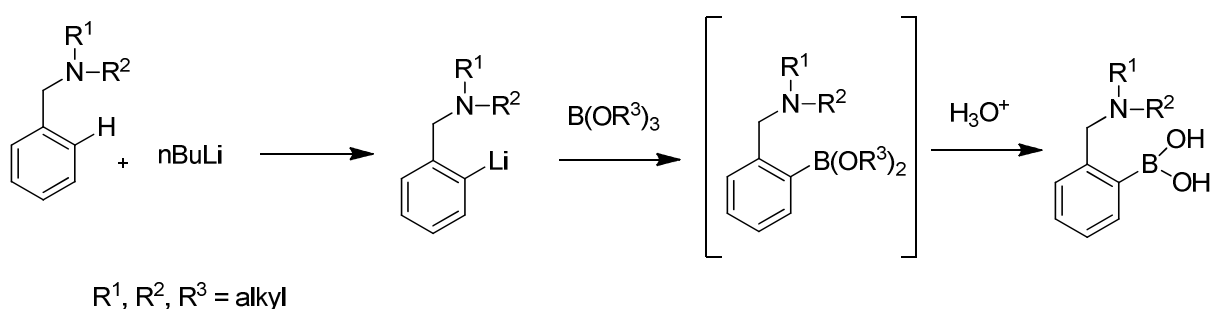


Schéma III.5

¹¹⁶W. Seaman, J. R. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **1931**, 53, 711-723

¹¹⁷ F. R. Bean, J. R. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **1932**, 54, 4415-4425

¹¹⁸a) G. marr, R. E. Moore, B. W. Rockett, J. Organomet. Chem. **1967**, 7, 11-13; b) R. T. Hawkins, D. B. Stroup, J. Org. Chem., **1969**, 34, 1173-1174

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

Les acides arylboroniques peuvent être aussi obtenus par une transmétallation des trialkylaryl silanes et stannanes par le tribromure de bore ¹¹⁹ (Schéma III.6).

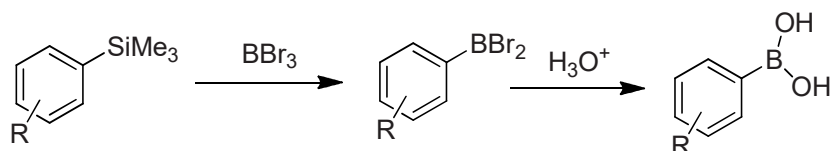


Schéma III.6

Les complexes de Pd (0) catalysent aussi les couplages entre les halogénures d'aryle et les composés diboronyles ¹²⁰ pour fournir après hydrolyse les acides arylboroniques (Schéma III.7).

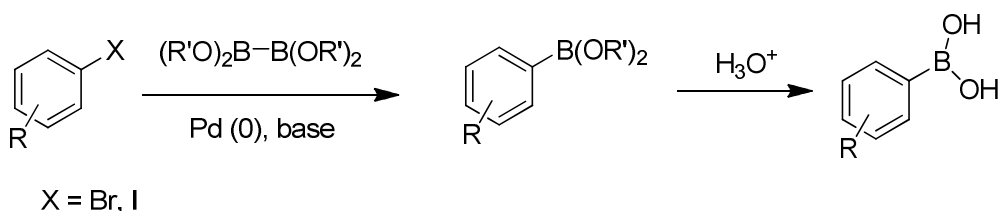


Schéma III.7

Les acides alcénylboroniques peuvent aussi être préparés par couplage organométallique, par transmétallation ou par catalyse avec un métal de transition comme observé pour les arylboroniques^{121, 122, 123}. D'autre part la métathèse croisée permet aussi

¹¹⁹ W. Haubold, J. Herdtle, W. Gollinger, W. Einholz, J. Organomet. Chem., **1986**, 315, 1-8

¹²⁰ T. Ishiyama, M. Muruta, N. Miyaura, J. Org. Chem. **1995**, 60, 7508-7510

¹²¹ J. Uenishi, K. Matsui, A. Wada, Tetrahedron Lett., **2003**, 44, 3093-3096

¹²² a) G. M. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone, F. Naso, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1995**, 2523-2524; b) F. Babudri, G. M. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone, F. Naso, Tetrahedron **1998**, 54, 1085-1094.

¹²³ K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyaura, Chem. Lett. **2000**, 126-127

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

d'obtenir des complexes d'acides alkenylboroniques à partir des alcènes boroniques et des alcènes terminaux ¹²⁴ (Schéma III.8).

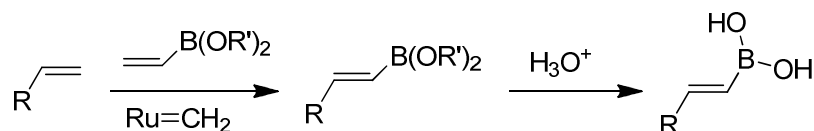


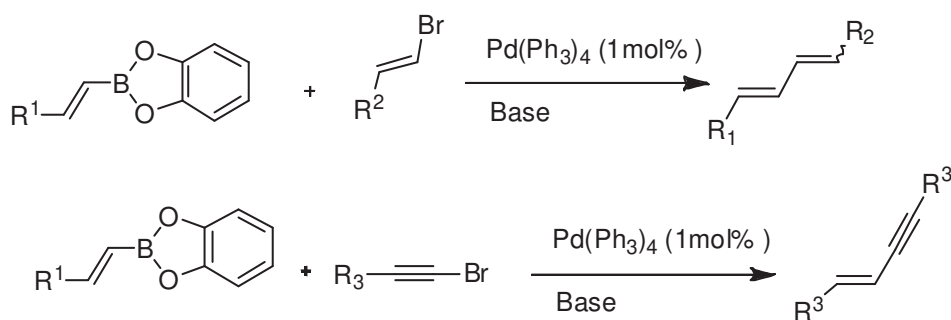
Schéma III.8

Les acides alkyboroniques peuvent être aussi préparés à partir des organomagnésiens et des organolithiens par réaction avec les borates. L'ester méthylborononique est par exemple obtenu à travers la condensation du méthyllithium avec du triisopropylborate ¹²⁵.

2. Réactivité des acides boroniques

a. Réaction de Suzuki

En 1979, Suzuki a mis au point un couplage entre les 1-alkenylboranes et les 1-halogéures alc-1-enes ou alc-1-yne permettant de fournir les diènes et les ènynes par une catalyse au palladium ¹²⁶ (Schéma III.9).



¹²⁴a) S. J. Connon, S. Blekert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 1900-1923; b) H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K; Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem.*, **2000**, 122, 58-71.

¹²⁵ H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics*, **1983**, 2, 1316-1319.

¹²⁶ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1979**, 0, 866-867

Schéma III.9

Plus tard, cette réaction a été étendue à divers substrats pour fournir des couplages aromatique-aromatique des halogénures d'aryles et des acides arylboroniques conduisant à des biaryles¹²⁷ (**Schéma III.10**).

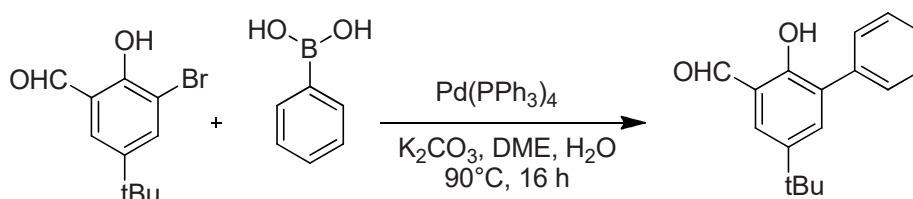


Schéma III.10

Le mécanisme proposé pour la réaction de Suzuki¹²⁸ est présenté ci-dessous (**Schéma III.11**). La réaction se fait en 4 étapes. La première étape est une addition oxydante du palladium (0) sur l'halogénure suivie d'un échange d'anion entre la base et l'intermédiaire (**III.1**). Il se produit ensuite une transmétallation entre le palladium (II) et le complexe borate pour donner l'intermédiaire (**III.2**). Finalement une élimination réductrice de l'intermédiaire (**III.2**) fournit le produit final et le palladium (0) est régénéré.

¹²⁷ M. A. Zhuravel, S. T. Nguyen, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7925-7928

¹²⁸ K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (3), 461-470

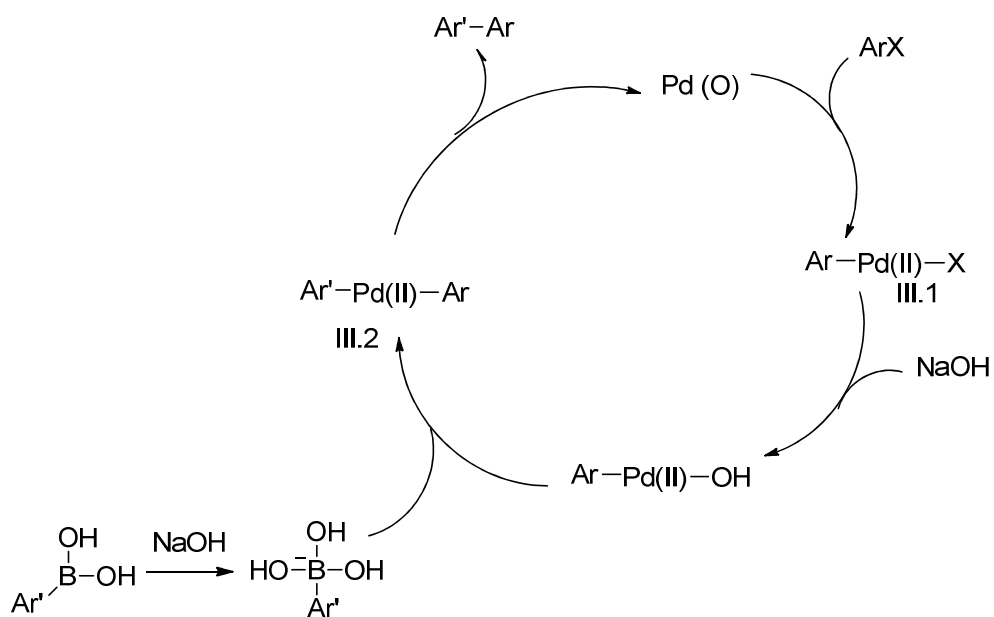


Schéma III.11

b. Addition des acides organoboroniques sur des cétones α,β -insaturées

En 1997, Miyaura et al. ont été les premiers à mettre au point un couplage entre des acides aryl ou alcénylboroniques et des cétones α,β -insaturées catalysé par un complexe de rhodium ¹²⁹ (Schéma III.12).

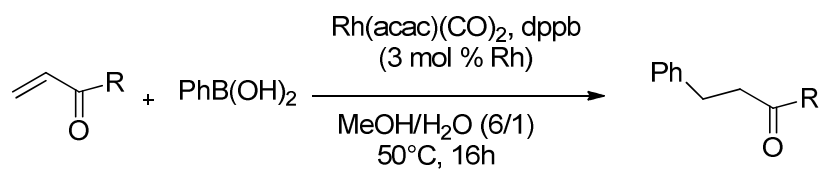


Schéma III.12

¹²⁹ M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, Organometallics **1997**, 16, 4229-4231

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

En 2002, Hayashi et al. ont proposé un mécanisme réactionnel pour cette réaction ¹³⁰ (**Schéma III.13**). L'acide phénylboronique subit une transmétallation avec l'hydrosorodhium (**III.3**) pour donner le phenylrhodium (**III.4**). L'insertion du complexe rhodium dans l'èneone fournit oxaalylrhodium (**III.5**) qui par hydrolyse nous donne notre produit final.

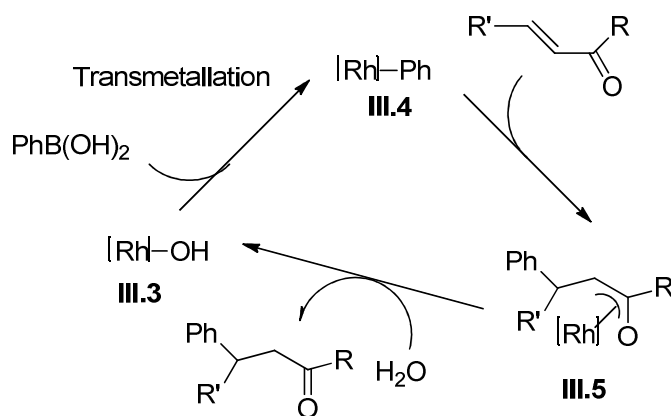


Schéma III.13

c. Addition nucléophile des acides boroniques sur les dérivés imines et iminiums

En 1993, Petasis et al. ont rapporté pour la première fois une réaction multicomposant entre une amine secondaire, le formaldéhyde et un acide vinylboronique. Cette réaction a permis de synthétiser le naftifine (antifongique)¹³¹ (**Schéma III.14**).

¹³⁰ T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 5052-5058.

¹³¹ N. A. Petasis, I. Akritopoulou, TetrahedronLett., **1993**, 34, 583-586.

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

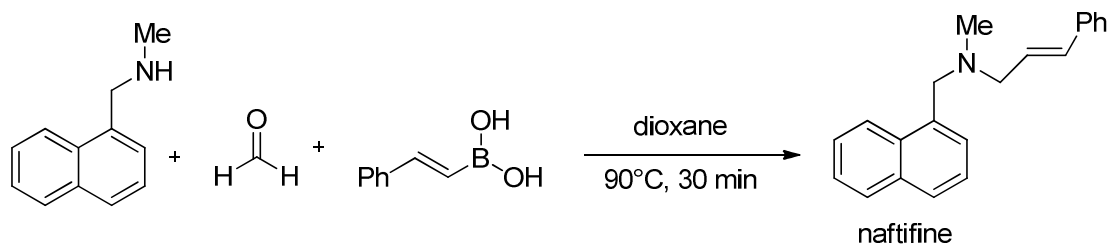


Schéma III.14

Plus tard en 1997, Petasis et Zavialov ont réussi à élargir cette réaction à la synthèse des acides α -aminés¹³² (Schéma III.15).

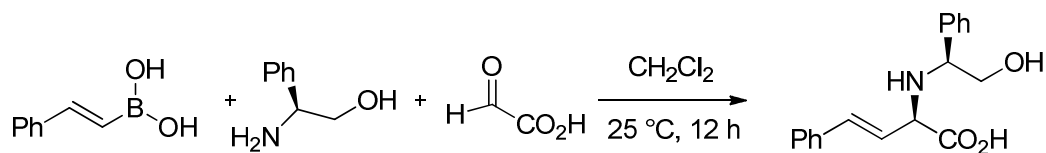
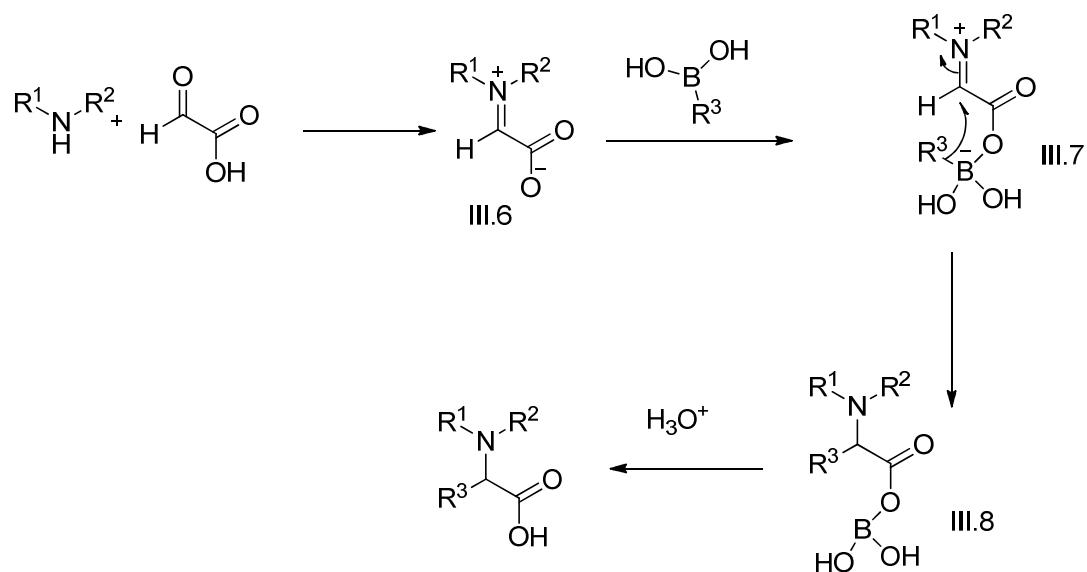


Schéma III.15

Plusieurs études ont porté sur le mécanisme réactionnel de la réaction de Petasis¹³³. Dans le cas du couplage de l'acide glyoxylique, d'une amine secondaire et d'un acide boronique par exemple, la réaction débute par la formation de l'ion iminium (III.6), suivie de la complexation de l'acide boronique pour former l'intermédiaire (III.7). Le transfert du groupement aryle permet ainsi d'obtenir l'intermédiaire (III.8) qui donne finalement par hydrolyse l'acide α -aminé (Schéma III.16).

¹³² N. A. Petasis, I. A. Zavialov, J. Am. Chem. Soc., **1997**, 119, 445-446.

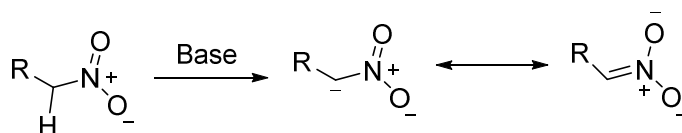
¹³³ N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, Chem. Rev. **2010**, 110, 6169-6193.



II. Les nitronates

1. Réactivité et synthèse

Les dérivés nitrés possédant des hydrogènes en α sont relativement acides avec des pK_a de l'ordre de 17 (dans le DMSO)¹³⁴ et sont susceptibles de former les carbanions en présence d'une base plus ou moins forte (**Schéma III.17**). Selon la nature de l'électrophile, du nitronate, et des conditions expérimentales de la réaction, le composé nitro aliphatique se comportera comme un C-nucléophile ou un O-nucléophile¹³⁵. De manière générale, les attaques se font cinétiquement sur l'oxygène. Lorsque ces dernières sont réversibles, elles conduisent la plupart du temps à des produits de C-alkylation plus stables.



¹³⁴ http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (Evans pKa table)

¹³⁵ K. Torsell, Nitrile oxides, Nitrones and nitronates in OrganicSynthesis, New York, **1988**.

a. La C-fonctionalisation des nitro aliphatiques

Les trois principales réactions de cette famille sont la réaction d'Henry, les additions de Michael et les réactions de Mannich. La réaction d'Henry est une réaction de condensation entre un nitroalcane et un aldéhyde ou une cétone. Elle a été décrite pour la première fois en 1895 par Louis Henry ¹³⁶ (**Schéma III.18**)

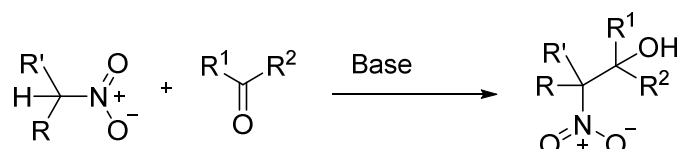


Schéma III.18

Les nitroalcanes réagissent aussi avec les accepteurs de Michael pour conduire à la formation d'adduits de Michael¹³⁷ (**Schéma III.19**).

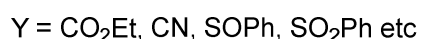
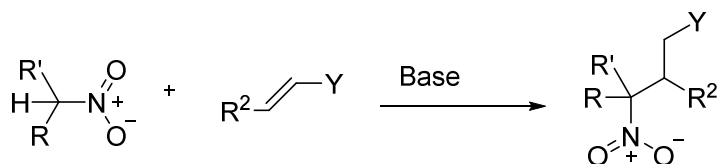


Schéma III.19

La réaction de nitro-Mannich ou aza-Henry est une addition nucléophile des nitronates sur les imines. Elle a été décrite pour la première fois en 1896 par Louis Henry¹³⁸. Il avait fait interagir le méthanolamine issu de la pipéridine et du formaldéhyde avec le nitrométhane ou le nitroéthane pour fournir les tri- et dipipéridines (**Schéma III.20**).

¹³⁶ L. Henry, C. R. H. Seances., Acad. Sci., **1895**, 120, 1265

¹³⁷ Classical procedures, see, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4 th Ed., ed. by E. Muller, Vol.X/ Part 1, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.

¹³⁸ L. Henry, Bull. Acad. R. Belg., **1896**, 32, 33

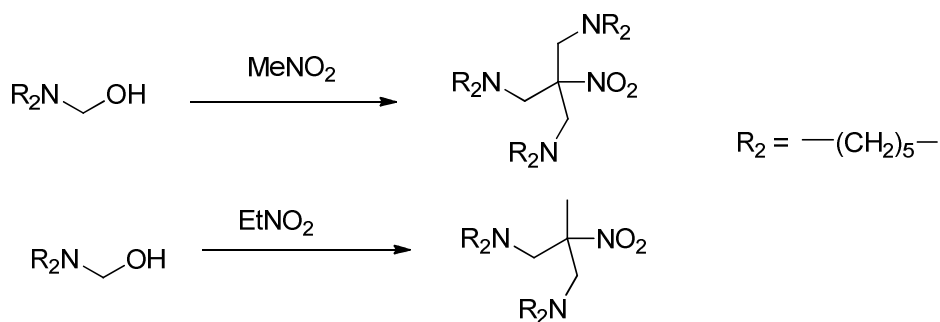


Schéma III.20

b. Synthèse des nitronates

L'attaque d'un nitronate sur l'oxygène fournit des esters nitroniques. Une des méthodes les plus aisées pour générer les nitronates d'éthyle et de méthyle est la réaction entre les nitroalcanes et le diazométhane ou le diazoéthane ¹³⁹ (Schéma III.21).

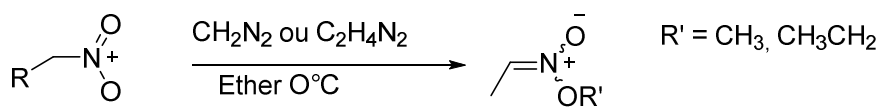


Schéma III.21

La plupart de ces esters nitroniques sont instables et se convertissent souvent dans les conditions de la réaction en oximes et en composés carbonylés¹⁴⁰ (Schéma III.22).

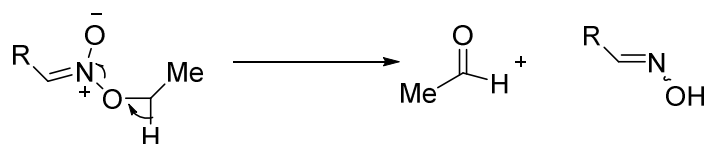


Schéma III.22

¹³⁹ R. Gree, R. Carrie, TetrahedronLett, **1971**, 12, 4117.

¹⁴⁰N. Kornblum, R. A. Brown, J. Am. Chem. Soc., **1964**, 86, 2681

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

L'acylation des nitroalcanes est observée avec les anhydrides d'acides et les chlorures d'acyles pour fournir les nitronates d'acyles¹⁴¹. Les nitroalcanes sont convertis en sels de nitronates in situ avant l'addition de l'agent acylant (**Schéma III.23**).

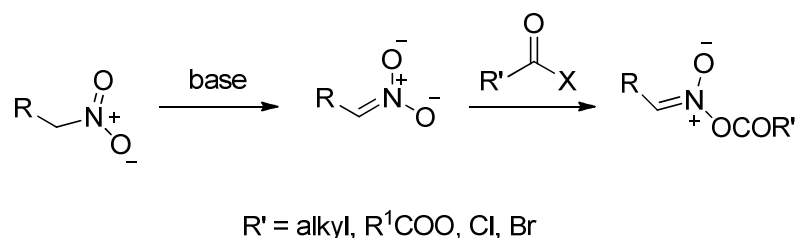


Schéma III.23

Une des applications de la réactivité des acylnitronates est la réaction de Mukaiyama. C'est une réaction entre les nitroalcanes et les phenylisocyanates pour fournir les oxydes de nitrile (**Schéma III.24**)¹⁴².

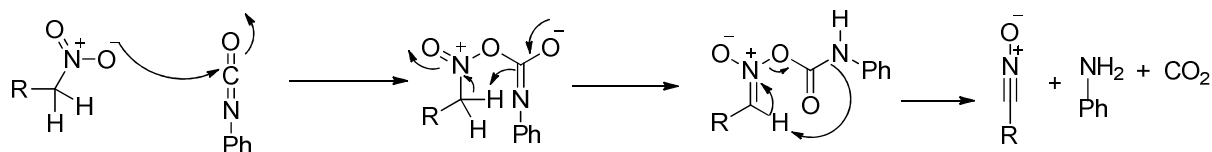


Schéma III.24

En 1974, une méthodologie de synthèse des silylnitronates a été rapportée par Joffe et al.¹⁴³ Les silylnitronates sont obtenus de manière quantitative en faisant réagir un nitroalkane avec un excès du N, O-bis (triméthylsilyl) acetamide. Cependant la purification

¹⁴¹ a) C. R. Kerber, M. J. Hodos, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1169 ; b) A. Mc Killop, R. Kobylecki, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1365 ; L. H. White, W. J. Consideine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 626 ; d) T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5339

¹⁴² T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82 (20), 5339-5342

¹⁴³ M. V. Kashutina, S. L. Joffe, V. A. Tartakovskii, *Doklady Akad., Nauk., S.S.S.R.*, **1974**, 218, 109

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

du produit reste un problème dû à la contamination par l'excès de l'agent silylant et à la formation de l'acétamide difficile à séparer (**Schéma III.25**).

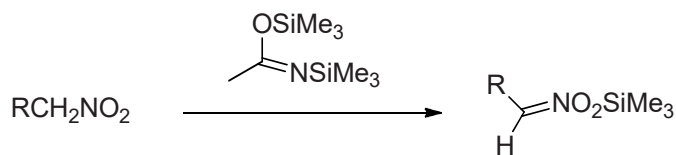


Schéma III.25

Plus tard en 1978, Torsell et al. ont développé une autre méthodologie de synthèse des silylnitronates en faisant réagir les nitroalcanes primaires avec le chlorure de triméthylsilyle en présence de triéthylamine comme base¹⁴⁴ (**Schéma III.26**).

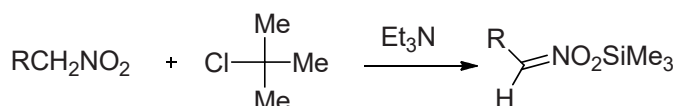


Schéma III.26

2. Réactivité des silylnitronates

Les silylnitronates sont connus pour leur capacité à participer à des cycloadditions [3+2] conduisant à la formation d'isoxazolines¹⁴⁵ (**Schéma III.27**)

¹⁴⁴ K. Torsell, O. Zeuthen, Acta chem. Scand. B32, **1978**, 118

¹⁴⁵ a) W. Dehaen, A. Hassner, Tetrahedron Lett, 1990, 31, 743; b) B. H. Kim, J. Y. Lee, Tetrahedron Assymetry, **1991**, 2, 1359

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

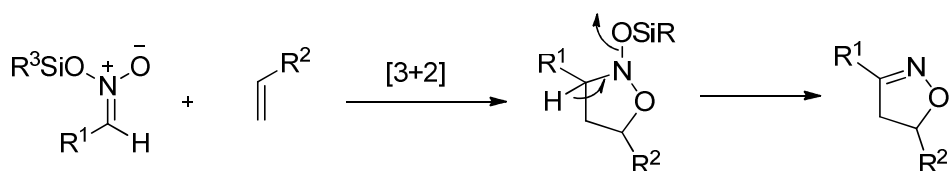
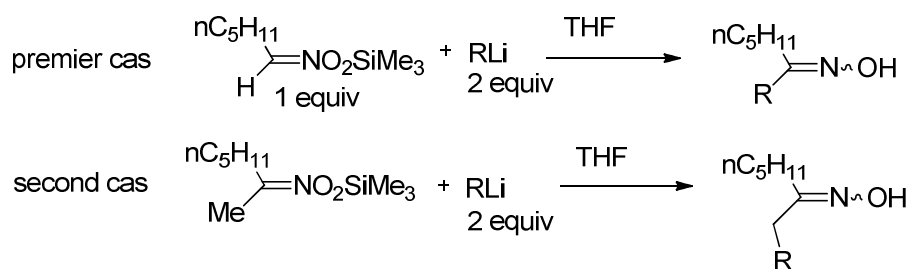


Schéma III.27

En 1981 Colvin et Robertson ont rapporté le couplage entre des nitronates silylés et des organolithiens ¹⁴⁶. La réaction se déroule avec deux équivalents d'organolithiens et le produit obtenu est une oxime. Deux cas se sont présentés en fonction de la nature du produit de départ. Dans le premier cas, le premier équivalent d'organolithien s'additionne sur le nitronate et le second équivalent réagit comme base. Dans le second cas, le premier équivalent d'organolithien réagit plutôt comme une base, et le second équivalent s'additionne sur l'intermédiaire pour conduire au produit final (**schéma III.28**).

¹⁴⁶ E. W. Colvin, A. D. Robertson, J. C. S. Chem. Com., **1981**, 952-953

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal



Mécanisme

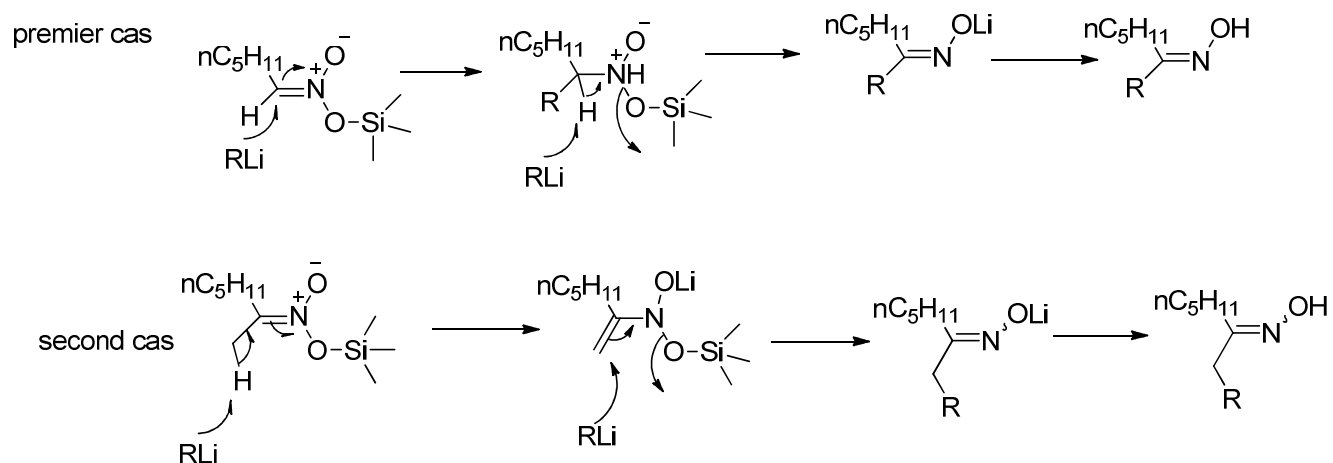


Schéma III.28

Les silylnitronates réagissent avec les aldéhydes en présence d'une quantité catalytique d'ions fluorures pour former des nitroalcools silylés qui en présence d'hydruure de sodium fournissent des nitroalcènes. Le traitement par le tétra n-butylammonium (TBAF) des nitroalcools silylés fournit le nitroalcool correspondant (**Schéma III.29**).¹⁴⁷

¹⁴⁷ K. Lee, D. Y. Oh, *synthetic communications*, **1989**, 19 (17), 3055-3060

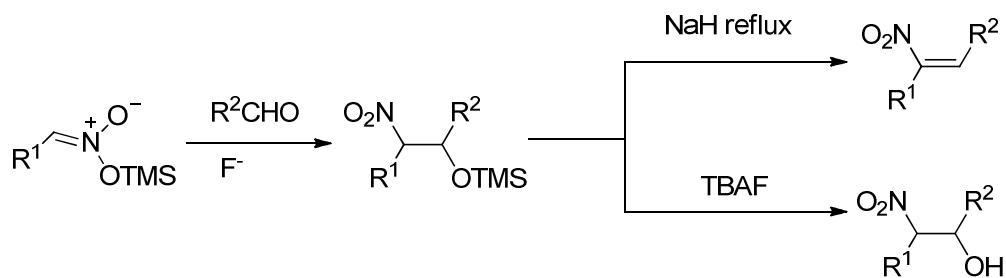


Schéma III.29

Les silylnitronates comme les autres nitronates peuvent être convertis en cétones (Reaction de Nef). Dans le cas des silylnitronates la réaction se déroule en présence d'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA) (Schéma III.30).¹⁴⁸

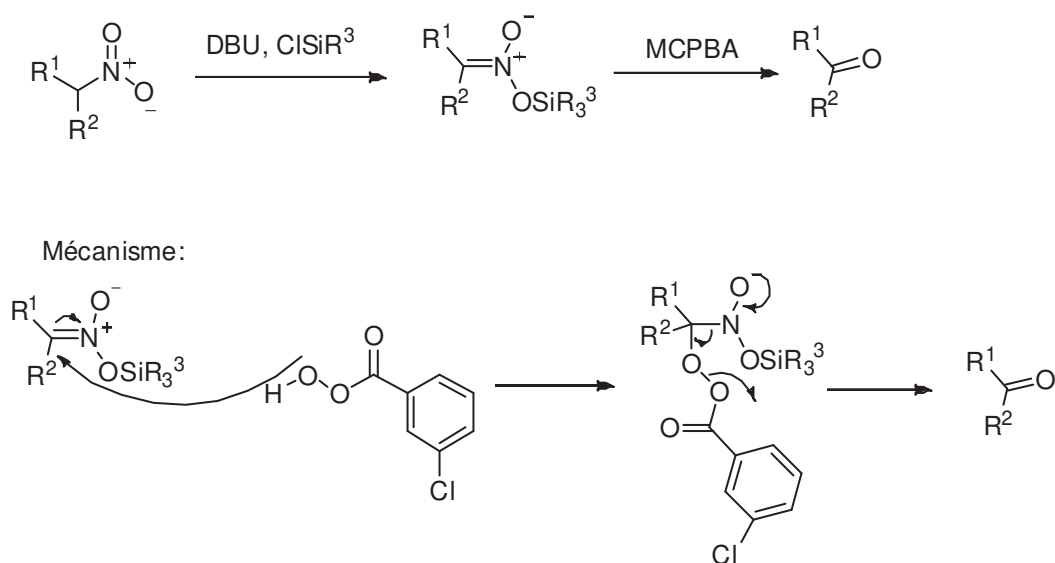


Schéma III.30

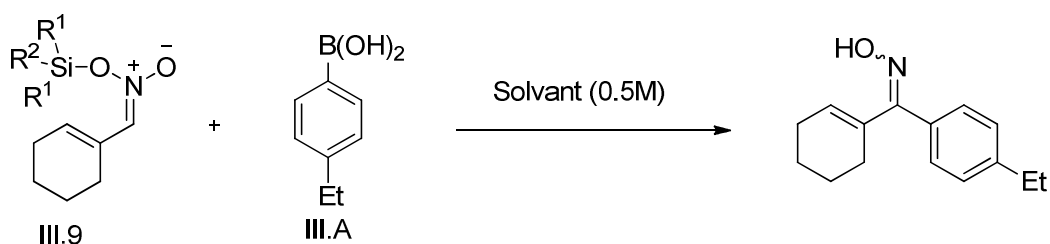
¹⁴⁸ J. M. Aizpurua, M. Oiarbide, C. Palomo, Tetrahedron Lett, **1987**, 28, 5361

C. Couplage entre les silylnitronates et les acides boroniques

I. Mise au point de la synthèse des oximes à partir des silylnitronates

Pour la mise au point de notre méthodologie, nous avons choisi le nitronate (**III.9**) préparé à partir du nitromethylcyclohexene, du chlorure de t-butyl-dimethylsilylnitronate, et de la triéthylamine. Le premier essai a été fait avec un équivalent du nitronate (**III.9**) et d'un équivalent d'acide 4-ethylphenyl boronique (**III.A**) dans l'acétonitrile à 50°C, nous avons eu le plaisir d'obtenir la formation du produit (**III.20**) avec un rendement de 17 % (**tableau III.1, entrée 1**). L'utilisation du DMF comme solvant ne nous a pas permis d'obtenir l'oxime (**tableau III.1, entrée 2**). Par contre l'utilisation du toluène comme solvant à 80 °C nous a permis d'obtenir un rendement de 31 % (**tableau III.1, entrée 3**). En augmentant le nombre d'équivalents d'acide boronique à deux, le rendement augmente à 61 % (**tableau III.1, entrée 4**). Le meilleur rendement (68 %) a été obtenu en utilisant l'acétonitrile comme solvant à 70 °C avec 2 équivalents d'acide boronique (**tableau III.1, entrée 6**). En changeant le groupement t-Butyldimethylsilyl par le triphenylsilyl, aucune formation d'oxime (**III.20**) n'a été observée (**tableau III.1, entrée 7**).

Tableau III.1



Entrée	R ¹	R ²	III.a	Conditions	Rendement
1	t-Bu	Me	1 equiv	Acétonitrile (50°C, 1h30)	17 %
2	t-Bu	Me	1 equiv	DMF (50°C, 1h 30)	0 %

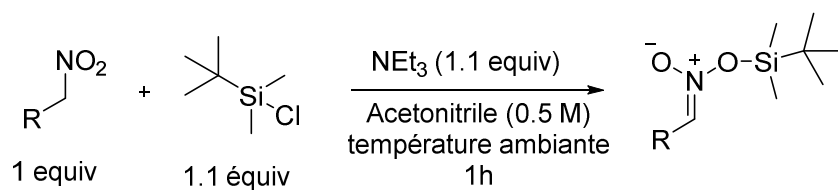
Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

3	t-Bu	Me	1 equiv	Toluène (80°C, 1h)	31 %
4	t-Bu	Me	2 equiv	Toluène (80°C, 1h)	61 %
5	t-Bu	Me	2 equiv	Acétonitrile (50°C, 1h)	31 %
6	t-Bu	Me	2 equiv	Acétonitrile (70°C, 30 min)	68 %
7	Ph	Ph	2 equiv	Acétonitrile (70°C, 30 min)	0%

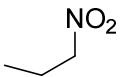
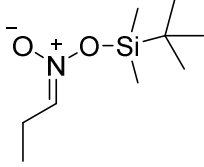
II. Préparation des silylnitronates

Pour préparer nos silylnitronates nous avons préféré faire réagir les nitroalcanes avec les halogénures de silyle en présence de triéthylamine. A cause de la faible stabilité hydrolytique du trimethylsilylnitronate, les t-butyl-dimethylsilylnitronates ont été choisis pour cette étude. Nous avons donc préparé plusieurs t-butyl-dimethylsilylnitronates en faisant varier les nitroalcanes en utilisant l'acétonitrile comme solvant et la triéthyl amine comme base. Une rapide filtration sur silice en ajoutant du dichlorométhane comme éluant permet d'isoler les t-butyl-dimethylsilylnitronates sans observer de dégradation. Les rendements obtenus sont tous quantitatifs (**tableau III.2**).

Tableau III.2



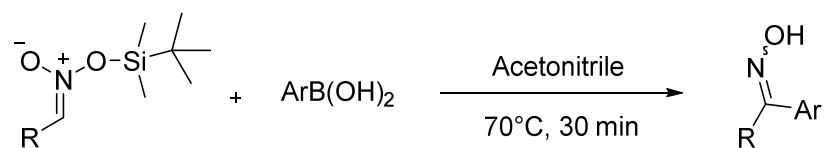
Entr\u00e9e	Compos\u00e9 nitro	Produit	Rendement
1			Quantitatif
2			Quantitatif
3			Quantitatif
4			Quantitatif
5			Quantitatif

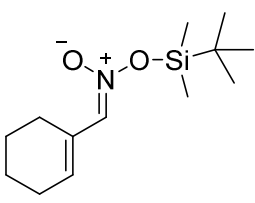
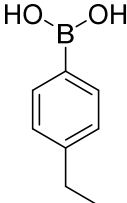
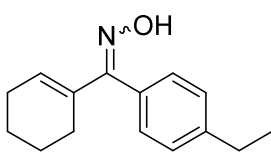
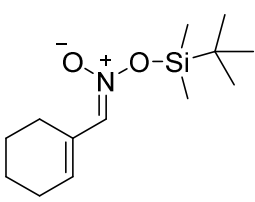
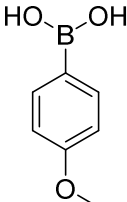
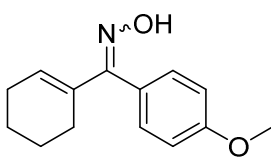
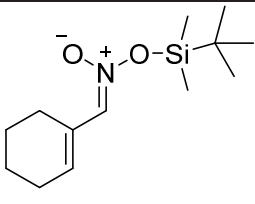
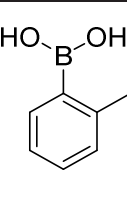
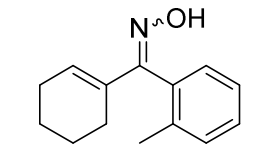
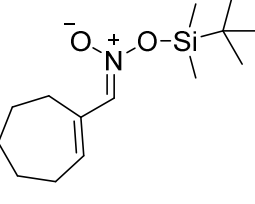
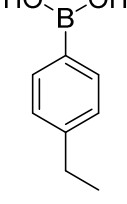
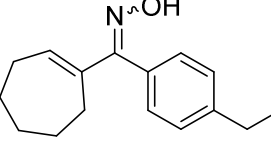
4		 III.14	Quantitatif
---	---	--	-------------

III. Etude du champ d'application

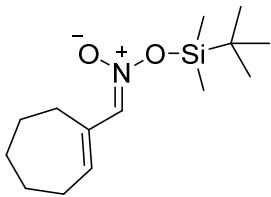
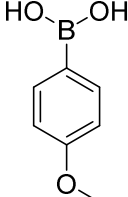
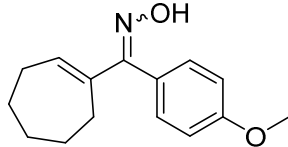
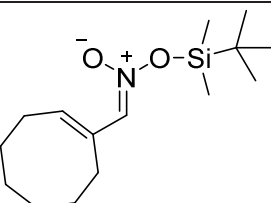
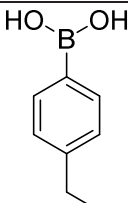
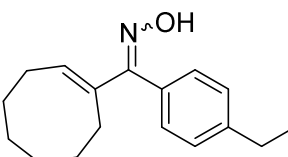
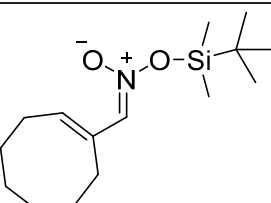
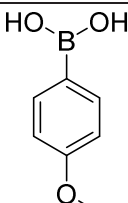
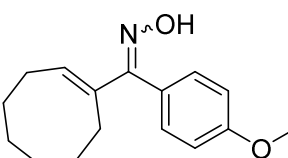
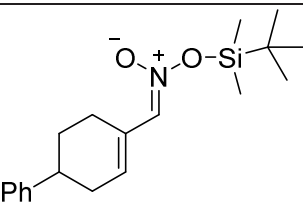
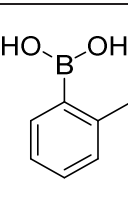
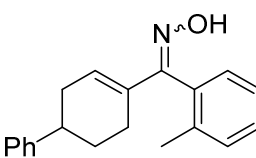
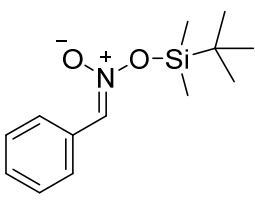
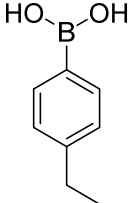
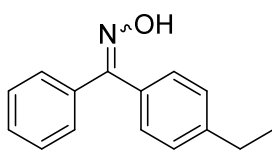
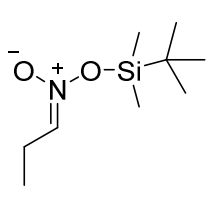
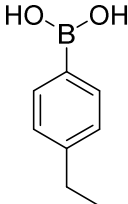
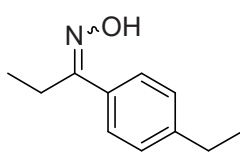
Après avoir préparé nos substrats de départ, et suite au résultat encourageant du couplage du silylnitronate (**III.9**) avec l'acide 4-éthylphényl boronique, nous avons décidé d'élargir le champ d'application avec différents silylnitronates et différents acides boroniques. Les résultats obtenus sont assemblés dans le tableau (**III.3**). La réaction se déroule à 70 °C pendant 30 minutes dans l'acétonitrile. Le couplage avec les dérivés 1-nitrométhylcycloalcènes donne lieu à la formation des oximes correspondantes avec des rendements modérés. Les oximes sont obtenues sous la forme d'un seul diastéréoisomère mais malheureusement, nous n'avons pas pu déterminer la nature cis ou trans de ces derniers. De manière surprenant, le silylnitronate provenant du nitrométhylbenzène ne nous a pas permis d'obtenir l'oxime correspondante (**tableau III.3, entrée 9**). Ce manque de réactivité est aussi observé avec le silylnitronate provenant du 1-nitropropane (**tableau III.3, entrée 10**). Bien que ces résultats limitent fortement le scope de notre réaction, il faut noter que les 1-nitrométhylcycloalcènes sont facilement accessibles par condensation du nitrométhane avec des cycloalkanones (voir chapitre IV, B., I.). L'oxime (**III.27**) a été ainsi préparée à partir du silylnitronate issu de la 4-phénylcyclohexanone (**tableau III.3, entrée 8**).

Tableau III.3



Entrée	Nitronate	Acide boronique	Produit	Rendement
1	 III.9	 III.A	 III.20	68 %
2	 III.9	 III.B	 III.21	52 %
3	 III.9	 III.C	 III.22	57 %
4	 III.10	 III.A	 III.23	53 %

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

5	 <p>III.10</p>	 <p>III.B</p>	 <p>III.24</p>	47 %
6	 <p>III.11</p>	 <p>III.A</p>	 <p>III.25</p>	52 %
7	 <p>III.11</p>	 <p>III.B</p>	 <p>III.26</p>	49 %
8	 <p>III.12</p>	 <p>III.C</p>	 <p>III.27</p>	66 %
9	 <p>III.13</p>	 <p>III.A</p>	 <p>III.28</p>	0 %
10	 <p>III.14</p>	 <p>III.A</p>	 <p>III.29</p>	0 %

IV. Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme réactionnel probable pour la conversion en oximes est présenté dans le schéma (III.31). La réaction débute probablement par une complexation du silylnitronate (sous forme d'isomère E) avec l'acide boronique pour fournir le complexe (III.30). Pour faciliter le transfert de l'aryle, le complexe (III.30) s'isomérisé (III.31). Il s'ensuit alors un transfert d'aryle permettant d'obtenir l'intermédiaire (III.32) qui se fragmente pour former le nitroso chélaté (III.33). Finalement une tautomérisation nitroso-oxime nous permet d'obtenir le produit final.

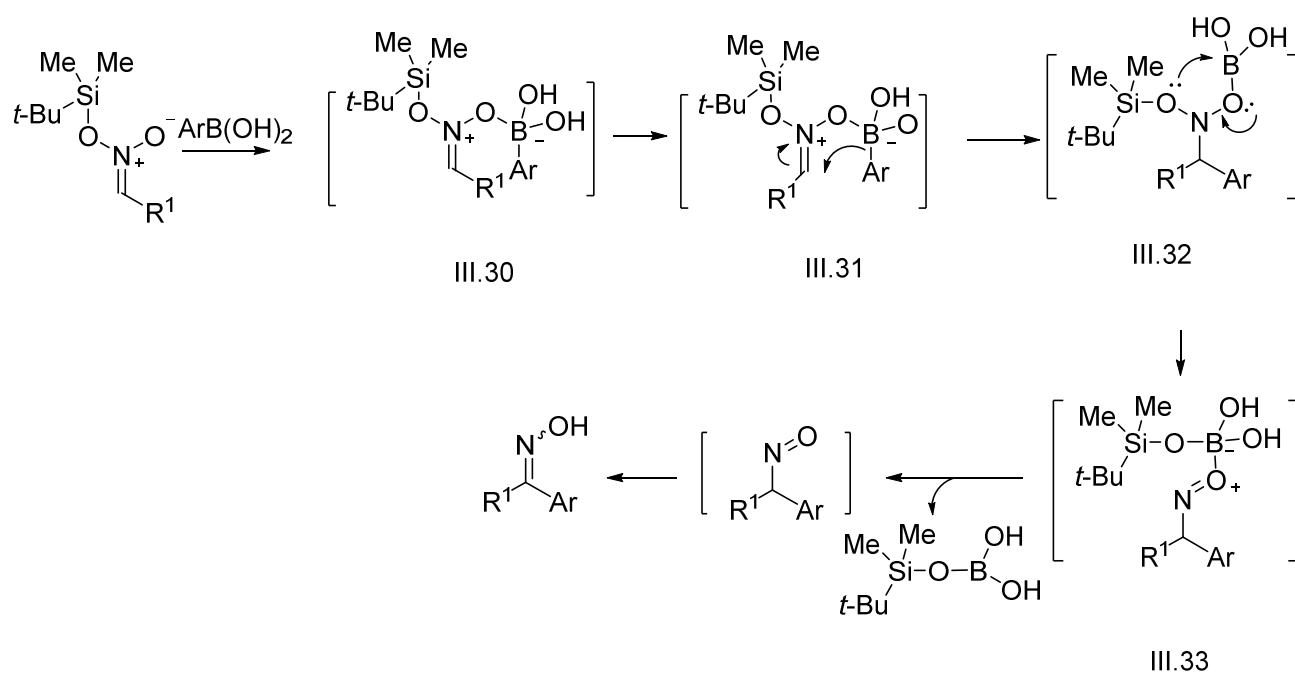
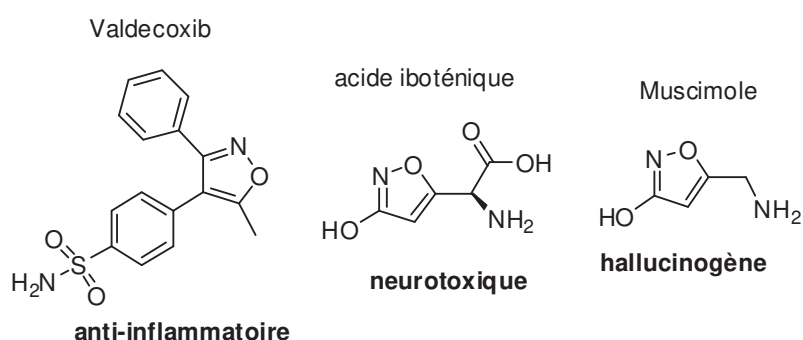


Schéma III.31

D. Les isooxazoles

I. Intérêt biologique

On retrouve le groupement isoxazole dans un grand nombre de molécules ayant des activités biologiques (**Schéma III.30**). Certains médicaments anti-inflammatoires comme la valdecocixib sont des dérivés d'isoxazoles¹⁴⁹. Le muscimole par exemple est un agoniste sur les récepteurs GABA¹⁵⁰ et possède des propriétés hallucinogènes. Il est ainsi utilisé dans les rituels chamaniques (médiation entre les êtres humains et les esprits de la nature, les âmes du gibier, les morts du clan, les âmes des enfants à naître, les âmes des malades à guérir, la communication avec des divinités, etc.)¹⁵¹. Il est obtenu par décarboxylation de l'acide iboténique (neurotoxique)¹⁵² présent naturellement dans les champignons *Amita muscaria* et *Amanita pantherina*. Pour obtenir le muscimole, les chamanes font sécher les champignons pour permettre la décarboxylation de l'acide iboténique. Ceci explique le pourquoi ces champignons sont consommés secs pendant les cérémonies chamaniques.



¹⁴⁹ J. Zhang, E. L. Ding, Y. Song, JAMA, **2006**, 296 (13), 1619-1632.

¹⁵⁰ B. Frolund, B. Ebert, U. Kristiansen, T. Liljefors, P. Krogsgaard-Larsen, Current Topics in Medicinal Chemistry, **2002**, 2 (8), 817-832.

¹⁵¹ P. Silar, F. Malagnac, les champignons redécouverts, édition Belin, **2013**, 231.

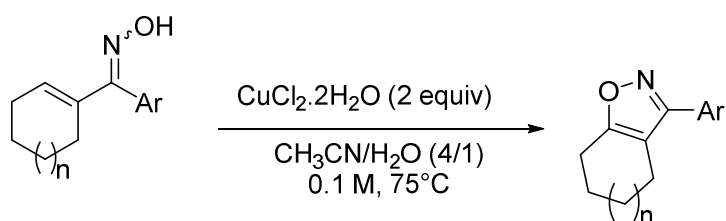
¹⁵² O. Isacson, P. Brundin, P. A. T. Kelly, F. H. Gage, A. Bjorklund, Nature, **1984**, 311, 458-460.

Schéma III.30

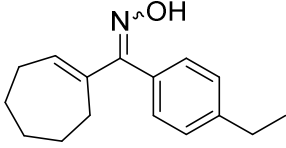
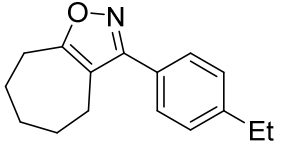
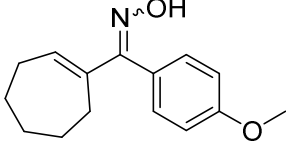
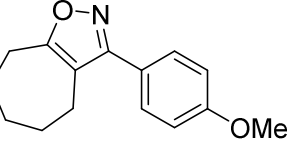
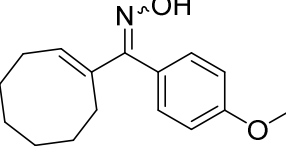
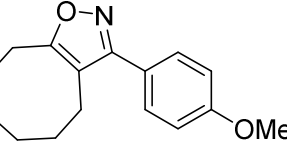
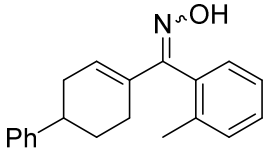
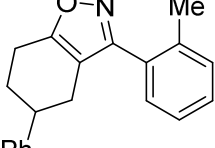
II. Mise au point et champ d'application de la synthèse des isoxazoles

Une fois les oximes insaturées disponibles, nous avons envisagé leur conversion en isoxazole. En chauffant l'oxime (**III.20**) à 75° C pendant deux heures en présence $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans un mélange acétonitrile/ eau (4/1) (0.1M), nous avons observé la formation de l'isoxazole (**III.40**) avec un rendement modéré de 50%. Nous n'avons pas pu poursuivre l'optimisation de cette méthodologie parce que le temps nous faisait défaut. Nous avons donc soumis quelques unes des oximes obtenues lors de l'addition des acides boroniques aux silylnitronates à cette cyclisation oxydante et avons obtenu des isoxazoles correspondant avec des rendements bons à modérés (**tableau III.4**).

Tableau III.4



Entrée	Oxime	Produit (temps de réaction)	Rendement
1	 III.20	 III.40	50 %
2			54 %

	III.21	III.41	
3	 III.23	 III.42	58 %
4	 III.24	 III.43	67 %
5	 III.26	 III.44	50 %
6	 III.27	 III.45	63%

III. Autres voies d'accès aux isoxazoles par cyclisation intramoléculaire des oximes

Les isoxazoles peuvent être obtenus par condensation des β -cétocétone avec les hydroxylamines (NH_2OH) (Schéma II.31)¹⁵³

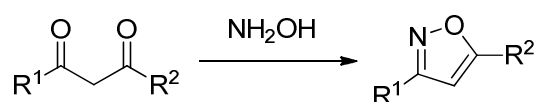
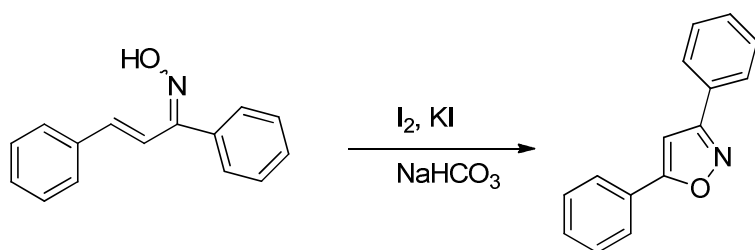


Schéma II.31

¹⁵³ a) B. Liu, X. Han, Z. Dong, H. Lv, H-B. Zhon, C. Dong, Tetrahedron. Asym., **2013**, 24 (20), 1276-1280, b) H. Valizadeh, M. Amiri, H. Gholipur, J. Heterocyclic. Chem., **2009**, 46, 108, c) R. G. M. Silva, M. J. V. da Silva, A. P. Jacomini, S. Moura, D. F. Back, E. A. Basso, F. A. Rosa, RSC. Adv., **2018**, 8, 4773

L'une des voies pour obtenir aussi les isoxazoles est la cyclisation oxydative des oximes α,β -insaturées. En 1972 Buchi et Vederas ont au point une cyclisation oxydante des oximes α,β -insaturées en présence de l'iode ¹⁵⁴. Plus tard Arberola et al. ont préparé des arylisooxazoles à partir de la méthode de Buchi et ont proposé un mécanisme réactionnel à cette réaction¹⁵⁵. Selon eux, la réaction commence par la formation du pont iodonium, il s'ensuit une attaque intramoléculaire de l'oxygène permettant d'obtenir l'intermédiaire (III.50). L'élimination de HI donne finalement l'oxazole (**Schéma III.32**)



Mécanisme

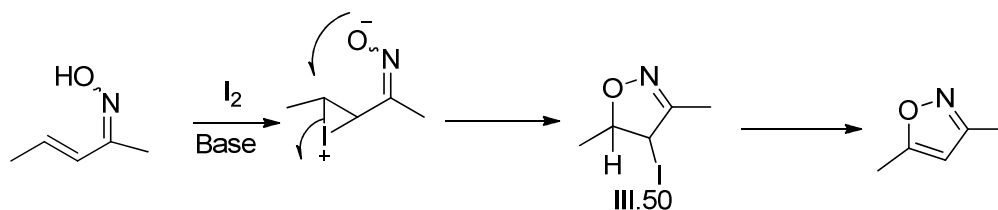
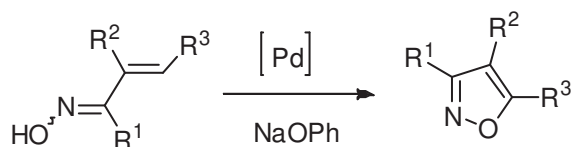


Schéma III.32

En 1973, Maritani et al furent les premiers à rapporter une cyclisation oxydante des oximes α,β -insaturée en présence d'un métal. La réaction se déroule en présence d'un complexe au palladium et d'une base ¹⁵⁶ (**Schéma III.33**).



¹⁵⁴ G. Buchi, J. C. Vederas, J. Am. Chem. Soc., **1972**, 94, 9128-9132

¹⁵⁵ A. Alberola, J. Banez, L. Calvo, M. T. R. Rodriguez, M. Sanudo, J. Heterocyclic Chem., **1993**, 30, 463.

¹⁵⁶ K. Maeda, T. Hosokawa, S. Murashi, Ichiro Maritani, Tetrahedron Lett., **1973**, 55075-5076

Schéma III.33

Tout récemment en 2017, Sun et al. ont réussi à mettre au point une méthodologie de synthèse des isoxazoles à partir de ces oximes α,β -insaturées en présence d'une quantité catalytique de CuCl_2 et sous oxygène¹⁵⁷ (Schéma III.34)

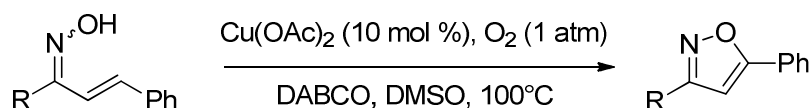


Schéma III.34

En 2013 Chiba et al ont rapporté une méthodologie de synthèse des isoxazoles par oxydation des C-H aliphatiques des oximes¹⁵⁸ (Schéma III.35).

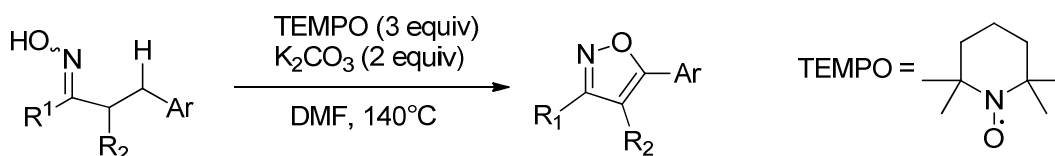


Schéma III.35

Le mécanisme proposé par les auteurs est que le TEMPO induit la génération d'un radical iminoxyl (III.51), suivi d'un transfert d'hydrogène [1, 5] pour fournir l'intermédiaire (III.52). Un autre TEMPO vient s'additionner sur l'intermédiaire (III.52) qui après élimination du TEMPOH permet d'obtenir l'intermédiaire (III.53) qui cyclise pour donner le dihydroisoxazole (III.54). Ce dernier s'oxyde pour fournir l'isoxazole (Schéma III.36).

¹⁵⁷ Y. Sun, A. Abdukader, H. Zhang, W. Yang, C. Liu, RSC Adv., **2017**, 7, 55786

¹⁵⁸ X. Zhu, Y-F. Wang, W. Ren, F-L. Zhang, S. Chiba, Org. Lett., **2013**, 15 (13), 3214-3217

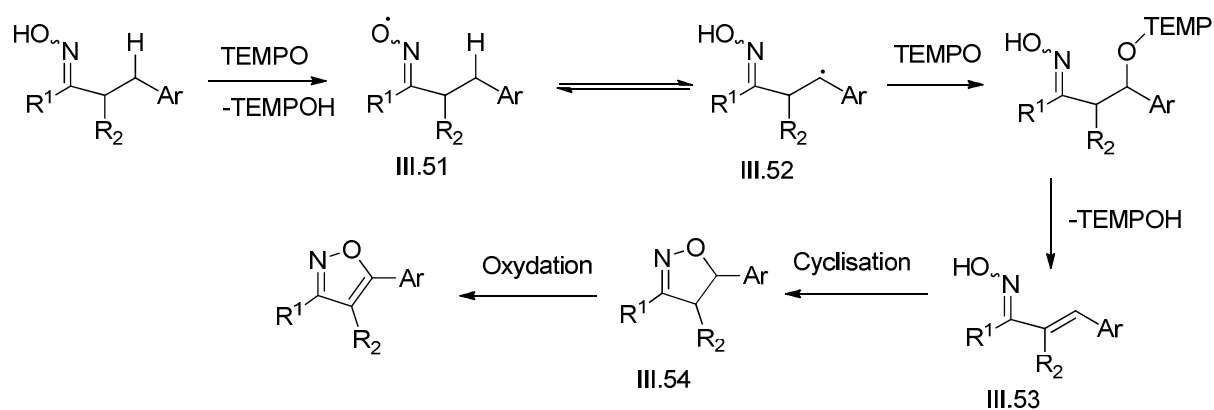


Schéma III.36

E. Conclusion

Nous avons développé un couplage entre les acides boroniques et les nitronates silylés. Cette réaction décrit le premier transfert d'aryle provenant des acides boroniques vers les dérivés nitronates permettant ainsi la formation des oximes. Cette réaction est une extension des résultats précédents obtenus lors des additions des aryllithium sur les silylnitronates³⁰. Par la suite nous avons convertis les oximes α,β -insaturées obtenues en isoxazoles par une cyclisation oxydante. Ce couplage est malheureusement limité aux silylnitronates provenant des 1-nitromethyl cycloalcène.

Afin de pouvoir espérer l'étendre à des familles plus larges de nitronates, il nous faudra étudier plus en détail le mécanisme et en déterminer les contraintes stéréochimiques notamment sur la géométrie cis et trans du nitronate silylé. L'utilisation de silyles moins encombrants mais certes plus labiles pourraient permettre de limiter les éventuelles contraintes stériques observées lors de ce transfert.

Enfin, nous envisagerons d'explorer une catalyse par des métaux de transition comme observée avec le rhodium dans les additions d'acides boroniques sur les cétones α,β -insaturées.