



## Sommaire

Introduction générale .....	1
Références.....	2

### CHAPITRE I

#### ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 D'OXYDE D'ARYLNITRILE

I- INTRODUCTION .....	7
II- LES 2-ISOXAZOLINES.....	7
1- Généralité sur les 2-isoxazolines.....	7
2- Les 2-isoxazolines biologiquement actives .....	8
3- Ouverture des 2-isoxazolines .....	8
4- Méthode de formation des 2-isoxazolines.....	9
III-RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 SANS CATALYSEUR.....	10
IV- RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE -1,3 EN PRÉSENCE DE CATALYSEUR .....	15
RÉFERANCES.....	18

### CHAPITRE II

#### SYNTHÈSES ET CARACTÉRISATION DE NOUVELLES GLYCOSYLES ISOXAZOLIQUES ET ISAOXAZOLINIQUES

I- RAPPEL BIBIOGRAPHIQUE.....	21
1-Elaboration du dipôle.....	21
2-Préparation du chlorure d'hydroxamoyle.....	23
3-Elaboration du dipolarophile.....	24
II- SYNTHÈSES DE GLYCOSYL-1,2-ISOXAZOLE ET GLYCOSYL-1,2-ISOXAZOLINES.....	26



---

<b>1-Elaboration de l'oxyde de nitrile.....</b>	<b>27</b>
<b>1-1-Oxime.....</b>	<b>27</b>
<b>1-2- Chlorure d'hydroxamoyle.....</b>	<b>28</b>
<b>2- Elaboration de dipolarophile : synthèse des sucres O-alkylés.....</b>	<b>29</b>
<b>2-1- Protection des sucres.....</b>	<b>29</b>
<b>a-Glucose.....</b>	<b>29</b>
<b>b-Galactose.....</b>	<b>29</b>
<b>2-2- O-alkylation .....</b>	<b>30</b>
<b>2-2-1-O-alkylation par le bromure de propargyl.....</b>	<b>30</b>
<b>a-Synthèse du 3-O-propargyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-<math>\alpha</math>-D- glucofuranose....</b>	<b>30</b>
<b>b-Synthèse du 6-O-propargyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-<math>\alpha</math>-D-galactopyranose..</b>	<b>31</b>
<b>2-2-2-O-alkylation par le bromure d'allyle.....</b>	<b>31</b>
<b>a-Synthèse du 3-O-allyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-<math>\alpha</math>-D-glucofuranose .....</b>	<b>31</b>
<b>b-Synthèse du 6-O-allyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-<math>\alpha</math>-D-galactopyranose...<b></b></b>	<b>31</b>
<b>3- Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes d'arylnitrile sur différents dipolarophiles .....</b>	<b>32</b>
<b>3-1- Synthèse des isoxazoles.....</b>	<b>32</b>
<b>3-1-1-Synthèse de [3-(4-nitrophenyl)isoxazol-5-yl]méthanol .....</b>	<b>32</b>
<b>3-1-2-Synthèse des 3(4-R phenyl)-5-phenylisoxazoles .....</b>	<b>34</b>
<b>3-2-Cyclaoddition d'oxyde d'arylnitrile avec les sucres O-alkylés.....</b>	<b>36</b>
<b>a-Synthèse de glucosyl-1,2-isoxazole.....</b>	<b>36</b>

---



---

<b>b-Synthèse de glucosyl-1,2-isoxazoline.....</b>	<b>37</b>
<b>c-Synthèse de galactosyl-1,2-isoxazole.....</b>	<b>37</b>
<b>d-Synthèse de galactosyl-1,2-isoxazoline.....</b>	<b>38</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>39</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>41</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>54</b>

#### **REMERCIEMENT**

*Le travail qui fait l'objet de ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée(LCOA) de la faculté des Sciences et Technique, de l'université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fès, sous la direction de Messieurs les professeurs El Mestafa El Hadrami et Abdeslem Ben Tama. ,*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Professeur El Mestafa El Hadrami pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, pour son encadrement, et de m'avoir aussi permis de préparer ce mémoire dans les meilleures conditions.*

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

*Mes remerciements les plus sincères vont à Monsieur Fouad Ouazzani Chahdi, Directeur du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée et responsable du Master, Chimie des Molécules Bioactives, pour la formation scientifique approfondie.*

*Je voudrais également remercier le professeur Y. Kandri Rodi pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être parmi les membres de jury de ce mémoire.*

*Il m'est particulièrement agréable de remercier Monsieur le professeur S. Chakroune de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.*

*J'attache une importance particulière à exprimer mon remerciement à Madame Ouafae El Mahdi professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Taza pour avoir de participer à ma formation.*



*Mes remerciements s'adressent également à Mon collègue Issam Gaamoussi pour les conseils avisés au moment de mon stage au laboratoire.*

*Je tiens à remercier tous les enseignants du département de chimie, ainsi tous mes collègues chercheurs du laboratoire de chimie organique appliquée qui ont rendu ce travail plus facile et bien agréable.*

#### **LISTE ALPHABETIQUE DES ABBREVIATIONS, TERMES ET SYMBOLES UTILISÉS**

R.M.N	:	Résonance Magnétique Nucléaire
d	:	doublet
δ	:	déplacement chimique ( en ppm)
S	:	Singulet
m	:	multiplet
T.M.S	:	Tétraméthylsilane
C.C.M	:	Chromatographie sur couche mince
D.I.P.T	:	Tartrate d'isopropylique
Rf	:	Rapport frontale
T.A	:	Température ambiante
D.M.F	:	Diméthylformamide
T.H.F	:	Tétrahydrofurane
N.C.S	:	N-chlorosuccinimide
MeOH	:	Méthanol
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	:	Dichlorométhane
NaOCl	:	hypochlorite de sodium
NaHCO <sub>3</sub>	:	Hydrogénocarbonate de sodium
NaH	:	Hydrure de sodium
Et <sub>3</sub> N	:	Triéthylamine
NH <sub>2</sub> OH, HCl	:	Chlorhydrate d'hydroxylamine

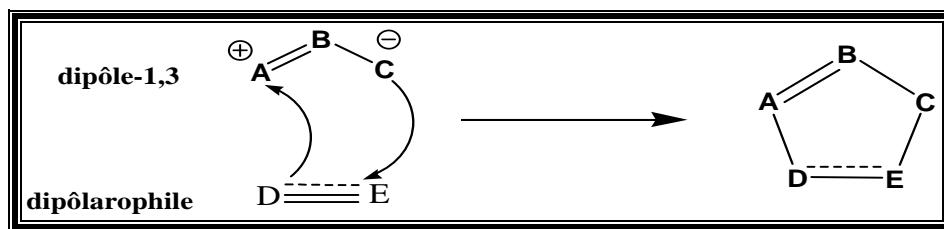


## ***INTRODUCTION GENERALE***



## Introduction générale

La recherche sur la synthèse des hétérocycles est très répandue dans le domaine de la chimie organique<sup>[1]</sup>, autant parce qu'elle requiert une planification synthétique particulière que parce que les hétérocycles sont souvent des pièces maîtresses de cibles synthétiques d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel<sup>[2,3]</sup>. Un des premiers exemples de ce type est la synthèse de la vitamine B6 en 1939<sup>[4]</sup>. Les réactions de cycloadditions dipolaire-1,3 sont une catégorie des réactions assez répandue et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées notamment par Huisgen qui a fait une étude exhaustive des réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles ce qui a permis de mieux comprendre ces réactions<sup>[5]</sup>. Elles ont été découvertes peu d'années après l'élucidation de la structure des esters d'acide diazoacétiques lors de la réaction de ceux-ci avec les esters acryliques<sup>[6]</sup>. Elles font l'objet de plusieurs revues tant la recherche dans ce domaine est d'intérêt<sup>[7]</sup>. Concrètement, les cycloadditions dipolaires-1,3 font partie de la grande famille des réactions péricycliques et sont une excellente méthode pour former des hétérocycles à cinq chaînons<sup>[8,9]</sup> (Schéma 1).



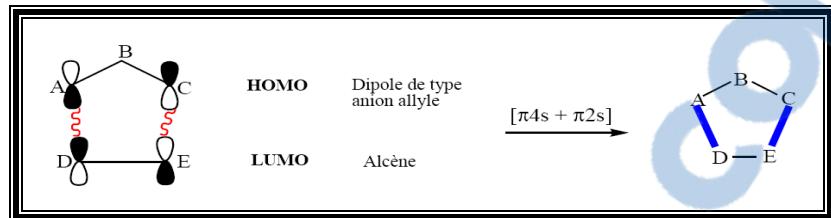
**Schéma 1**

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés des sucres<sup>[10]</sup>, des β-lactames<sup>[11]</sup>, des aminoacides<sup>[12]</sup>, des alcaloïdes<sup>[13]</sup>, et des produits d'intérêt pharmacologique<sup>[14]</sup>.

Les molécules aptes à effectuer une cycloaddition dipolaire-1,3 sont les dipôles 1,3 possédant 4 e- π répartis sur trois atomes adjacents, l'autre réactif dipolarophile est généralement soit un alcène ou un alcyne<sup>[15]</sup>. Les réactions de



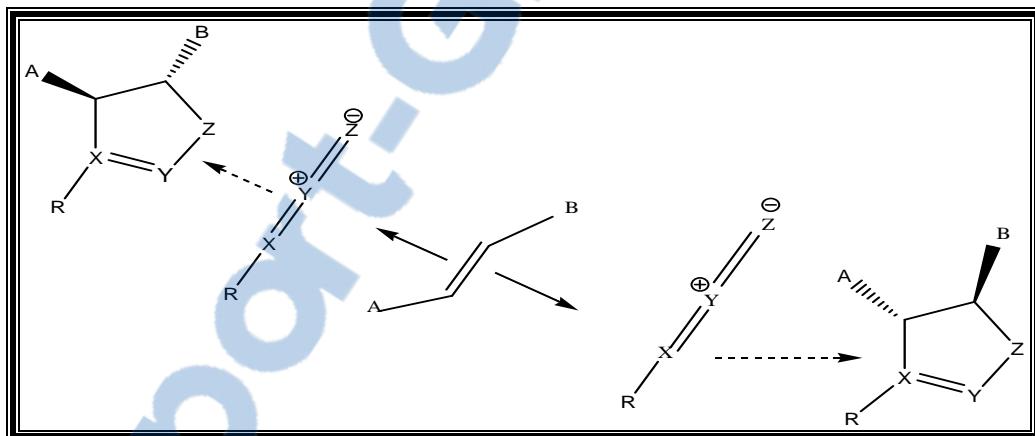
cycloaddition dipolaire-1,3 procèdent via un mécanisme de type  $[\pi 4s + \pi 2s]$ <sup>[16, 17, 18]</sup>. Autrement dit, les trois orbitales p<sub>z</sub> du dipôle 1,3 et les deux orbitales p<sub>z</sub> de l'alcène se combinent d'une façon supra faciale (Schéma 2) :



**Schéma 2**

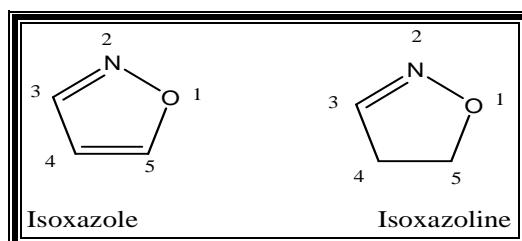
Une bonne compréhension de ces interactions entre les orbitales a permis de pouvoir prédire par la suite le mécanisme de cycloaddition qui n'avais pas encore été tenté. Aujourd'hui, l'importance des cycloadditions dipolaires-1,3 dans le domaine de la synthèse organique n'est plus remise en question, mais la recherche en ce domaine consiste à peaufiner la réaction de façon à obtenir des régiochimies et des stéréochimies contrôlées.

Le contrôle de la stéréochimie dans la cycloaddition dipolaire-1,3 dépend de l'approche des orbitales du dipôle et du dipolarophile dans l'espace. Le recouvrement se fait de manière suprafaciale pour les deux espèces et on résume ceci par l'appellation [2s+4s] (Schéma 3).



**Schéma 3**

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxydes de nitrile avec les alcynes et les alcènes qui généralement produisent des composés à cinq chaînons appelés isoxazoles et isoxazolines respectivement (Figure 1) :



**Figure 1**



---

L'originalité de notre travail serait d'introduire une partie de sucre aux ces noyaux isoxazoliques et isoxazolinique en espérant arriver à des produits biologiquement actifs.

Notre manuscrit constitué de deux chapitres, sera présenté comme suit :

- le premier chapitre sera consacré à l'étude bibliographique sur la réaction de cycloaddition dipolaire- 1,3 d'oxydes de nitrile avec différentes dipolarophile, qui est la principale méthode de synthèse des isoxazolines et des isoxazoles.
- le deuxième chapitre présentera nos propres travaux et sera composé de trois axes principaux :
  - Elaboration de dipôles : oxyde d'arylnitrile.
  - Elaboration de dipolarophiles : synthèse de sucres O-alkylés.
  - Synthèse et caractérisation de glycosyl-1,2- Isoxazoles et glycosyl-1,2-Isoxazolines.



### RÉFÉRENCES

- [1] A. Brandi, S. Cicchi, F. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.*, (2003), 103, 1213.
- [2] I. Southon, J. Buckingham, Eds, «*Dictionary of Alkaloids*, » Chapman & Hall, New York, (1989).
- [3] K. Gothelf et K. Jorgensen, *Chem. Rev.*, (1998), 98, 863.
- [4] K. Folkers, S. Harris et E. Stiller, *J. Am. Chem. Soc.*, (1939), 61, 1242.
- [5] R. Huisgen, *Angewandte .Chem. Inter. Edit. in english*, (1963), 2, 565.
- [6] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1888), 21, 2637.
- [7] A. Padwa, «*cycloaddition1, 3-dipolar chemistry* » New York, (1984).
- [8] A. Padwa, «*In 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* » Inter: New York, (1984), 1-2, 115.
- [9] D. Curran, «*Ed. Advances in Cycloaddition* » Greenwich, (1988), 10, 199.
- [10] P. Shong, J. Leginus, S. Lander, *J. Org. Chem.*, (1986), 51, 574.
- [11] T. Kometani, S. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, (1988), 1, 1598.
- [12] R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetra*, (1987), 43, 4051.
- [13] (a) : J. Tufariello, *J. Acc. Chem. Rev.*, (1979), 11, 369.  
(b) : S. Ali, J. Khan, M. Wazeer, *Tetrahedron*, (1988), 44, 5911.  
(c) : A. Hall, K. Meldrum, P. Therond, R. Wightman, *Syntht*, (1997), 123.
- [14] (a) : Katritzky, Rees, Eds, *Pergamon Press* «*oxford Elugero. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry* » (1984), 5.
- [15] R. Hoffmann, «*The Conservation of Orbital Symmetry* » (1970).
- [16] (a) P. Kadaba, *Tetrahedron*, (1969), 25, 30.  
(b) R. huisgen, G. Szeimies et L. Möbius, *Chem. Ber.*, (1967), 100, 2494.  
(c) P. Scheiner, J. Schomaker, S. Deming, W. Libbey et G. Nowack, *J. Am. Chem. Soc.*, (1965), 87, 306.
- [17] I. Fleming, «*Frontier orbital and organic chemical reactions* », (1976).
- [18] C. Eston, C. Hughes, G. Savage et G. Simpson, «*Advances in Heterocyclic Chemistry* », (1994), 60, 269.
- [19] R. Woodward et H. Hoffmann, «*The conservation of orbital symmetry*, » Weinheim, Verlag Cheme, (1970).



## **Chapitre I :**

**Etude Bibliographique sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxyde d'arylnitrile**



## I- Introduction:

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxyde de nitrile avec le dipolarophile peut se produire d'une façon concertée ou par étapes<sup>[1]</sup>. Huisgen et son groupe ont proposé un modèle pour l'état de transition dont lequel le système 4π électrons des dipôles-1,3 agissent sur les électrons 2π du dipolarophile<sup>[2, 3, 4, 5, 6]</sup> (Schéma 4).

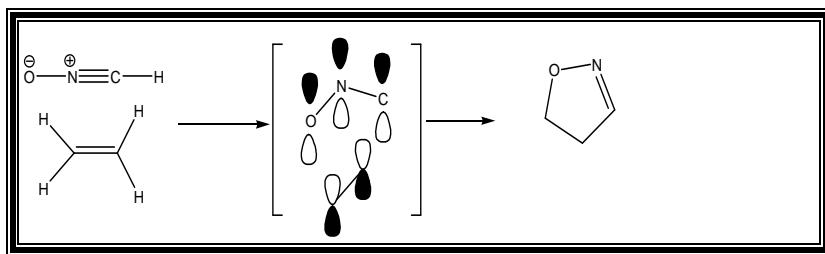


Schéma 4

Les oxydes de nitrile constituent une classe de dipôle particulièrement réactive et peuvent s'additionner très facilement sur les doubles liaisons<sup>[7,8]</sup> ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ....). En particulier la cycloaddition des oxydes de nitrile conduit aux isoxazolines pharmacologiquement précieux (Schéma 5).

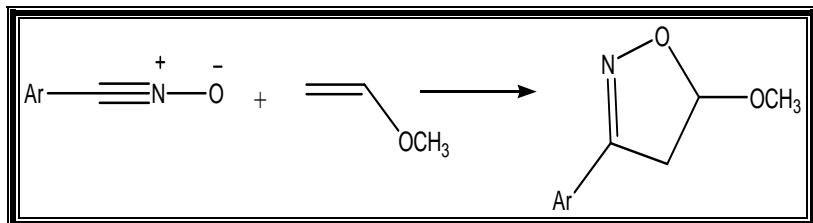


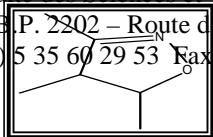
Schéma 5

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

## II- Les 2-isoxazolines :

### 1-Généralité sur les 2-isoxazolines :

Les 2-isoxazolines sont des hétérocycles à cinq atomes comportant des atomes d'oxygène et d'azote contigus ainsi qu'une liaison double sur l'azote. Elles sont apparentées aux oxazoles qui sont l'hétérocycle de base de cette famille. La comparaison des 2-isoxazolines par rapport à leurs isomères 3 et 4-isoxazolines montre que la double liaison qui se trouve sur l'azote confère des propriétés assez différentes aux premières relativement aux



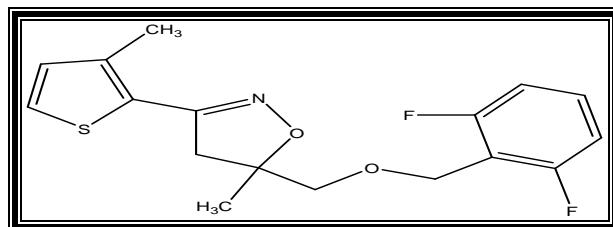


dernières. En effet, les 2-isoxazolines sont plus faciles à préparer, elles sont plus stables aux conditions ambiantes<sup>[9]</sup> (Figure 2).

**Figure 2**

**2- Les 2-isoxazolines biologiquement actives :**

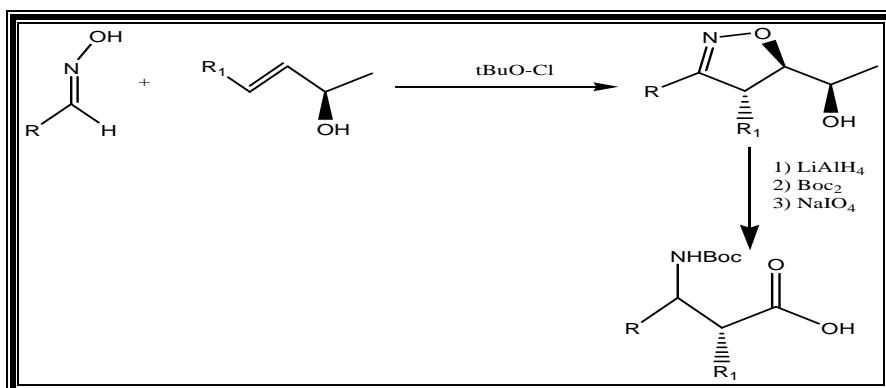
L'hétérocycle isoxazoline a un intérêt certain dans plusieurs domaines. Il est très utilisé récemment en synthèse dans des champs d'application diverse. L'équipe de Hwang a effectué la synthèse d'un herbicide contre une plante parasitaire dans les cultures de riz en Corée<sup>[10]</sup>. L'ajout du difluorobenzène a augmenté l'efficacité herbicide de la molécule par rapport aux autres dérivés (Figure 3). Des isoxazolines comprises dans des structures tricycliques ont été développées pour surpasser l'effet anti-dépressif du Napamezole sur les récepteurs de la sérotonine.



**Figure 3**

**3- Ouverture des 2-isoxazolines et leurs intérêts biologiques :**

L'utilisation des 2-isoxazolines est répandue parce qu'en plus de servir de chromophore de choix en chimie pharmaceutique, elles servent d'intermédiaires clé pour la transformation vers des fragments de molécules multi-fonctionnalisée. En effet, les cycles 2-isoxazolines s'ouvrent de manière stéréocontrôlée pour donner des fonctionnalités chirales dépendantes des réactifs ou des conditions réactionnelles utilisées. À titre d'exemple, la réduction avec le sel de lithium et d'hydrure d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ) transforme les isoxazolines en amino-alcools qui peuvent être oxydés en acides aminés par un clivage au periodate si un alcool est présent sur le premier carbone d'une chaîne en position 5 de l'isoxazoline<sup>[11]</sup> (Schéma 6).





## Schéma 6

### 4- Méthodes de formation des isoxazolines :

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de nitrile basé sur l'interaction entre les orbitales frontière<sup>[12,13]</sup> des alcènes et des dipôles est clairement régie par le recouvrement HOMO alcène et LUMO dipôle: la différence d'énergie entre les niveaux est moindre (9,2 et 9,8 eV). La corrélation des coefficients orbitalaires sur les atomes frontières des niveaux HOMO alcène et LUMO de l'oxyde de nitrile permettent de prédire quels atomes se lient entre eux (Schéma 7).

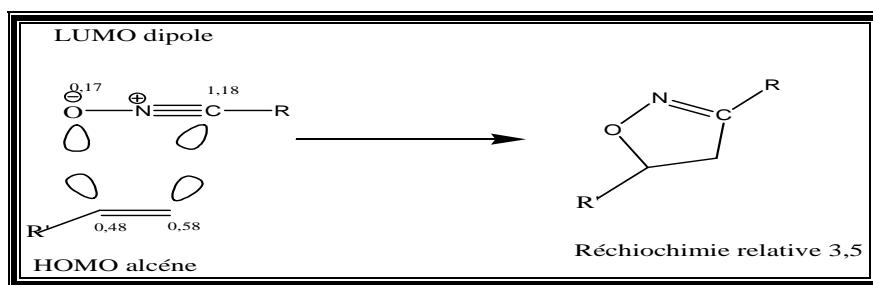


Schéma 7

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

- La première méthode consiste à réagir deux espèces très réactives pour former un lien entre un des carbones d'un cyclopropane et l'azote d'un ion nitronium<sup>[14]</sup> (Schéma 8).

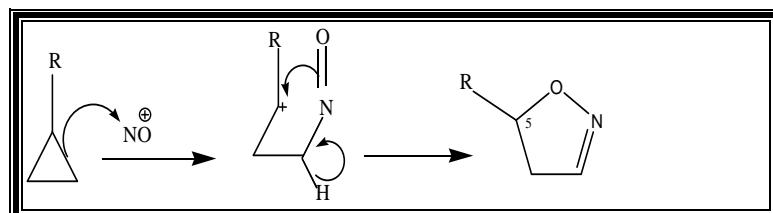
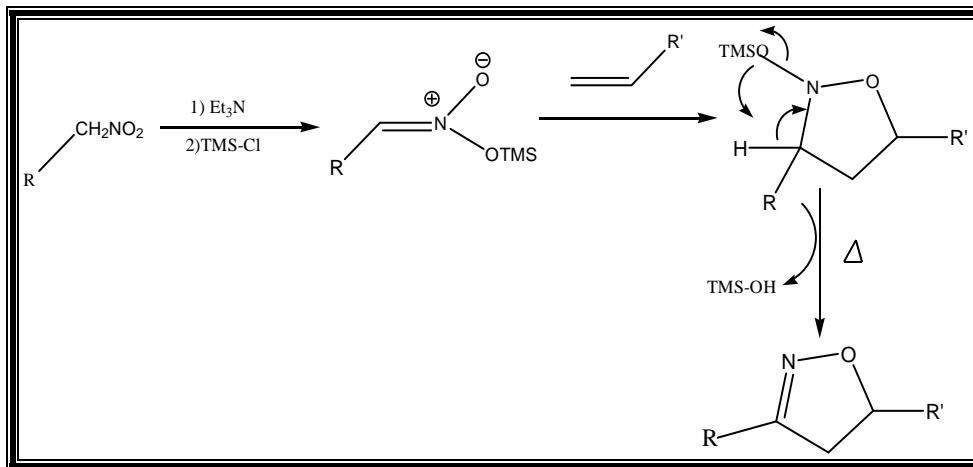


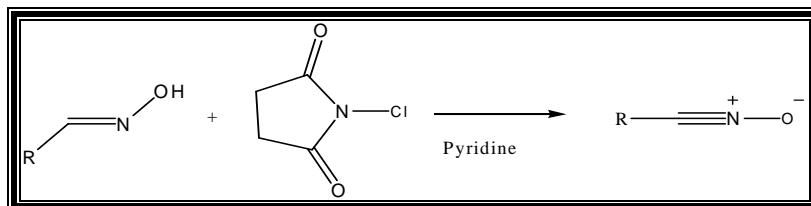
Schéma 8

La deuxième méthode de formation des 2-isoxazolines consiste en la cycloaddition des nitronates de silyles<sup>[15]</sup> sur les alcènes pour former des isoxazolidines qui sont soumises par la suite à une élimination de type peterson pour former les isoxazolines voulues (Schéma 9).

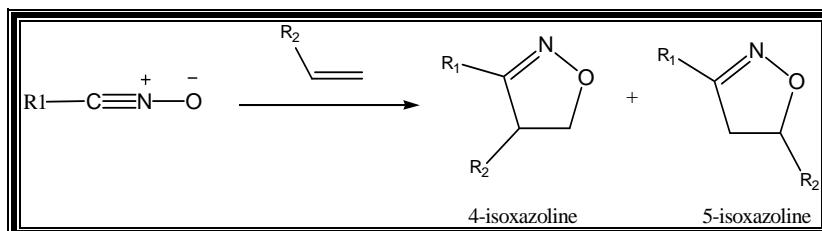


**Schéma 9**

- Une troisième méthode s'effectue aussi par une cycloaddition dipolaire-1,3 mais cette fois, cette dernière procure l'isoxazoline voulue directement. La réaction des oxydes de nitrile sur les alcènes permet en effet d'obtenir deux isomères des isoxazolines (Schéma 10) :
- Formation de nitrile d'oxyde<sup>[16]</sup> :



- Réaction de cycloaddition<sup>[17]</sup> :



**Schéma 10**

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

### III –Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxyde de nitrile sans catalyseur :

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

Nigam et Sheela<sup>[18]</sup>, ont montré que le traitement de 3,5 –tert-butyl-1,2- benzoquinone **1** par le chlorure 4-methyl benzohydroxamoyle **2** en présence de triéthylamine et benzène, offre un mélange sous forme de cristaux de deux composés **3** et **4** appelés spirodioxazole de proportions différentes avec un rendement de 80% (Schéma 11).

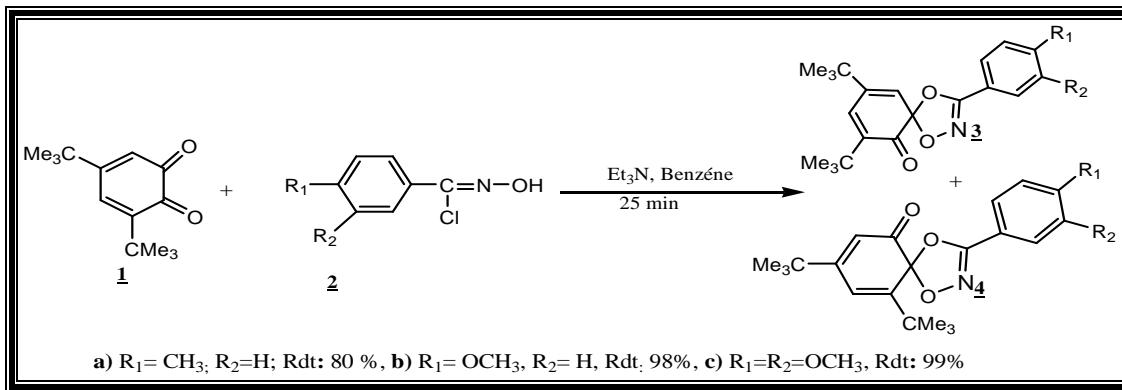


Schéma 11

En 2007, Gabriel et Timothy<sup>[19]</sup>, ont décrit une étude théorique de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxyde d'arylnitrile fluorés avec un alcène monosubstitué, qui permet de conduire à des composés hétérocycliques à propriétés biologique et agrochimiques (Schéma 12).

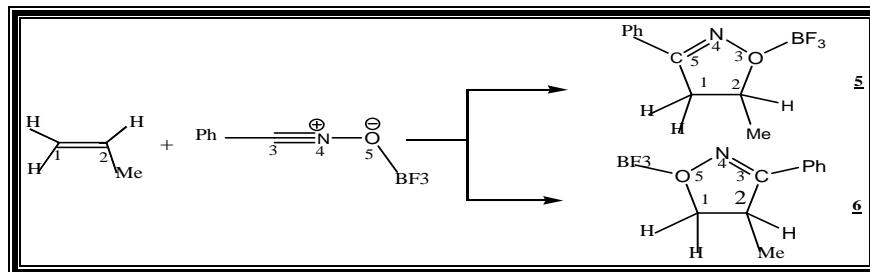


Schéma 12

Romanski et Jurczak<sup>[20]</sup>, ont réalisé la synthèse asymétrique de 2-isoxazolines avec un bon rendement, en utilisant un oxyde de nitrile chiral (Schéma 13).

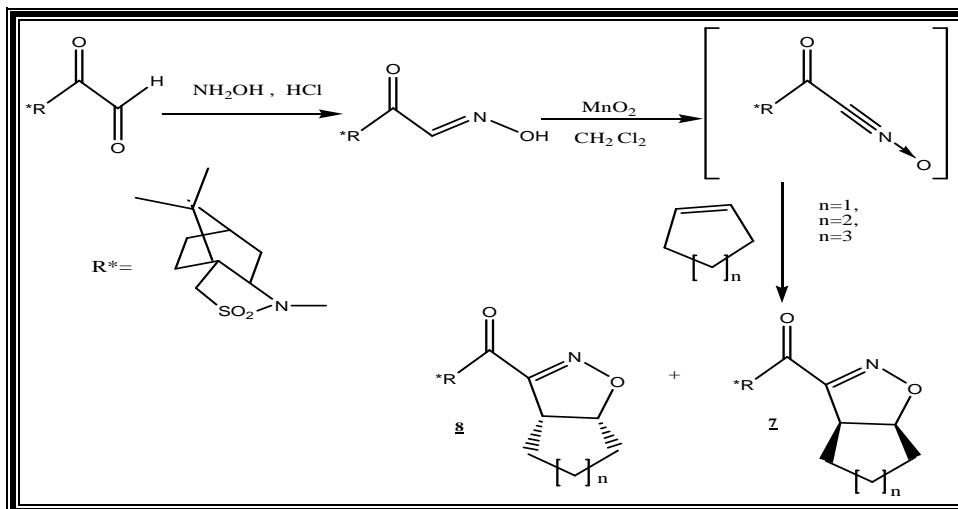


Schéma 13

En 2007, l'équipe de Huilling et Weimin<sup>[21]</sup> a proposé une méthode de synthèse de l'hétérocycle 3 (4-bromo-phényle) - ester carboxylique d'éthyl d'acide d'isoxazole-4 **11** avec un excellent rendement, en faisant réagir le (E)-



éthyle 3-ethoxyacrylate **9** sur le chlorure hydroxamoyle **10**. Ils ont montré que la réaction est régiospécifique (Schéma 14).

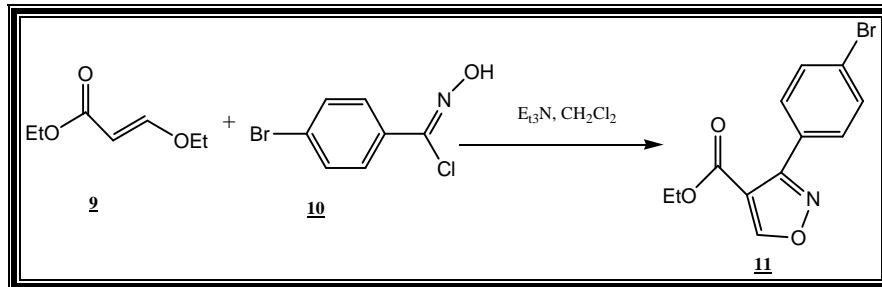


Schéma 14

En 2009, Shaojin et Zhongwen [22] ont réalisé la synthèse des isoxazolines **12** par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, en faisant réagir le chlorur 4-chloro-N- hydroxybenzimidyle sur le cyclopropène en présence de triéthylamine, avec un rendement de 64% (Schéma 15).

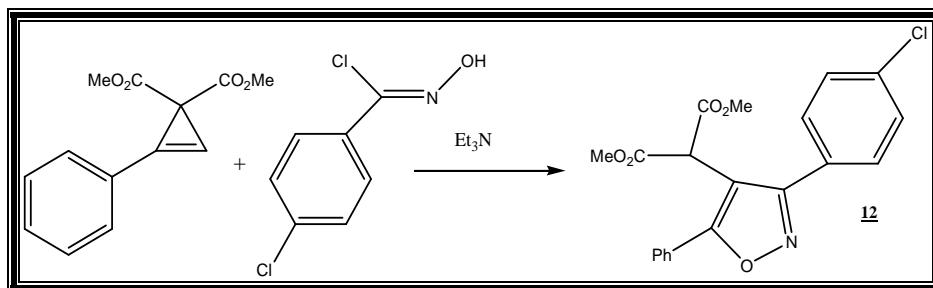


Schéma 15

Ainsi, Noguchi et Tsukimo [23] ont montré que la réaction de cycloaddition intramoléculaire d'oxyde de nitrile avec la double liaison C=C en bout de chaîne est stériosélective, à cause de l'interaction entre le groupement protecteur Boc et le groupement méthyle (Schéma 16).

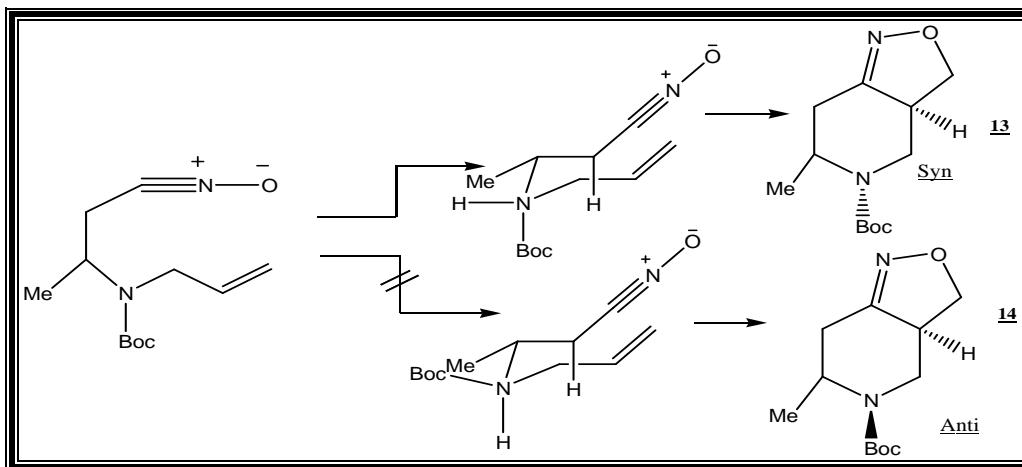


Schéma 16



Naji et Nafiaoui [24], ont décrit une méthode de synthèse des composés isoxazoliniques et isoxazoliques, par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les dérives oléfinique et acétylénique polyfluorés et quelque arylaldoximes dans un milieu biphasique  $\text{CHCl}_3\text{-NaOCl}$  (Schéma 17).

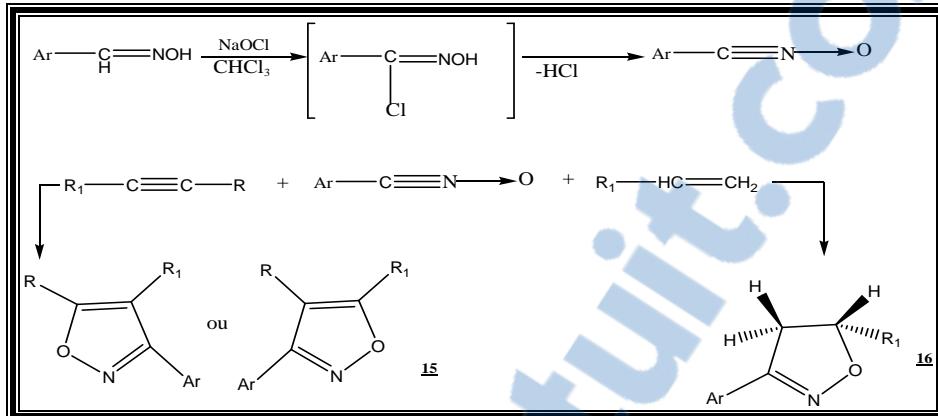


Schéma 17

En 2007 Galos et Koumbis [25], ont synthétisé quelques hétérocycles isoxazoliniques à base de glycosyle avec un excellent rendement, par action d'oxyde de nitrile sur le dipolarophile chiral (Schéma 18).

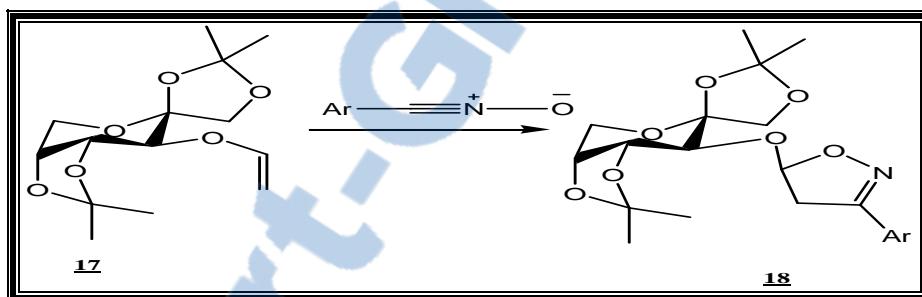


Schéma 18

Ainsi la même équipe a développé une autre méthode de synthèse des isoxazolines à base de glycosyle, en faisant réagir l'oxyde de nitrile avec le di-(tert-butyldiméthylesilyle)- $\alpha$ -D-glucopyranoside (Schéma 19).

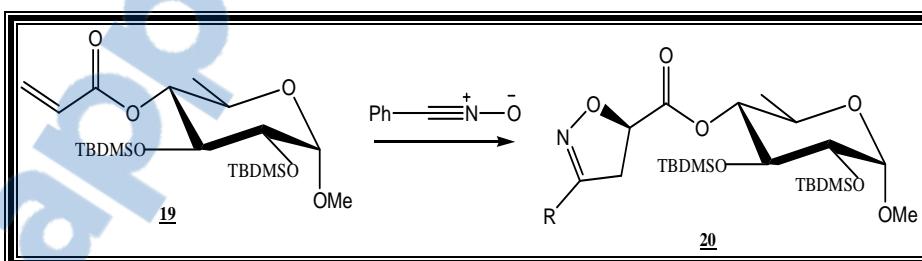
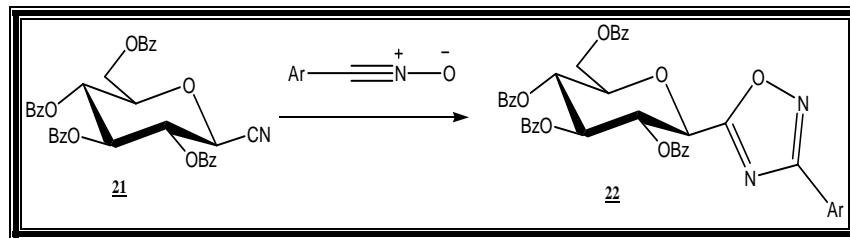


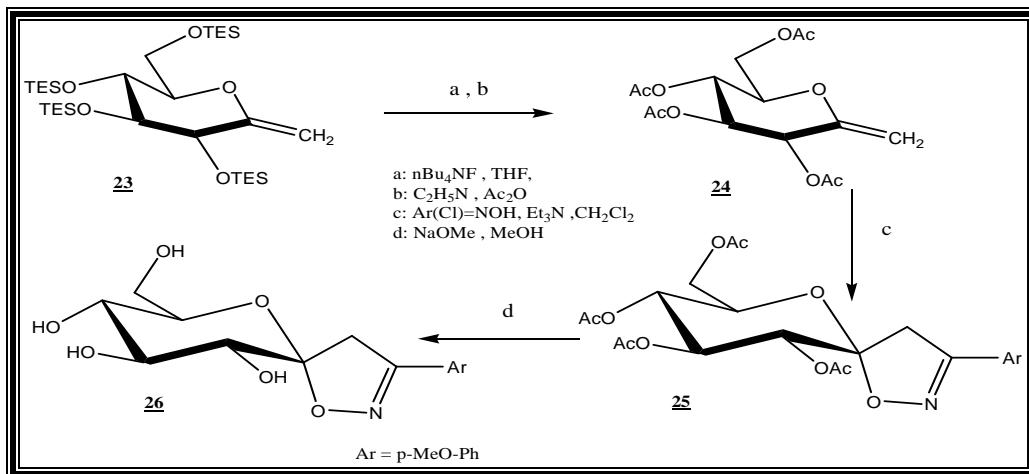
Schéma 19

De leur côté, Toth et Kun [26], ont synthétisé le 3-aryl-5-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1,2,4-oxadiazoles (**22**) à partir de cyanure glucosylique protégé et le chlorure d'hydroxamoyle sous l'action d'une base (Schéma 20).



**Schéma 20**

En 2009, une autre équipe<sup>[27]</sup> a proposé une méthode stéréospécifique de synthèse des isoaxolines à base de glycosyle, à partir de glycosyle éthylénique protégé par triéthylsilyle (Schéma 21).



**Schéma 21**

Shang et al<sup>[28]</sup>, ont rapporté une voie de synthèse des hétérocycles par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 à partir d'oxyde de nitrile et différents dipolarophiles (Schéma 22).

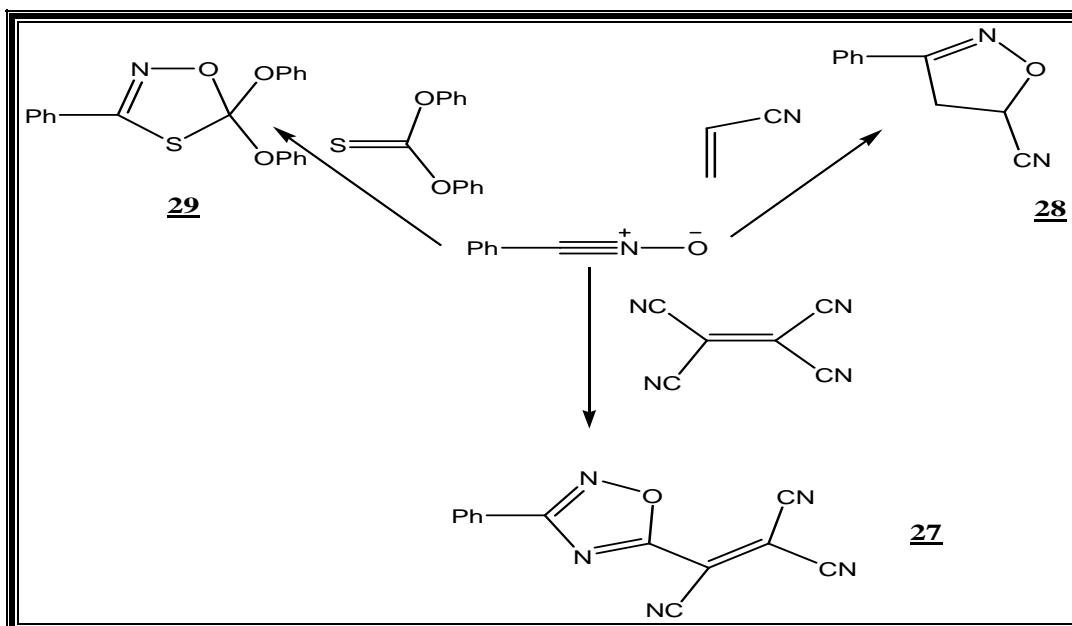




Schéma 22

#### IV- Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'oxyde de nitrile en présence de catalyseur :

Après ce que nous avons vu précédemment, la plupart des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le dipôle l'oxyde de nitrile et le dipolarophile alcène ou alcyne, est effectuée sans catalyseur, mais l'utilisation d'un catalyseur dans ce type de réaction a un rôle important sur la stéréosélectivité de la réaction et empêche la dimérisation du dipôle. Le catalyseur le plus courant est de type acide de lewis.

Kanemasa et al [29], ont décrit la synthèse régiosélective de deux isoxazolines par addition de chlorure d'hydroxamoyle sur un alcène disubstitué dans le dichlorométhane en présence d'un agent organométallique, et le triéthylamine comme base, avec un rendement 40 % (Schéma 23).

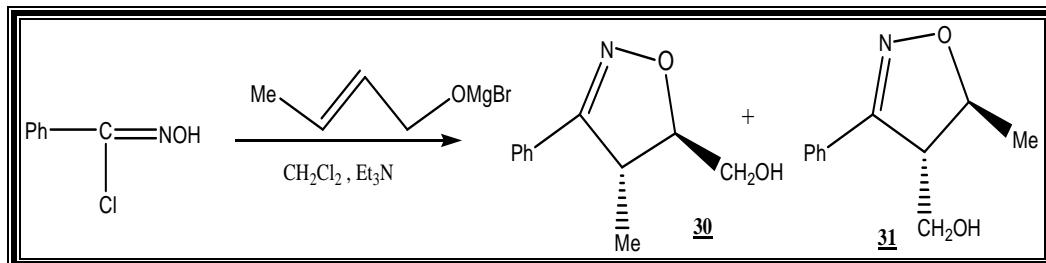


Schéma 23

Le schéma suivant explique la structure chélate de l'état de transition du dipôle et le dipolarophile et la formation de l'isoxazoline (Schéma 24).

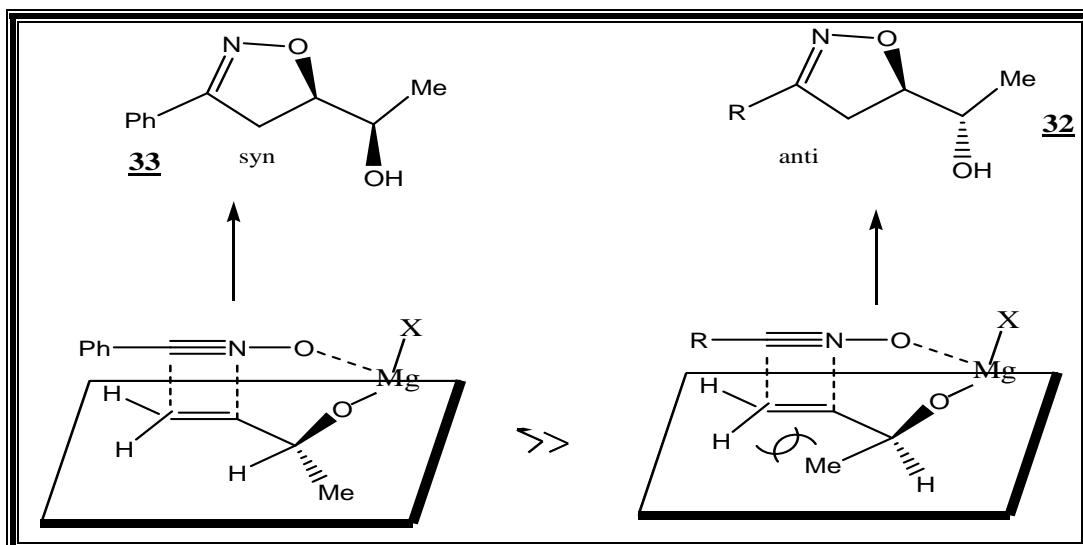


Schéma 24



Yamamoto et coll [30,31], ont rapporté une nouvelle méthode de synthèse asymétrique de deux isoxazolines (Schéma 25), en faisant réagir le chlorure d'hydroxamoyle avec la double liaison dipolarophile. Cette réaction est effectuée dans le dichlorométhane en présence d'iodure de zinc comme catalyseur.

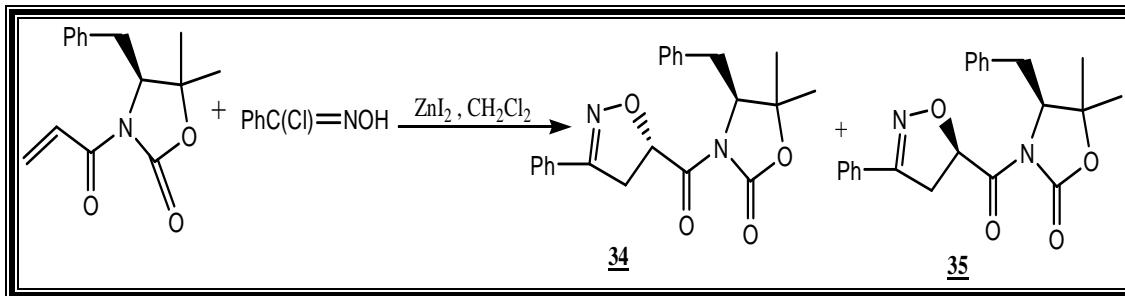


Schéma 25

En 2010, Domingo et Rachide Jalal [32] ont développé cette méthode de synthèse asymétrique d'isoxazoline à partir d'un alcène dipolarophile asymétrique, et d'oxyde de nitrile en utilisant le bromure de magnésium comme catalyseur (Schéma 26).

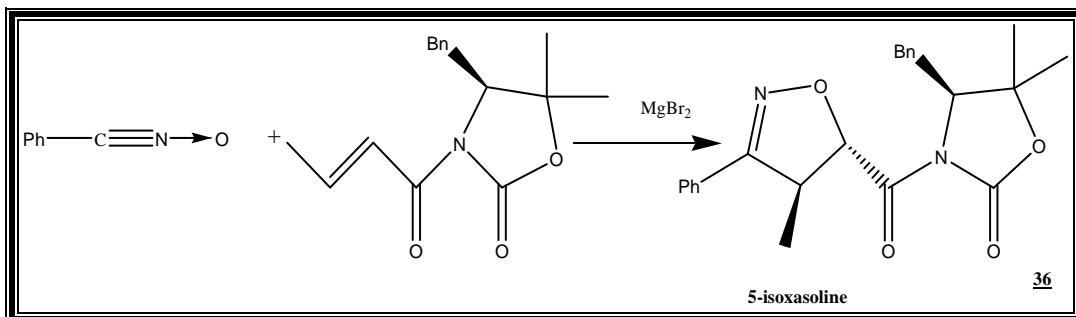


Schéma 26

Ukaji [33,34] a développé une autre méthode de synthèse asymétrique d'isoxazolines, en traitant un alcool allylique par le chlorure d'hydroxamoyle en présence de diéthyle de zinc et le (R, R) tartrate disopropyle (DIPT), avec un ee de 96% (Schéma 27).

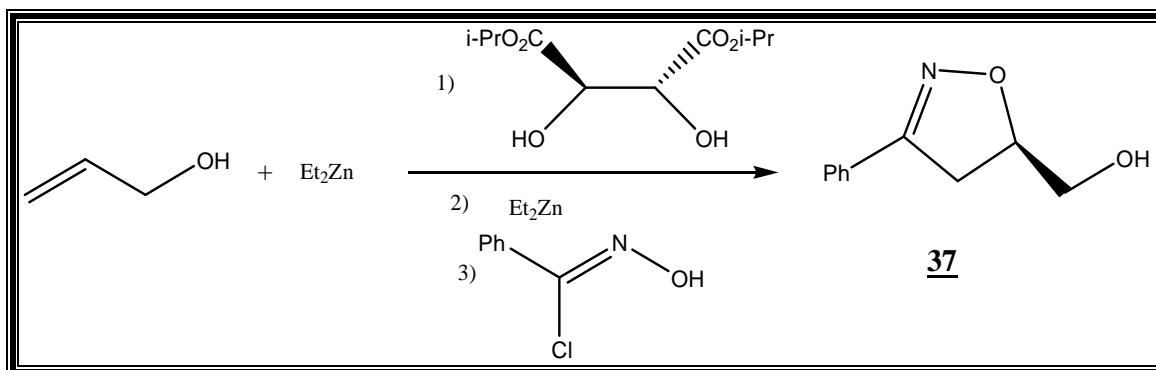
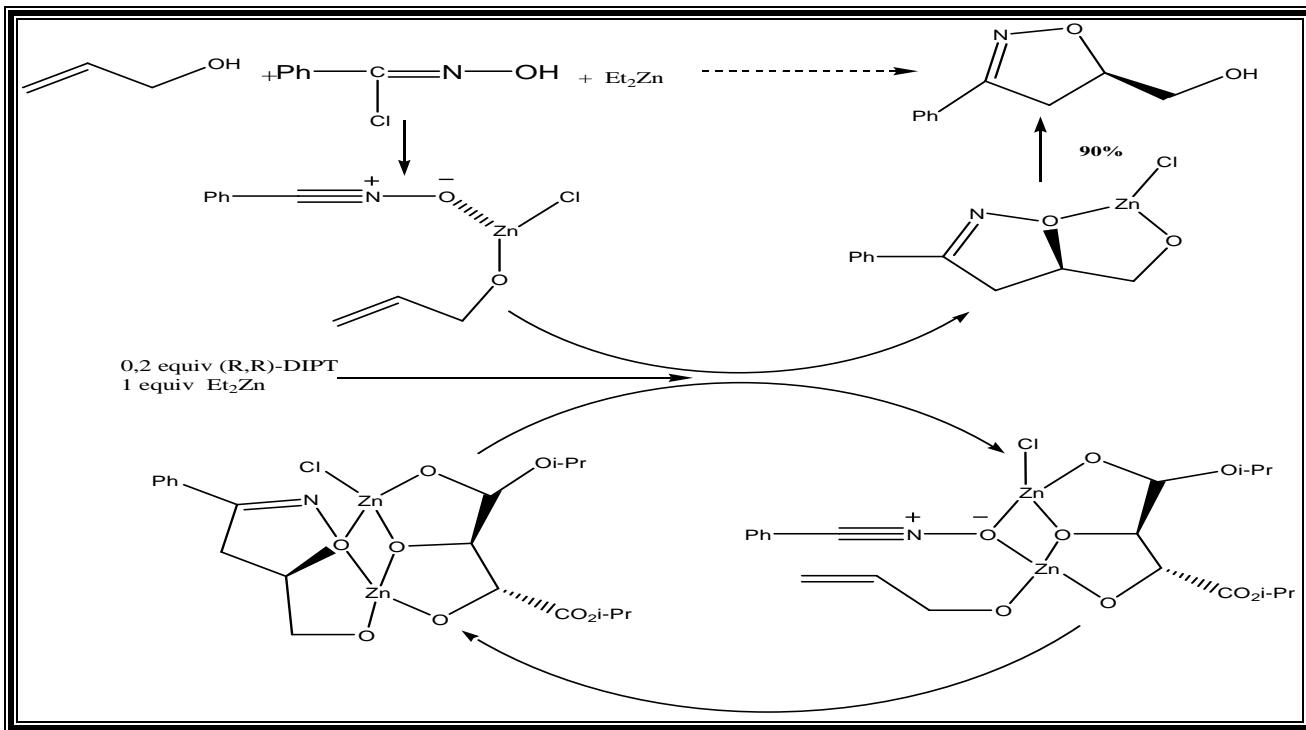


Schéma 27

Le schéma suivant explique la version catalytique de la réaction de cycloaddition dans laquelle le ligand DIPT chirale est employé dans le chélate de dipôle et dipolarophile (Schéma 28).



**Schéma 28**

**Conclusion :**

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'oxyde de nitrile et le dipolarophile alcène ou alcyne, est la meilleure méthode de synthèse des 1,2-isoxazoles et 1,2-isoxazolines.

Cette réaction se fait selon un mécanisme concertée est influencée par plusieurs facteurs comme l'effet de substituant, la polarité du solvant, et la présence de catalyseur.



### RÉFÉRENCES

- [1] K. Houk, J. Gonzalez, *Acc. Chem. Rev.*, (1995), 28, 81.
- [2] R. Huisgen, *Angew. Inst. Ed.*, (1963), 2, 633.
- [3] R. Huisgen, *Ber.*, (1967), 100, 2192.
- [4] P. Caramella , A. Padwa, P. Grunanger « in 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry» *Inter.*, (1984), 291, 1.
- [5] R. Huisgen, A. Padwa « in 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry», *Inter.*, (1985), 12, 180.
- [6] K. Houk, K. Yamaguchi, A. Padwa, « in 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry» *Ed.*, (1985), 2.
- [7] T. Wiley, *Inter, New York, Chapter 1*, (1984), 13, 407.
- [8] a) R. Huisgen, *Angew. Chem.*, (1963), 75, 604.  
b) R. Huisgen, *Angew. Chem. Inter* (1963), 2, 565.  
G. Brianchi, C. Mecheli, R. Gandomi , S. Pataudi, *Ed, Inter, Part,* (1998), 1, 369.
- [9] K. Torsell «Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis», (1988).
- [10] T. Hwang, H. Kim, D. Jeon, K. Hong, J. Song et K. Cho, *J. Agri. chem.*, (2005), 53, 8639-8643.
- [11] A. Minter, A. Fuller et A. Mapp, *J. Am. chem Soc*, (2003), 125, 6846-6847.
- [12] K. Houk, J. Sims, R. Duke, R. Strozier et J. George, *J. Am. Chem. Soc*, (1973), 95, 728.
- [13] I. Fleming, *J. Wiley «Frontier orbitals and organic chemical reactions»*, (1976).
- [14] M. Harika « Étude de la diastéréosélectivité des réactions dipolaires-1,3 » *Mémoire de maîtrise Département de chimie. Montréal*, (1999).
- [15] Y. Xiang, R. Schinazi et K. Zhao, *J. org chem*, (1997), 62, 88- 92.
- [16] J. Jung, S. Jung et H. Koh, *European J. Med. Chem.*, (2007), 42, 1048.
- [17] L. Domingo, J. Aurell, R. Jalal, M. Esszffar, *J. Mol. Str. Theochem*, (2010), 942, 26-31.
- [18] P. Nigam, K. Sheela , V. Nair, K. Radhakrishnan , *Tetrahedron*, (1999), 55, 14199.
- [19] W. Gabriel, D. Timothy, V. Vullo, *Tetrahedron*, (2007), 63, 5251- 5260.
- [20] J. Romanski, J. Jurczak, J. Jozwik, C. Chapuis, M. Asztemborska, *Tetra. Asym*, (2007), 18, 865-872.
- [21] J. Huiling, Y. Weimin, H. Xiao, *Tetrahedron*, (2007), 63, 2315-2319.
- [22] H. Shaojin, J. Ren ,W. Zhongwen , *Tetrahedron*, (2009), 65 , 9146-9151.
- [23] M. Noguchi, A. Tsukimo, A. Kadowaki, J. Hikata, A. Kakehi, *Tetrahedron*, (2007), 48, 3539- 3542.
- [24] N. Naji, M. Soufiaoui, P. Moreau, *J. Fluor. Chem*, (1996), 79, 179-183.



- 
- [25] X.Gallos, H. Pellissier , A. Koumbis et al, *Tetrahedron* , (2007),63, 3235-3285 .
  - [26] M. Toth, S. Kun, E. Bokor, M. Benltifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, J. Pierre, *Bioorg. Med. Chem* , (2009), 17, 4773-4785.
  - [27] M. Benltifa, J . Hayes, S. Vidal, D. Gueyerard, G. Goekjian, J.Pierre, G. Kizilis , C.Tiraidis, K. Melinda, D. Chrysina , E . Zographos, D. Leonidas, G. Archontis, N. Oikonomakos, *Bioor. Med. chem*, (2009), 17, 7368-7368.
  - [28] K. Shang, G. Shou, Y.Wang, *Tetrahedron*, (2003),16, 1064.
  - [29] S. Kanemasa, M. Nishiuchi, A. Kamimura et al, K. Hori, *J. Am. Chem. Soc*, (1994),116,2324.
  - [30] S. Kanemasa, H. Yamamoto, E. Wada, T. Sakurai, K. Urushido, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, (1990), 63, 2857.
  - [31] S. Mengeza, C. Yang, R. Whitney, *J. Am. Chem. Soc*, (1987), 109, 276.
  - [32] L. Domingo, J. Aurell, R. Jalal, M. Esszffar, *J. Mol. Str.Theochem*, (2010), 942, 26-31.
  - [33] Y. Ukaji, M. Shimizu, *Chem. Lett*, (1996), 455.
  - [34] Y. Ukaji, Y. Yoshida, S. Fujinami, K. Inomata, *Chem. Lett.*, (1998), 1023.



## **Chapitre II :**

### **Synthèse et Caractérisation de nouveaux glycosyl-1,2-isoxazoles et glycosyl-1,2-isoxazolines.**



Avant de présenter nos propres travaux, nous allons donner un bref rappel bibliographique sur l'élaboration de dipôle et dipolarophile. Après nous rapportons les travaux que nous avons réalisés au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée et qui consiste en la synthèse de nouveaux isoxazoles et isoxazolines glycosyliques.

## I-Rappel bibliographique sur l'élaboration de dipôle et dipolarophile :

### 1- Elaboration de dipôle :

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

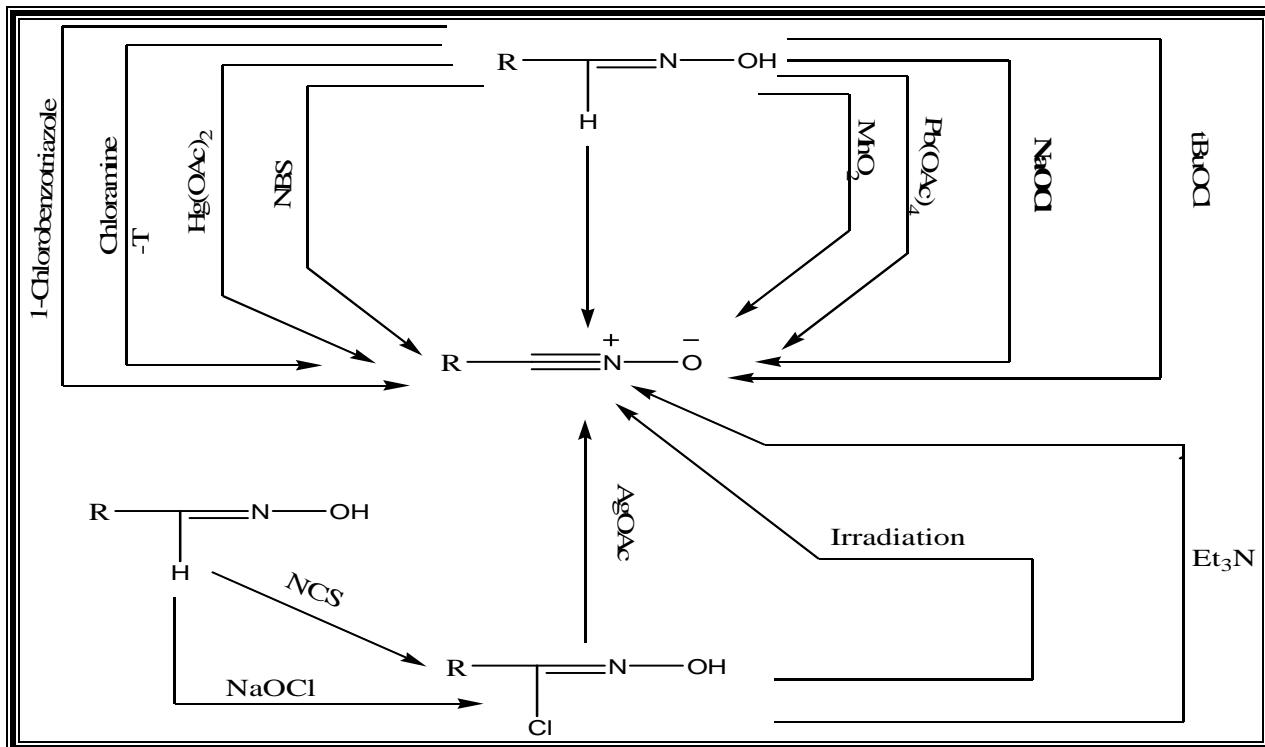
Ainsi, Tokunaga et coll<sup>[9]</sup>, ont utilisé l'acétate d'argent pour la génération de l'oxyde de nitrile à partir des halogénures d'hydroxamoyle.

De leur côté, Loupy et al ont développé une nouvelle méthode pour la génération des oxydes de nitriles par l'irradiation des chlorures d'hydroxamoyle en présence de dipolarophile<sup>[10]</sup>.

Les oxydes de nitrile sont souvent instables à la température ambiante et doivent être formés insitu en présence d'un dipolarophile. Plusieurs méthodes oxydantes de déshydrogénération d'aldoximes utilisent l'hypohalite en milieu alcalin<sup>[11]</sup>, le N-bromosuccinimide suivi d'un traitement par une base<sup>[12]</sup>, le chlorobenzotriazole<sup>[13,14]</sup>, l'acétate mercurique de chloramine-T<sup>[15]</sup> (Schéma 29).

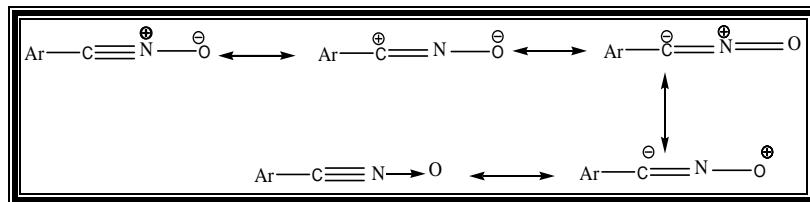
La génération in situ de l'oxyde de nitrile de l'aldoxime par le cyanure ferrique de potassium exige un milieu aqueux<sup>[16]</sup>, alors que le nitrate d'ammonium cérique peut être employé seulement pour les aldoximes aromatiques<sup>[17,18]</sup>.

Radhakrishna<sup>[29]</sup> a rapporté l'utilisation des composés iodés hypervalent comme oxydant pour la conversion in situ des aldoximes en oxydes de nitrile.



**Schéma 29**

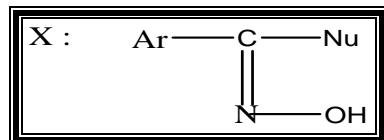
Speronier et coll.<sup>[20]</sup> ont montré, par des études infrarouge et du moment dipolaire, que la molécule est linéaire et que le groupement aryle et CNO sont coplanaires, donc on a la possibilité de considérer cette molécule comme un hybride de résonance faisant intervenir les formes mésomères suivantes (Schéma 30) :



**Schéma 30**

Les oxydes de nitrile constituent une classe de dipôles particulièrement réactives ; ils donnent lieu à trois types de réaction :

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



**Figure 4**



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

Werner et Buss [21] on signalé les premières dimérisations en diphenylfuroxane de l'oxyde de benzonitrile et c'est Huisgen [22], qui a proposé un mécanisme faisant intervenir la forme nitrosocarbénique, plutôt qu'une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (Schéma 31) :

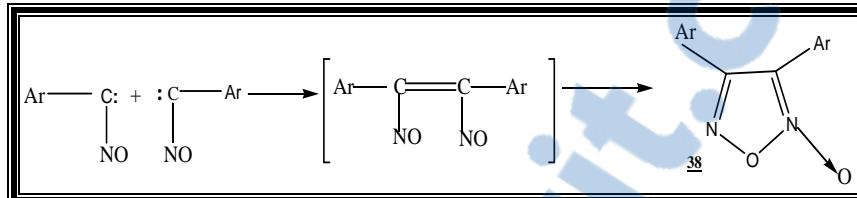


Schéma 31

## 2-Préparation des chlorures d'hydroxamoyles :

Les oxydes d'arylnitrile sont instables, ils peuvent être générés in situ à partir des halogénures d'acides hydroxamiques. Ces derniers peuvent être préparés selon deux méthodes différentes [23,24] (schéma 32).

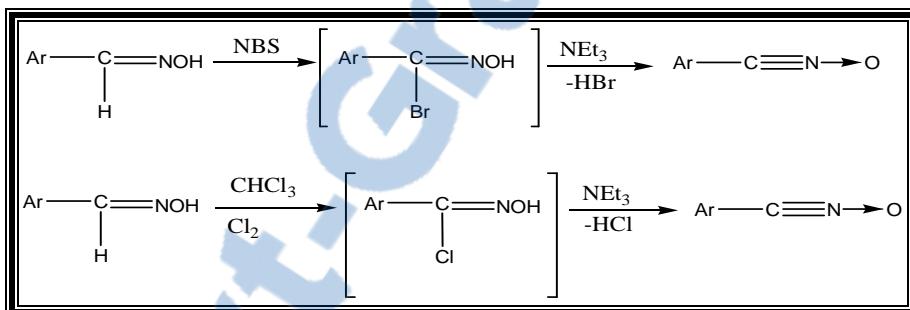


Schéma 32

Ces produits, une fois préparés sont utilisés immédiatement en réaction avec les dipolarophiles suivant les méthodes de Huisgen et coll [25].

Une autre méthode consiste à traiter les oximes par l'eau de javel (NaOCl) pour obtenir directement les oxydes d'arylnitrile [26,27]. L'hypochlorite de sodium joue le rôle d'agent halogénant (chloration) en donnant le chlorure d'hydroxamoyle, ce dernier est déshydrohalogéné par la soude caustique (Schéma 33).

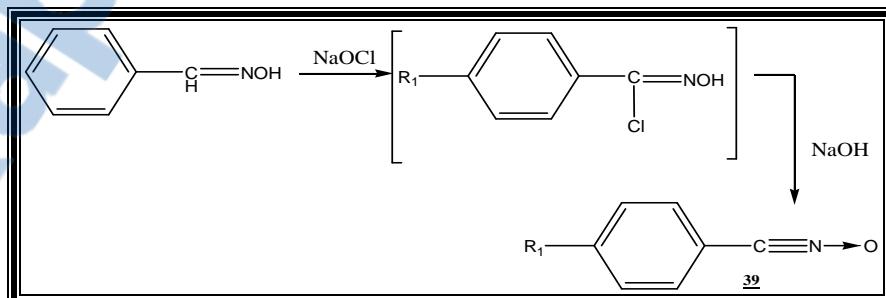


Schéma 33



Pour notre part, nous avons préparé les chlorures d'hydroxamoyles par chloration des oximes à l'aide du N-chorosuccinimide dans le diméthylformamide (DMF) [28] avec d'excellents rendements (Schéma 34).

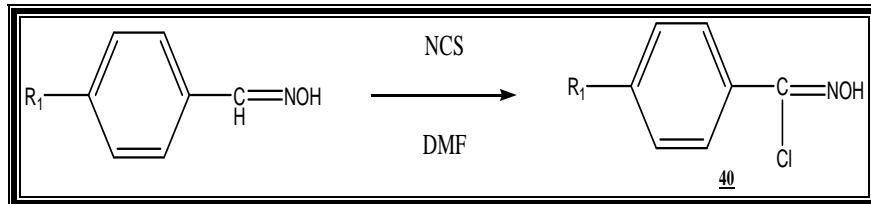


Schéma 34

**3- Elaboration de dipolarophile :**

Les dipolarophiles utilisés au cours de ce travail sont des glycosyl-O-acétylénés. Et qui sont des intermédiaires clés dans la synthèse de composés biologiquement actifs [29, 30].

Nous allons citer quelques exemples le plus important de réaction de O-glycosylation.

Stagé et coll. [31] ont réalisé la glycosylation à partir d'un glycosylacétyle, en présence d'un activateur, le chlorure de zinc, et sous action de micro-ondes pour avoir le  $\alpha$  ou  $\beta$  undecyl galactoside (Schéma 35).

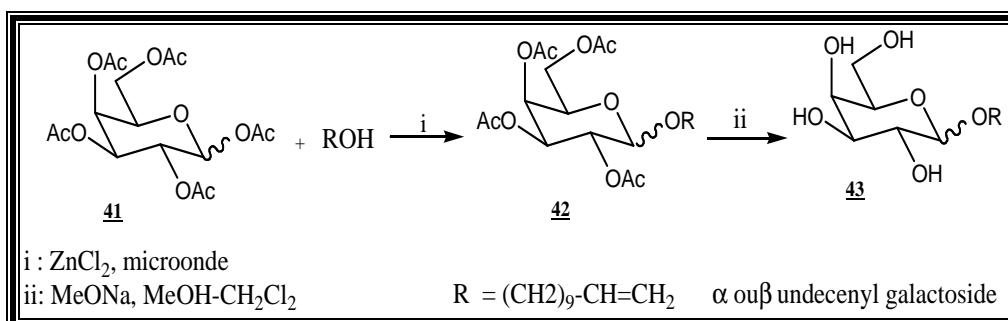


Schéma 35

Mereyala et coll [32] ont préparé le 3-butynyl-2, 3, 4,6-tetra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (44) par couplage d'un glucose pentaacétyle avec l'alcool butynyle en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (Schéma 36).

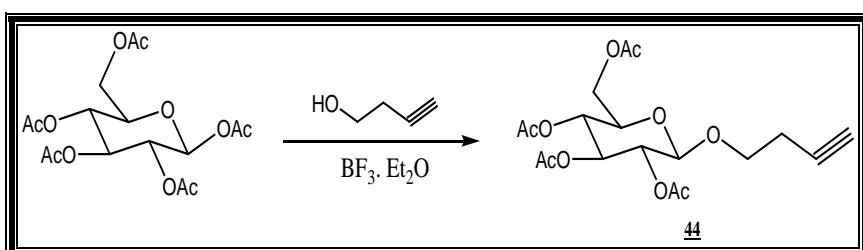


Schéma 36

Cheng et coll [33] ont proposé une stratégie de synthèse dans le même but, se basant sur l'oxydation du composé (45) par le tempo-KBr-NOCl-NaHCO<sub>3</sub> dans l'acétone qui conduit au composé (46), suivie d'une



estéification par le bromure de propargyle pour aboutir au composé **47** avec un rendement de 97%. L'action du bromure de propargyle sur le composé **45** donne le composé **48** avec un rendement de 86% (Schéma 37).

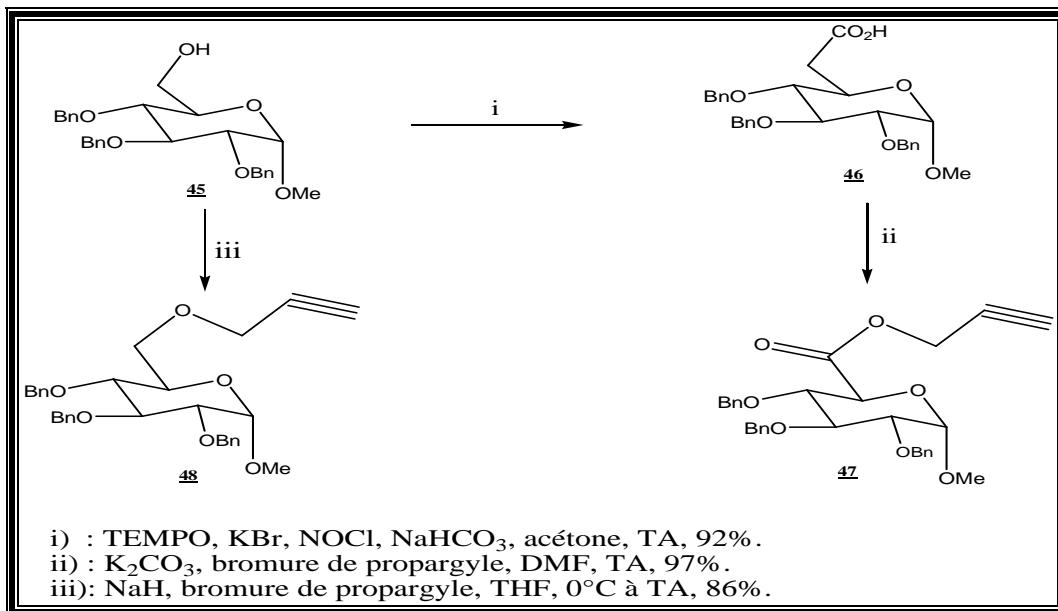


Schéma 37

Shing et Leung<sup>[34]</sup> ont réalisé une synthèse de 6-allyloxy-5-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxole **51** par O-alkylation de Williamson de 5-(2,2-Diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3,d]dioxol-6-ol **50**, en présence du bromure d'allyle et l'hydrure de sodium comme base ( Schéma 38 ) .

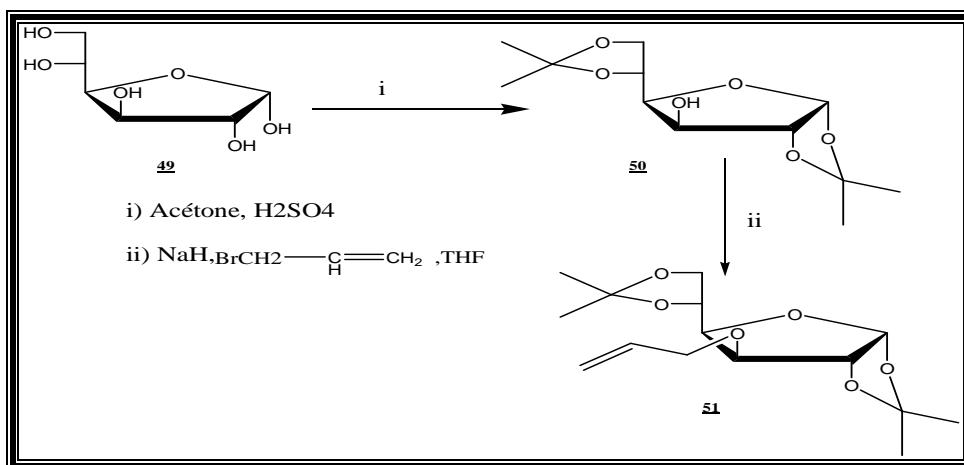


Schéma 38



## II- Synthèse de glycosyl-1,2 -isoxazole et glycosyl-1,2 isoxazoline:

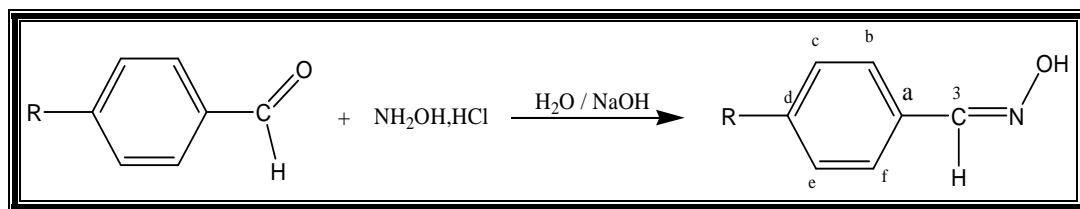
Dans le cadre de nos travaux au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, nous nous sommes intéressés à la synthèse, par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de nouvelles molécules hétérocycliques : isoxazoles et isoxazolines glycosyliques.

### 1-Elaboration de l'oxyde de nitrile :

Un dipôle 1,3 est un système à quatre électrons présentant au moins une structure de résonance où les charges opposées dans une relation 1,3 sont isoélectroniques de l'anion allyle. Cette caractéristique structurale conduit à l'appellation réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

### 2-Oxime :

Les oximes se forment selon la réaction d'addition-élimination, généralement catalysée par les acides. La méthode générale consiste à faire réagir les dérivés carbonylés et un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux (Schéma 39).



**Tableau 1 :** quelques caractéristiques des composés **52-56**.

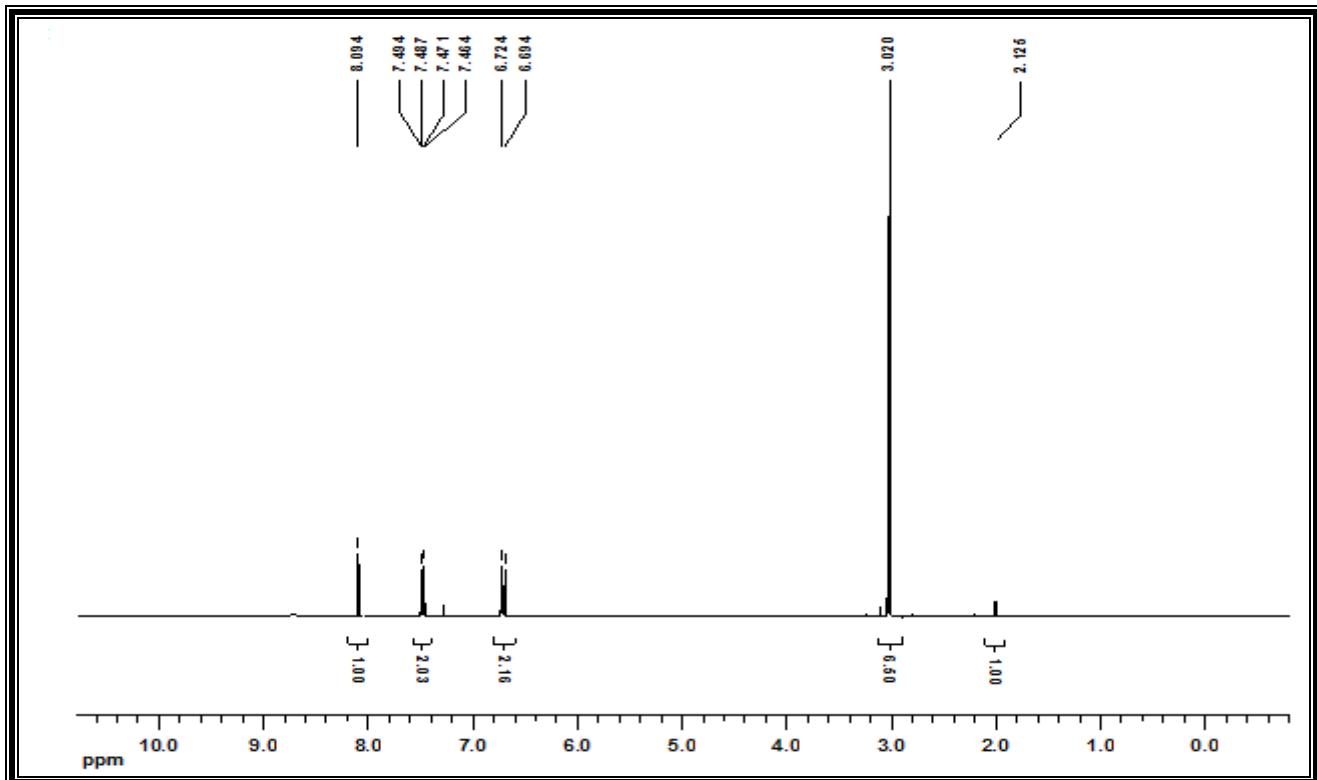
Composés	R	Rdt(%)	$\delta$ en ppm (H <sub>3</sub> )
<b>52</b>	NO <sub>2</sub>	72	8,27
<b>53</b>	Cl	70	8,07
<b>54</b>	H	74	8,36
<b>55</b>	OCH <sub>3</sub>	72	8,17
<b>56</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	87	8,09



Ces composés ont été caractérisés par l'analyse spectroscopique RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Ont note par exemple pour le composé **56** où R=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>:

- Le spectre RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) du composé **56**, présente un singulet vers 8,09 ppm correspondant au proton H<sub>3</sub>, un singulet vers 2,12 ppm relatif au proton de la fonction hydroxyle, un singulet vers 3,02 ppm relatif aux protons du groupement N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Les protons du noyau aromatiques résonnent entre 6,69 et 7,97 ppm (Figure 5).

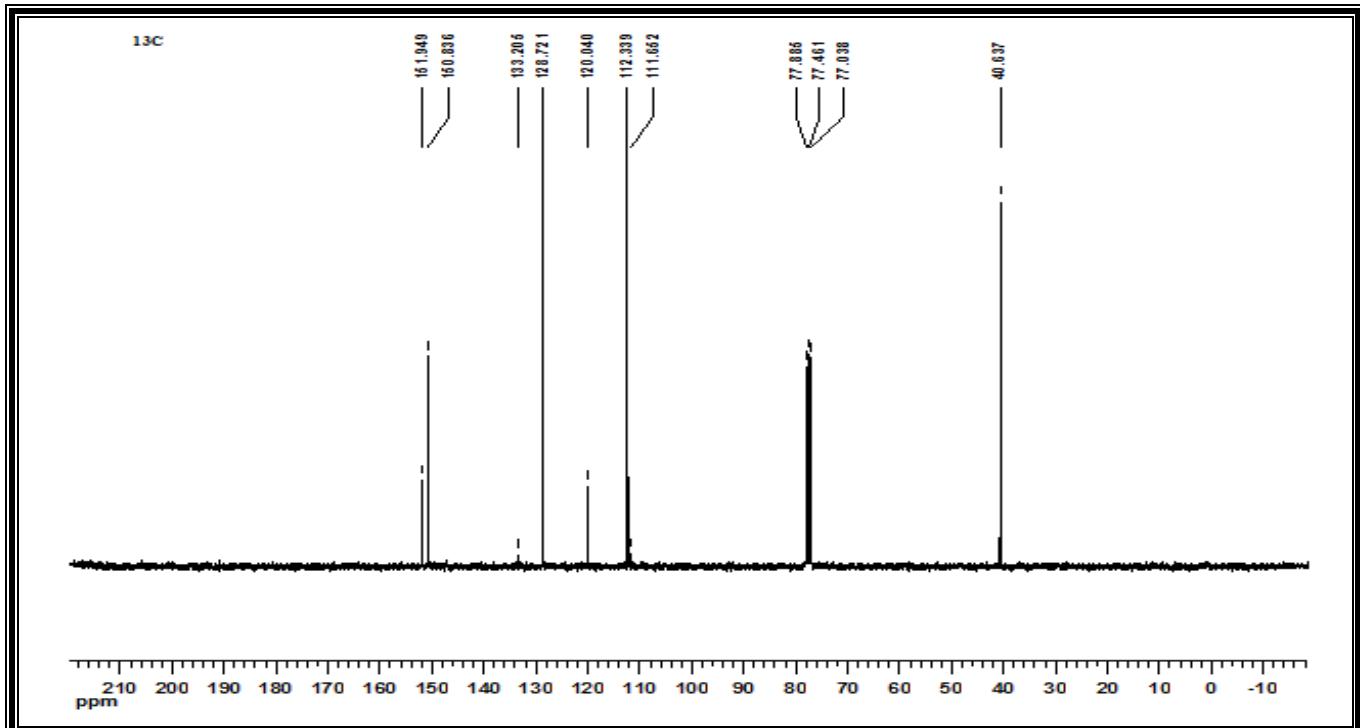
- **Spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé 56**



**Figure 5**

Sur le spectre RMN <sup>13</sup>C, nous notons, principalement la présence d'un signal vers 150,83 ppm correspondant au carbone C<sub>3</sub>, un singulet à 40,63 ppm attribuable aux carbones de la fonction N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, un singulet vers 120 ppm correspondant au carbone C<sub>a</sub> et un singulet à 151,9 ppm relatif au carbone C<sub>d</sub>. Les carbones (C<sub>c</sub>, C<sub>e</sub>) et (C<sub>b</sub>, C<sub>f</sub>) résonnent respectivement à 112 et 128 ppm (Figure 6).

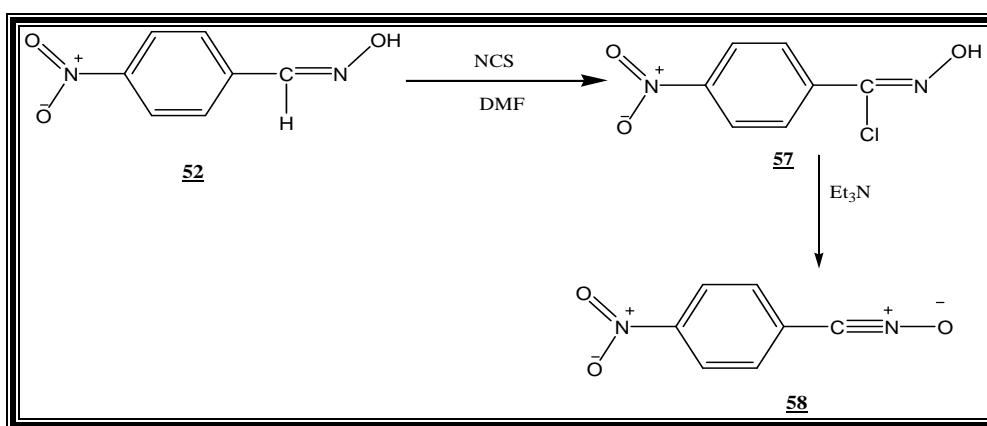
- Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **56**



**Figure 6**

**I-2- Chlorure d'hydroxamoyle :**

Le chlorure d'hydroxamoyle pour R= NO<sub>2</sub> est formé selon la chloration de l'oxime par le NCS dans le DMF (Schéma 40).



**Schéma 40**



Vu l'instabilité de ce composé les réactions de cycloaddition sont effectuées immédiatement après la formation de l'oxyde de nitrile par action du triéthylamine sur le chlorure d'hydroxamoyle.

## 2- Elaboration de dipolarophile : Synthèse des sucres O-alkylés :

### 2-1- protection des sucres :

La protection des groupements hydroxyles de D-galactose et de D-glucose est effectuée sous forme d'acétal dans l'acétone en présence d'acide sulfurique concentré comme catalyseur à température ambiante<sup>[35, 36]</sup>.

#### a-Glucose :

Le 1, 2 :5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose **58** est synthétisé à partir du D-glucose dans l'acétone anhydre en présence d'acide sulfurique concentré pendant 24 h. Le rendement de cette réaction est de 68 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 41).

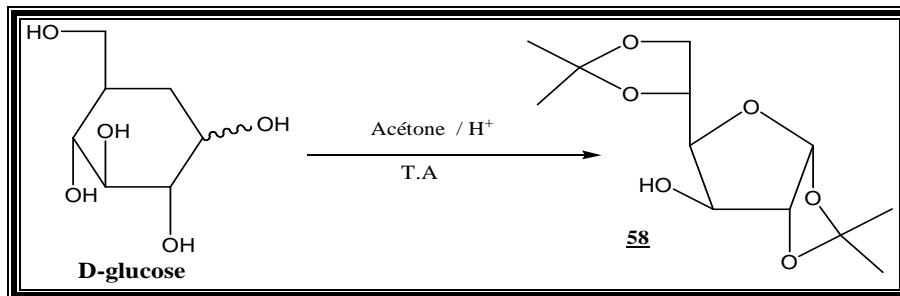


Schéma 41

#### b- Galactose :

La protection des groupements hydroxyles du D-Galactose a été réalisée dans les mêmes conditions de la protection de D-Glucose et nous avons obtenu le 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose avec un rendement de 55 % (Schéma 42).

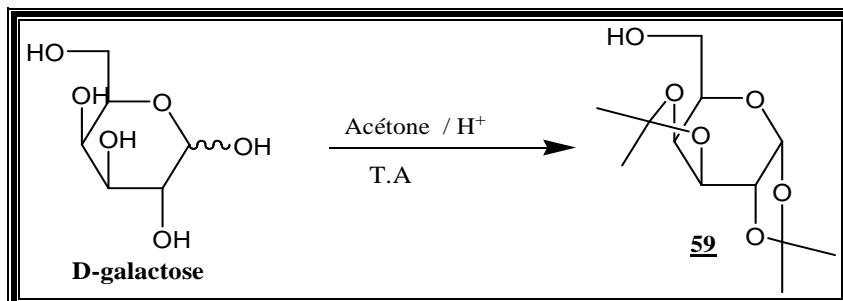
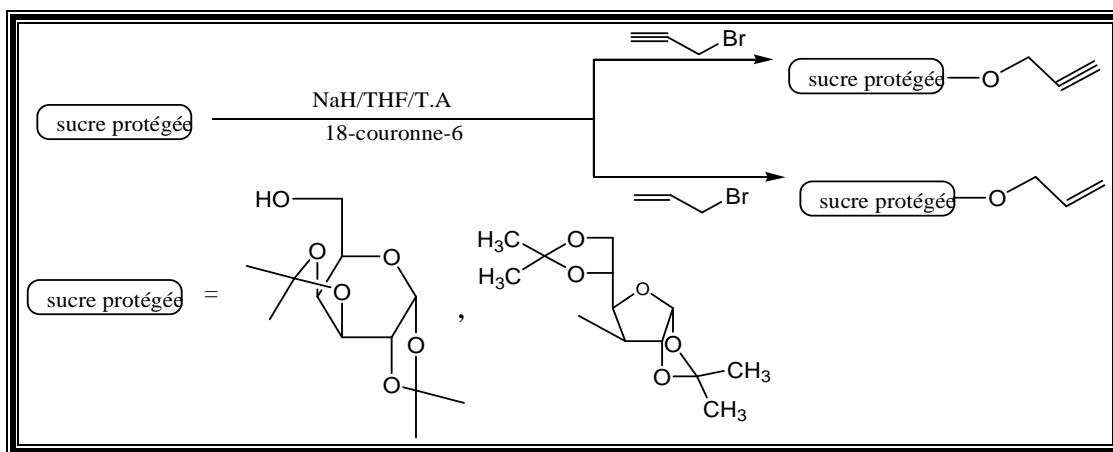


Schéma 42



### 2-2- O-Alkylation :

La réaction d’O-alkylation a été réalisée entre un sucre protégé et le bromure d’allyle ou de propargyle (Schéma 43).



**Schéma 43**

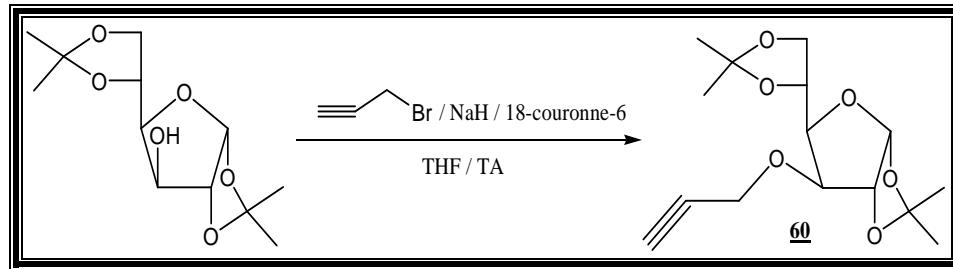
Pour notre part, la réaction d’O-alkylation a été effectuée suivant la méthode de Holz<sup>[37]</sup>. Nous avons réalisé la condensation du sucre protégé avec 1,1 équivalent d’halogénure d’alkyle, et 1,8 équivalent d’hydrure de sodium en présence de catalyseur (éther couronne) dans le THF pendant trois jours à température ambiante. Cette réaction conduit à la formation du composé désiré avec un bon rendement et variant 80 et 85 %.

La purification a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l’éluant : hexane/acétate d’éthyle (5/1).

#### 2-2-1- O-alkylation par le bromure de propargyle :

##### a-Synthèse du 3-O-propargyl-1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose :

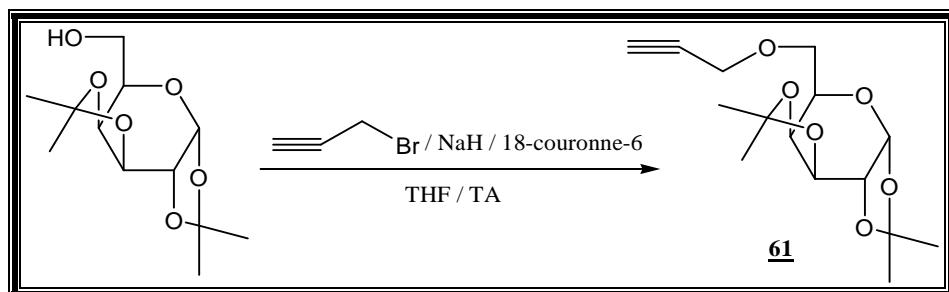
L'action du bromure de propargyle sur le Glucose protégé en présence d'hydrure de sodium comme base, le THF comme solvant, dans les conditions catalytiques, conduit après trois jours à la formation du produit O-alkylé **60** (schéma 44).



**Schéma 44**

**b-Préparation du 6-O-propargyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose :**

Le 6-O-propargyl-1,2, 3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose **61** a été aussi préparé dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 45).

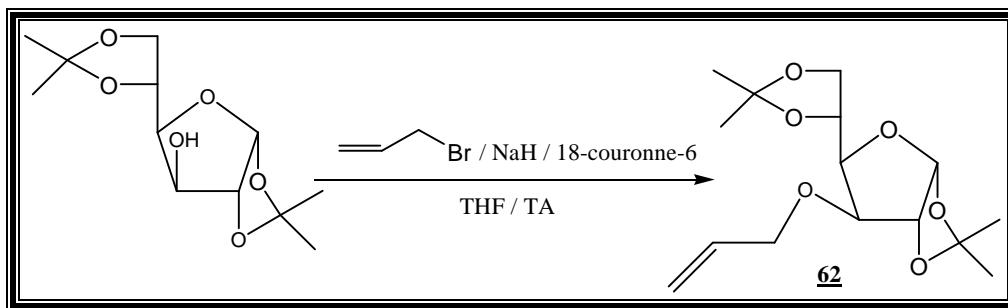


**Schéma 45**

**2-2-2- O-alkylation par le bromure d'allyle :**

**a -Synthèse du 3-O-allyl-1, 2, 5,6-di-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose :**

La condensation du Glucose protégé avec le bromure d'allyle et l'hydrure de sodium et une quantité catalytique de l'éther couronne dans le THF à température ambiante pendant trois jours, conduit à la formation du produit O-alkylé **62** (Schéma 46).

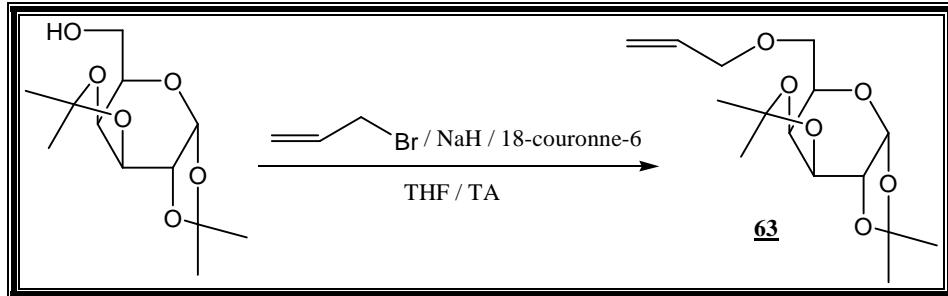


**Schéma 46**

**b-Préparation du 6-O-allyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose :**



On applique le même protocole d'O-alkylation pour la préparation du 6-O-allyl-1,2, 3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose **63** (Schéma 47).



**Schéma 47**

### **3-Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes d'arylnitrile sur différents dipolarophiles :**

Dans cette partie, nous allons décrire nos travaux sur la mise au point de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les oxydes d'arylnitrile et quelques dipolarophiles commerciaux comme l'alcool propargylique et le phénylacétylène, entre l'oxyde d'arylnitrile et les sucres O-alkylés pour la synthèse de glycosyl-1,2-isoxazoles et de glycosyl-1,2-isoxazolines.

Cependant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 a été effectuée selon deux méthodes :

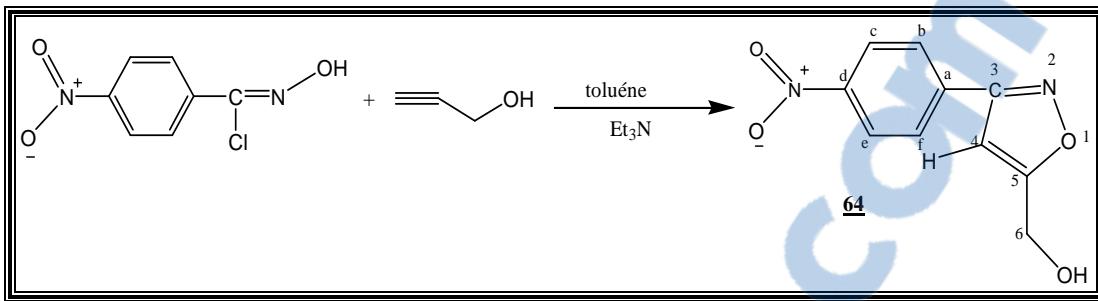
- La première méthode est consacrée à la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le chlorure d'hydroxamoyle avec l'alcool propargylique en présence de triéthylamine dans le toluène à reflux pendant 24h.
- La deuxième méthode consiste en la condensation de l'arylaldoxime avec le dipolarophile dans un milieu biphasique constitué de l'hypochlorite de sodium de 12° chlorométrique et de chloroforme à -5°C. L'utilité du pouvoir basique et halogénant de l'hypochlorite de sodium permet de transformer l'arylaldoxime en chlorure hydroxamoyle. Ce dernier, par élimination de HCl, réagit avec le dipolarophile pour conduire aux isoxazoles et aux isoxazolines.

On constate que cette méthode de cycloaddition dipolaires-1,3 est totalement régiosélective car le sens de l'attaque du dipôle est unique.

#### **3-1-Synthèse des isoxazoles :**

##### **3-1-1 - Synthèse de (3-(4-nitrophenyl)isoxazol-5-yl)méthanol :**

Le traitement du chlorure d'hydroxamoyle par l'alcool propargylique en présence de triéthylamine, dans le toluène à reflux pendant 24h, conduit à la formation d'un seul régiosomère. Après un lavage avec l'eau distillée et extraction avec le dichlorométhane, nous avons purifié le mélange par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (3/1). Le rendement de cette réaction est de 68%. (Schéma 48).



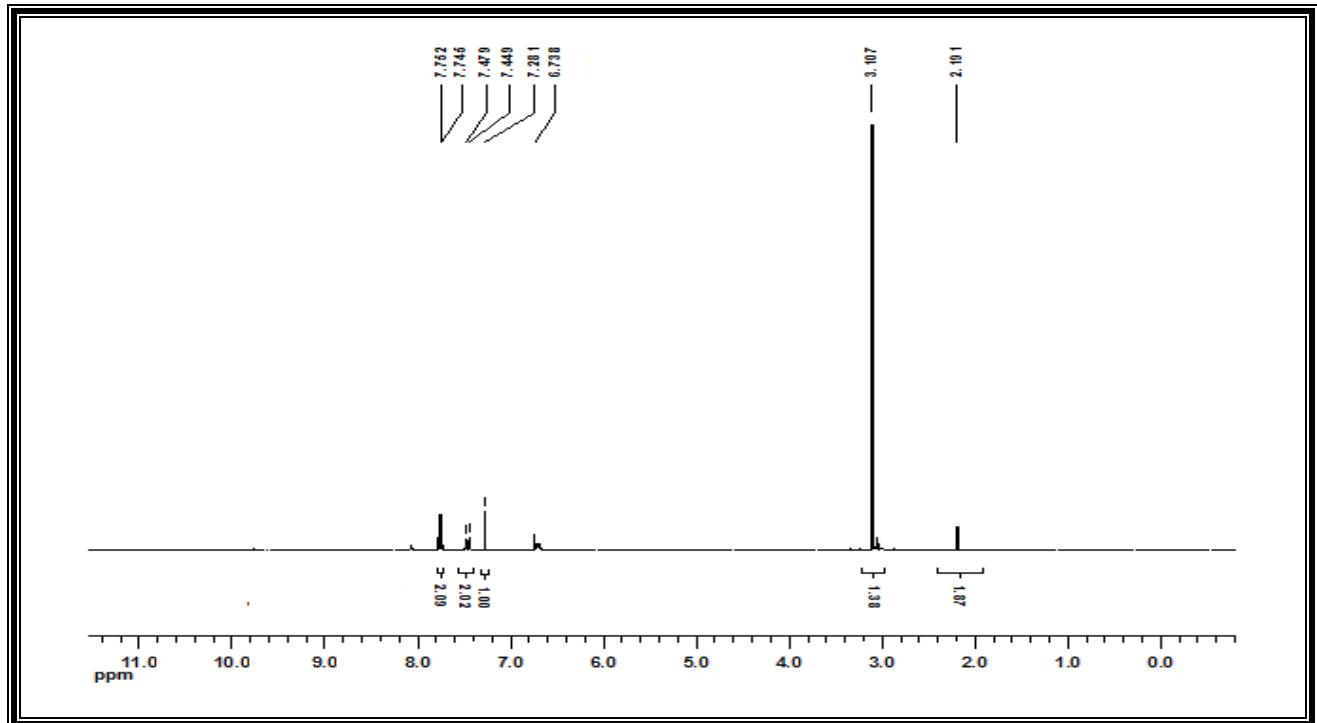
**Schéma 48**

Dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du proton, réalisé dans ( $\text{CDCl}_3$ ), du composé **64**

(Figure 7) on note :

- Un singulet vers 2,19 ppm correspondant au proton de la fonction hydroxyle.
- Un singulet vers 3,10 ppm relatif au proton de la jonction qui lie le cycle isoxasolique et la fonction hydroxyle.
- Les protons aromatiques résonnent entre 7,28 et 7,75 ppm.
- Un singulet vers 6,73 ppm relatives au proton porté par le carbone C<sub>4</sub> de cycle isoxazole.

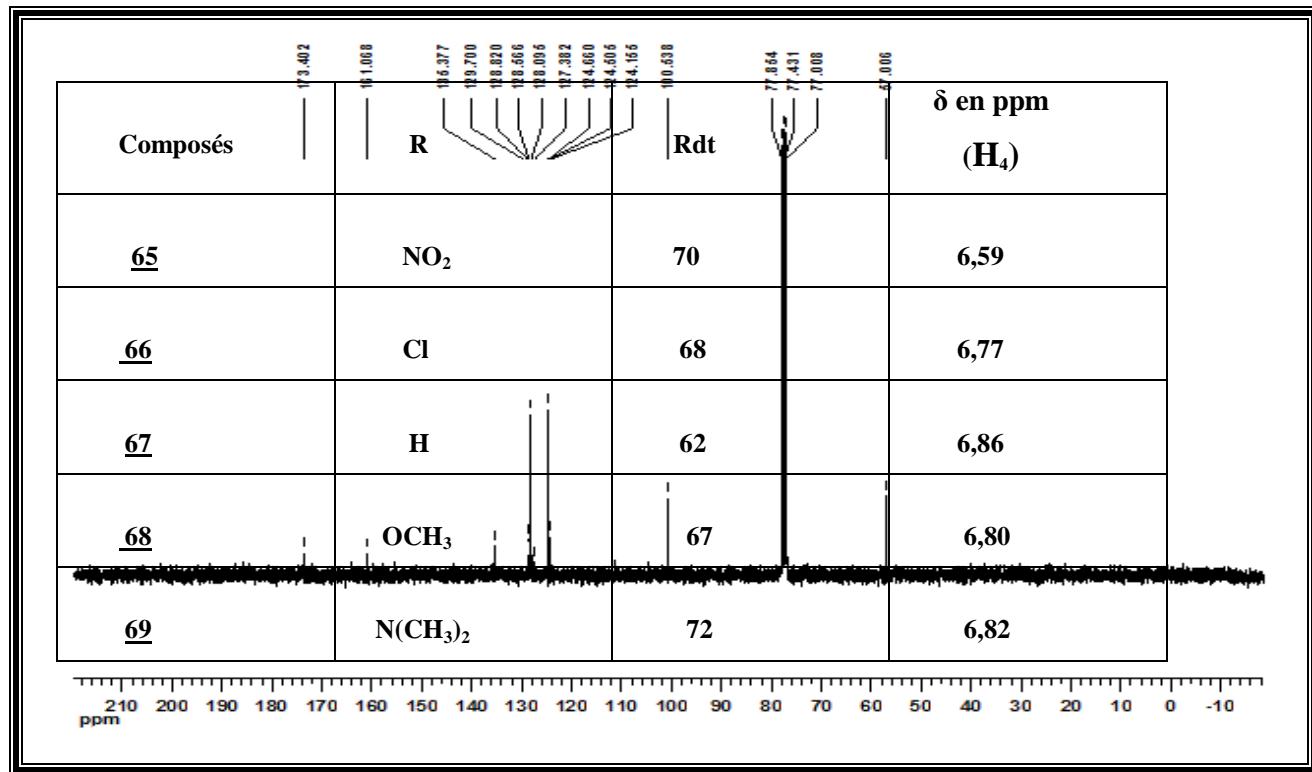
• **Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **64****



**Figure 7**

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$ , nous notons principalement la présence d'un singulet vers 57 ppm correspondant au Carbone C<sub>6</sub>, deux signaux à 173,4 et 161 ppm correspondant respectivement au carbone quaternaire du cycle isoxasole en position 3 et 5. Le carbone tertiaire du cycle isoxazole en position 4 résonne à 100 ppm. Un singulet vers 135,37 ppm correspondant au carbone C<sub>d</sub> et un singulet à 128 ppm relatif au carbone C<sub>d</sub>. Les carbones (C<sub>c</sub>, C<sub>e</sub>) et (C<sub>b</sub>, C<sub>f</sub>) résonnent respectivement à 124 et 127 ppm (Figure 6).

• Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 64

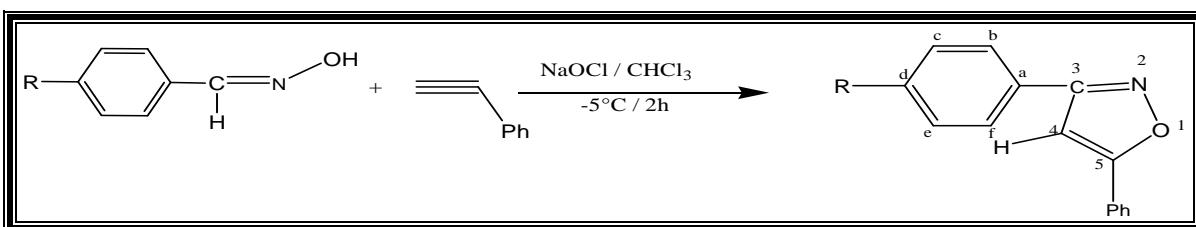


**Figure 8**

Après de réalisation de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le chlorure d'hydroxamoyle et l'alcool propargylique par l'application de cette méthode, on va décrire quelques réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes d'arylnitrile avec le phényle acétylénique en utilisant l'hypochlorite de sodium.

### 3-1-2- Synthèse de 3(4-R phenyl)-5-phenylisoxazole :

Les 3(4-R phenyl)-5-phenylisoxazole ont été préparés dans le chloroforme à partir des arylaldoximes et le phényl acétylène, en présence d'hypochlorite de sodium comme agent de chloration à -5°C pendant 2h. Les produits 65, 66, 67, 68, 69 sont obtenus avec un rendement qui varie entre 60 et 70 % après chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (4/1) (Schéma 49).



**Schéma 49**

Paramètre RMN des composés 65-69 enregistrés à 400 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>, le ( $\delta$ ) en ppm.

**Tableau 2** : quelques caractéristiques des composés 65-69.



Sur le spectre R.M.N  $^1\text{H}$  des isoxazoles on remarque un seul singulet entre 6,59 et 6,86 ppm relatif au proton H<sub>4</sub>. C'est pourquoi on peut conclure que la réaction est régiosélective.

Par exemple Le spectre RMN du proton du composé **68** où R=OCH<sub>3</sub> (Figure 9) montre un singulet vers 3,86 ppm correspondant aux protons de la fonction OCH<sub>3</sub>, un singulet à 6,77 ppm dû au proton H<sub>4</sub> du noyau isoxazolique, Tandis que les protons des noyaux aromatiques résonnent entre 7,00 et 7,84 ppm.

- Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **69**

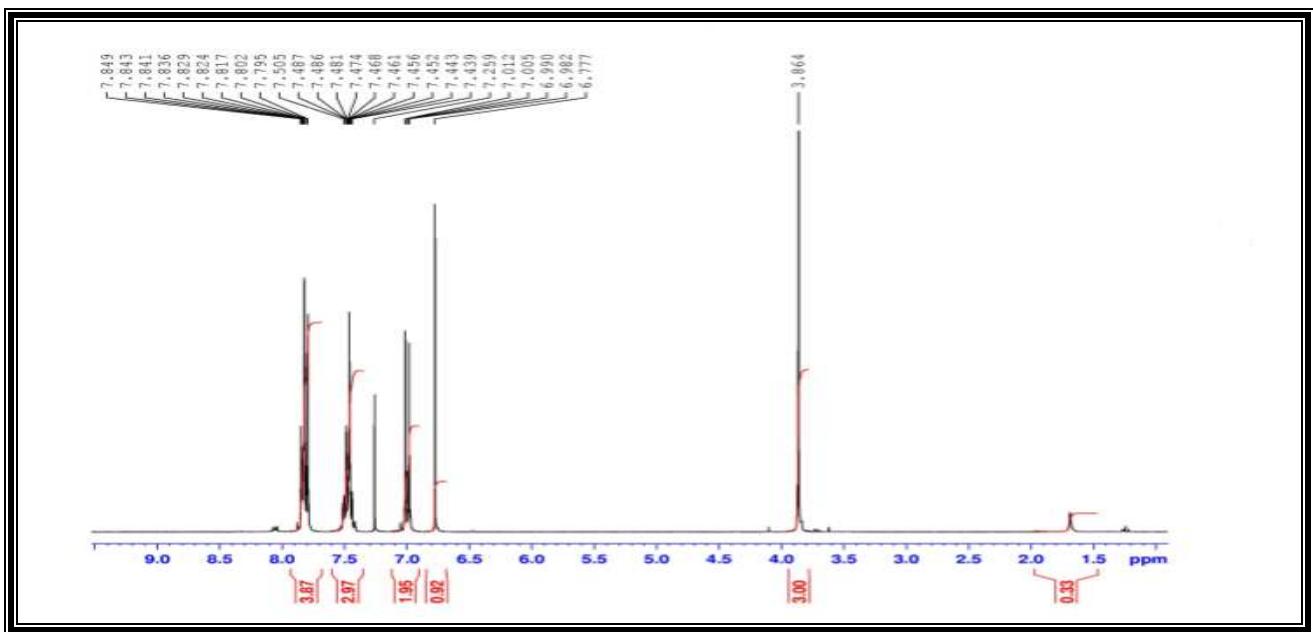


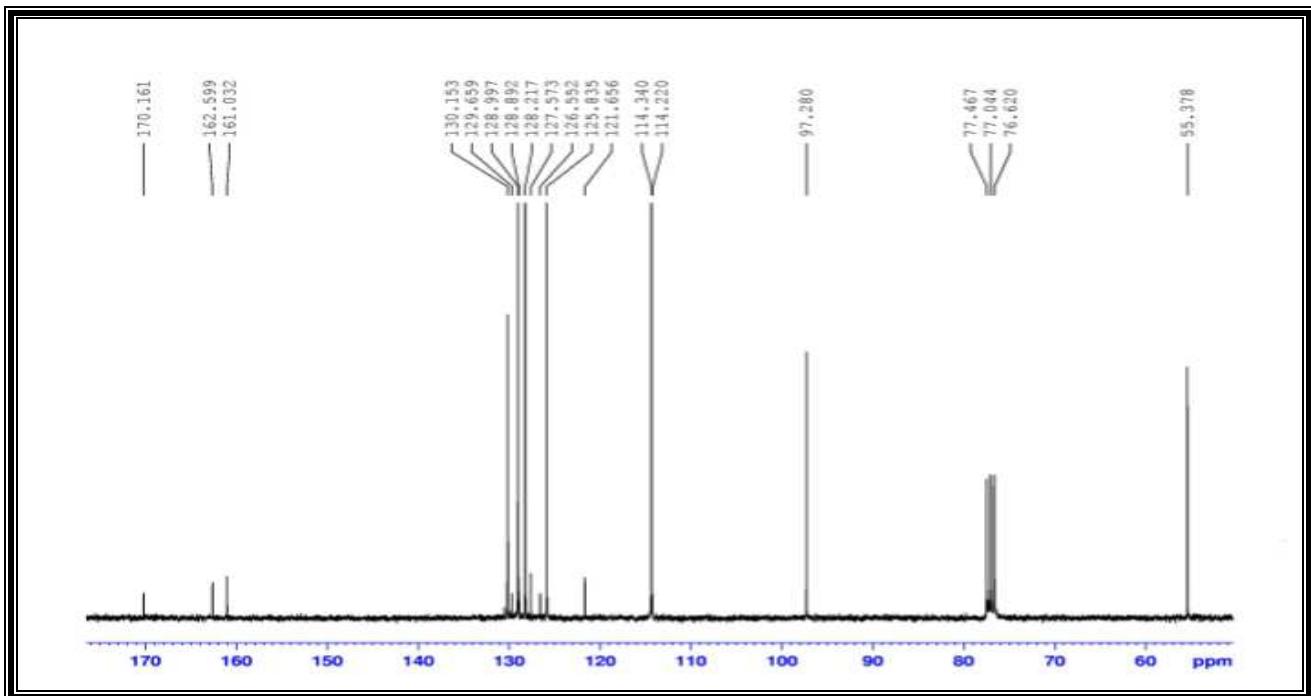
Figure 9

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **68** (Figure 10) présente principalement un signal à 55,37 ppm correspondant au carbone de la fonction OCH<sub>3</sub>, deux signaux vers 162,59 et 170,16 ppm correspondant aux carbones quaternaires isoxazoliques C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> respectivement. Le carbone tertiaire isoxazolique résonne à 97,28 ppm. On note aussi un singulet



à 121 ppm relatif au corbone C<sub>a</sub>, un singulet vers 161,03 ppm correspondant au carbone C<sub>d</sub>. Les carbones (C<sub>e</sub>,C<sub>c</sub>) et (C<sub>b</sub>,C<sub>f</sub>) résonnent respectivement vers 114 et 128 ppm, et les carbones de phényle résonnent entre 127 et 130 ppm.

• Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **68**



**Figure 10**

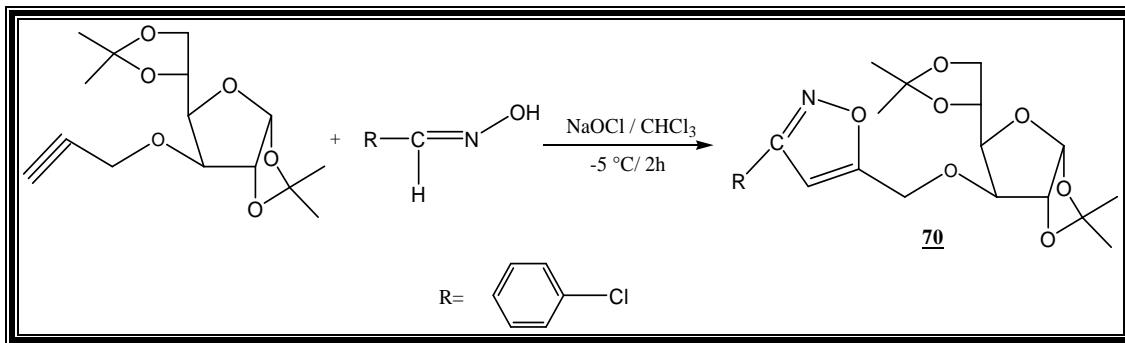
On peut noter que la réaction de cycloaddition des oxydes d'arylnitrile substitué par les groupements R avec le dipolarophile dépend de la nature de substituant R : plus ce groupement est donneur plus l'oxyde d'arylnitrile est plus réactif et plus la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est favorisée.

**3-2-Cycloaddition dipolaire-1,3 du p-Chloro-benzaldoxime avec des sucres O-alkylée :**

*a-Synthèse de glucosyl-1,2-isoxazol :*

L'action du 3-O-propargyl-1,2,5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose sur le p-chloro-benzaldoxime dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à -5°C pendant 2h, semble conduire au composé **70** avec un rendement de 90 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1)

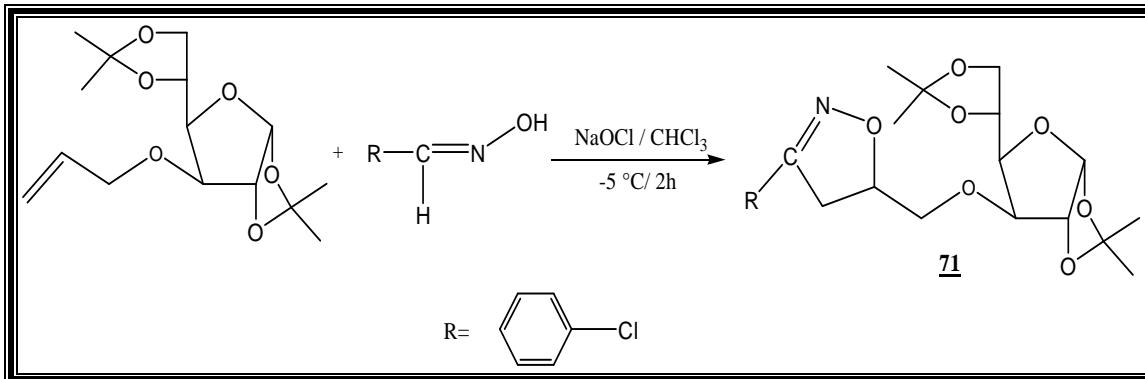
(Schéma 50).



**Schéma 50**

*a-Synthèse de glycosyl-1,2-isoxasoline :*

Dans les mêmes conditions précédentes, l'action de 3-O-allyl-1, 2, 5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose sur le p-Chloro-benzaldoxime semble aboutir à la préparation du composé **71** avec un rendement de 93% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1) (Schéma 51).



**Schéma 51**

*c- Synthèse de galactosyl-1,2-isoxasole :*

La réaction de condensation du 6-O-propargyl-1,2,3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose avec le p-chloro-benzaldoxime dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à -5 °C semble conduire au composé **72** avec un rendement de 91 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1) (Schéma 52).

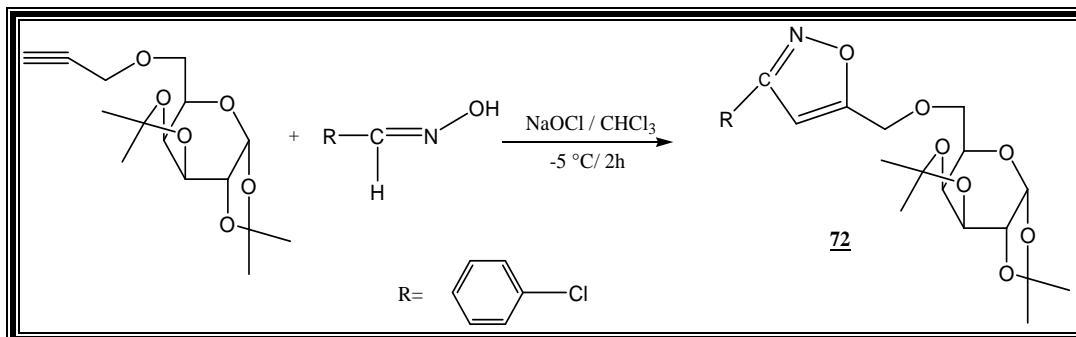




Schéma 52

*d- Synthèse de galactosyl-1,2-isoxasoline :*

Dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, la réaction de 6-O-allyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose avec le p-chloro-benzaldoxime nous paraît conduire au produit **73** avec un rendement de 98 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1) (Schéma 53).

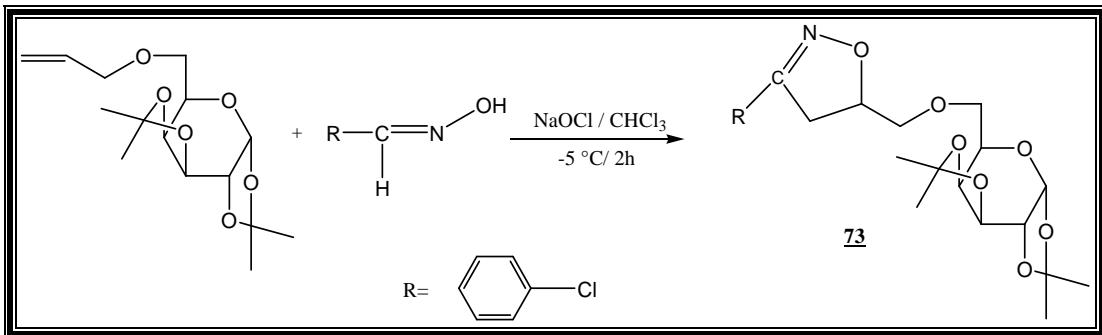


Schéma 53

*Conclusion*

Dans ce chapitre nous avons présenté la synthèse des dipôles à partir des arylaldoximes, et on a décrit la synthèse d'une série de dipolarophile en utilisant la réaction d'O-alkylation. Après la synthèse de ces produits de départ nous avons réalisé la cycloaddition dipolaire-1,3 entre ces dérivés conduisant à la formation d'isoxazoles et d'isoxazolines.



### RÉFÉRENCES

- [1] G. Just, K .Dahl, *Tetra*, (1968), 24, 5251.
- [2] T.Mukaiyama, T.Hosino, *J. Am. Chem. Soc.*, (1982), 82, 5339.
- [3] T.Shimizu, Y.Hayashi, H .Shibafuchi, K.Teramura, *Bull.Chem. Soc. Jpn*, (1986) 59, 2827.
- [4] Y. Basel, A .Hassner, *Synthesis*: (1997), 309.
- [5] T. Shimizu, Y. Hayashi, H .Shibafuchi, K.Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jpn* (1986),
- [6] A .Werner, *Buss. Ber. Dsch. Chem Ges*, (1894), 27,193.
- [7] H. Wieland, *Ber. Dsch. Chem. Ges*, (1907), 40,166.
- [8] AI .Kotyatkina, N .Zhabinsky, A .Khripach, *Russ. Chem. Rev* ,(2001),70,641.
- [9] Y. Tokunaga, M. Ihara, K .Fukumoto ,*Heterocycles* ,(1996),43,771.
- [10] A. Ortiz, E.Darra, A . Hoz, A .Moreno, G. Escalonilla , Loupy A  
*Heterocycles* ,(1966),43,1021.
- [11] C. Grundmann, *Dean RJM ,J. Org . Chem*, (1965), 30,2809.
- [12] C. Grundmann,R. Richter, *J. Org. Chem* (1968), 33,476.
- [13] J. Kim, *Synth Commun*, (1990), 20,1373.
- [14] A. Hassner , *Synthesis* (1989), 57: 134.
- [15] N.Linganna, A. Hassner,C. Murthy, *Org. Prep. Proced.* (1992), 24, 91.
- [16] A. Gagneux,R. Meier, *Tetra*, (1970),53,1883.
- [17] M. Giurg,M. Mlochowski, M. Polish, *J. Chem*, (1997), 71,1093.
- [18] N. Avai, M. Iwakoski , K .Tanaka, K. Naranaka , *Bull. Chem. Soc. Jpn*, (1999), 72, 2777.
- [19] A. Radhakrishna, K .Sivaprakash, B. Singh, *Synth Commun* 1991, 21,1625.
- [20] G. Speroni, R. Moccia et R. Scarpal; *J.Chem .Phys*, (1953), 26,1464.
- [21] A. Werner et Buss, *Ber* , (1894), 27, 2193.
- [22] R. Huisgen; *Angew . Chem*, (1968), 75,4047.
- [23] O. Pilaty et H. Steinbockd, *Ber*, (1968), 35,476.
- [24] A. Bennani;  
*Thése de Doctorat, Faculté de Science Dhar Mehraz*  
*Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fés, (1994)*
- [25] R. Huisgen, W. Mack et E. Aneser , *Angew . Chem*, (1961),73 ,656 .
- [26] A. BennaniI, M. SoufiaouiI, A. Kerbal ,  
S. Tetouani et N. Bitit, *Tetrahedron*, (1995), 51 ,10923 .
- [27] D. Iffland et G. Criner, *J. Am. Chem. Soc*, 1953, 75,4047.
- [28] F. Stewart, *J. Chem* , (1960), 13,483 .
- [29] P. Kumar, M. Bodas, *Tetra* , (2001) ,57, 9755.
- [30] A. Fravolini, F. Shiaffella et G . Strappaghetti , *Il Farmaco, Ed.Sc*, (1999),



---

33-11 , 855.

- [31] C. Stagé, R. Granet, B. Verneuil, Y. Champavier, P. Krauz, *Carbohydr. Res.*, (2004), 339, 1243.
- [32] H. Mereyala, S. Gurrala, *Carbohydr. Res.*, (1998), 307, 351.
- [33] S. Maschauer, O. Prante, *Carbohydr. Res.*, (2009), 344, 753.
- [34] M. Shing , G.Leung, *Tetra*, (2002), 58, 7545.
- [35] R.Tipon, « *methodes Carbohydr.chem* » (1963), 2, 246.
- [36] D. Horton, M. Nakadate, J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, (1968), 7, 56.
- [37] R. Miethchen, J. Holz, Z. Jens, *Chem.*, (1989), 29, 420.



## ***PARTIE EXPERIMENTALE***

### **Généralités**



- Les points de fusions ont été déterminés sur un appareil électrothermal.
- Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil 400 MHz à l'université de valencia Espagne, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. La multiplicité est représentée de la façon suivante : singulet (s) ; doublet (d) ; triplet (t) ; quadruplet (q) ; multiplet (m).
- La purification des bruts réactionnels a été effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice (Merk 60).
- L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice. La révélation est réalisée sous une lampe aux rayons ultraviolets de longueur d'onde 254 nm

## ELABORATION DES DIPOLES: SYNTHESE DES OXYDES D'ARYLNITRILE

### I- Préparation des oximes :

La préparation des oximes a partir des aldéhydes aromatique soit à reflux ou à 0 °C.

- Méthode 1 :

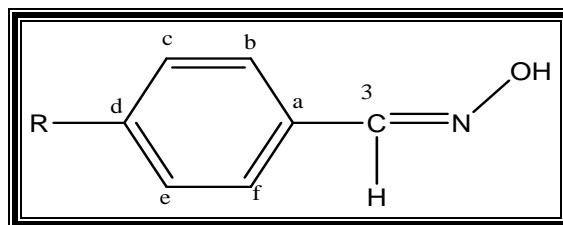


Dans un ballon de 250 ml , on place 3,44g ( 49 mmole) de chohydrate hydroxylamine , 1,96 g (49mmol) d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau-méthanol et on porte à ébullition jusqu'à la dissolution total pendant 10 minute et jusqu'à le PH de solution neutre, après on ajoute à chaud et avec précaution la solution de 4g ( 26mmole) d'aldéhyde aromatique, le mélange est porte à reflux et sous agitation magnétique pendant 24 heure .

Après le reflux le solvant eau-méthanol est éliminé puis on fait l'extraction liquide- liquide avec le dichlorométhane, la phase organique est séchée et évaporée, l'oxime obtenue est recristallisée dans l'hexane.

▪ **Méthode2**

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 2g (29,8mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 1,26 g (31, 5mmol) d'hydroxyde de sodium dans un 50 ml d'eau, on l'aisse le mélange agiter dans un bain de glace à une température de 0°C jusqu'à la dissolution totale, puis on ajoute petit à petit 3g (19,8mmole) d'aldéhyde. Une fois l'addition est terminée, le mélange est abandonné sous agitation pendant une nuit. En refroidissant dans un bain de glace, un produit solide précipite, l'oxime est filtrée avec lavage par l'eau puis recristallisé dans l'hexane.





**Tableau 1 :** quelques caractéristiques des composés **52-56.**

Composés	R	Aspecte physique	Solvant de recristallisation	Rdt (%)	F °C	Rf
<b>52</b>	NO <sub>2</sub>	Cristaux jaunes	Hexane	72	120	0,48
<b>53</b>	Cl	Cristaux blanches	Hexane	70	110	0,65
<b>54</b>	H	Huile	Hexane	74	—	0,58
<b>55</b>	OCH <sub>3</sub>	Huile	Hexane	72	—	0,60
<b>56</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cristaux blanc	Hexane	87	155	0,61

**Etude RMN<sup>1</sup>H :**

**Tableau 2 :** Paramètres RMN<sup>1</sup>H des oximes enregistrés à 400 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>.



		Déplacement chimique (exprimés en ppm)			
composés	R	R	$\delta$ (H <sub>3</sub> )	$\delta$ ( OH )	$\delta$ (H <sub>Aromatique</sub> )
<b>52</b>	NO <sub>2</sub>	–	8,27 (S, 1H)	2,8 (S, 1H)	7,28-7,78 (d, 4H)
<b>53</b>	Cl	–	8,07 (1S, 1H)	2,77 (S, 1H)	7,18-7,73 (d, 4H)
<b>54</b>	H	–	8,36 (S, 1H)	2,9 (S, 1H)	7,45-7,73 (d, 5H)
<b>55</b>	OCH <sub>3</sub>	3,79 (S, 3H)	8,17 (S, 1H)	2,9 (S, 1H)	7,53-7,99 (d ,4H)
<b>56</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,02 (S, 6H)	8,09 (S, 1H)	2,12 (S, 1H)	6,96-7,43 (d, 4H)

**Etude RMN<sup>13</sup>C**

**Tableau 3 :** Paramètres RMN<sup>13</sup>C des oximes enregistrés à 400 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>

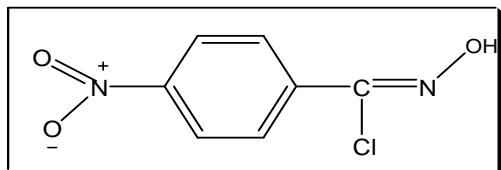


Composés	Déplacement chimique (exprimés en ppm)						
	R	R	$\delta$ (C <sub>d</sub> )	$\delta$ (C <sub>e</sub> , C <sub>e</sub> )	$\delta$ (C <sub>b</sub> , C <sub>f</sub> )	$\delta$ (C <sub>a</sub> )	$\delta$ (C <sub>3</sub> )
<u>52</u>	NO <sub>2</sub>	—	149	124	132	138	148
<u>53</u>	Cl	—	136	129	129	130	149
<u>54</u>	H	—	131	129	130	132	147
<u>55</u>	OCH <sub>3</sub>	55,72	161	114	129	124	150
<u>56</u>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	40	151	112	128	120	150

## II- Préparation de chlorure d'hydroxamoyle :

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

### Composée 57: Chlorure hydroxamoyle



Formule Chimique: C<sub>7</sub>O<sub>3</sub>ClN<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
Masse Moléculaire: 200,45 g/mol  
Etat physique : solide jaune  
Point de fusion : 68 °C  
RF : 0,8  
Rdt : 60 %



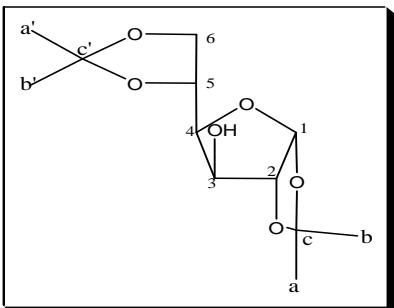
## ELABORATION DES DIPOLAROPHILES

### I-Protection des sucres :

#### 1- préparation du 1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose:

On dissoud dans un ballon de 500 ml 9g (49,99 mmole) de D- glucose dans 400ml d'acétone. Sont ajoutés goutte à goutte 3 ml d'acide sulfurique concentré, puis le mélange test agité pendant 7 heures à température ambiante. Le D- glucose résiduel est filtré, le filtrat est neutralisé par l'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH = 8 puis filtré pour éliminer le sel Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> qui s'est formé. Après l'évaporation du solvant et l'extraction par le dichlorométhane et séchage par Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le produit obtenu est purifier par chromatographique sur colonne gel de silice avec l'éluant : hexane/ acétate d'éthyle (6/1).

#### Composé 58:



Formule chimique	: C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>
Masse moléculaire	: 260g/ mol
Aspect physique	: huile
Rf	: 0,45
Rendement	: 68%

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,31-1,36-1,44-1,49 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>, Ha, b, a', b') ; 2,88 (s, 1H, OH) ; 3,97 – 4,18 (m, 3H, 3CH, H3,4,5) ; 4,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, H6) ; 4,52 (d, 1H, CH, H2, J = 3,63) ; 5,93 (d, 1H, CH, 1H, J = 3,62).

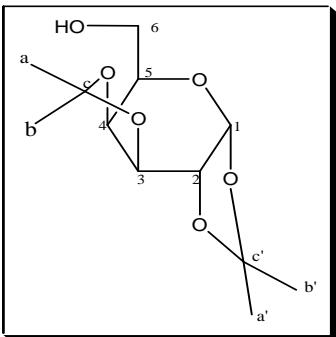
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 25,14- 26,16 – 26,77- 26,82 (Ca, b, a', b') ; 67,61 (C6) ; 73,27 (C3) ; 74,99 (C5) ; 81,15 (C4) ; 85,09 (C2) ; 105,24 (C1) ; 109,62 – 111,81 (C c, c').

#### 2-préparation du 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose

Dans un ballon de 500 ml, on place 7g (38,88 mmole) de D-galactose, 2 ml d'acide sulfurique concentré, 150 ml d'acétone anhydre, le mélange est porté sous l'agitation magnétique à température ambiante. Après 24 heures en élimine les sels par filtration, puis le filtrat est neutralisé par hydrogénocarbonate de sodium. Après la filtration on évapore le solvant et par l'extraction et chromatographique sur le gel de silice avec l'éluant hexane /acétate d'éthyle (6/1) le galactose protégée est obtenu sous forme huile.



Composé 59:



Formule chimique :  $C_{12}H_{20}O_6$   
Masse moléculaire : 260 g/mol  
Aspect physique : huile  
Rf : 0,43  
Rdt : 55%

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 1,23-1,31-1,43-1,51 (4s, 12H,  $4CH_3$ , Ha, b, a', b') ; 2,61(se, 1H, OH) ; 3,7-4,3(m, 5H, 5CH, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>) ; 4,6(dd, 1H, CH, H<sub>2</sub>, J = 2,4 Hz, J = 2,43 Hz) ; 5,54(d, 1H, CH, H<sub>1</sub>, J= 2,4Hz).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 24,27- 24,91-25,89-25,98 (C<sub>a, b, a', b'</sub>) ; 62,79 (C<sub>6</sub>) ; 68,16(C<sub>2</sub>) ; 70,51 (C<sub>3</sub>) ; 70,68(C<sub>4</sub>) ; 71,46( C<sub>5</sub>) ; 96,25( C<sub>1</sub>) ; 108,65-109,4 ( C<sub>c,c'</sub>).

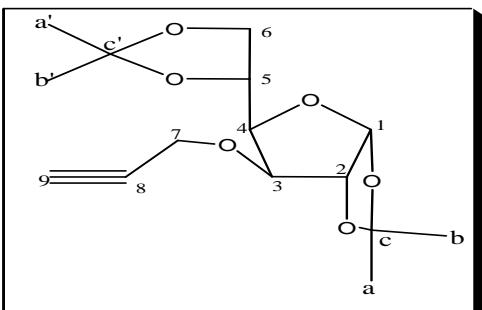
## II-O-alkylation :

### 1-Alkylation par bromure de propargyle :

Introduire dans le bicol 0,51g (1,96 mmole) de galactose ou de glucose protégé et 10 ml de THF, après on ajoute 0,084 g (3,52 mmole) de NaH, 15 mg (0,62mmole) de 18-crown-6, 0,16 g (1,31mmol) du bromure de propargyl. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant trois jours. Après on évapore le solvant, puis on fait l'extraction par le dichlorométhane. La phase organique est séchée, évaporée puis purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant hexane/acétate d'éthyle comme éluant (5/1).

### 1-1-O-Alkylation de 1, 2, 5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose:

Composé 60:



Formule chimique :  $C_{15}H_{22}O_6$   
Masse moléculaire : 298 g/mol  
Aspect physique : huile  
Rf : 0,9  
Rdt : 82%

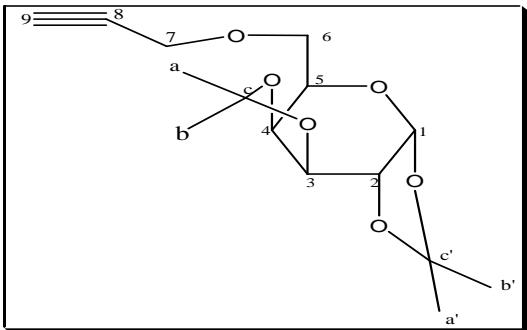
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )**  $\delta$  (ppm) : 1,29 – 1,33 – 1,4 -1,48 ( 4s, 12H,  $4CH_3$ , Ha, b, a', b' ) ; 2,48 (t, 1H, CH, H<sub>9</sub>, J = 2,38) ; 3,96 (m, 1H, CH, H<sub>3</sub>) ; 4,04 - 4,13 (m, 3H,  $CH_2 + CH$ , H<sub>6</sub> +H<sub>5</sub>) ; 4,22- 4,6 (m, 3H,  $CH_2 + CH$ , H<sub>7</sub> + H<sub>4</sub>) ; 4,61(dd, 1H, CH, H<sub>2</sub>, J = 3,69 Hz, J=2, 41Hz) ; 5,85 (d, 1H, CH, H<sub>1</sub>, J = 3,67).



**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 25,35- 26,22- 26,8-26,91 (Ca, b, a', b') ; 58,07 (C7) ; 67,15 (C6) ; 72,5 (C5) ; 74,96 (C9) ; 79,25 (C8) ; 80,98 (C4) ; 81,51 (C3) ; 82,8 (C2) ; 105,19 (C1) ; 108,98 – 111,85 (C c, c').

**1-2- O-alkylation de 1,2, 3,4-di-O- isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose :**

**Composé 61 :**



Formule chimique :  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$   
Masse moléculaire : 298 g/mol  
Aspect physique : huile  
Rf : 0,92  
Rdt : 80 %

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 1,34-1,35-1,46-1,55 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>, Ha, b, a', b') ; 2,44(t, 1H, CH, H<sub>9</sub>, J = 2,3) ; 3,75(dd, 2H, CH<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, 6', J = 7,1, J = 5,2), 4(m, 1H, CH, H<sub>5</sub>), 4,27(m, 4H, CH<sub>2</sub> + 2CH, H<sub>7</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>) ; 4,6( dd, 1H , CH, H<sub>2</sub>, J = 2,4) ; 5,53( d, 1H, CH, H<sub>1</sub>, J = 5,03).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :** 24,47- 24,94- 25,98- 26,06 (Ca, b, a', b') ; 58,53 (C7) ; 66,75 (C2) ; 68,7 (C6) ; 70,47 (C3) ; 70,64 (C4) ; 71,18 (C5) ; 79,65 (C8) ; 96,36 (C1) ; 108,61-109,34 (Cc, c').

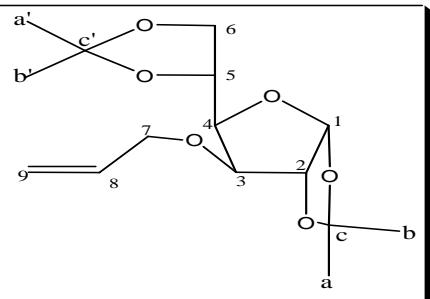
**2-Alkylation par bromure d'allyle:**

A 0,62 g (2,3 mmole) de galactose ou de glucose protégé, on ajoute 10 ml de THF, 0,11 g (4,58 mmole) de NaH, 0,34 g (2,85 mmole) de bromure d'allyle, 16 mg de 18-crawne-6, le mélange réactionnel est porté sous l'agitation magnétique à température ambiante pendant trois jour. Après l'évaporation du solvant et l'extraction et séchage, puis la chromatographie sur gel de silice avec le mélange hexane/acétate d'éthyle (5/1) le produit est obtenu sous forme d'huile.

**2-1- O-Alkylation de 1, 2 : 5,6-di-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose:**



**Composé 62:**

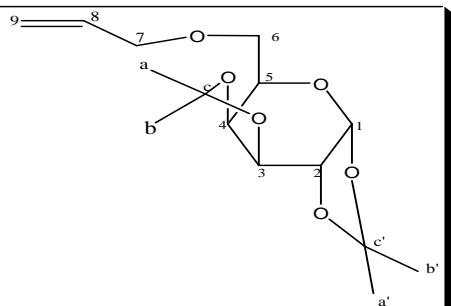


Formule Chimique :  $C_{15}H_{24}O_6$   
Masse Moléculaire : 300 g/mol  
Aspect physique : huile blanc  
Rf : 0,9  
Rdt : 80 %

RMN  $^1H$  et  $^{13}C$ : en cours

**2-2- O-alkylation de 1,2 : 3,4-di-O- isopropylidène- $\alpha$ -D-galactopyranose :**

**Composé 63:**



Formule Chimique :  $C_{15}H_{24}O_6$   
Masse Moléculaire : 300 g/mol  
Aspect physique : huile blanc  
Rf : 0,92  
Rdt : 85 %

RMN  $^1H$  et  $^{13}C$ : en cours



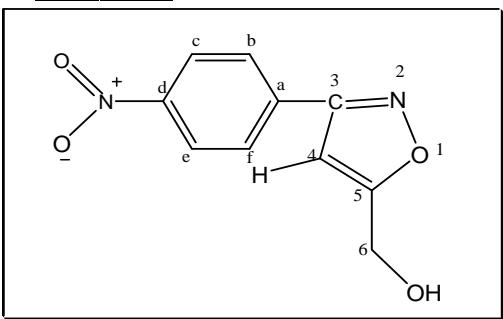
## RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIR-1,3

### **1-Réaction de cycloaddition de chlorure d'hydroxamoyle avec l'alcool propargylique :**

Dans un ballon, on dissout 0,3g (1,5 mmole) de chlorure d'hydroxamoyle, 1.2 éq de l'alcool propargylique dans 10ml de toluène, le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique, après on ajoute goutte à goutte 0,2 ml de triéthylamine.

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

**Composé 64:**



Formule Chimique	: C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>
Masse Moléculaire	: 220 g/mol
Rf	: 0,41
Rdt	: 68%
Solvant de recristalisation:	Ethanol

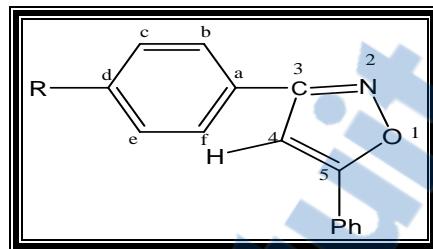
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ( ppm) :** 3,10 ( S, 2H, CH<sub>2</sub> ) ; 2,19 ( S, 1H, OH); 6,73 ( S, 1H, CH) 7,28-7,75 (d, 4H, H<sub>Aromatique</sub> ).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :** 57 (C<sub>6</sub>); 161 (C<sub>5</sub>); 173 (C<sub>3</sub>); 100 (C<sub>4</sub>); 129 (C<sub>a</sub>); 135 (C<sub>d</sub>); 128 (C<sub>f</sub>,C<sub>b</sub>); 124 (C<sub>c</sub>,C<sub>e</sub>).

### **2-Réaction de cycloaddition des oxydes d'arylnitrile avec le phenylacétylène :**



Dans un ballon de 100 ml muni d'une ampoule à brome et d'un agitateur magnétique, on place 0,01 mol d'arylaldoxime et 0,01 ml de phenylacétylene dissout dans 20 ml de CHCl<sub>3</sub>, lorsque le mélange réactionnel atteind -10 °C, 40 ml d'une solution commerciale de NaOCl (10° chlorométrique ) sont ajoutés goutte à goutte sous agitation pendant hures. La phase organique est ensuite décantée, séparée et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, les cycloadduits cristallisent presque instantanément. Les cristaux isolés sont ensuite recristallisés dans l'éthanol.



**Tableau 4 :** quelques caractéristiques des composés **65-69.**

Composés	R	Aspecte physique	Solvant de recristallisation	Rdt (%)	F °C	Rf
<b>65</b>	NO <sub>2</sub>	Cristaux blanc	Éthanol	70	145	0,53
<b>66</b>	Cl	Cristaux blancs	Éthanol	68	110	0,69
<b>67</b>	H	Cristaux Jaune	Éthanol	62	140	0,69
<b>68</b>	OCH <sub>3</sub>	Cristaux blanc	Éthanol	67	120	0,56
<b>69</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cristaux jaune	Éthanol	72	80	0,58

**Etude RMN <sup>1</sup>H**

**Tableau 5 :** Paramètres RMN <sup>1</sup>H des cycloadduits enregistrés à 400 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>



		Déplacement chimique (exprimés en ppm)		
Composés	R	R	$\delta$ (H <sub>4</sub> )	$\delta$ ( H <sub>Ar</sub> )
<b><u>65</u></b>	NO <sub>2</sub>	–	6,59 (S, 1H)	7,98-8,32 (m, 9H)
<b><u>66</u></b>	Cl	–	6,82 (S, 1H)	7,28-7,84 (m, 9H)
<b><u>67</u></b>	H	–	6,86 (S, 1H)	7,28-7,91 (m, 10H)
<b><u>68</u></b>	OCH <sub>3</sub>	3, 86 (S, 3H)	6,77 (S, 1H)	7,00-7,84 (m, 9H)
<b><u>69</u></b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,19 (S, 6H)	6,82 (S, 1H)	7,28-7,86 (m, 9H)

### Etude RMN<sup>13</sup>C

**Tableau 6 :** Paramètres RMN<sup>13</sup>C des cycloadduits enregistrés à 400 MHz dans le CDCl<sub>3</sub>.



		Déplacement chimique (exprimés en ppm)									
Composés	R	R	$\delta(C_a)$	$\delta(C_b, C_f)$	$\delta(C_e, C_c)$	$\delta(C_d)$	$\delta(C_3)$	$\delta(C_4)$	$\delta(C_5)$	$\delta(C_{Ph})$	
<u>65</u>	NO <sub>2</sub>	—	139	128	121	148	162	98	169	127-130	
<u>66</u>	Cl	—	130	128	129	136	162	97	171	127-130	
<u>67</u>	H	—	130	126	127	129	163	97	170	127-130	
<u>68</u>	OCH <sub>3</sub>	55	121	128	114	161	162	97	170	127-130	
<u>69</u>	N(CH <sub>3</sub> )	40	126	128	116	151	163	97	170	127-130	

### 3- Réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 du p-chloro-benzaldoxime avec les sucres

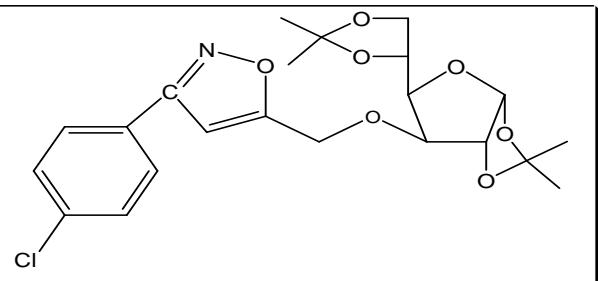
#### O-alkylés :

Dans un ballon muni d'une ampoule à brome on dissout 0,26 g (1,6 mmole) de p-chloro-benzaldoxime avec 0,47g (1,7 mmole) du sucre O-alkylé dans 10 ml de chloroforme. Le mélange est porté à -5 °C sous agitation pendant 10 minutes, après on ajoute goutte à goutte 8 ml d'hypochlorite de sodium NaOCl. Après 2 h d'agitation on extrait la phase organique et on la sèche avec le Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, après l'élimination du solvant on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silices avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1).

#### 3-1- Synthèse du glucosyl-1,2-isoxazole:



**Composé 70:**

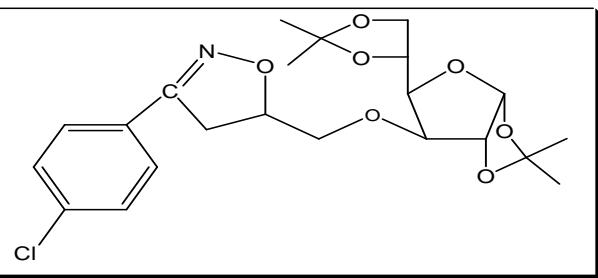


Formule Chimique : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>NCl  
Masse Moléculaire : 451,45 g/mol  
Aspect physique : huile  
Rf : 0,41  
Rdt : 90 %

**Etude spéctroscopique en cours**

3-2- *Synthèse du glucosyl-1,2-isoxazoline :*

**Composé 71:**

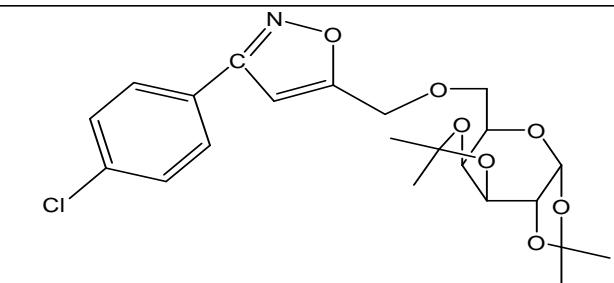


Formule Chimique : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>NCl  
Masse Moléculaire : 453,45 g/mol  
Aspect physique : huile  
Rf : 0,41  
Rdt : 90 %

**Etudes spéctroscopique en cours**

3-3- *Synthèse du galactosyl-1,2-isoxazoline :*

**Composé 72:**



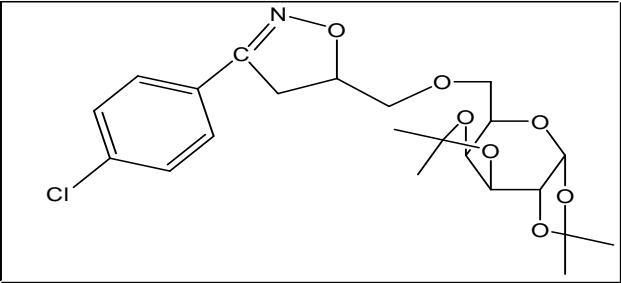
Formule Chimique : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>NCl  
Masse Moléculaire : 451,45 g/mol  
Aspect physique : huile  
Rf : 0,39  
Rdt : 91 %

**Etude spéctroscopique en cours**

3-3-*Synthèse du galactosyl-1,2-isoxazoline :*



Composé 73:



Etudes spectroscopique en cours

Formule Chimique : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>NCl  
Masse Moléculaire : 453,45 g/mol  
Aspect physique : huile  
Rf : 0,39  
Rdt : 91 %

### CONCLUSION

Nous pensons pouvoir résumer les principaux résultats de ce travail de la façon suivante :

1-Nous nous sommes attachés tout d'abord à synthétiser divers dipôles dérivés des arylaldoximes, et de synthétiser des dipolarophiles dérivés de sucres, dans le but d'étudier ces modèles vis-à-vis de la cycloaddition dipolaire-1,3.

Nous avons préparé cinq oximes diversement substitués en position -para- d'arylaldoxime.

A partir de ces oximes, nous avons isolé une seule oxime qui est le nitro-para-benzaldoxime pour synthétiser le chlorure d'hydroxamoyle. Malheureusement cette méthode ne donne aucun résultat pour les autres oximes à cause du problème de l'instabilité du chlorure d'hydroxamoyle.

Nous avons aussi préparé quatre composés dipolarophiliques à partir de dérivés du sucre O-alkylé. L'alkylation a été effectuée par le bromure de propargyle et d'allyle.

2-La réaction de cycloaddition d'oxyde d'arylnitrile sur les différents dipolarophiles conduit aux isoxazoles et isoxazolines de façon régiosélective.

Nous avons tout d'abord essayé la cycloaddition d'oxyde d'arylnitrile sur l'alcool propargylique, et c'est la seule réaction qui a marché à partir du chlorure d'hydroxamoyle. Après nous avons réalisé la cycloaddition des oxydes d'arylnitrile sur le pheylacétène par l'utilisation d'un autre réactif qui favorise la formation de l'oxyde de nitrile in situ, c'est l'hypochlorite de sodium.

A partir de ces résultats de l'hypochlorite de sodium nous avons ponsé que cette méthode est valable dans le cas d'utilisation de dipolarophiles à base de sucres.

L'action de para-chloro-benzaldoxime sur les dérivés des sucres O-alkylé conduit aux :

- Glucosyl-1,2-isoxazole.
- Glucosyl-1,2- isoxazoline.
- Galactosyl-1,2-isoxasole.
- Galactosyl-1,2-isoxazoline.