

Introduction générale	1
Références.....	3

**CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES COMPOSÉS
ISOXAZOLINIQUES ET ISOXAZOLIQUES PAR LA RÉACTION DE CYCLOADDITION
DIPOLAIRE-1,3 ET LEURS ACTIVITÉS BIOLOGIQUES**

I. Introduction	6
II. Les 2-isoxazolines.....	6
III. Les isoxazoles.....	9
IV. Activités biologiques des isoxazolines et des isoxazoles.....	12
V. Conclusion.....	14
Références	15

**CHAPITRE II : SYNTHÈSES ET CARACTÉRISATION DE NOUVELLES ISOXAZOLINES
ET ISOXAZOLES**

I. Rappel bibliographique sur l'élaboration de dipôle et dipolarophile.....	18
1. Oxydes de nitrile	18
2. O-alkylation	20
II. Synthèse de glycosyl-1,2 -isoxazole et glycosyl-1,2 isoxazoline.....	21
1. Elaboration des oxydes de nitrile.....	21
2. Elaboration des dipolarophiles.....	24
2.1. Protection des sucres.....	24
2.1.1. Glucose.....	24
2.1.2. Fructose.....	24
2.1.3. Galactose.....	25
2.2. O-alkylation.....	25
2.2.1. O-alkylation par le bromure d'allyle.....	26
a. Synthèse du 3-O-allyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose.....	26
b. Préparation du 1-O-allyl-2,3:4,5-di-O-isopropylidène- α -D-fructopyranose.....	26
c. Préparation du 6-O-allyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose.....	27

2.2.2. O-alkylation par le bromure de propargyle.....	27
a. Synthèse du 3-O-propargyl-1, 2, 5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose... ..	27
3. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes d'arylnitrile sur différents dipolarophiles....	28
3.1. Cycloaddition dipolaire-1,3 du p-R-benzaldoxime avec des sucres O-alkylés.....	28
3.1.1. Synthèse de glucosyl-1,2-isoxazoline.....	28
3.1.2. Synthèse de fructosyl-1,2-isoxazoline.....	29
3.1.3- Synthèse de galactosyl-1,2-isoxasoline.....	31
3.1.4. Synthèse de glucosyl, 2-isoxazole.....	32
3.2. Synthèse d'isoxazoles.....	34
3.2.1. Synthèse de la 3-(4'-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole.....	34
3.2.2. Synthèse de bis-isoxazolylphénylcarbinol	34
Conclusion	35
Références.....	36
Partie expérimentale.....	38
Conclusion générale.....	48

LISTE DES ABBREVIATIONS

δ	: Déplacement chimique (en ppm)
CCAN	: Nitrate de cetyltriméthylammonium-cerium
d	: Doublet
DCE	: Dichloroéthane
dd	: Doublet dédoublé
DMAP	: Diméthylaminopyridine
D.M.F	: Diméthylformamide
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
éq	: équivalent
m	: Multiplet
N.C.S	: N-chlorosuccinimide
R.M.N	: Résonance Magnétique Nucléaire
S	: Singulet
TA	: Température ambiante
T.H.F	: Tétrahydrofuranne

INTRODUCTION GENERALE

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sont des réactions concertées (processus où plusieurs liaisons sont créées et/ou cassées en une seule étape), ressemblant aux réactions de Diels-Alder. Elles mettent en jeu un dipôle 1-3 et un dipôlarophile. Ces réactions sont très utiles pour synthétiser des hétérocycles à 5 atomes.

Ce sont des réactions assez répandues et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées notamment par Huisgen qui a fait des travaux exhaustifs sur les réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles ce qui a permis de mieux les comprendre [1]. 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 [2]. Elles ont fait l'objet de plusieurs revues tant la recherche dans ce domaine est d'intérêt [3]. Concrètement, les cycloadditions dipolaires-1,3 sont une excellente méthode pour former des hétérocycles à 5 membres.

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industrielle, dans le domaine des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des produits naturels ...etc [4-7]. C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques. La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle des molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions de cycloaddition. En effet, cette réaction a permis la synthèse de produits naturels comme les dérivés de sucre [8], les β -lactames [9], les aminoacides [10], les alcaloïdes [11] ou d'autres produits d'intérêt pharmacologique à propriétés anti-inflammatoire, analgésique, herbicides,... [12].

La chimie de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 a beaucoup évolué lorsqu'une grande variété de dipôles-1,3 a été découverte [13]. Ces réactions sont influencées par plusieurs facteurs comme les substituants [14], la polarité du solvant [14,15], la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis [4, 15a, 16] ou les catalyseurs enzymatiques [17].

Le travail que nous allons vous présenter fait partie de l'un des axes de recherche de notre laboratoire. Il est centré sur l'élaboration et la caractérisation de nouveaux composés hétérocycliques glycosylés potentiellement bioactifs. Autrement dit nous souhaitons introduire une partie sucre aux noyaux isoxazoliques et isoxazoliniques en espérant arriver à des hétérocycles à cinq chaînons biologiquement actifs.

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

- Le premier chapitre sera consacré à l'étude bibliographique des composés isoxazoliques et isoxazoliniques obtenus par réaction de cycloaddition dipolaire- 1,3 et leurs activités biologiques.
- Le deuxième chapitre présentera nos propres travaux sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux isoxazolines et isoxazoles et sera composé de trois axes principaux :
 - Elaboration de dipôles : oxydes d'arylnitrile.
 - Elaboration de dipolarophiles : synthèse de sucres O-alkylés.
 - Synthèse et caractérisation de glycosyl-1,2-isoxazolines et glycosyl-1,2-isoxazoles.
- Enfin, nous terminerons par une conclusion générale.

Références

- [1] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1963, 2, 565.
- [2] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1888, 21, 2637.
- [3] A. Padwa, *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*, New York, Wiley, 1984.
- [4] F. A. Carey, R. J. Sundberg, «*Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms*», Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia, 2007.
- [5] R. Bruckner, «*Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms*», Elsevier, 2002
- [6] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), «*Dictionary of Alkaloids*», Chapman & Hall, New York, 1989.
- [7] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 1998, , 98, 863.
- [8] P. De Shong, J.M. Leginus, S.W. Lander, *J. Org. Chem.*, 1986, 51 ,574.
- [9] T. Kametani, S.D. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1988, 1 ,1598.
- [10] R. Annuziata, M.Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron*, 1987, 43 ,405.
- [11] (a) J. Tufariello, *J. Acc. Chem. Res.*, 1979, 11 , 369.
(b) S.A. Ali, J.H. Khan, M.I.M. Wazeer, *Tetrahedron*, 1988, 44 ,5911.
(c) A. Hall, K. P. Meldrum, P. R. Therond, R. H. Wightman, *Synlett*, 1997, 123.
(d) A. Goti, V. Fedi, L. Nanneli, F. De Sarlo, A. Brandi, *Synlett*, 1997, 577.
- [12] (a) A. R. Katritzky, «*In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*», Rees, C. W., Eds. Pergamon Press: Oxford, 1984.
(b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, *Chem Abstr*, 125 ,1996, 300995.
(c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F.Mccann, R. Shapiro, T. M. Stevenson, *Chem Abstr*, 1996, 124 , 202246.
(d) N. I. Gusar, L. I.Gulko, N. R.Gorodetskova, B. M. Klebanov, *Chem Abstr.*, 1995, 122, 290766 .
(e) P. Pankaj, K. Sushil, S. Manish, P. Hansa, *IL FARMACO*, 1995, 50.
- [13] F.A. Cary, R. J. Sundberg, «*Advanced Organic Chemistry*»: DeBoeck Université, Paris, 1997.
- [14] (a) Y. Hu and K. N. Houk, *Tetrahedron*, 2000, 56 , 8239.
(b) L. R. Domingo., *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 2265.
- [15] (a) J. W. Wijnen, «*Cycloadditions in Aqueous Media*», Ph.D. thesis, University of Groningen, 1997.
(b) Y. I. K. Araki, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, 64 , 3079.
(c) R. Huisgen, L. Fisera, H. Giera, R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117 , 9671.
(d) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.*, 1980, 52 , 2283.
(e) P.K. Kadaba, *Synthesis*, 1973, 71.

- [16] (a) D.P. Curran, B.H. Kim, H.P. Piyasena, R. J. Loncharich, K.N Houk, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2137.
- (c) M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3213.
- (d) G. Desimoni, G. Faita, A. Mortoni, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2001.
- (e) K. V. Gothelf, R. G. Hazell, and K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5483.
- (f) L. R. Domingo., *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 2265.
- (g) J. Marcus, J. Brussee, and A. van der Gen, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 2513.
- (h) S. Kanemasa, N. Ueno, and M. Shirahase, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 657.
- [17] (a) S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, 35, 289.
- (b) H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1321.
- (c) K. R. Rao, T. N. Srinivasan, N. Bhanumathi, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5959.

CHAPITRE I :
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES
COMPOSÉS ISOXAZOLINIQUES ET ISOXAZOLIQUES
PAR LA RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-
1,3 ET LEURS ACTIVITÉS BIOLOGIQUES

I. Introduction

Les composés hétérocycliques à 5 membres peuvent être classés selon les hétéroatomes qu'ils comportent, l'emplacement de ces hétéroatomes ainsi que le nombre d'insaturations qu'ils contiennent. Un premier type de ces hétérocycles est l'isoxazole (figure 1). Celui-ci comporte un atome d'oxygène, un atome d'azote et deux insaturations à l'intérieur du noyau, ce qui lui confère un

caractère aromatique. Un deuxième type d'hétérocycle est l'isoxazolidine, qui consiste en un dérivé saturé de l'isoxazole. Le troisième type d'hétérocycle est la 2-isoxazoline. Ce composé comporte un atome d'oxygène et un atome d'azote situés en positions 1 et 2 respectivement, ainsi qu'une double liaison entre les atomes 2 et 3. Dans ce dernier type de composé, il existe trois isomères de position: la 2-, la 3- et la 4-isoxazoline (**figure 1**) [1].

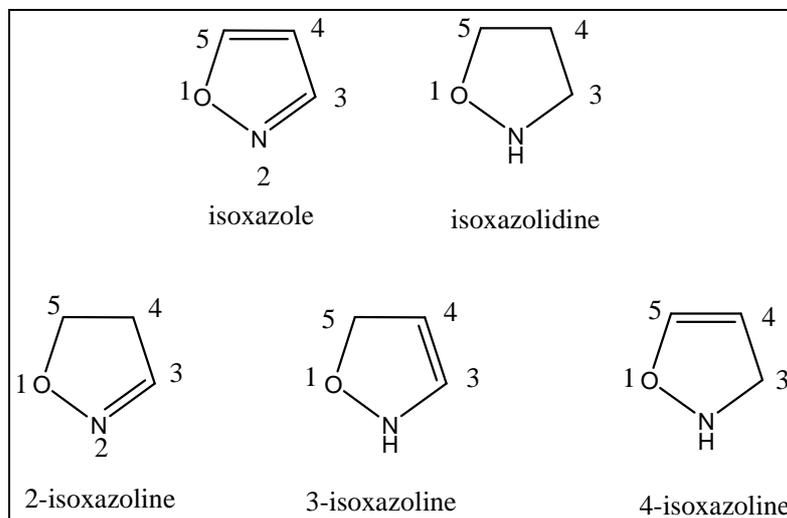


Figure 1 : Structure et nomenclature de certains hétérocycles à 5 membres.

II. Les 2-isoxazolines

La 2-isoxazoline est la plus commune, la plus stable et son coût de fabrication demeure relativement faible, ce qui lui donne un net avantage comparativement aux deux autres isomères de position. De plus, la 2-isoxazoline possède différentes propriétés biologiques et représente un précurseur de synthèse polyvalent en synthèse organique. Ci-dessous nous décrivons quelques méthodes de synthèse par cycloaddition dipolaire-1,3 de dérivés 2-isoxazoliniques.

L'une des meilleures voies de synthèse des 2-isoxazolines est la cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile (dipôle) et une oléfine (dipolarophile), ce qui génère directement le noyau 2-isoxazoline (**schéma 1**).

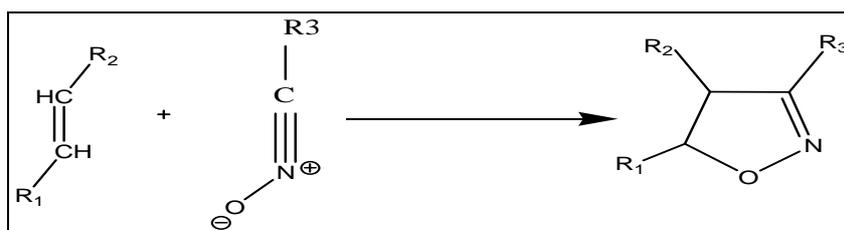


Schéma 1 : Synthèse des 2-isoxazolines par la réaction de cycloaddition entre un oxyde de nitrile et une oléfine.

En 2010, P. Kumar [2] a décrit la synthèse de l'isoxazoline **3** (**Schéma 2**) avec un bon rendement (**Tableau 1**) à partir de l'oxime **1** et l'alcène **2** en utilisant le nitrate de cétyltriméthylammonium-cerium (CCAN) pour générer l'oxyde de nitrile in-situ.

Le réactif CCAN est facilement préparé par addition de nitrate d'ammonium-cérium à une solution aqueuse de bromure de cétyltriméthylammonium [3,4].

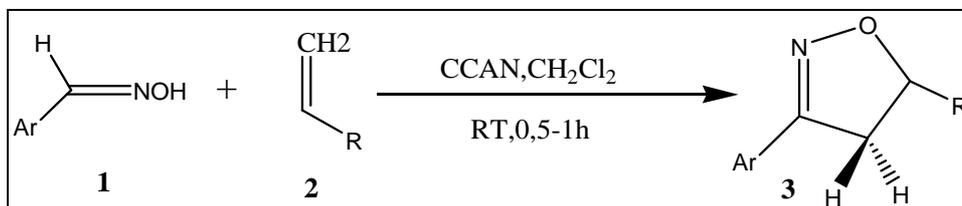


Schéma 2 : synthèse de l'isoxazoline par addition de l'aldoxime à l'alcène en présence de CCAN

Le tableau ci-dessous regroupe les rendements de cette cycloaddition en fonction des différentes oximes et alcènes utilisés.

Tableau 1 : Synthèse d'isoxazoline en présence de CCAN

Produit	Ar	R	%
3a	m-NO ₂ — C ₆ H ₄ —	CN	93
3b	o-Cl — C ₆ H ₄ —	CN	92
3c	C ₆ H ₅ —	CN	93
3d	m-NO ₂ — C ₆ H ₄ —	COOCH ₃	92
3e	o-Cl — C ₆ H ₄ —	COOCH ₃	94
3f	C ₆ H ₅ —	COOCH ₃	93
3g	m-NO ₂ — C ₆ H ₄ —	OCOCH ₃	92
3h	o-Cl — C ₆ H ₄ —	OCOCH ₃	90
3i	C ₆ H ₅ —	OCOCH ₃	92

De leur part, Ahmed Kamal et al. [5] ont synthétisé des 3,5-diphénylisoxazolines **7** [6,7] (**schéma3**) par addition d'oxydes de nitrile de type **5** sur le composé oléfinique **6**. Signalons que l'oxyde de nitrile a été généré par action d'hypochlorite de sodium sur l'oxime correspondante.

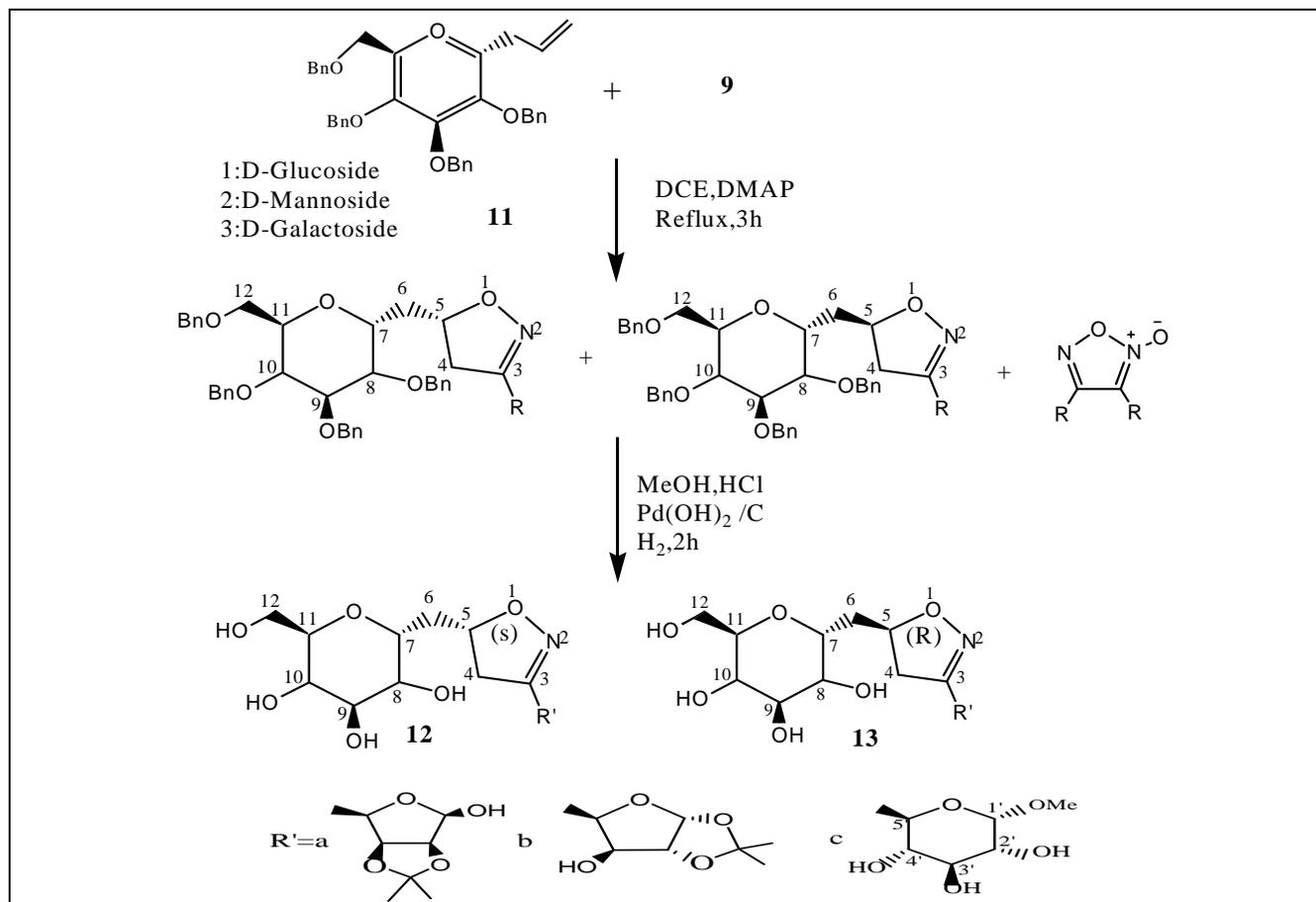


Schéma 4b : synthèse de pseudodisaccharides isoxazoliniques.

Tout récemment, S. Minakata et al. [12] ont décrit la synthèse d'isoxazoles dans des conditions douces en présence d'un réactif efficace, le tert-butylhypochlorite (t-BuOI) (**Schéma 5**). Ce dernier est formé in-situ par action d'iodure de sodium sur le tert-butylhypochlorite.

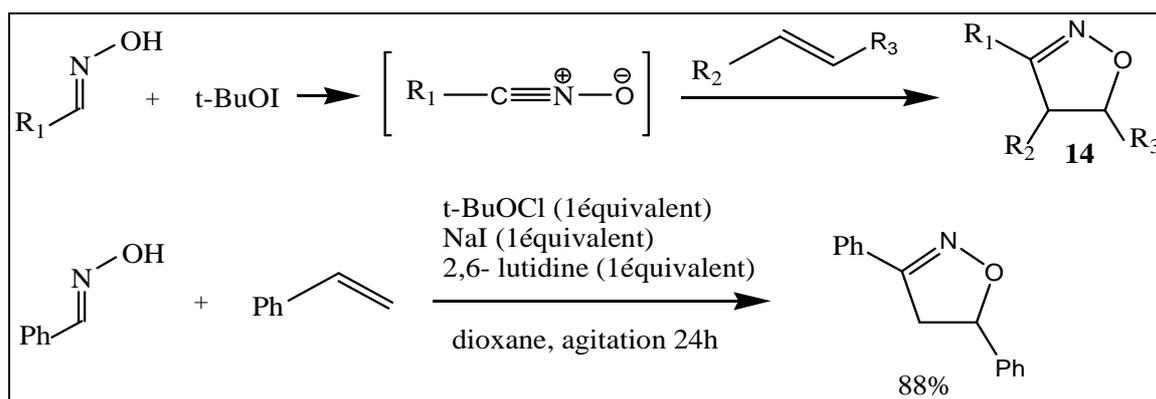


Schéma 5 : Synthèse de dérivés de l'isoxazole en présence de t-BuOI

III. Isoxazole

L'isoxazole a été découvert depuis longtemps mais n'a été identifié qu'en 1888 par Claisen. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et alcyne est parmi les meilleures méthodes de formation de cet hétérocycle à cinq chaînons (**Schéma6**).

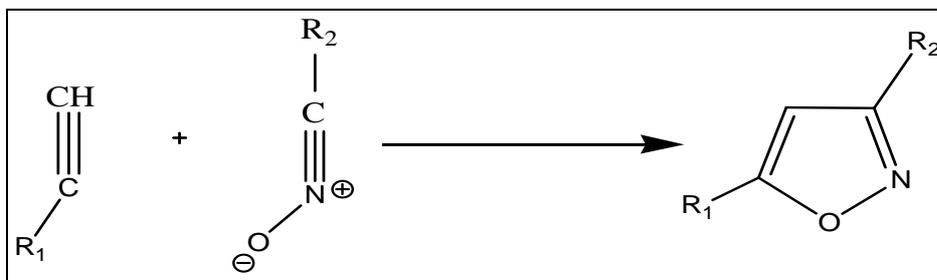
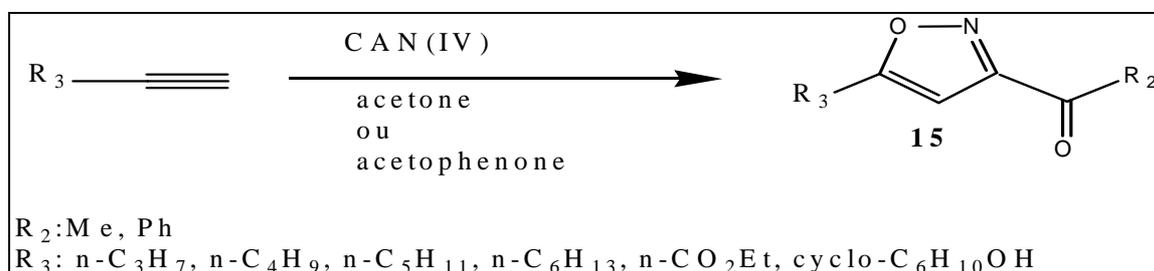


Schéma 6 : Synthèse de 2-isoxazoline par la réaction de cycloaddition entre un oxyde de nitrile et un alcyne.

Dans les paragraphes qui vont suivre, nous allons décrire quelques récents travaux s'appuyant sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 pour obtenir ce cycle isoxazolique.

En 2003, K.-I Itoh [13] a rapporté, entre autre, la réaction d'alcynes en présence de nitrate d'ammonium et de cérium (IV) $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6, \text{CAN}(\text{IV})]$. A reflux dans l'acétone, les auteurs ont isolé des dérivés de 3-acétylisoxazoles. Lorsque le reflux est fait dans l'acétophénone, des 3-benzoylisoxazoles ont été obtenus (**Schéma7**).

Il faut noter que le nitrate d'ammonium et de cérium (CAN) est l'un des oxydants les plus intéressants en synthèse organique à cause de sa stabilité dans les différents solvants et sa disponibilité dans le commerce.



Schema7 : Synthèse de 3-Acétyl/benzoylisoxazole en présence de CAN

En 2008 H. Gallardo et ses collaborateurs [14] ont publié la synthèse de nouveaux cristaux liquides dissymétriques à base de composés isoxazoliques (**Schéma 8**) (**tableau 2**). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé le cuivre (I) comme catalyseur de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

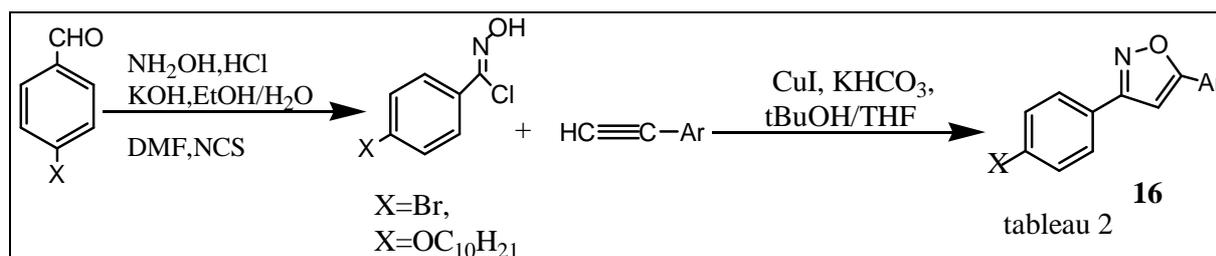


Schéma 8 : Synthèse de cristaux liquides à base de composés isoxazoliques

Tableau 2 : Rendements chimiques de composés isoxazoliques

X	Ar	%
Br		84
OC ₁₀ H ₂₁		74
OC ₁₀ H ₂₁		62
OC ₁₀ H ₂₁		72
OC ₁₀ H ₂₁		50

Ce tableau montre la variation du rendement chimique qui oscille entre 50 et 84% en fonction de l'oxime et l'alcyne utilisés.

Quand a P. Conti et al. [15], ils ont utilisé le même principe pour la synthèse de nouveaux inhibiteurs d'histone deacétylase (HDAC) à base d'isoxazole (**schéma 9**).

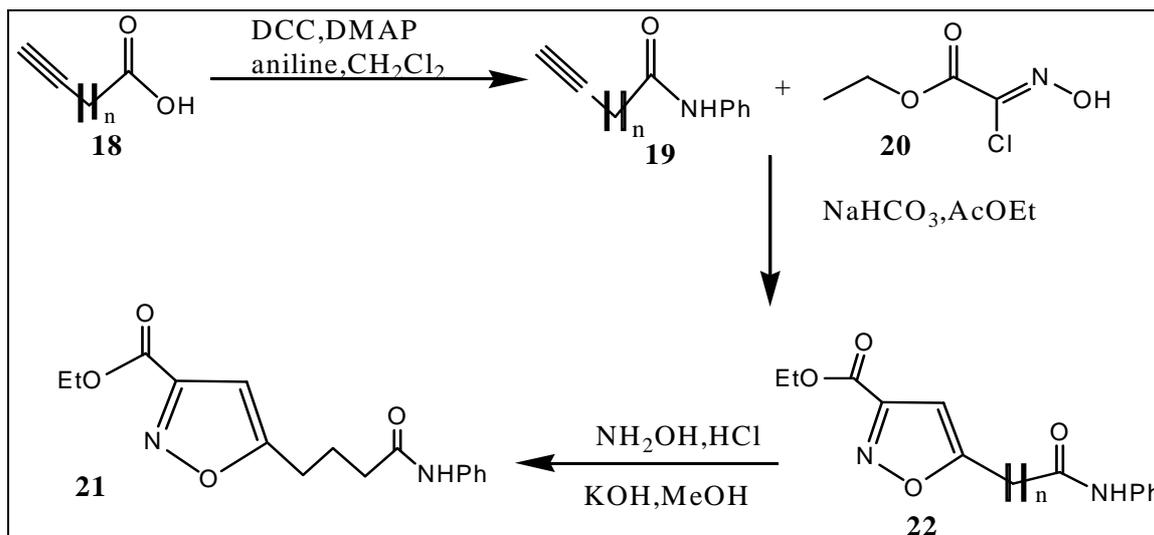
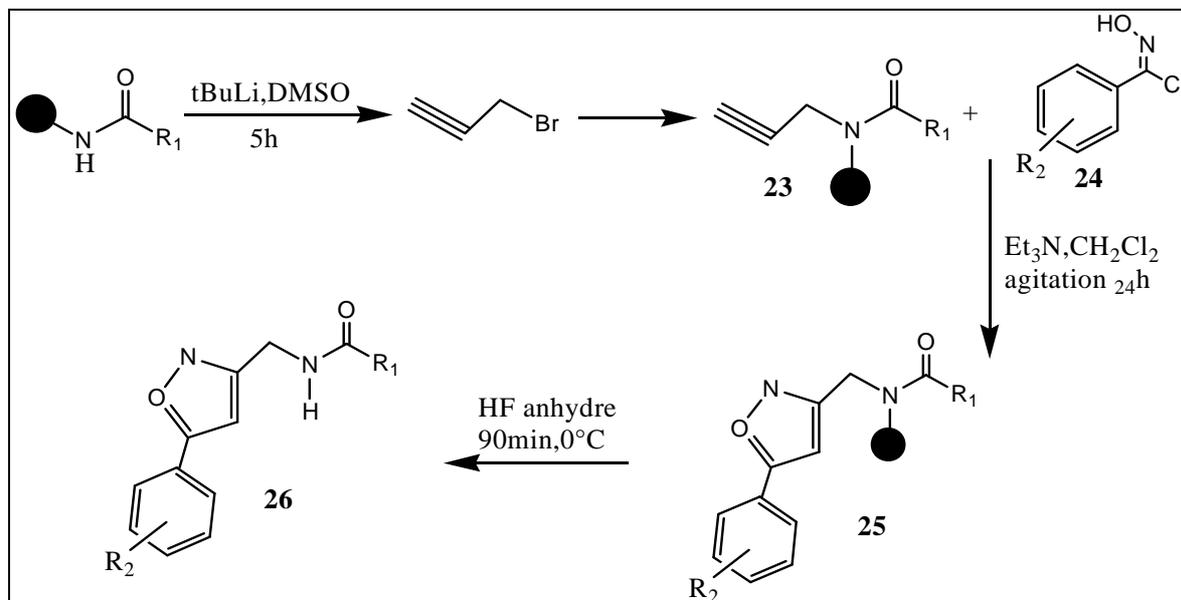


Schéma 9 : Synthèse de nouveaux inhibiteurs à base d'isoxazole

Enfin, en 2012, S. Dadiboyena et al. [16] ont préparé en phase solide des isoxazoles carboxamides par les réactions de cycloaddition dipolaire-1, 3 en utilisant un alcyne supporté sur une résine (**Schéma10**).



Schema10 : Synthèse d'isoxazole via un alcyne lié à une résine

IV. Activités biologiques des isoxazoline et des isoxazoles

L'hétérocycle isoxazoline a un intérêt certain dans plusieurs domaines. En effet, Il est très demandé en synthèse organique comme précurseurs d'autres molécules ou utilisé dans des champs d'applications diverses.

En 2005, l'équipe de Hwang a effectué la synthèse d'un herbicide contre une plante parasite dans les cultures de riz en Corée [17]. L'ajout du difluorobenzène a augmenté l'efficacité herbicide de la molécule par rapport aux autres dérivés (**Figure 2**).

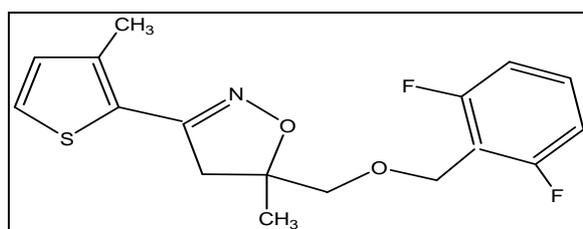


Figure 2: Herbicide contenant une isoxazoline sans danger pour les cultures de riz.

En 2007, Andrés et ses collaborateurs ont synthétisé une série de composés tricycliques comportant un cycle 2-isoxazoline. [18] ayant un effet antidépresseur. (**Figure 3**)

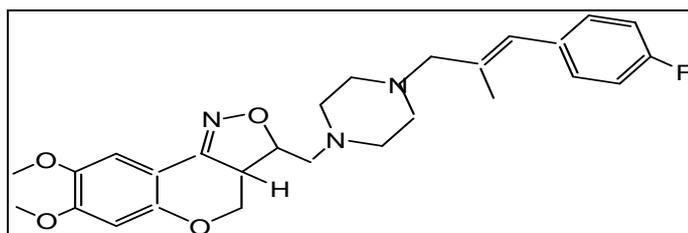


Figure 3: Isoxazoline tricyclique ayant un effet anti-dépresseur.

En 2009, J. Mao et al. [19] ont développé la synthèse d'un composé tricyclique contenant un noyau isoxazole (**Figure 4**) ayant une excellente activité contre la tuberculose.

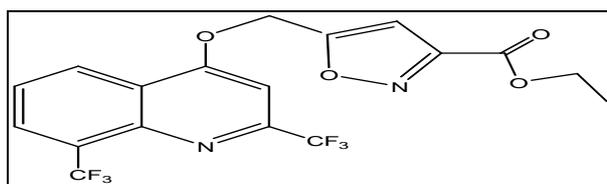


Figure 4 : Isoxazole tricyclique ayant un effet anti-tuberculeux.

En 2010 Rakesh Maurya et al. [20] ont synthétisé, par cycloaddition dipolaire-1,3, une série de nouveaux isoxazolines (**Figure 5**). Les composés synthétisés ont été évalués pour leurs activités anti-stress vis-à-vis des rats.

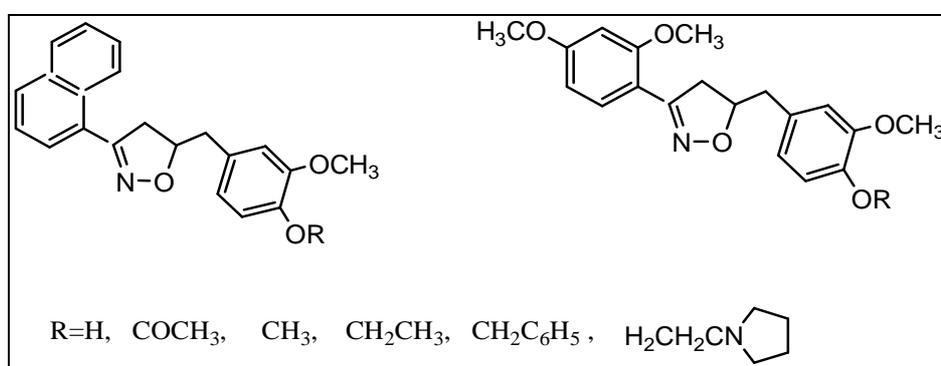


Figure 5: différents isoxazoles de synthèse par cycloaddition dipolaire-1,3.

Ch. Changtam et al. [21] ont décrit la synthèse d'une série de nouveaux analogues isoxazoliques présentant une activité antituberculeuse à partir des curcuminoïdes (**Figure 6**).

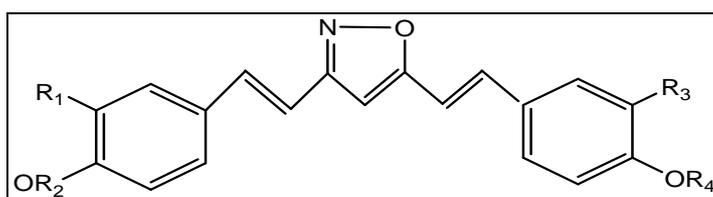


Figure 6: analogue isoxazolique de la curcuminoïde.

Terminons par l'étude de J. Das et al. [22], utilisant le curcumin pour synthétiser un dérivé isoxazolique (**Figure 7**) et ont étudié son activité sur la protéine kinase C (PKC).

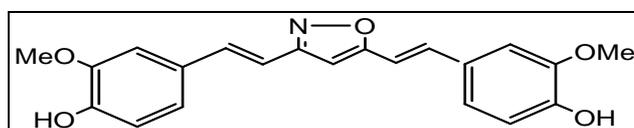


Figure 7 : isoxazole synthétisé à partir de la curcumin.

V. Conclusion

Il ressort de cette brève étude bibliographique la commodité et la simplicité avec lesquelles plusieurs composés isoxazoliniques et ou isoxazoliques à divers usages sont obtenus. Ainsi, par cycloaddition dipolaire-1,3 entre un oxyde de nitrile et un alcène / alcyne on peut préparer de nouvelles molécules à utilité diverse: médicament, pesticides, matériaux,...

Rapport-Gratuit.com

Références

- [1] K.B.G. Torsell, Nitriles oxides, nitronates and nitrinates in organic synthesis: novel strategies in synthesis, VCH Publishers, 1987.
- [2] Parvin Kumar, Ashwani Kumar . Chinese Chemical Letters ,2010, 21, 1287.
- [3] B.K. Mishra, M. Kunar, A. Sharma, B.B. Nayak, Indian J. Chem. 40B, 2001,724.
- [4] Synthesis of cetyltrimethylammonium cerium (IV) nitrate: Cerium (IV) ammonium nitrate (0.01 mol) in 10 mL water was added slowly to an aqueous solution of cetyltrimethylammonium bromide (0.025 mol) with continuous stirring on a magnetic stirrer. Ayellow coloured compound appeared slowly. Stirring was continued for 30 min. The resulting yellow coloured compound was filtered with water for several times till no trace of bromide ion was detected in the filtrate. It was vacuum dried and kept in a dark bottle inside desiccator, yield 93%. Anal. Calcd. For C₃₈H₈₄N₈O₁₅Ce: C, 42.22; H, 7.77; N, 13.37. Found: C, 42.50; H, 7.96; N, 13.32%.
- [5] Ahmed Kamal, E. Vijaya Bharathi, J. Surendranadha Reddy, M. Janaki Ramaiah, D. Dastagiri, M. Kashi Reddy, A.Viswanath, T. Lakshminarayan Reddy, T. Basha Shaik, S.N.C.V.L. Pushpavalli, Manika Pal Bhadra . European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 46, 691.
- [6] D. Simoni, G. Grisolia, G. Giannini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F.P. Invidiata, S. Grimaudo, M.K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. DiCristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, J. Med. Chem. ,2005, 48, 723.
- [7] J. Kaffy, R. Pontiks, D. Carrez, A. Croisy, C. Monnereta, J.C. Floreta, Bioorg. Med. Chem., 2006, 14, 4067.
- [8] Pingzhu Zhang , Chao Wei , Enkai Wang , Wei Wanga, Ming Liu , Qingmei Yin , Hua Chen ,Kerang Wang , Xiaoliu Li , Jinchao Zhang. Carbohydrate Research, 2012, 351, 7.
- [9] Zhang, P. Z.; Li, X. L.; Chen, H.; Li, Y. N.; Wang, R. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 7813.
- [10] Gallos, J. K.; Koftis, T. V.; Koumbis, A. E.; Moutsos, V. I. Synlett 1999, 1289.
- [11] Gallos, J. K.; Koftis, T. V. J. Chem. Soc., Perkin Trans. ,2001, 1,415.
- [12] Satoshi Minakata, Sota Okumura, Toshiki Nagamachi, and Youhei Takeda. organic letters,2011,13,2966.
- [13] Ken-ichi Itoh and C. Akira Horiuchi. Tetrahedron, 2004, 60, 1671.
- [14] André A. Vieira, Fernando R. Bryk, Gilmar Conte, Adailton J. Bortoluzzi, Hugo Gallardo. Tetrahedron Letters, 2009, 50, 905.
- [15] Paola Conti, Lucia Tamborini, Andrea Pinto, Laura Sola, Roberta Ettari, Ciro. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 45, 4331.

- [16] Sureshababu Dadiboyena, Adel Nefzi. Tetrahedron Letters, 2012, 53, 2096.
- [17] T. Hwang, H. Kim, D. Jeon, K. Hong, J. Song et K. Cho, J. Agri.chem ,2005, 53, 8639.
- [18] J. Andres, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, I. Biesmans, J. M. Cid, A. De Lucas, W. Drinkenburg, L. Fernandez, L. M. Font, L. Lurrino, X. Langlois, L. Lenaerts, S. Martinez, A. A. Megens, J. Pastor, S. Pullan, T. Steckler, Bioorg. Med. Chem.,2007, 15, 3649.
- [19] Jialin Mao, Hai Yuan, Yuehong Wang, Baojie Wan, Dennis Pak, Rong He, Scott G. Franzblau, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters ,2010, 20, 1263.
- [20] Rakesh M, Ahmad A, Prasoon G, Kailash C, Manmeet K, Jayendra, Preeti R, Naila R, Gautam P, Med. Chem .Res. 2011, 20,139.
- [21] Chatchawan Changtam, Poonpilas Hongmanee, Apichart Suksamrarn, European Journal of Medicinal Chemistry ,2010, 45, 4446.
- [22] Joydip Das, Satyabrata Pany, Shyam Panchal, Anjoy Majhi, Ghazi M. Rahman, Bioorganic and Medicinal Chemistry,2011, 19, 6196.

CHAPITRE II :

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE NOUVELLES
ISOXAZOLINES ET ISOXAZOLES**

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 consistent en la synthèse de nouveaux dérivés isoxazoliques et isoxazoliniques.

I. Rappel bibliographique sur l'élaboration de dipôle et dipolarophile

1. Oxydes de nitrile

On rapporte plusieurs méthodes produisant l'oxyde de nitrile in-situ comme la déshydrogénation oxydante des aldoximes [1], la déshydratation des dérivés nitrés primaires de l'isocyanate aryle [2,3] ou d'autres réactifs [4,5] et la déshydrohalogénéation des halogénures d'hydroxamoyle [6,7]. Les chlorures d'hydroxamoyle sont produits par chloration d'oxime en utilisant le N-chlorosuccinimide, le chlorure nitrosylique, l'hypochlorite de sodium ou l'hypochlorite tert-butylique [8].

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

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

Les oxydes de nitrile sont souvent instables à la température ambiante et doivent être formés in-situ en présence d'un dipolarophile. Plusieurs méthodes oxydantes de déshydrogénation d'aldoximes utilisent l'hypohalite en milieu alcalin [11], le N-bromosuccinimide suivi d'un traitement par une base [12], le chlorobenzotriazole [13,14], l'acétate mercurique de chloramine-T [15] (**Schéma 1**).

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

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

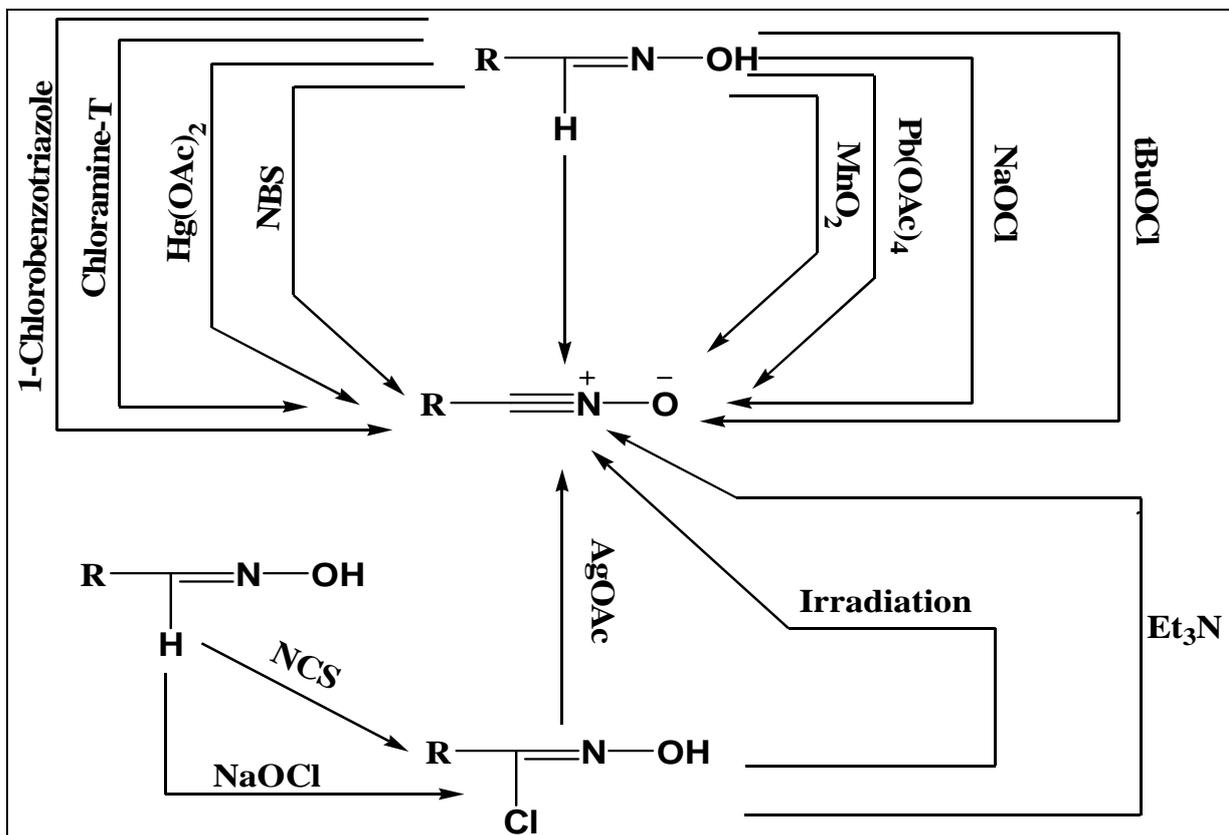


Schéma 1

Les oxydes d'arylnitrile sont instables, ils peuvent être générés in-situ à partir des halogénures d'hydroxamoyles. Ces derniers peuvent être préparés selon deux méthodes différentes [20,21] (schéma 2).

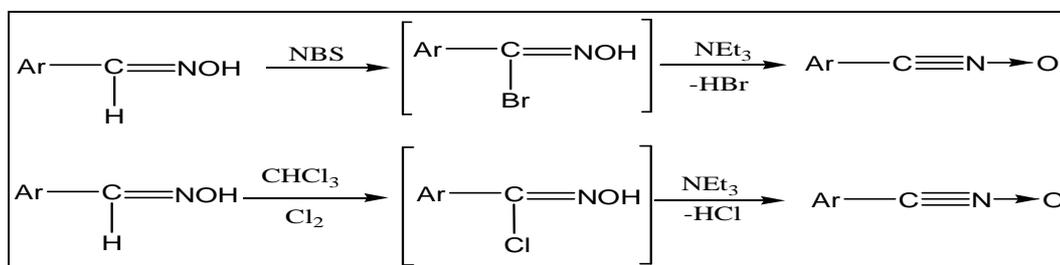


Schéma 2

Ces produits, une fois préparés sont utilisés immédiatement en réaction avec les dipolarophiles suivant la méthode de Huisgen [22].

Une autre méthode consiste à traiter les oximes par l'eau de javel (NaOCl) pour obtenir directement les oxydes d'arylnitrile [23,24]. 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 3).

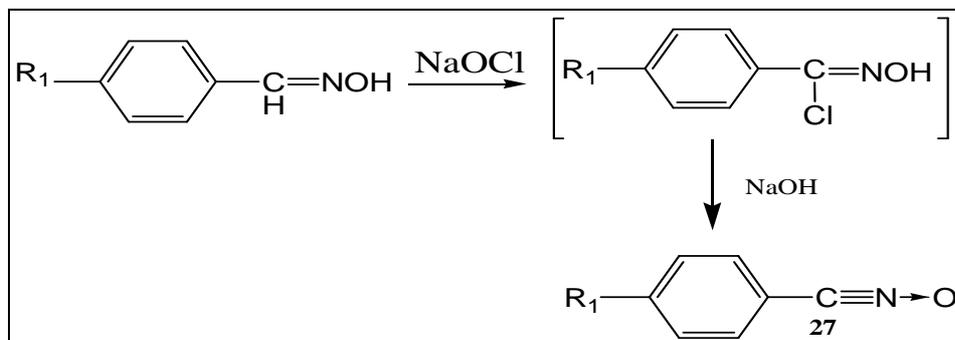


Schéma 3

Pour notre part, c'est cette méthode que nous allons adopter parce qu'elle nous semble facile à mettre en œuvre et évite la préparation séparée de chlorure d'hydroxamoyle.

2. O-alkylation

Comme la plupart des dipolarophiles utilisés au cours de ce travail sont des glycosyles O-acétylés ou O-éthylés, nous allons citer deux exemples de réaction d'O-glycosylation.

Mereyala et al. [25] ont préparé le 3-butynyl-2,3,4,6-tetra-O-acétyl-β-D-glucopyranoside par couplage d'un glucose pentaacétylé avec l'alcool butynylique en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 4).

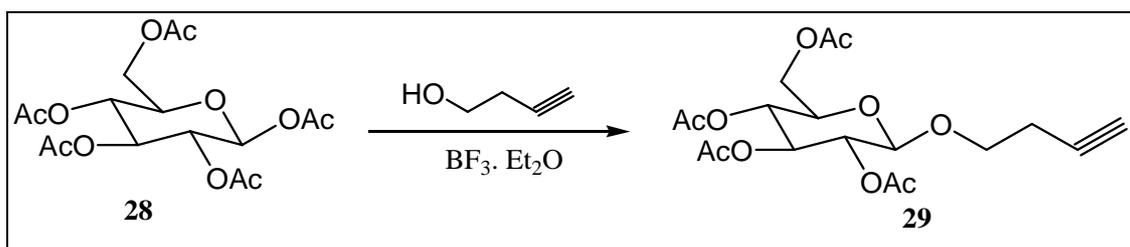


Schéma 4

Shing et Leung [26] ont préparé le 6-allyloxy-5-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxoan-4-yl)-2,2-diméthyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxole par O-alkylation de Williamson de 5-(2,2-Diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-diméthyl-tetrahydro-furo[2,3,d]dioxol-6-ol, en présence du bromure d'allyle et l'hydrure de sodium comme base (Schéma 5).

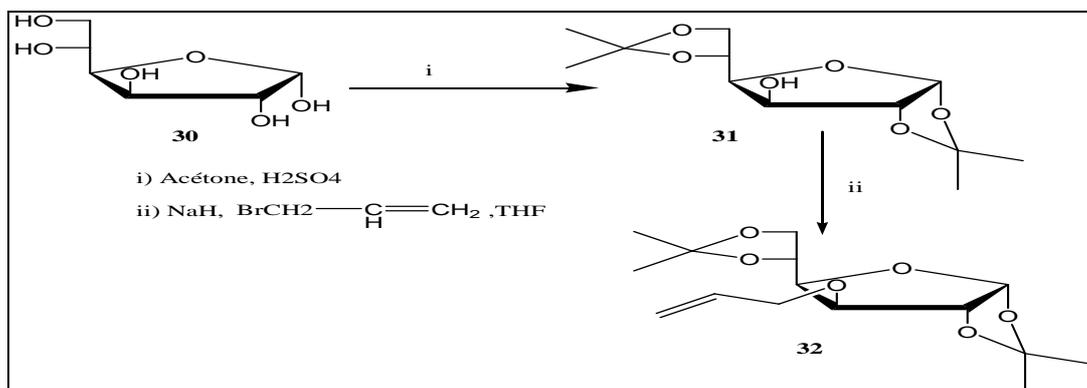


Schéma 5

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: isoxazolines et isoxazoles. La stratégie adoptée pour la préparation de ces composés est résumée dans le schéma 6.

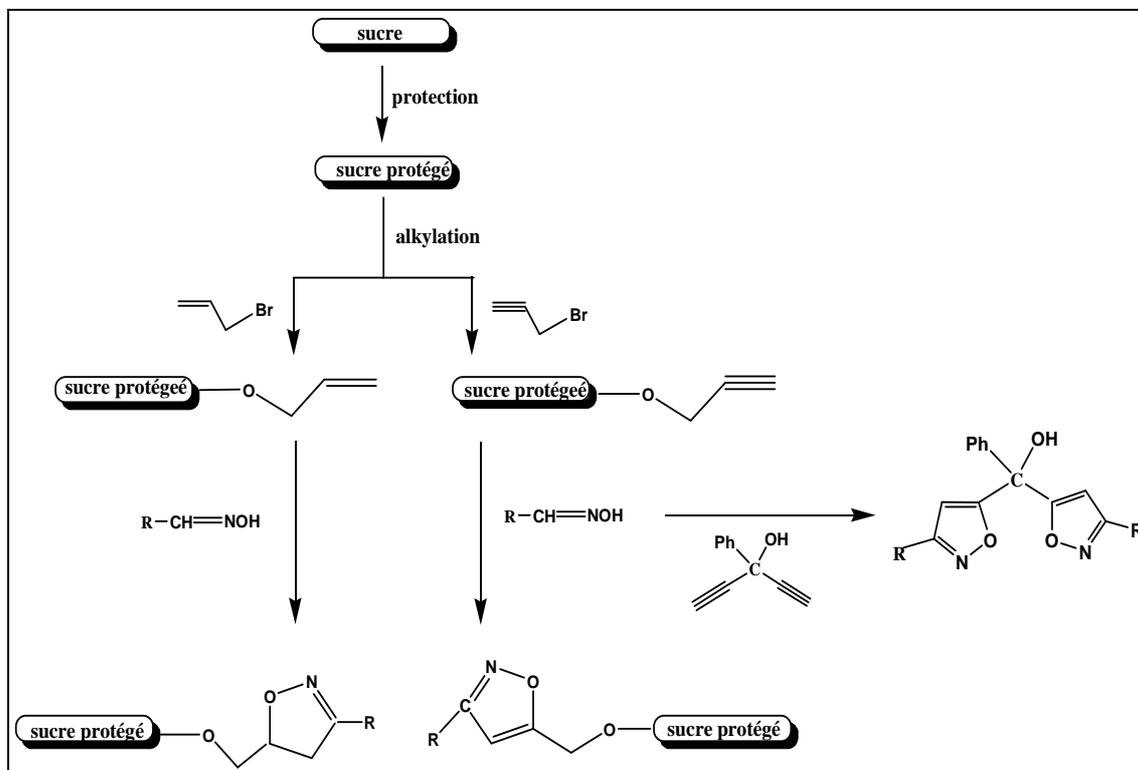


Schéma 6

1. Elaboration des oxydes de nitrile

Pour préparer nos dipôles, nous allons suivre le schéma réactionnel ci-dessous (schéma 7):

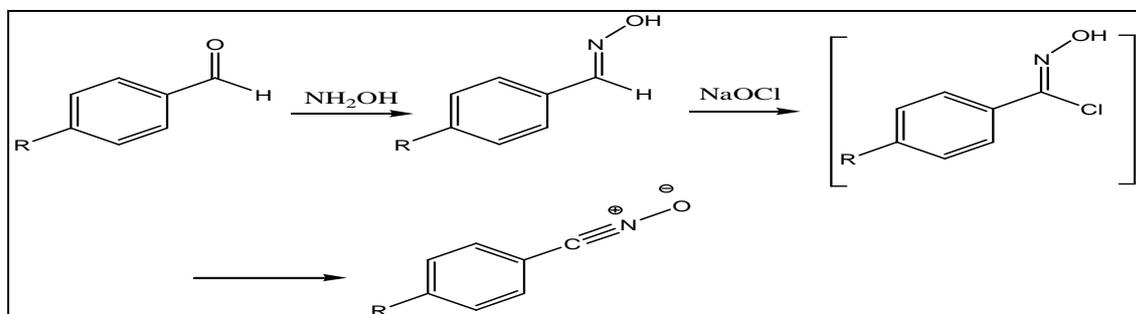


Schéma 7

Les oximes se forment selon la réaction d'addition-élimination, généralement catalysée par les acides. La méthode que nous avons adoptée consiste à faire réagir les dérivés carbonyles et un excès

de chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base comme l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux (**Schéma 8**).

Le tableau ci-dessous regroupe les rendements chimiques des différentes oximes ainsi que les déplacements chimiques du proton H₃.

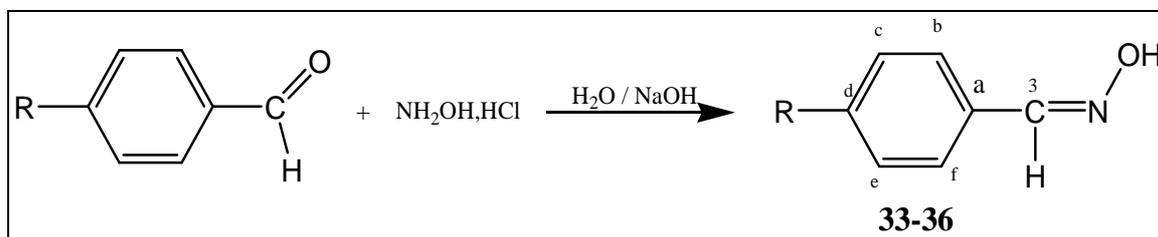


Schéma 8

Tableau 1 : quelques caractéristiques des composés **33-36**.

Composés	R	Rdt (%)	δ en ppm (H ₃)
33	NO ₂	76	8,27
34	Cl	77	8,07
35	OCH ₃	72	8,17
36	N (CH ₃) ₂	87	8,09

Ces composés ont été caractérisés par l'analyse spectroscopique RMN¹H et ¹³C. Par exemple pour le composé **36** où R=N (CH₃)₂:

Le spectre RMN ¹H (CDCl₃) du composé **36**, présente un singulet vers 8,09 ppm correspondant au proton H₃, 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(CH₃)₂. Les protons du noyau aromatiques résonnent entre 6,69 et 7,97 ppm (**Figure 1**).

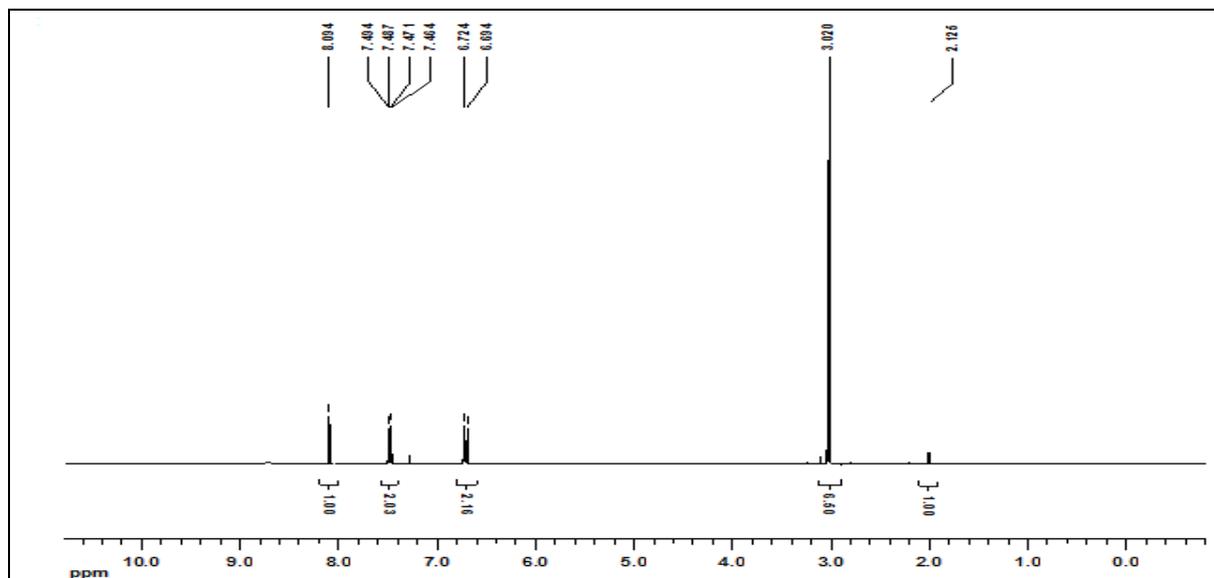


Figure 1: Spectre de RMN¹H du composé 36

Sur le spectre RMN ¹³C, nous notons, principalement la présence d'un signal vers 150,83 ppm correspondant au carbone C₃, un pic à 40,63 ppm attribuable aux carbones de la fonction N(CH₃)₂, un signal vers 120 ppm correspondant au carbone C_a et un autre à 151,9 ppm relatif au carbone C_d. Les carbones (C_c, C_e) et (C_b, C_f) résonnent respectivement à 112 et 128 ppm (**Figure 2**).

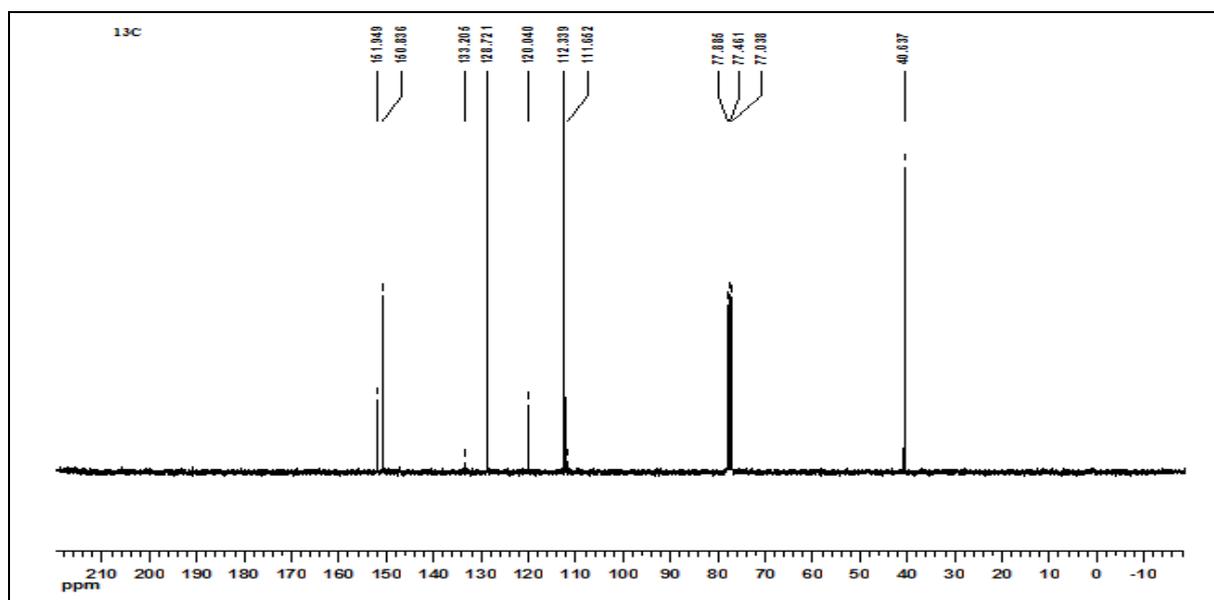


Figure 2: Spectre de RMN ¹³C du composé 36

Les oxydes de nitriles sont générés in-situ lors de la réaction de cycloaddition, par action d'hypochlorite de sodium à 0°C.

2. Elaboration des dipolarophiles

Les dipolarophiles utilisés au cours de ce travail sont : des glycosyl-O-alkylés et un dialcynylcarbinol préparé au Laboratoire de Synthèse et Propriétés Physicochimiques de Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB) de l'Université Paul Sabatier (Prs R. CHAUVIN & Y. GENISSON).

2.1. Protection des sucres

La protection des groupements hydroxyyles de D-glucose, D-fructose et D-galactose est effectuée sous forme d'acétal dans l'acétone en présence d'acide sulfurique concentré comme catalyseur et à température ambiante [27,28].

2.1.1. Glucose

Le 1,2 :5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose **37** 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 72 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (**Schéma 9**).

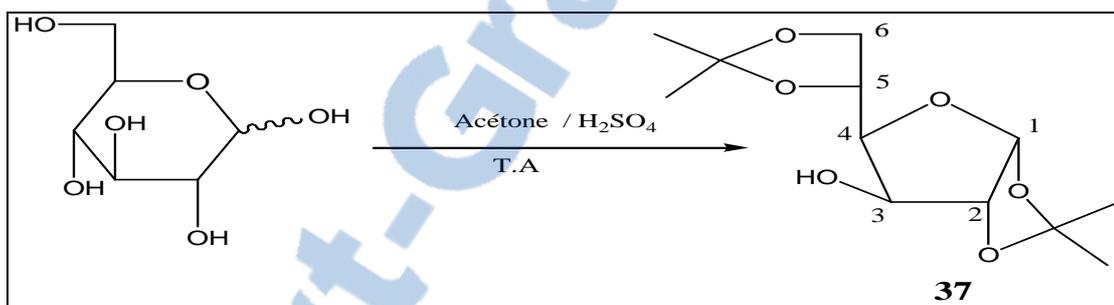


Schéma 9

2.1.2. Fructose

La protection des fonctions hydroxyyles du D-fructose à été réalisée sous forme d'acétal dans l'acétone et l'acide sulfurique, conduisant au 2,3:4,5-di-O-isopropylidène- α -D-fructopyranose (**Schéma 10**) avec un rendement de 76%.

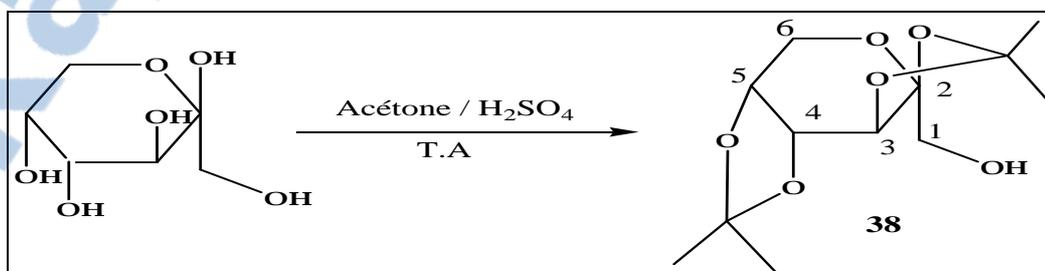


Schéma 10

2.1.3. Galactose

Le 1,2 :3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose **39** est préparé à partir du D-galactose et l'acétone anhydre en présence du sulfate de cuivre anhydre et d'acide sulfurique concentré durant 24 heures. Le produit **39** est obtenu avec un rendement de 80% après chromatographie sur colonne de silice (Schéma 11).

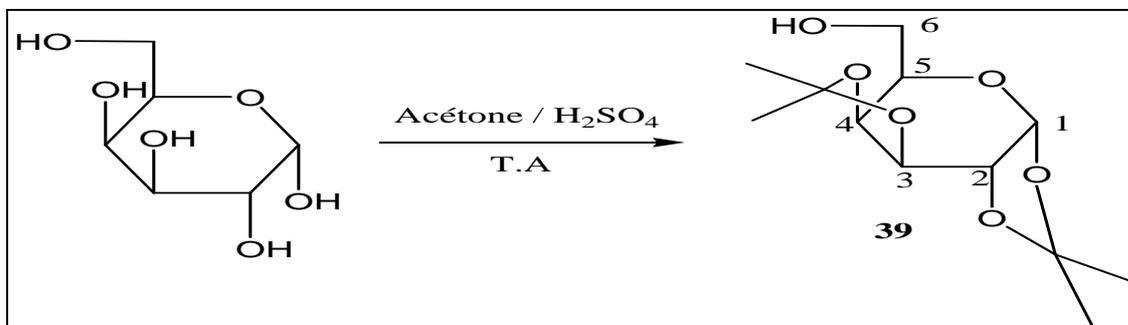


Schéma 11

2.2. O-alkylation

La méthode utilisée pour la préparation de ces composés est la réaction d'O-alkylation des sucres protégés par le bromure d'allyle et/ou le bromure de propargyle. Le schéma 12 ci-dessous résume la stratégie adoptée pour cette synthèse.

Ainsi, l'utilisation de l'hydrure de sodium (NaH) comme base dans le tétrahydrofuranne et une quantité catalytique d'éther couronne 18-6 à température ambiante, conduit après 24 heures de réaction, aux produits d'alkylation avec des rendements variant de 70 à 78% selon le sucre utilisé.

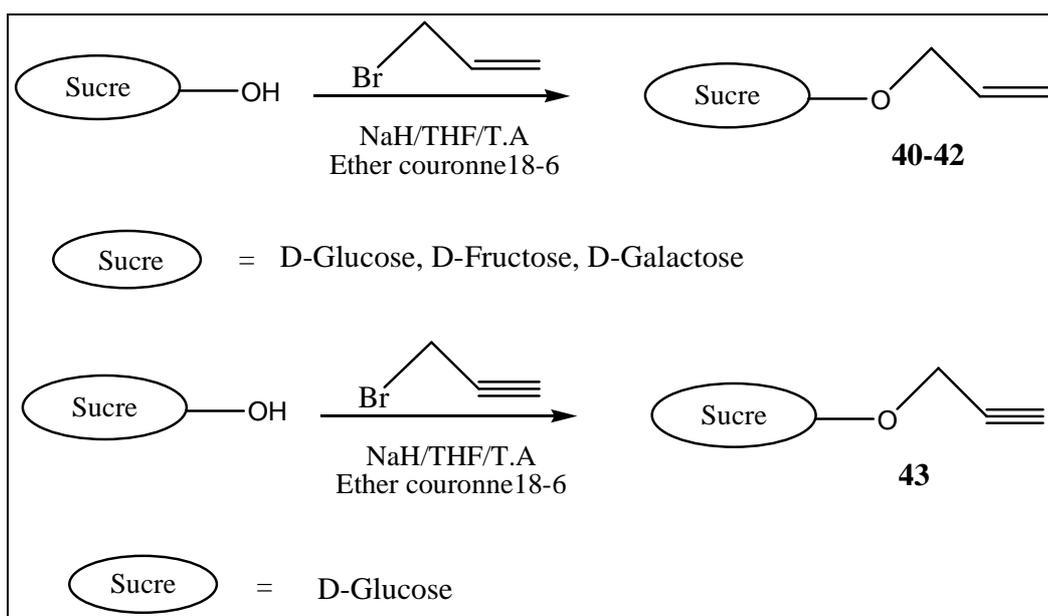


Schéma 12

2.2.1. O-alkylation par le bromure d'allyle

Les produits de 40 à 43 ont été identifiés par RMN¹H et RMN¹³C.

a. Synthèse du 3-O-allyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose **40**

L'action du bromure d'allyle sur le Glucose protégé en présence, de l'hydruure de sodium comme base, le tetrahydrofurane comme solvant et une quantité catalytique de l'éther couronne, conduit après 24 heures à la formation du produit O-alkylé **40** (schéma 13).

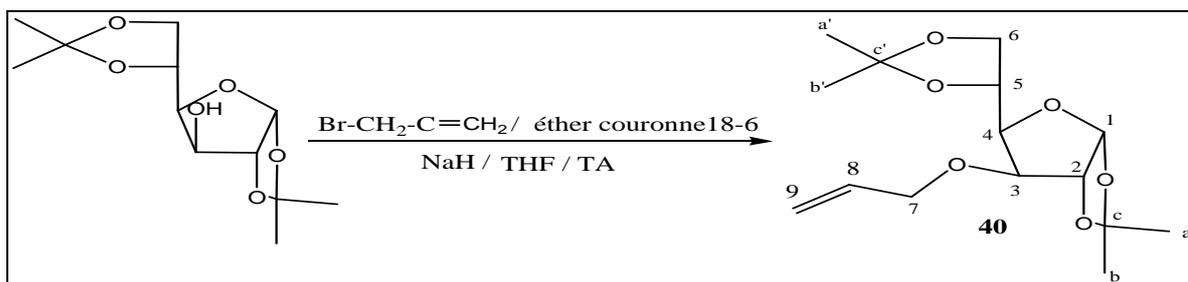


Schéma 13

Le produit **40** est obtenu avec un rendement de 78% après chromatographie sur colonne de gel de silice.

b. Préparation du 1-O-allyl-2,3 :4,5-di-O-isopropylidène- α -D-fructopyranose **41**

Le 1-O-allyl-2,3 :4,5-di-O-isopropylidène- α -D-fructopyranose **41** a été aussi préparé dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 14).

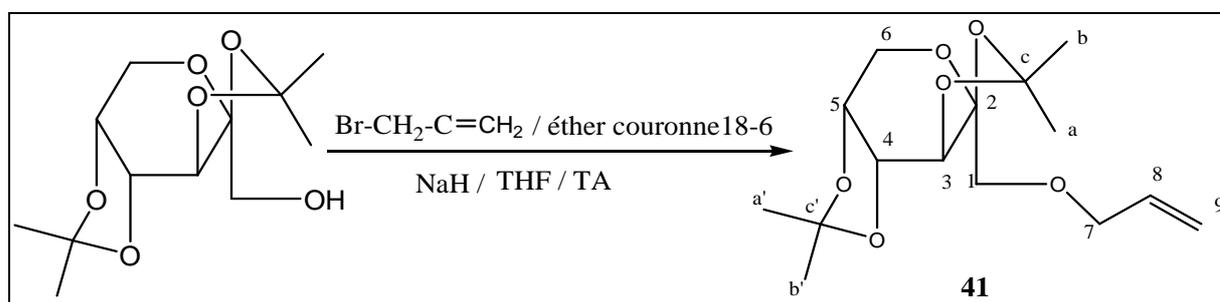


Schéma 14

La réaction de O-alkylation a été suivie par chromatographie sur couche mince et le rendement de la réaction (78%) est calculé après purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice.



c. Préparation du 6-O-allyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose **42**

La synthèse du 3-O-allyl-1,2 :5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose **42** a été effectuée de la même manière que les produits **40** et **41** (Schéma 15).

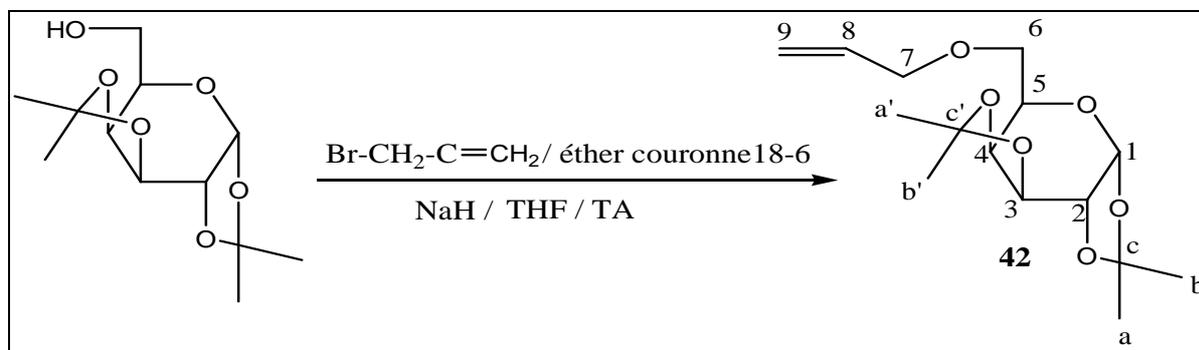


Schéma 15

Le produit **42** est obtenu avec un rendement de 80% après chromatographie sur colonne de gel de silice.

2.2.2. O-alkylation par le bromure de propargyle

a. Synthèse du 3-O-propargyl-1, 2, 5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose **43**

La condensation du Glucose protégé avec le bromure de propargyle 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 **43** (Schéma 16).

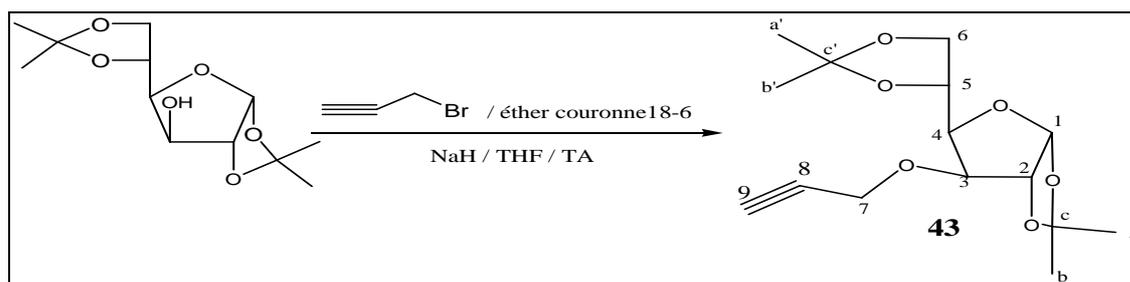


Schéma 16

Le produit **43** est obtenu avec un rendement de 62% après chromatographie sur colonne de gel de silice.

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

3.1. Cycloaddition dipolaire-1,3 du p-R-benzaldoxime avec des sucres O-alkylés

3.1.1. Synthèse de glucosyl-1,2-isoxazolines

L'action du 3-O-allyl-1,2,5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose sur le p-chlorobenzaldoxime dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à -5°C pendant 2h, conduit au composé **44** avec un rendement de 70 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1) (**Schéma 17**).

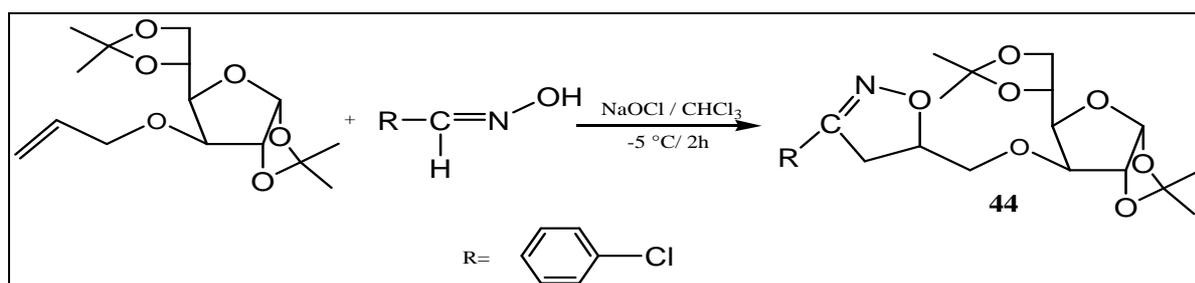


Schéma 17

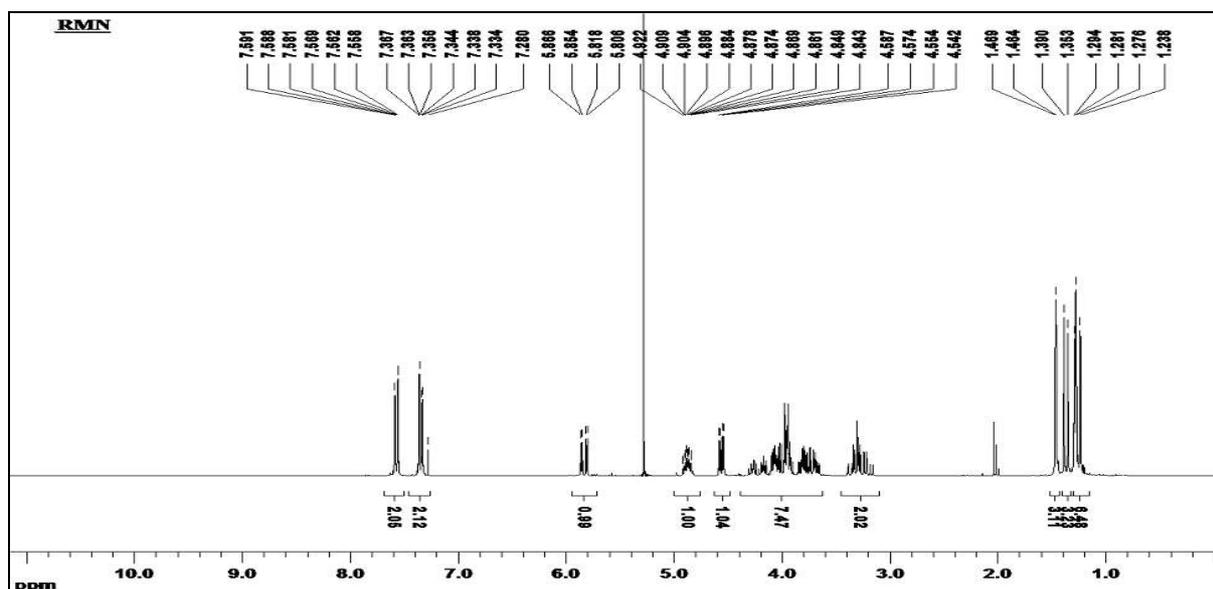
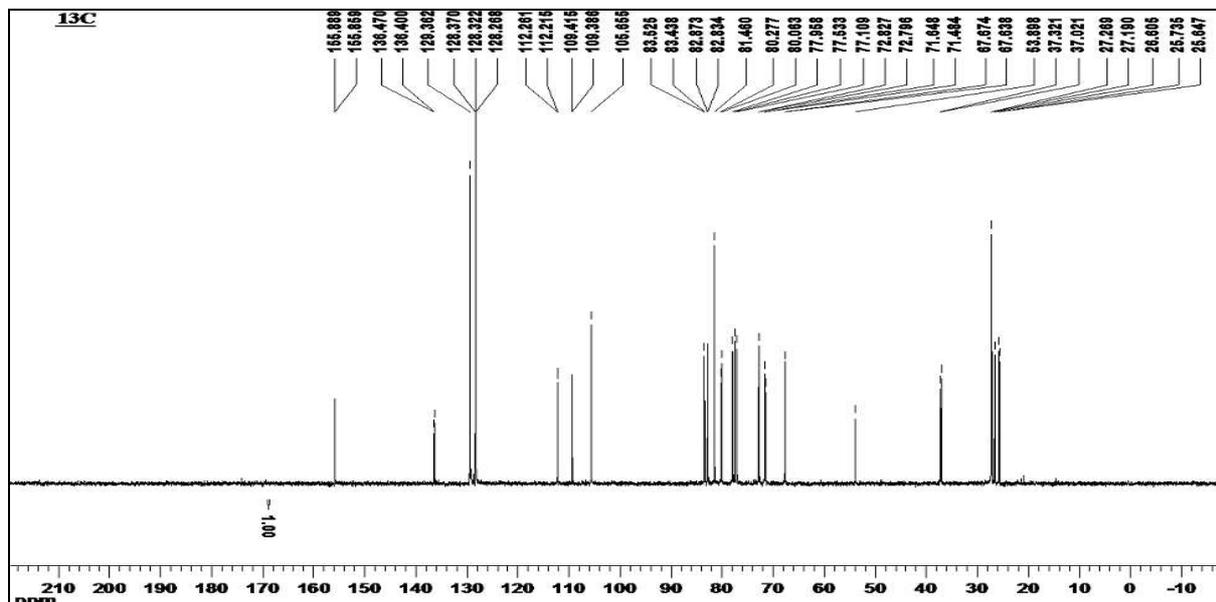


Figure 3

On note sur le spectre RMN du proton du composé **44** (**Figure 3**) un dédoublement des signaux dûs à la formation des deux stéréo-isomères isoxazoliniques.

Le spectre indique principalement un multiplet à 3,30 ppm correspondant aux protons du carbone 4 du cycle isoxazolinique et à 4,89 ppm un multiplet correspondant au proton du carbone 5.



(Figure 4)

De même le spectre RMN ^{13}C présente des dédoublements pour chaque signal à cause de la formation des deux stéréoisomères isoxazoliniques (Figure 4).

3.1.2. Synthèse de fructosyl-1,2-isoxazoline

L'action du 1-O-allyl-2,3,4,5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose sur le p-chlorobenzaldoxime dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à -5°C pendant 2h, mène au composé **45** avec un rendement de 70 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1) (schéma 18).

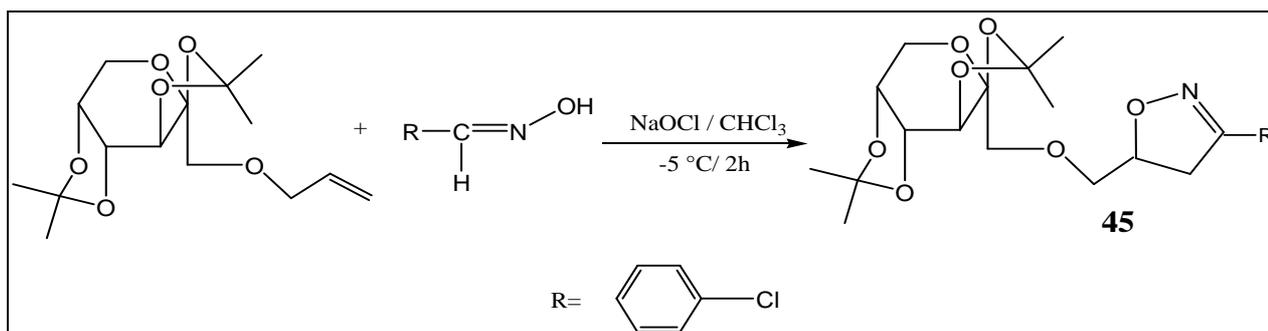
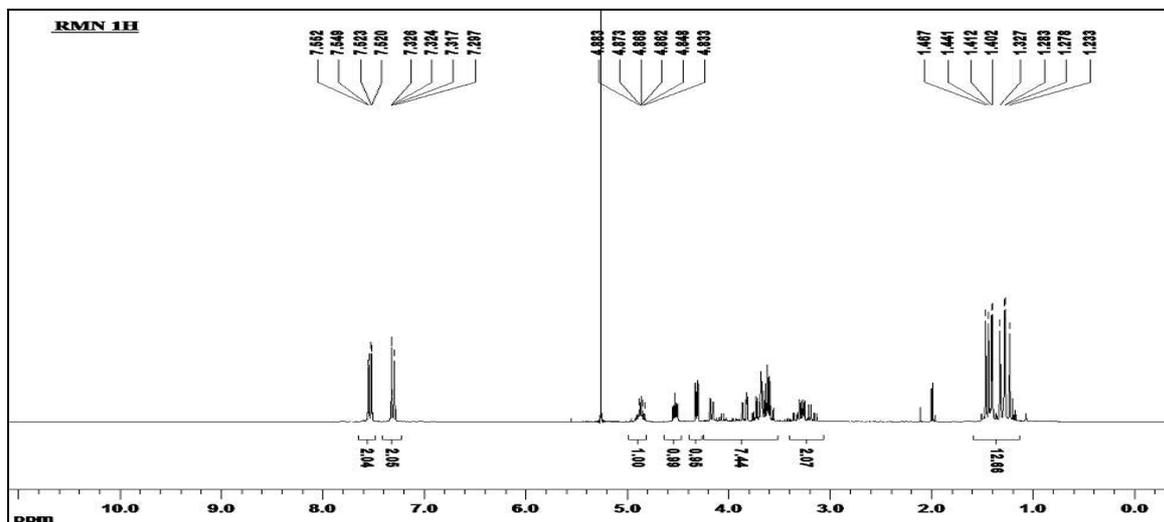


Schéma 18



(Figure 5)

Le spectre RMN du proton du composé **45** présente des dédoublements de signaux, ce qui indique la formation des deux stéréo-isomères isoxazoliniques (Figure 5). Il présente principalement un multiplet à 3,20 ppm correspondant aux protons portés par le carbone 4 du cycle isoxazolinique et à 4,86 ppm un multiplet correspondant au proton du carbone 5.

De même, le spectre RMN ¹³C présente des dédoublements de signaux confirmant la formation des deux stéréoisomères isoxazoliniques (Figure 6).

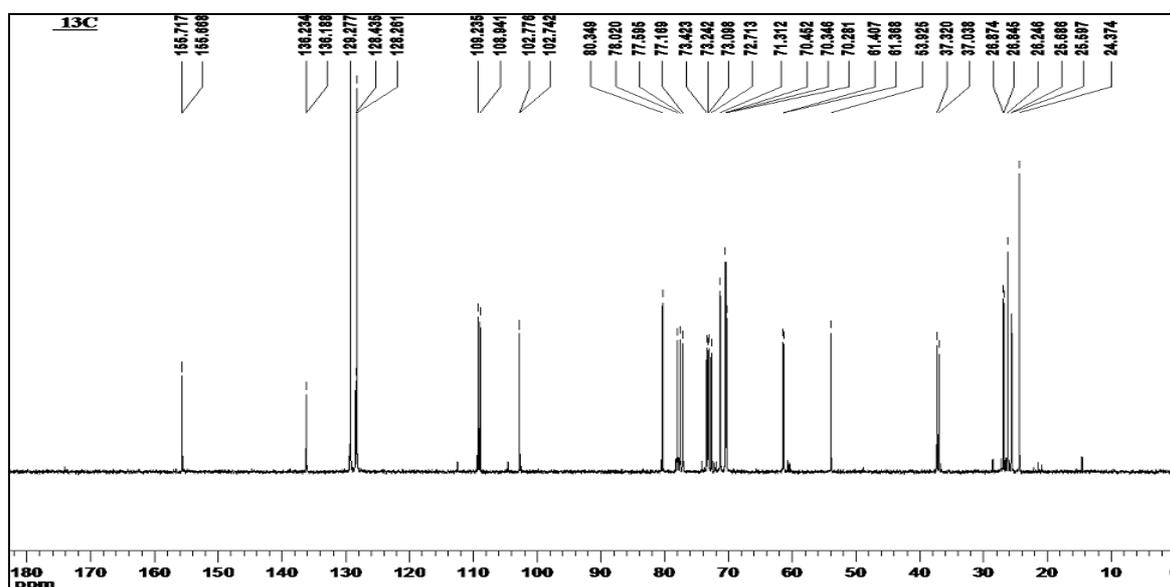


Figure 6

3.1.3. 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- α -D-galactopyranose avec la p-chlorobenzaldoxime et la p-nitrobenzaldoxime conduisent aux produits **46a** et **46b** avec des rendements respectives de 75 et 72 après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1) (Schéma 19).

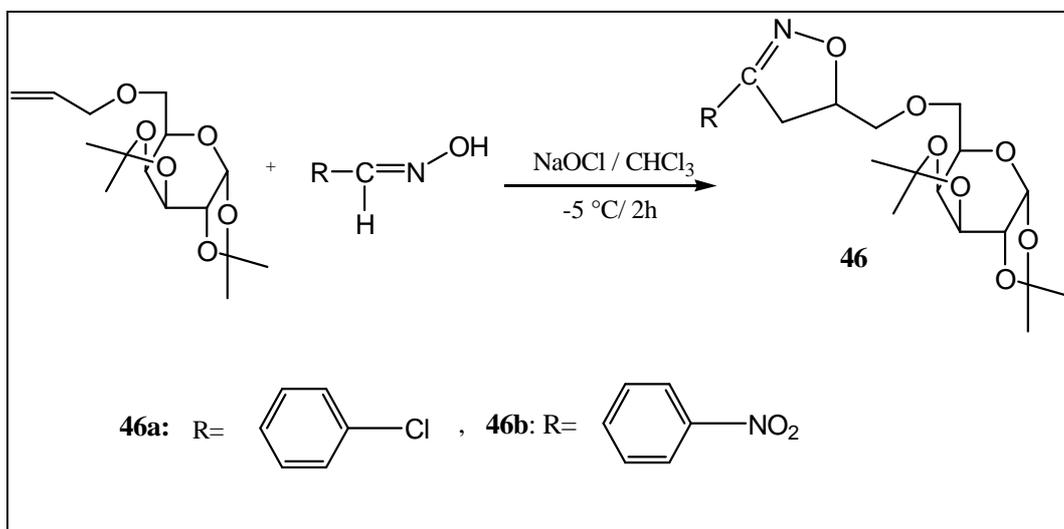


Schéma 19

Le spectre du composé **46a** présente principalement un multiplet à 3,3 ppm correspondant aux protons du carbone 4 du cycle isoxazolinique et à 4,9 ppm un multiplet correspondant au proton du carbone 5 (figure 7).

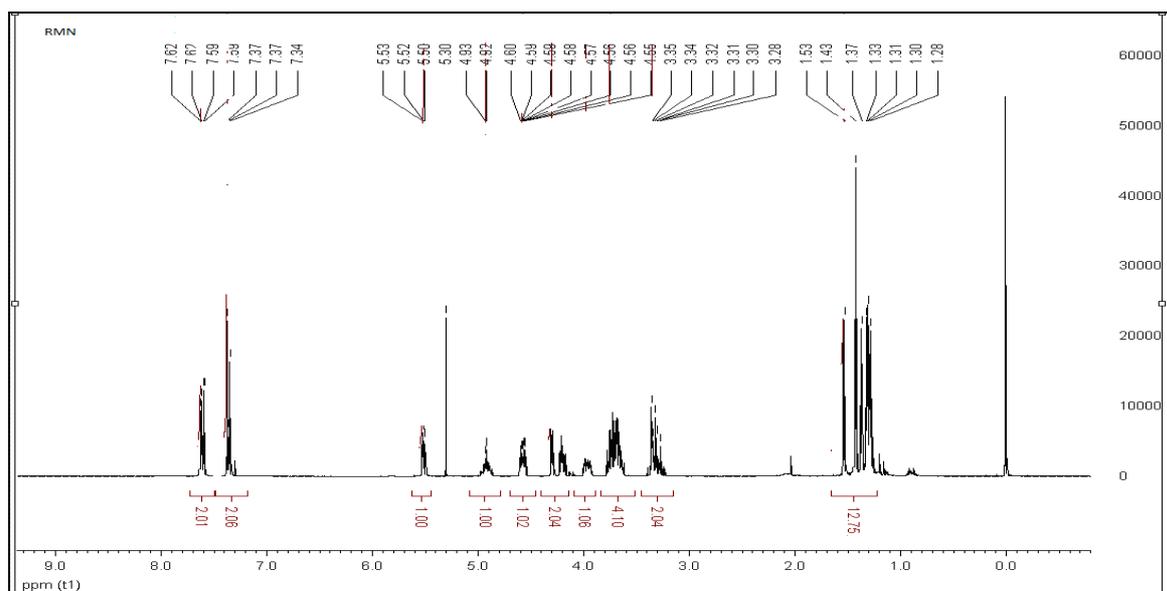


Figure 7

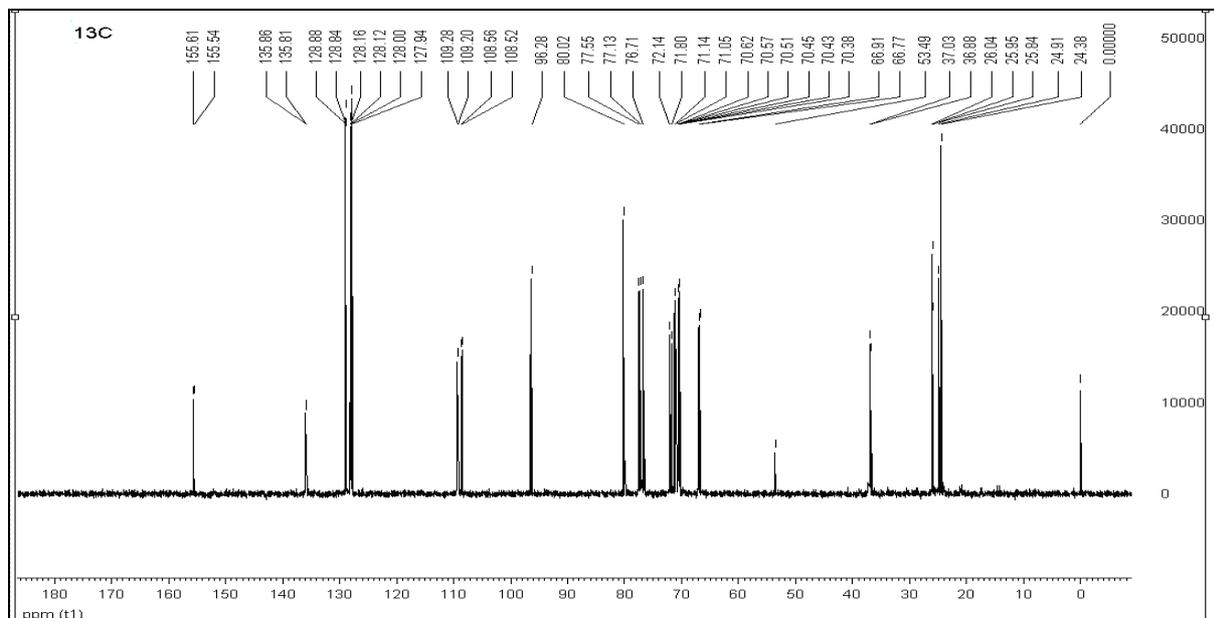


Figure 8

Le spectre RMN ^{13}C du même composé (**Figure 8**) présente un pic vers 155,5ppm relatif au carbone 3 du cycle isoxazolinique.

3.1.4. Synthèse de glucosyl, 2-isoxazole

La réaction du 3-O-propargyl-1,2,5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose avec la p-nitrobenzaldoxime et la p-methoxybenzaldoxime dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium à -5°C pendant 2h, permet d'obtenir les composés **47a** et **47b** avec des rendements respectives de 80% et 87 % après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1) (**Schéma 20**).

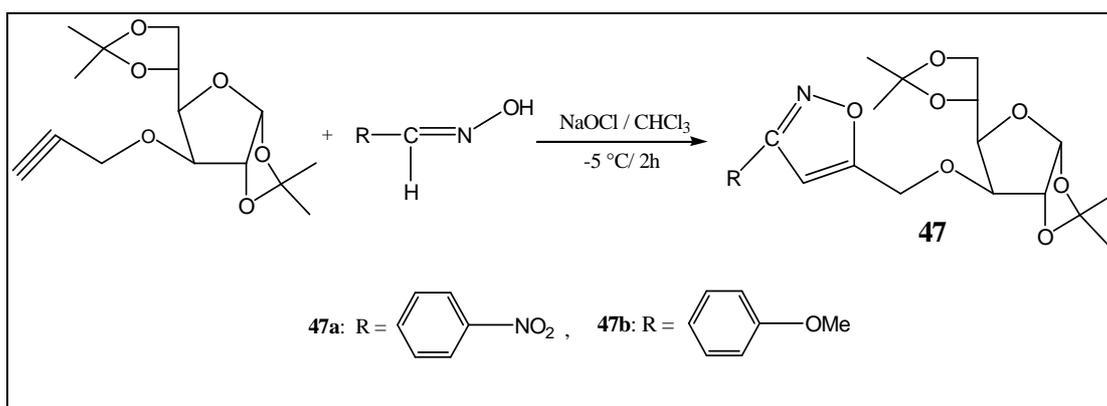


Schéma 20

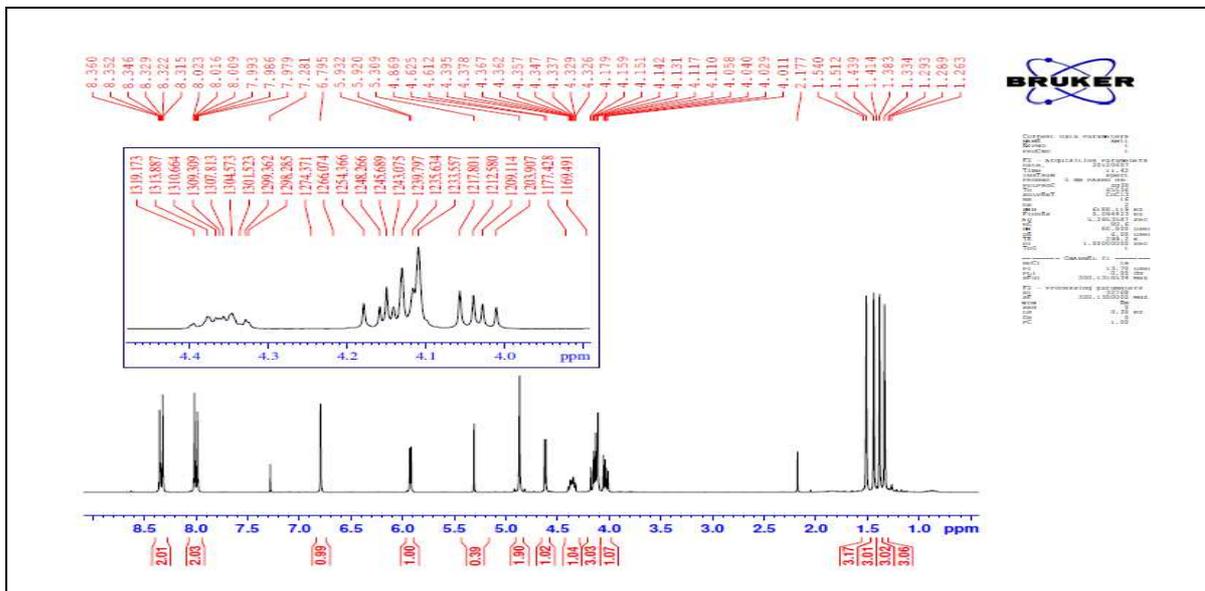


Figure 9

Les structures des composés **47a** et **47b** ont été confirmées par RMN¹H et RMN¹³C. En effet le spectre RMN¹H du composé **47a** (figure 9) présente, entre autre, un singulet à 6,79 ppm correspondant au proton porté par le carbone 4 de l'isoxazole.

Sur le spectre RMN¹³C du même composé (figure 10) on peut noter la présence d'un pic vers 170 ppm relatif au carbone 3 du cycle isoxazolique.

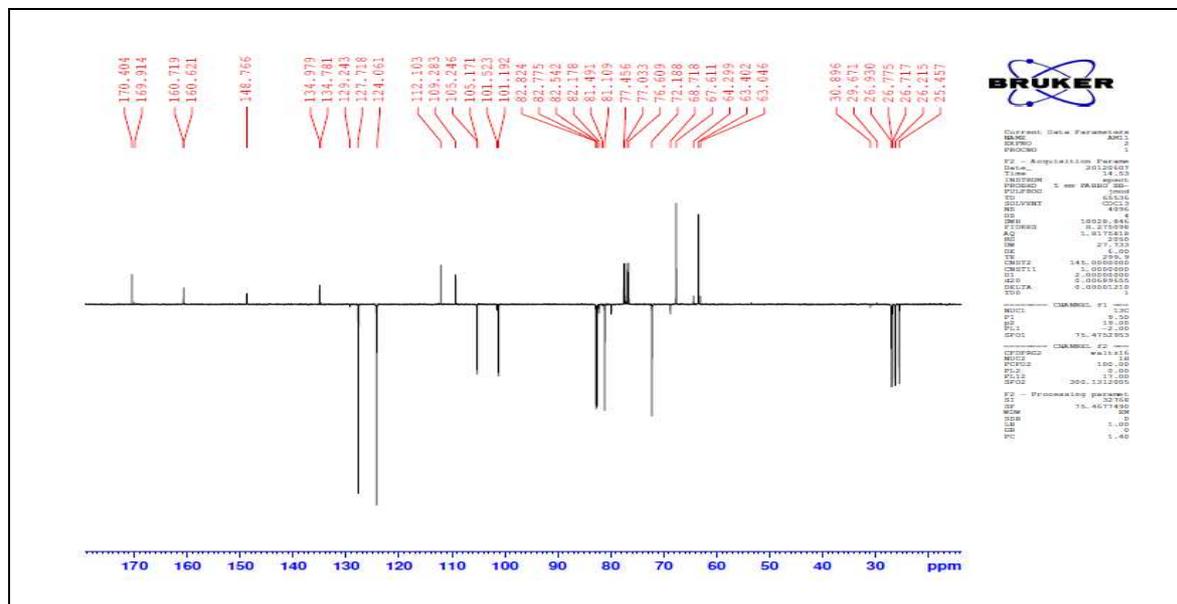


Figure 10

3.2. Synthèse d'isoxazoles

3.2.1. Synthèse de la 3-(4'-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole

La 3-(4'-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole a été préparée dans le chloroforme à partir du p-chlorophénylaldoxime et le phénylacétylène, en présence d'hypochlorite de sodium comme agent de chloration dans les mêmes conditions que précédemment. Le produit est obtenu avec un rendement de 94 % après chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (4/1) (**Schéma 21**).

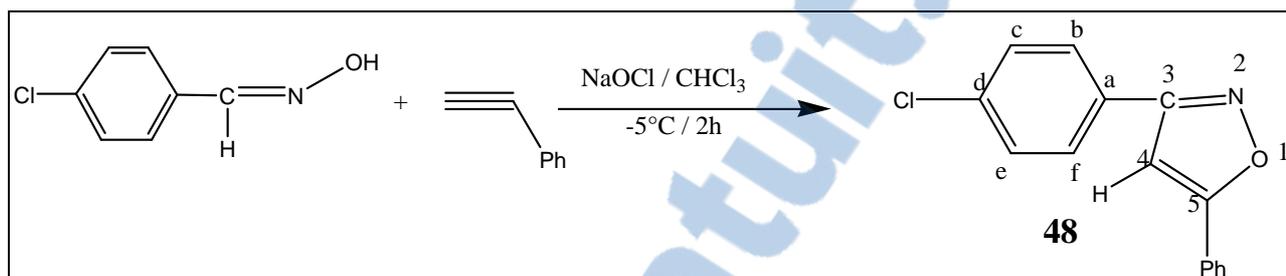


Schéma 21

Le spectre RMN ¹H du composé **48** présente un singulet vers 6,81 ppm correspondant au proton H4 et un multiplet entre 7,00 et 7,80 correspondant aux protons du noyaux aromatiques.

3.2.2. Synthèse de bis-isoxazolylphénylcarbinol

La cycloaddition entre le 3-phénylpenta-1,4-diyne-3-ol (dicalcynylphénylcarbinol) et 2 équivalents de p-méthoxybenzaldoxime dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodiums à -5°C penadnt 2h, permet d'obtenir le composé **49** avec un rendement de 90% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (8/1) (**Schéma 22**).

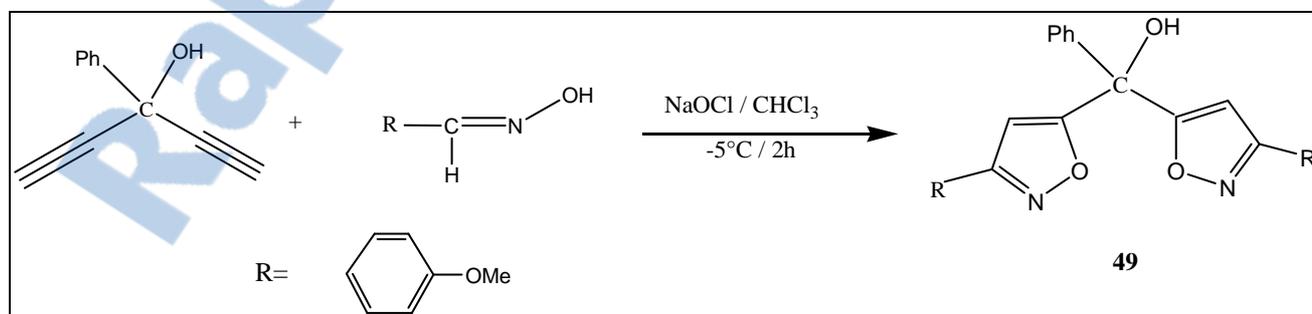


Schéma 22

Le spectre RMN ^1H du composé **49** présente deux singulets vers 3,82 ppm et 3,83ppm correspondant aux protons des deux groupements méthoxy et des multiplets entre 6,9 ppm et 7,8 correspondant aux protons des noyaux aromatiques (**Figure 11**).

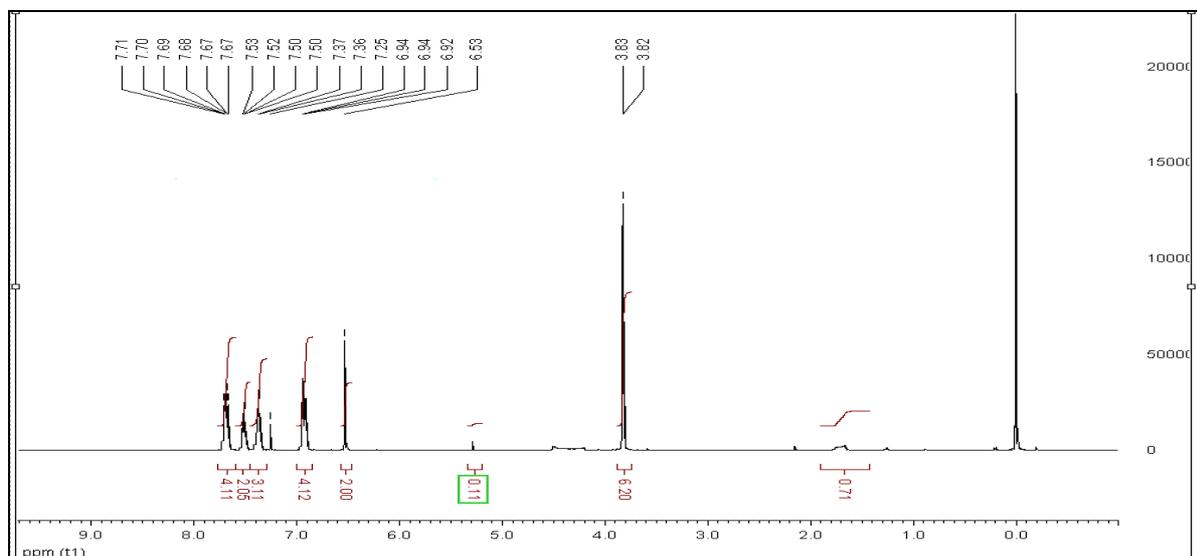


Figure 11

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 pour obtenir une série d'isoxazoles et d'isoxazolines. Nous pouvons conclure que cette réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 permet, une fois de plus, de synthétiser différents hétérocycles à cinq chaînons diversement substitués qu'on ne pouvait obtenir différemment.

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] O. Piloty et H. Steinbockd, Ber, 1968, 35,476.
- [21] A. Bennani;
Thèse de Doctorat, Faculté de Science Dhar Mehraz
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fés, 1994.
- [22] R. Huisgen, W. Mack et E. Aneser , Angew . Chem, 1961,73 ,656 .
- [23] A. BennaniI, M. SoufiaouiI, A. Kerbal ,
S. Tetouani et N. Bitit, Tetrahedron, 1995, 51 ,10923 .
- [24] D. Iffland et G. Criner, J. Am. Chem. Soc, 1953, 75,4047.
- [25] H. Mereyala, S. Gurralla, Carbohydr. Res, 1998, 307, 351.
- [26] M. Shing , G.Leung, Tetra, 2002, 58, 7545.
- [27] R.Tipon, « Methodes Carbohydr. Chem » ,1963, 2, 246.
- [28] D. Horton, M. Nakadate, J. Tronchet, Carbohydr. Res., 1968, 7, 56.



PARTIE EXPERIMENTALE

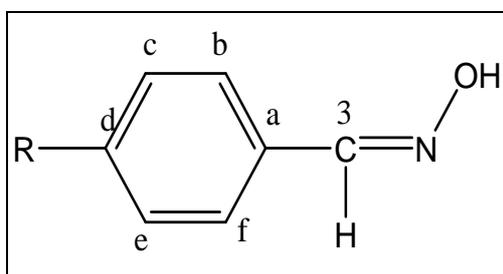
Généralités

- Les points de fusions ont été déterminés sur un appareil Banc Kofler.
- Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à l'université de valencia Espagne et au centre d'analyse de l'université sidi Mohamed ben Abdellah. les déplacements chimiques sont donnés en ppm. 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

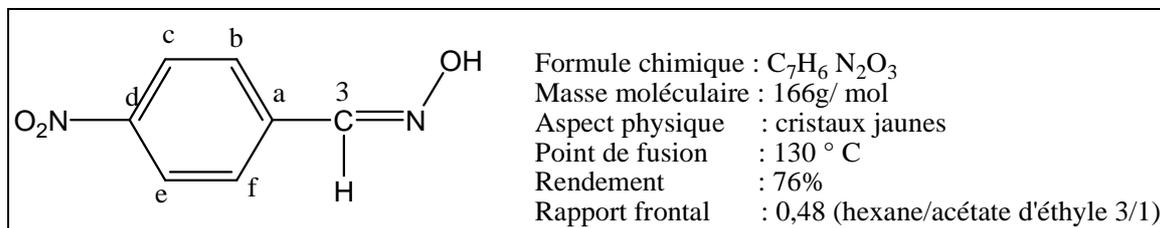
ELABORATION DES DIPOLES: SYNTHÈSE DES OXYDES D'ARYLNITRILE

I- Préparation des oximes :

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 2g (29,8 mmole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 1,26 g (31,5 mmole) 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 (19,8 mmole) d'aldéhyde. Une fois l'addition est terminée, le mélange est abandonné sous agitation pendant une nuit. En refroidissant dans un bain de glace, l'oxime précipite. Le solide est filtrée, lavé par l'eau puis recristallisé dans l'hexane.



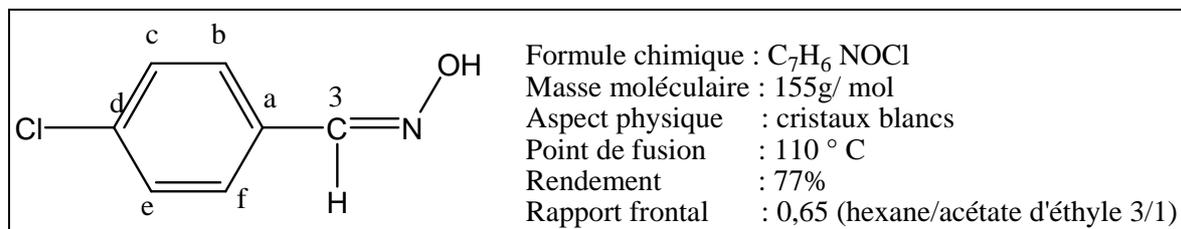
1. Préparation de p-nitrobenzaloxime 33



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8, 27(s, 1H, H₃); 2, 80(s, 1H, OH); 7, 28-7, 78(d, 4H, Haromatique).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm):124(Cc, Ce); 132(Cb, Cf); 138(Ca); 148(C₃); 149(Cd).

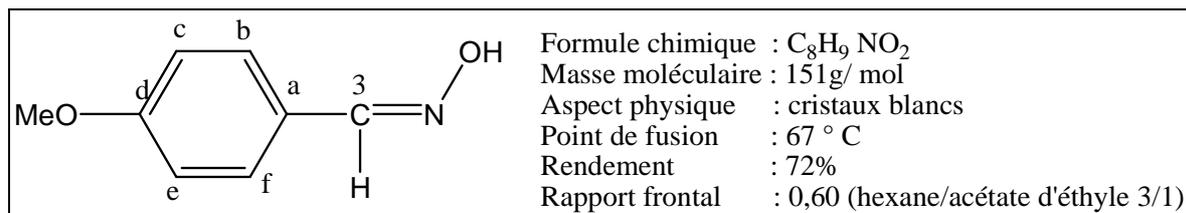
2. Préparation de p-chlorobenzaloxime 34



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8, 07(s, 1H, H₃); 2, 77(s, 1H, OH); 7, 28-7, 73(d, 4H, Haromatique).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm):129(Cc, Ce); 129(Cb, Cf); 130(Ca); 149(C₃); 136(Cd).

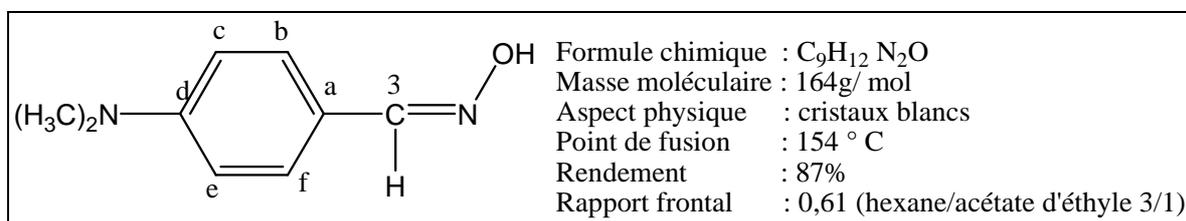
3. Préparation de p-methoxybenzaldoxime 35



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3, 79(s, 3H, CH₃); 8, 17(s, 1H, H₃); 2, 9(s, 1H, OH); 7, 53-7, 99(d, 4H, Haromatique).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 55, 72(C_{CH3}); 114(C_c, C_e); 129(C_b, C_f); 124(C_a); 150(C₃); 161(C_d).

4. Préparation de p-diméthylaminobenzaldoxime 36



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3, 02(s, 6H, 2CH₃); 8, 09(s, 1H, H₃); 2, 12(s, 1H, OH); 6, 96-7, 43(d, 4H, Haromatique).

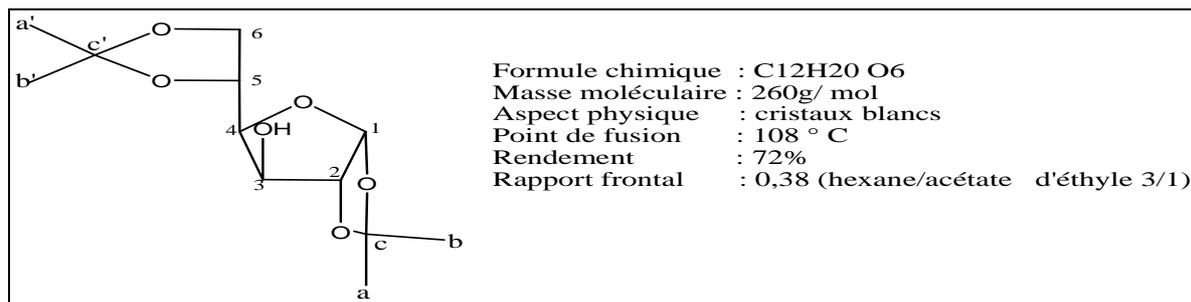
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 40(C_{(CH₃)₂}); 112(C_c, C_e); 128(C_b, C_f); 120(C_a); 150(C₃); 151(C_d).

ELABORATION DE DIPOLAROPHILE

1. Protection des sucres

On dissout dans un ballon de 500 ml 9g (49,99 mmole) de D- glucose, D-fructose, ou D-galactose dans 400ml d'acétone. On ajoute goutte à goutte 3 ml d'acide sulfurique concentré, puis le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Le D- glucose, D-fructose, ou D-galactose résiduel est filtré, le filtrat est neutralisé par l'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH = 8 puis filtré pour éliminer le sel Na₂SO₄ qui s'est formé. Après l'évaporation du solvant et l'extraction par le dichlorométhane et séchage par Na₂SO₄, le produit obtenu est purifié par chromatographique sur colonne de gel de silice avec l'éluant : hexane/ acétate d'éthyle (6/1).

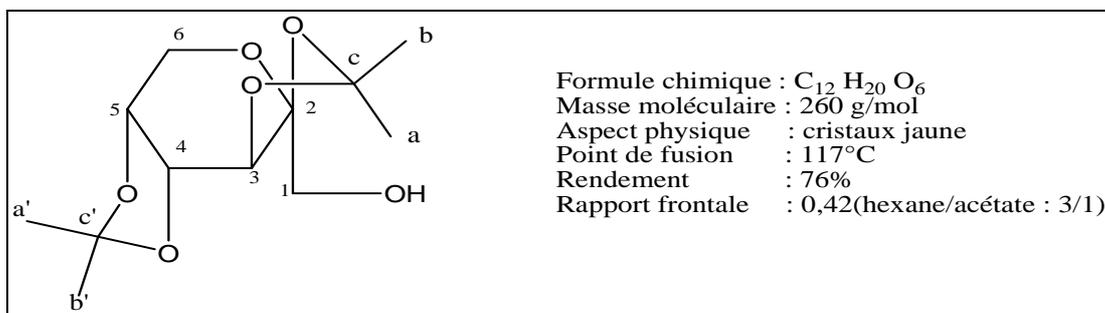
a. Préparation du 1,2 : 5,6-di-O- isopropylidène- α -D-glucofuranose 37



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,31 - 1,36 - 1,44 - 1,49 (4s, 12H, 4CH₃, H_a,H_b, H_{a'}, H_{b'}) ; 2,88 (1S, 1H, OH) ; 3,97 – 4,18 (m, 3H, 3CH, H_{3,4,5}) ; 4,35 (m, 2H, CH₂, H₆) ; 4,52 (d, 1H, CH, H₂, J = 3,63 Hz) ; 5,93 (d, 1H, 1H, CH, , J = 3,62 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25,14- 26,16 – 26,77- 26,82 (C_a, C_b, C_{a'}, C_{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_{c'}).

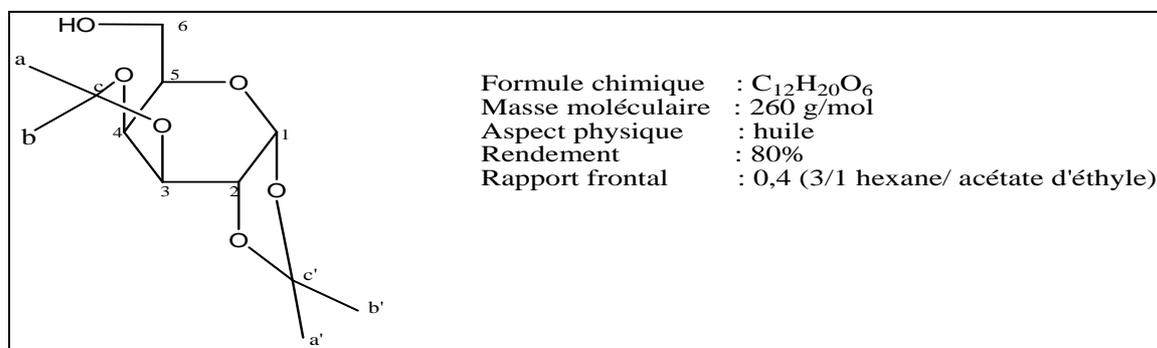
b. Préparation du 2,3 : 4,5-di-O- isopropylidène- α -D-fructopyranose 38



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,34- 1,42- 1,45- 1,56 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, H_b, H_{a'}, H_{b'}) ; 2,2 (1S, 1H, OH) ; 4,7- 5 (dd, 2H, CH₂, H₁, H'₁) ; 4,25(d, 1H, CH, H₃) ; 6,63(dd, 1H, CH, H₄) ; 4,1- 4,23 (m, 3H, CH,CH₂, H₅) ; 3,7-4(dd, 2H,CH₂,H₆,H'₆).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 24,00 - 25,30 - 25,82 - 26,55 (C_a ; C_b ; C_{a'} ; C_{b'}) ; 64,76 (C₁) ; 102,35 (C₂) ; 70,91 (C₃) ; 70,85 (C₄) ; 70,76 (C₅) ; 61,09 (C₆) ; 108,97-108,73 (C_c, C_{c'}).

c. Préparation du 1,2 : 3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose 39



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,23-1,31-1,43-1,51 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, H_b, H_{a'}, H_{b'}) ; 2,61(1S, 1H, OH) ; 3,7- 4,3(m, 5H, 5CH, H₃, H₄, H₅ et H₆) ; 4,6(dd, 1H, CH, H₂, J = 2,4 Hz, J = 2,43 Hz) ; 5,54(d, 1H, CH, H₁, J= 2,4Hz).

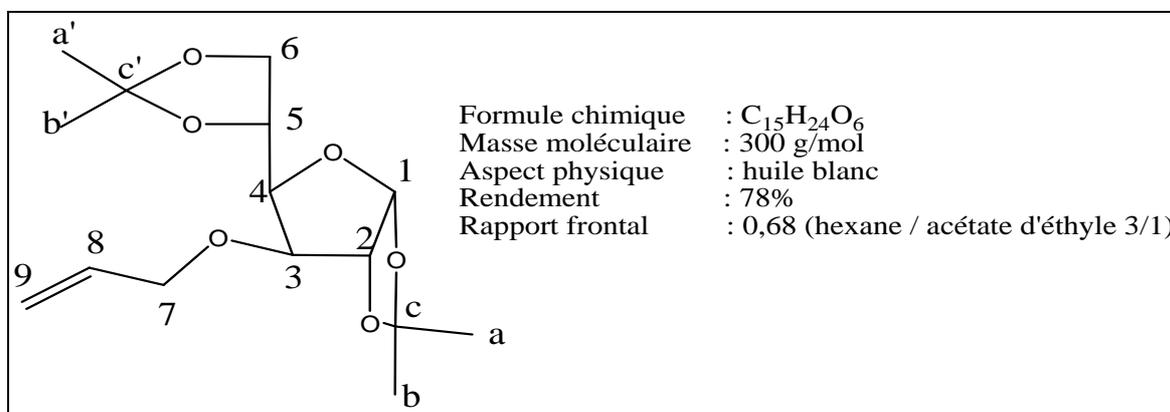
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 24,27 - 24,91 - 25,89 - 25,98 (C_a ; C_b , C_a' ; C_b'); 62,79 (C_6); 68,16 (C_2); 70,51 (C_3); 70,68 (C_4); 71,46 (C_5); 96,25 (C_1); 108,65-109,4 (C_c , C_c').

2. O-alkylation

2.1. O-alkylation par le bromure d'allyle

A 0,62g (2,3 mmole) de glucose, de fructose ou de galactose protégé, on ajoute 10ml de THF, 0,11g (4,58 mmole) de NaH, 0,34g (2,85 mmole) de bromure d'allyle, 16mg d'éther couronne-18-6. Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à température ambiante pendant trois jours. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est repris par 10ml de dichlorométhane, et lavé à l'eau puis séché sur Na_2SO_4 . L'huile obtenue après évaporation du solvant est purifiée par chromatographie sur gel de silice avec le mélange hexane / acétate d'éthyle (5/1).

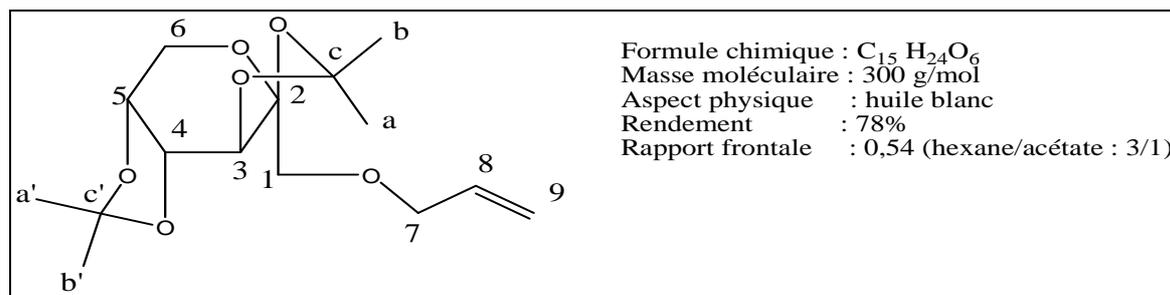
a. Préparation du 3-O-allyl-1,2,5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose 40



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,31- 1,35- 1,42- 1,49 (4s, 12H, 4 CH_3 , H_a , H_b , H_a' , H_b'); 5,22 (d, 1H, CH, H_1); 4,6 (dd, 1H, CH, H_2); 3,98 (dd, 1H, CH, H_3); 4,3 (dd, 1H, CH, H_4); 4,1-4,3 (m, 3H, CH, CH_2 , H_5); 3,5- 4 (dd, 2H, CH_2 , H_6 , H'_6); 4,00 (d, 2H, CH_2 , H_7), 5,81 (m, 1H, CH, H_8); 5,23 (dd, 1H, CH, H_9); 5,25 (dd, 1H, CH, H'_9).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 25,79- 26,62 -26,92 -27,21 (C_a , C_b , C_a' , C_b'); 105,61 (C_1); 83,13 (C_2); 81,74 (C_3); 81,53 (C_4); 72,85 (C_5); 67,65 (C_6); 71,7 (C_7); 134,52 (C_8); 117,69 (C_9); 112,13-109,32 (C_c' , C_c).

b. Préparation du 1-O-allyl-2,3:4,5-di-O-isopropylidène- α -D-fructopyranose 41

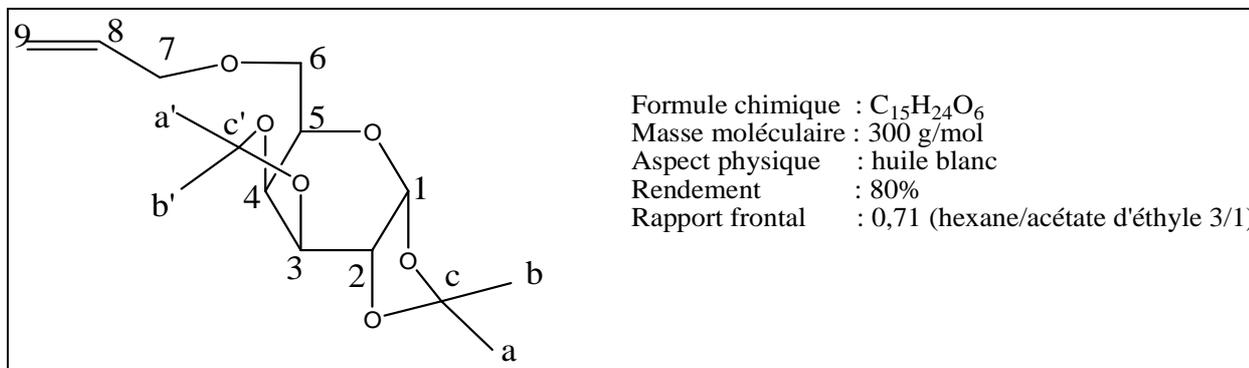


RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,32 - 1,34 - 1,44 - 1,54 (4s, 12H, 4 CH_3 , H_a , H_b , H_a' , H_b'); 4,1 (dd, 2H, CH_2 , H_1 , H'_1); 5,11 (d, 1H, CH, H_3); 4,61 (dd, 1H, CH, H_4); 4,59 (m, CH, CH_2 , H_5); 3,7 (dd, 2H,

CH₂, H₆, H'₆); 4,25 (d, 2H, CH₂, H₇), 5,54(m, 1H, CH, H₈); 5,25(dd, 1H, CH, H₉); 5,3(dd, 1H, CH, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 24,39- 25,68 -26,21 - 26,92 (C_a, C_b, C_{a'}, C_{b'}) ; 69,21 (C₁) ; 96,74 (C₂) ; 77,45 (C₃) ; 72,72 (C₄) ; 71,03 (C₅) ; 67,2(C₆) ; 70,93 (C₇); 135,15 (C₈); 117,46 (C₉); 109,61-108,92 (C_{c'}, C_c).

c. Préparation du 6-O-allyl-1,2 :3,4-di-O-isopropylidène-α-D-galactopyranose 42



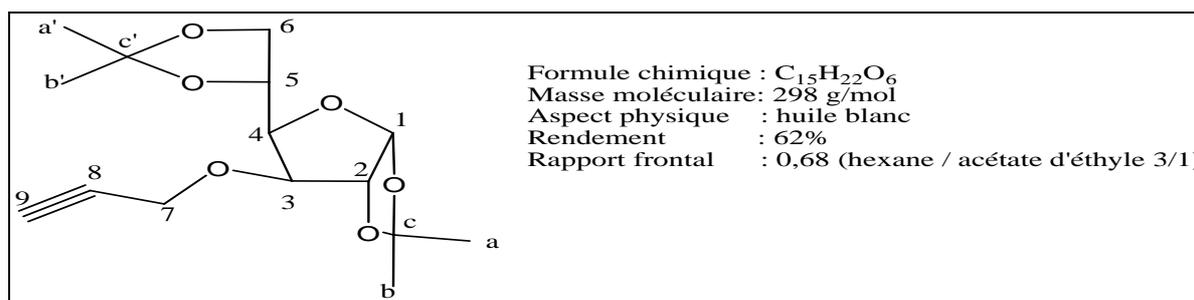
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,27- 1,35- 1,39- 1,46 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, H_b, H_{a'}, H_{b'}) ; 5,07(d,1H, CH, H₁) ; 4,34 (dd, 1H, CH, H₂) ; 4,15 (dd, 1H, CH, H₃) ; 3,98(dd, 1H, CH, H₄); 4,1(m,3H, CH,CH₂, H₅); 3,5(dd, 2H,CH₂,H₆,H'₆); 4 (d, 2H, CH₂, H₇), 5,23(m, 1H, CH, H₈); 5,11(dd, 1H, CH, H₉); 5,17(dd, 1H, CH, H₉).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 24,83 - 25,32 - 26,36 - 26,45 (C_a, C_b, C_{a'}, C_{b'}) ; 103,07 (C₁) ; 70,42 (C₂) ; 70,56(C₃) ; 73,09 (C₄) ; 77,46 (C₅) ; 60,5(C₆) ; 61,34 (C₇); 134,86 (C₈); 117,19 (C₉); 109,26-108,86 (C_{c'}, C_c).

2.2. O-alkylation par le bromure de propargyle

Introduire dans le bicol 2g (7,69mmol) de glucose protégé et 10 ml de THF. Après on ajoute 0,27g (11,25mmole) de NaH, 15mg d'éther couronne18-6, 1,37g (11,5mmol) du bromure de propargyle. 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 l'hexane/ acétate d'éthyle comme éluant (5/1).

a. Préparation du 3-O-propargyl-1,2 :5,6-di-O-isopropylidène-α-D-fructopyranose 43



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,32 - 1,36 - 1,43 - 1,51 (4s, 12H, 4 CH_3 , H_a , H_b , $\text{H}_{a'}$, $\text{H}_{b'}$) ; 5,88(d,1H, CH, H_1) ; 4,44 (dd, 1H, CH, H_2) ; 3,99 (dd, 1H, CH, H_3) ; 4,22(dd, 1H, CH, H_4) ; 4,1- 4,2(m,3H, CH, CH_2 , H_5) ; 4,18 - 4,3(dd, 2H, CH_2 , H_6 , H'_6) ; 4,5 (1S, 2H, CH_2 , H_7) , 2,25(1S, 1H, CH, H_9).

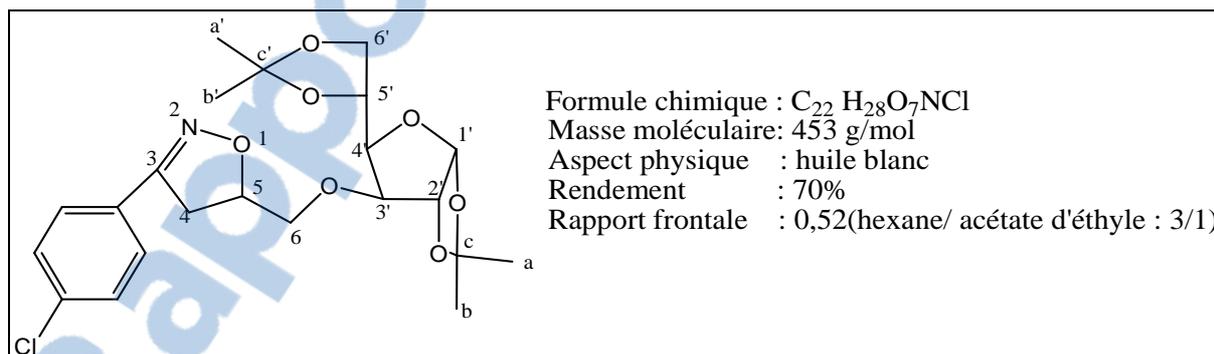
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 25,77 - 26,64 - 27,22 - 28,21 (C_a , C_b , $\text{C}_{a'}$, $\text{C}_{b'}$) ; 105,62 (C_1) ; 83,23 (C_2) ; 81,93 (C_3) ; 81,40 (C_4) ; 72,92 (C_5) ; 67,59 (C_6) ; 58,51 (C_7) ; 79,66 (C_8) ; 75,32(C_9) ; 112,29 - 109,42 (C_c , C_c).

RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE -1,3

1. Cycloaddition dipolaire-1,3 du p-R-benzaldoxime avec des sucres O-alkylés

Dans un ballon muni d'une ampoule à brome on dissout 0,26 g (1,6 mmole) de p-chloro-benzaldoxime et 0,47g (1,7 mmole) de sucre O-alkylé dans 10 ml de chloroforme. Le mélange est agité à -5°C sous agitation pendant 10 minutes, puis on ajoute goutte à goutte 8 ml d'hypochlorite de sodium. Après 2 h d'agitation on rajoute 10 ml de chloroforme puis on lave deux fois avec 10 ml d'eau. La phase organique est séchée par le sulfate de sodium puis le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silices avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1).

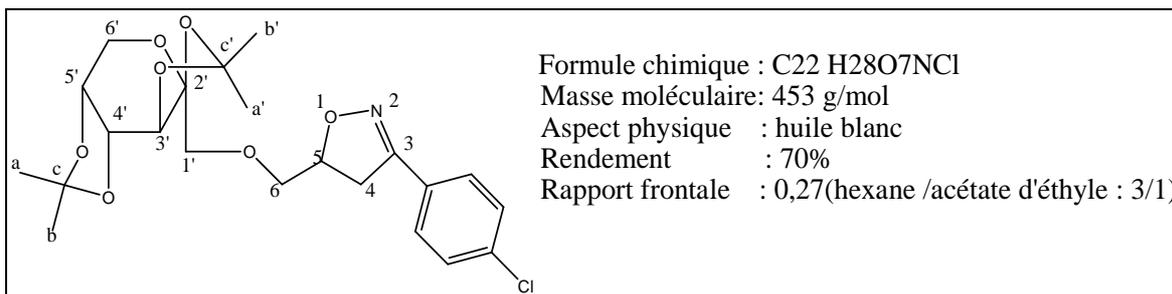
a. Préparation de 3 (chloro- phényle)-5 (1',2',5',6'-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranosyl méthyle) -1,2-isoxasoline 44



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,23-1,46 (8s,4 CH_3 , H_a , H_b , $\text{H}_{a'}$, $\text{H}_{b'}$) ; 3,3(m, CH_2 ,2 H_4) ; 3,76 (m,4 CH_2 , 2 H_6 , 2 H_6) ; 3,81-4,17 (m,3CH, H_5 , H_4 , H_3) ; 4,55(dd,CH, H_2') ; 4,89 (m,CH, H_5) ; 5,8- 5,86 (d,CH, H_1) ; 7,3-7,59 (H aromatiques).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 25,64 - 25,73 - 26,60 - 27,19 (C_a , C_b , $\text{C}_{a'}$, $\text{C}_{b'}$) ; 37,32(C_4) ; 67, 63(C_6) ; 71,64 (C_6) ; 72,82 (C_5) ; 80,06(C_4) ; 81,46 (C_5) ; 82,83 (C_3) ; 83,43 (C_2) ; 105,66 (C_1) ; 109,38 (C_c) ; 112,21 (C_c) ; 128,26 – 136,47($\text{C}_{\text{aromatique}}$) ; 155,85 (C_3).

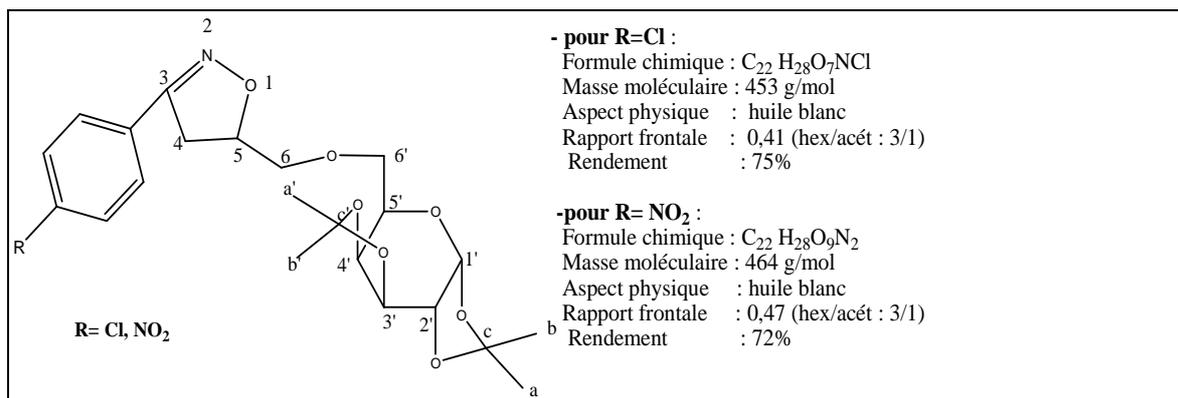
b. Préparation de 3 (chloro-phényle)-5(2',3',4',5'-di-O-isopropylidene- α -D-fructopyranosyl méthyle) -1,2-isoxasoline 45



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1, 23 - 1, 46 (8s, 12H, 4CH₃, H_a, H_b, H_{a'}, H_{b'}); 3, 2 (m, 2 CH, 2H₄); 3,5 (m, CH₂, 2H₆); 3,6 - 3,9 (dd, 4H, 2CH₂, 2H₆, 2 H_{1'}); 4,1- 4,15 (dd, 1H, CH, H_{4'}); 4,2-4,4 (m, 1H, CH, H_{5'}); 4,5-4,6 (m, 1H, CH, H_{3'}); 4,86(m, 1H, CH, H₅); 7,25-7,6 (Haromatiques).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 24,37 - 26,87 (C_a, C_b, C_{a'}, C_{b'}); 37,03(C₄); 53,92 (C_{6'}); 61,36 (C_{3'}); 80,34 (C_{2'}); 71,31(C_{4'}); 70,28 (C_{5'}); 77,16 (C₆); 78,02 (C₅); 102,74(C_C); 108,94(C_{C'}); 128,26 - 136,23 (C_{aromatique}); 156,71 (C₃).

c. Préparation de 3 (R- phényle) -5(1',2',3',4'-di-O-isopropylidene- α -D-galactopyranosyl méthyle) -1,2-isoxasoline 46

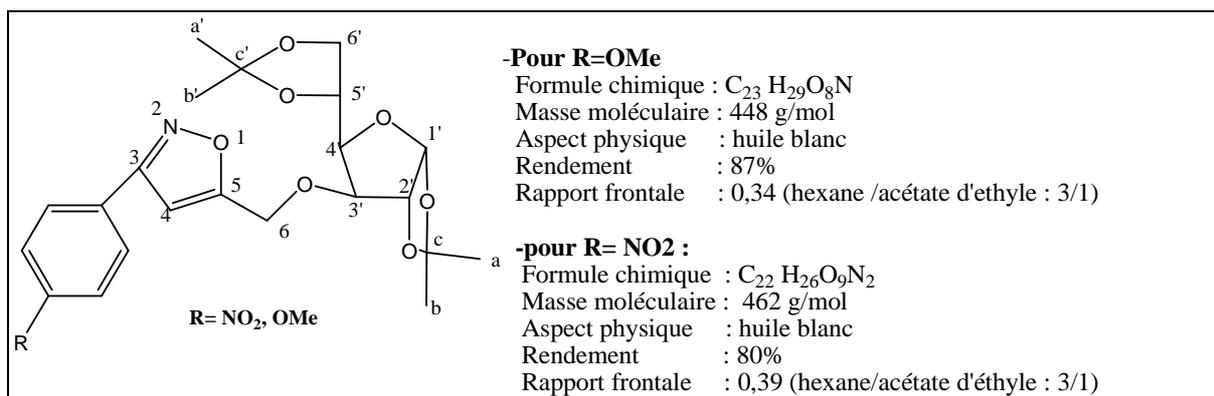


Le spectre RMN¹H et RMN¹³C pour R=Cl

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1, 28- 1, 53 (4s, 12H, 4CH₃, H_a, H_b, H_{a'}, H_{b'}); 3, 3(m, 2CH₂, 2H₄); 3, 75(m, 4CH₂, 2H₇, 2H_{6'}); 4(m, CH, H_{5'}); 4,25 (m, 2CH, H_{4'}, H_{3'}); 4,56 (m, CH, H_{2'}); 4,92(m, CH, H₅); 5,5 (d, CH, H_{1'}); 7,3 -7,62 (Haromatiques),

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 24,38 - 26,04 (C_a, C_b, C_{a'}, C_{b'}); 37,03(C₄); 53,53(C_{6'}); 66,77(C_{2'}); 70,45(C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}); 72,14(C₆); 80,02(C₅); 96,28(C_{1'}); 108,52(C_C); 109,20(C_{C'}); 127,94-128,88(C_{aromatique}); 155,54(C₃).

d. Préparation de 3 (R- phényle) - 5 (1',2',5',6'-di-O-isopropylidene- α -D-glucofyransyl méthyle) -1,2-isoxazole 47

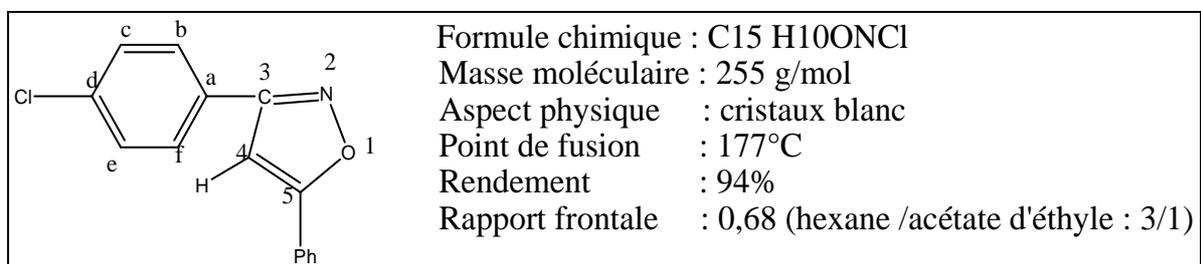


RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,26-1,54(4s,4CH₃); 4,04(m,CH,H_{3'}); 4,11-4,17 (m,3H,CH₂,CH,2H_{6'},H_{5'});4,35 (m,CH,H_{4'}); 4,62(dd,CH,H_{2'}); 4,86(s,CH₂,2H₆); 5,92(d,CH,H_{1'}); 6,79 (s,CH,H₄); 7,97-8,36(2d,4CH,Haromatique).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25,45-26,93(4CH₃); 63,40 (C_{6'}); 67,61(C₆); 72,18(C_{5'}); 81,10 (C_{4'}); 82,17 (C_{2'}); 82,82 (C_{3'}); 101,19(C_{1'});105,17 (C₄); 109,28(Cc), 112,10 (Cc'); 124,06-148,76 (Caromatique); 160,62 (C₅); 169,91 (C₃).

2. Préparation de 3-(4'-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole 48

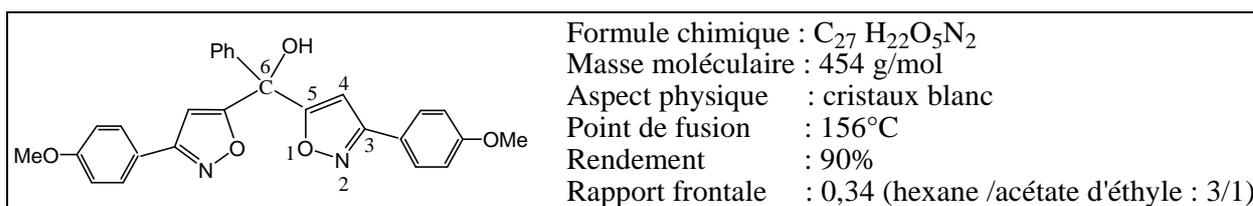
Dans un ballon muni d'une ampoule à brome on dissout 0,26 g (1,6 mmole) de p-chlorobenzaldoxime avec 0,47g (1,7 mmole) de sucre O-alkylé dans 10 ml de chloroforme. Le mélange est agité à -5°C sous agitation pendant 10 minutes, puis on ajoute goutte à goutte 8 ml d'hypochlorite de sodium. Après 2 h d'agitation on rajoute 10 ml de chloroforme puis on lave deux fois avec 10 ml d'eau. La phase organique est séchée par le sulfate de sodium puis le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silices avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (5/1).



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 6, 81 (s, 1H, H₄); 7,28- 7,89 (m,9H ,Haromatiques).

3. Préparation de bis-isoxazolyphénylcarbinol 49

Dans un ballon muni d'une ampoule à brome on dissout 0,31 g (2 mmole) de p-methoxybenzaloxime avec 0,16g (1mmole) du 3-phenylpenta-1,4-diyn-3-ol dans 6 ml de chloroforme. Le mélange est agité à -5 °C sous agitation pendant 10 minutes, puis on ajoute goutte à goutte 5 ml d'hypochlorite de sodium. Après 2 h d'agitation on rajoute 10 ml de chloroforme puis on lave deux fois avec 10 ml d'eau. La phase organique est séchée par le sulfate de sodium puis le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silices avec l'éluant : hexane/acétate d'éthyle (8/1).



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,7 (s,1H ,OH); 3,82- 3,83 (2s ,6H , 2CH₃) ; 6,53 (s,2H, H₄); 6,92-7,71(m, 13H ,Haromatiques).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 55,35(C_{CH3}); 73,40(C₆); 101,71(C₄) ; 120,90- 139,77(Caromatique) ; 161,19(C₅) ; 172,09(C₃).

CONCLUSION GENERALE

Nous pensons pouvoir résumer les principaux résultats de ce travail de la façon suivante :
Nous nous sommes attachés tout d'abord à synthétiser divers dipôles dérivés d'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 quatre oximes différemment substitués en position para-d'arylaldoxime. Nous avons aussi préparé plusieurs dipolarophiles à partir de dérivés du sucre O-alkylé par le bromure de propargyle et d'allyle.

La réaction de cycloaddition d'oxyde d'arylnitrile sur les différents dipolarophiles conduit à la synthèse des isoxazoles et isoxazolines de façon régiosélective, par l'utilisation de l'hypochlorite de sodium qui favorise la formation d'oxyde de nitrile in-situ.

Nous avons aussi réalisé la cycloaddition d'un oxyde d'arylnitrile sur le phenylacétylène et le 3-phenylpenta-1,4-diyne-3-ol (2.0 éq) selon le même principe.

Tous les produits synthétisés ont été caractérisés, sans aucune ambiguïté, par spectroscopie RMN¹H et RMN¹³C.

En perspective, nous comptons tester ces composés vis-à-vis de certaines bactéries et tissus tumoraux.



Université Sidi Mohammed Ben Abdellah
Faculté des Sciences et Techniques
www.fst-usmba.ac.ma



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

Nom et prénom: MAHFOUD Asmae

Année Universitaire : 2011/2012

Titre:

Synthèse et caractérisation de glycosyl-1,2-isoxazoles et glycosyl-1,2-isoxazolines

Résumé

Ce travail avait pour but la synthèse de nouvelles glycosyl-isoxazolines et glycosyl-isoxazoles par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre différents sucres O-éthylénés et O-acétylés et une variété d'oxyde de nitrile.

Les différents produits ont été synthétisés avec de bons rendements chimiques et caractérisés par spectroscopie RMN¹H et RMN¹³C.

Mots clés: cycloaddition dipolaire-1,3 ; glycosyl-1,2 -isoxazole ; glycosyl-1,2 isoxazoline ; oxyde de nitrile.

Faculté des Sciences et Techniques - Fès

☒ B.P. 2202 – Route d'Imouzzer – FES

☎ 212 (0) 35 60 29 53 Fax : 212 (0) 35 60 82 14