

Table des matières

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction générale 1

Chapitre I: Synthèse des carbamates

I. Introduction	4
II. Généralités sur les carbamates	5
III. Méthodes de synthèse des carbamates organiques	6
III.1. La synthèse des carbamates par des réactions de réarrangement	7
III.1.1. Réarrangement de Hoffmann	7
III.1.2. Réarrangement de Curtius.....	9
III.1.3. Réarrangement de Lossen	11
III.2. Technique de phosgénation	12
III.3. Carbonylation réductrice des composés nitro-aromatiques	14
III.4. Carbonylation des amines	15
III.5. Utilisation de carbonates/bicarbonates métalliques/non métalliques	17
III.6. Synthèse des carbamates en utilisant le dioxyde de carbone.....	18
III.6.1. Dioxyde de carbone gazeux	18
III.6.2. Réduction électrochimique du dioxyde de carbone	25
III.6.3. Dioxyde de carbone supercritique.....	26
III.7. Synthèse à partir de carbonates organiques	27
III.8. Synthèse de à partir de dithio-composés.....	33
III.9. Diverses méthodes	34
III.9.1. Synthèse des carbamates par l'utilisation des isocyanates	34
III.9.2. Synthèse utilisant le sel d'imidazolium	35
III.9.3. Synthèse utilisant du cyanate de sodium	35
III.9.4. Synthèse des carbamates par réaction de transcarbamoylation.....	36

III.9.5. Synthèse des carbamates en utilisant des urées et des alcools	37
III.9.6. La synthèse des carbamates à partir de composés carbonylés	37
III.9.7. Synthèse des carbamates à partir des oximes	38
IV. La réactivité des carbamates.....	39
IV.1. Clivage des carbamates et formation des amines.....	39
IV.2. Cyclisation intramoléculaire.....	40
IV.3. Estérification des acides carboxyliques	42
VI. Activités biologiques des carbamates.....	43
VII. Résultat et discussion	49
VII.1. Méthode A.....	49
VII.1.1. Synthèse de Benzyl <i>N</i> -phenylcarbamate/Benzyl <i>N</i> -cyclohexylcarbamate ...	49
VII.1.2. Synthèse des alcools	49
VII.1.3. Synthèse des carbamates par la première méthode A.....	51
VII.2. Méthode B	52
VII.2.1. Synthèse des carbamates par la deuxième méthode B	52
VII.3. Détermination structurale	56
VII.3.1. Spectroscopie IR.....	56
VII.3.2. Spectroscopie RMN- ¹ H, ¹³ C.....	57
Conclusion	58
Références bibliographiques.....	59

Chapitre II: Synthèse des oxazolidin-2-ones

I. Introduction	66
II. Généralité sur les oxazolidin-2-ones.....	67
III. Méthodes de synthèse des oxazolidin-2-ones.....	68
III.1. Synthèse à partir d'acides aminés ou d'amino alcools	68
III.2. Synthèse d'oxazolidin-2-one à partir d'urée et d'un diol vicinal	69

III.3. Synthèse par réaction d'amination intramoléculaire	71
III.4. Synthèse à partir des réactions de cyclisation directe.....	72
III.4.1. Cyclisation intramoléculaire catalysée par un sel d'argent.....	72
III.4.2. Cyclisation catalysée par un complexe de palladium	72
III.4.3. Cyclisation catalysée par un complexe d'or.....	73
III.4.4. Cyclisation intramoléculaire en présence d'une base	75
III.4.5. Iodocyclocarbamation	77
III.5. Synthèse de <i>N</i> -aryl-oxazolidin-2-ones à partir de carbonates cycliques	79
III.6. Synthèse à partir des hétérocycles (les époxydes et les aziridines)	79
III.7. Synthèse d'oxazolidin-2-one par l'utilisation de dioxyde de carbone.....	81
III.7.1. Synthèse des oxazolidin-2-ones à partir d'amines propargyliques et de CO ₂	81
III.7.2. Condensation de β -aminoalcools avec du CO ₂	83
III.7.3. Synthèse par couplage de plusieurs composés en présence de CO ₂	84
IV. La réactivité des oxazolidin-2-ones.....	85
IV.1. Clivage d'oxazolidin-2-one.....	85
IV.2. Formation de 1,3-oxazolines	86
IV.3. Synthèse de thiazolidine-2-ones à partir d'oxazolidin-2-one	86
IV.4. Utilisation d'oxazolidin-2-one comme Ligands	87
IV.5. Synthèse de composés organo-soufrés	88
IV.6. Utilisation d'oxazolidin-2-one comme agents de résolution	89
IV.7. Utilisation d'oxazolidin-2-one comme auxiliaire chiral	90
V. Activités biologiques des oxazolidin-2-ones	92

V.1. Mécanisme d'action des oxazolidin-2-ones.....	94
VI. Résultat et discussion	95
VI.1. Synthèse des oxazolidin-2-ones.....	95
VI.1.1. Optimisation des conditions de cyclisation.....	95
VI.1.2. Cyclisation des carbamates	97
VI.1.2.1. Cyclisation par la méthode classique.....	97
VI.1.2.2. Cyclisation par la méthode non conventionnelle.....	99
VI.2. Détermination structurale	105
VI.2.1. Spectroscopie IR	105
VI.2.2. Spectroscopie RMN- ^1H , ^{13}C	106
Conclusion.....	107
Références bibliographiques.....	109

Chapitre III: Evaluation biologique des produits synthétisés

I. Introduction	115
II. Protéine kinase	115
III. Pathologies impliquant les kinases	116
III.1. La maladie d'Alzheimer	116
III.2. La maladie de Parkinson.....	117
III.3. Le cancer.....	117
III.3.1.Cause	117
III.3.2.Évolution	118
IV. Les inhibiteurs de protéine kinase	118
V. Caractéristiques des inhibiteurs de kinases	119

VI. Résultat et discussion	120
Conclusion.....	124
Références bibliographiques.....	125

Chapitre IV: Partie Expérimentale

- GENERALITES.....	127
- Partie Expérimentale Chapitre I.....	129
- Partie Expérimentale Chapitre II.....	143
Conclusion générale.....	154

Annexe

Liste des abréviations

AcOEt : Acétate d'éthyle

CCM : Chromatographie sur couche mince

CH₃CN, MeCN : Acetonitrile

CuI : Iodure de cuivre

Cs₂CO₃ : Carbonate de césium

CsOH.H₂O : L'hydroxyde de césium monohydraté

DCM : Dichlorométhane

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthyl sulfoxyde

DMAP : *N, N*-diméthylpyridin-4-amine

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DBAD : Di-*tert*-butyl azodicarboxylate

éq : équivalent

Et₃N : Triéthylamine

h : Heure

s : Seconde

IC₅₀ : Concentration inhibitrice à 50%

IR : Infra rouge

J : Constante de couplage en Hertz

LiOH.H₂O : L'hydroxyde de lithium monohydraté

min : Minute

mmol : Milimole

MeOH : Méthanol

NBS : *N*-Bromosuccinimide

ppm : Partie par million

PhI(OAc)₂ : Diacétate d'iodobenzène

Rdt : Rendement

RMN : Résonance magnétique nucléaire

r.t, t.a : Température ambiante

t : Temps

T_f : Point de fusion en degré Celsius

TMS : Triméthylsilyle

Tf₂O : Anhydride trifluorométhanesulfonique

THF : Tétrahydrofuranne

TBAI : Bromure de tétrabutylammonium

U.S : Ultra-son

Yb(OTf)₃ : Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate

% molaire : Pourcentage molaire de réactif par rapport au substrat

δ : Déplacement chimique

[Bmim]BF₄ : 1-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate

Liste des figures

Chapitre I:

Figure I.1: Structure générale du carbamate

Figure I.2: Classification des carbamates

Figure I.3: Les possibles résonances de la fonction carbamate

Figure I.4: Les conformations *syn* et *anti* des carbamate

Figure I.5: La Rivastigmine

Figure I.6: Le Felbamate

Figure I.7: Le zafirlukast

Figure I.8: La mitomycine C

Figure I.9: L'énacarbil de gabapentine

Figure I.10: Amprenavir

Figure I.11: 6,11-Di-*O*-methyl-4"-*O*-(*N*-(3,4-methylenedioxyphenethyl)carbamoyl)erythromycin A

Figure I.12: L'octa(*N*-éthyl)carbamate de saccharose

Figure I.13: Bétaméthasone 17 α -carbamate

Figure I.14: Spiro carbamates

Figure I.15: Des insecticides de type carbamate

Chapitre II:

Figure II.1: Structure générale d'oxazolidinone

Figure II.2: Linézolide et tedizolide

Figure II.3: Structure d'oxazole, oxazolidine et oxazolidi-2-one

Figure II.4: Formes mésomères d'oxazolidin-2-one

Figure II.5: Produits naturels avec le motif oxazolidin-2-one

Figure II.6: La structure de l'adénine

Figure II.7: Structures de quelques oxazolidin-2-ones utilisées en tant qu'auxiliaires chiraux

Figure II.8: Quelques pharmacophores contenant le motif oxazolidin-2-one

Figure II.9: Produits biologiquement actifs contenant le motif oxazolidin-2-one

Figure II.10: Classement des ondes ultrasonores

Figure II.11: Evolution d'une bulle de cavitation

Chapitre III:

Figure III.1: Activité - IC_{50} (μM)

Introduction générale

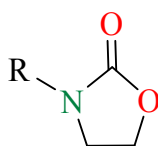
Introduction générale

La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes, elle occupe une place chaque jour plus importante dans la chimie organique et la biochimie. Elle repose sur un ensemble de structures spécifiques: des composés organiques de structure cyclique contenant au moins un hétéroatome (le plus souvent l'azote, l'oxygène ou le soufre). Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis de leur activité biologique et leur application dans des domaines variés.^{1,2}

Les fractions hétérocycliques sont omniprésentes dans une classe importante de composés naturels tels que les vitamines,^{3,4} les aminoacides,^{5,6} les hormones,⁷ les alcaloïdes et les antibiotiques.⁸⁻¹⁰ Elles sont aussi largement répandus dans les produits pharmaceutiques, les herbicides,¹¹ les colorants.¹²

De par l'importance de ces structures, des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques en atomes pour permettre leur obtention.^{13,14}

Un exemple de ces hétérocycle est le cycle oxazolidin-2-one et leurs dérivés. L'oxazolidinone est un carbamate cyclique synthétique, qu'on trouve rarement dans les produits naturels, mais qui a une activité biologique avérée.¹⁵



Structure générale d'oxazolidinone

Nous nous sommes intéressés dans le présent travail à préparer de nouvelles séries de dérivées oxazolidin-2-ones à partir des carbamates qui feront l'objet de tests biologiques.

Les oxazolidinones sont des hétérocycles biologiquement actifs utilisés dans plusieurs domaines, notamment agroalimentaire et médical.¹⁶⁻¹⁸ Cependant c'est le domaine pharmaceutique qui est leur principal pôle d'application.^{19,20}

En effet certaines oxazolidinones constituent une nouvelle génération d'antibiotiques utilisées surtout dans les traitements des infections à germes résistants.

On a choisi la cyclisation intramoléculaire des carbamate comme méthode de synthèse d'oxazolidin-2-one. Cette synthèse se fait par des procédés catalytiques. Nous avons choisi également d'utiliser la sonochimie comme méthode d'activation dans différents solvants.

Le travail présenté dans ce mémoire est divisé en quatre chapitres détaillés :

- Le chapitre **I** est un rappel bibliographique qui rapporte les différentes voies de synthèse des carbamates comme produit de départ pour la cyclisation. Nous citerons rappellerons les principales activités biologiques des carbamates qui ont fait l'objet de beaucoup de travaux scientifiques. La dernière partie sera consacrée à l'ensemble des résultats obtenus pour la synthèse des carbamates ainsi qu'aux discussions qui en découlent.
- Dans le chapitre **II**, une partie sera consacrée à un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des 2-oxazolidinones et leurs dérivées, ainsi que leurs applications dans le domaine biologique. La deuxième partie sera consacrée à la synthèse des oxazolidinones à partir des carbamates organiques déjà synthétisées dans le chapitre précédent qui sera suivie d'une discussion sur l'ensemble des résultats obtenus.
- Le troisième **III** chapitre est consacré aux tests et aux résultats de l'étude de l'activité biologique des produits obtenus.
- Le quatrième **V** chapitre est réservé à la partie expérimentale pour décrire les modes opératoires qui ont conduit aux oxazolidinones attendues.

Une conclusion générale viendra enfin clore ce mémoire en résumant les points essentiels de ce travail.

Références:

1. L. D. Quin and J. A. Tyrell, *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, John Wiley & Sons, **2010**.
2. P. Arora, V. Arora, H. Lamba and D. Wadhwa, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2012**, 3, 2947.
3. M. Raschke, L. Bürkle, N. Müller, A. Nunes-Nesi, A. R. Fernie, D. Arigoni, N. Amrhein and T. B. Fitzpatrick, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2007**, 104, 19637–19642.
4. H. Jin, C. Dai and Y. Huang, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 5006–5009.
5. M. Wang, K. P. Rakesh, J. Leng, W.-Y. Fang, L. Ravindar, D. Channe Gowda and H.-L. Qin, *Bioorganic Chem.*, **2018**, 76, 113–129.
6. X.-Y. Chen, J.-W. Xiong, Q. Liu, S. Li, H. Sheng, C. von Essen, K. Rissanen and D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 300–304.
7. United States, US9925189B2, **2018**.
8. H. Zhang, C. Ruan, X. Bai, J. Chen and H. Wang, *Chem. Nat. Compd.*, **2018**, 54, 411–414.
9. H.-F. Yu, X.-J. Qin, C.-F. Ding, X. Wei, J. Yang, J.-R. Luo, L. Liu, A. Khan, L.-C. Zhang, C.-F. Xia and X.-D. Luo, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 4116–4120.
10. A. Mottais, M. Berchel, T. Le Gall, Y. Sibiril, F. d'Arbonneau, V. Laurent, P.-A. Jaffrès and T. Montier, *Int. J. Pharm.*, **2019**, 567, 118500.
11. United States, US20190071457A1, **2019**.
12. A. S. Shawali, M. A. Abdallah and M. A. Kandil, *J. Adv. Res.*, **2015**, 6, 721–726.
13. S. Pearce, *Drug Discov.*, **2017**, 67.
14. S. Thakral and V. Singh, *Curr. Bioact. Compd.*, **2019**, 15, 316–336.
15. V. Laserna, W. Guo and A. W. Kleij, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 2849–2854.
16. M. J. Genin, D. K. Hutchinson, D. A. Allwine, J. B. Hester, D. E. Emmert, S. A. Garmon, C. W. Ford, G. E. Zurenko, J. C. Hamel and R. D. Schaadt, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5144–5147.
17. J. R. Gage, W. R. Perrault, T.-J. Poel and R. C. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4301–4305.
18. B. B. Lohray, S. Baskaran, B. Srinivasa Rao, B. Yadi Reddy and I. Nageswara Rao, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4855–4856.
19. J. Weigelt, K. Itani, D. Stevens, W. Lau, M. Dryden and C. Knirsch, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, 49, 2260–2266.
20. G. Aronoff, W. Bennett and J. Berns, *Am J Med*, **1987**, 82, 107–9.

Chapitre I :

Synthèse des carbamates

I. Introduction:

Les carbamates organiques (uréthanes) représentent une classe importante de composés chimiques ayant de nombreuses propriétés intéressantes, ils sont largement utilisés de nos jours dans différents domaines tels que le domaine pharmaceutique (médicaments),¹⁻³ agricole (herbicides, insecticides, fongicides, etc.),^{4,5} dans l'industrie chimique (polymères à base de polyuréthane),⁶ en tant qu'intermédiaires en synthèse organique, pour la protection des groupes amino dans la chimie des peptides.⁷

La fonctionnalisation des amines en tant que carbamates offre une approche intéressante pour la génération de nouveaux dérivés, qui peuvent avoir des propriétés médicinales et biologiques intéressantes.^{8,9}

Les carbamates sont utilisés généralement pour leur stabilité chimique envers les acides, les bases, et les réactions d'hydrogénation.¹⁰

Dans la première partie de ce chapitre, nous décrirons les principales méthodes de préparation des carbamates, rapportée dans la littérature, et nous présenterons leurs réactivités.

Dans la deuxième partie, nous présenterons les structures des principaux carbamates qui ont montré une activité biologique importante, et leurs indications dans différentes pathologies.

Enfin, la dernière partie sera consacrée aux résultats et discussions des différents résultats obtenus.

II. Généralités sur les carbamates:

Les carbamates sont des composés stables dans les conditions normales, dérivés de l'acide carbamique instable ($\text{H}_2\text{N}-\text{COOH}$) par substitution des groupes amino et carboxyle avec divers types de groupes alkyle/aryle, aryle/alkyle ou aryle/alkyle substitués et aryle/alkyle structuellement divers. Ils sont identifiés par la présence de la liaison $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$, de formule générale:¹¹⁻¹⁶

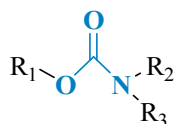


Figure I.1: Structure générale du carbamate

Les carbamates peuvent être principalement classés en deux catégories: inorganiques et organiques, quand le groupe carbamate est attaché à un atome inorganique, métallique ou non métallique, de tels composés sont appelés carbamates inorganiques.¹⁷⁻¹⁹ Lorsque la liaison carbamate est présente dans un système cyclique, cette classe de composés est désigné comme carbamates cycliques.^{20,21}

En fonction des variations structurelles dans les fragments attachés, ils sont classifiés comme montré sur la figure I.2.

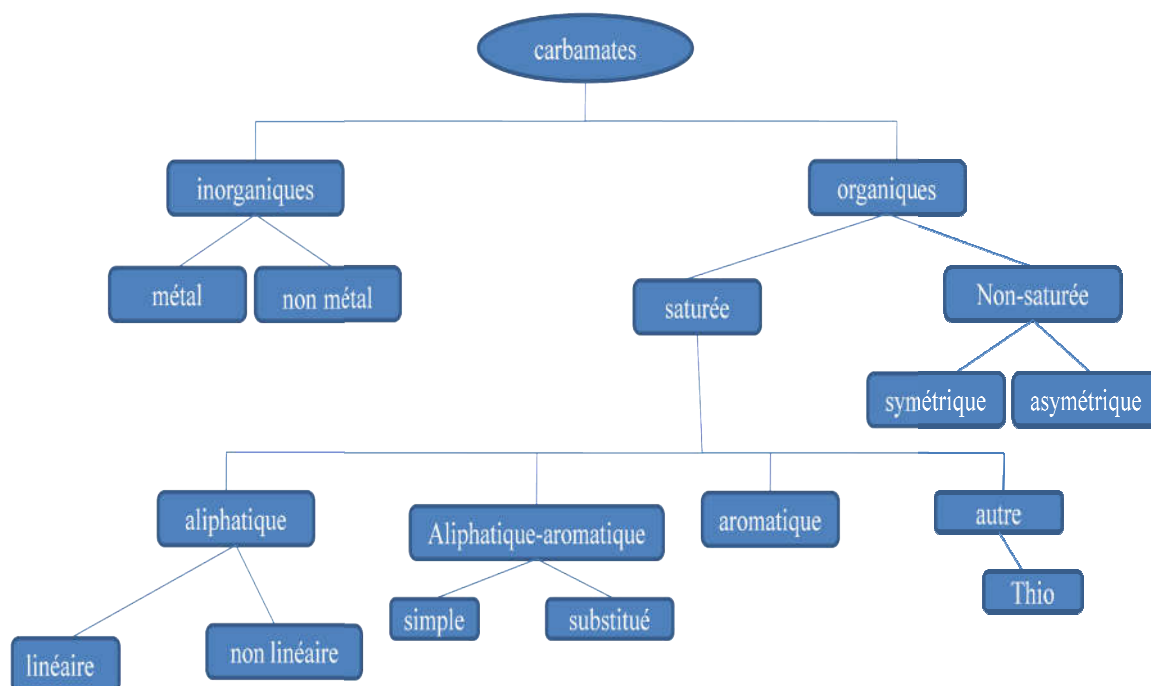


Figure I.2: Classification des carbamates

La résonance de la liaison amide du carbamate représente une caractéristique très importante. Cette résonance a été étudiée en détail en utilisant à la fois des méthodes expérimentales et théoriques en estimant les barrières de rotation de la liaison C-N.²²⁻²⁶

La résonance de la liaison amide dans les carbamates a été montré être d'environ 3-4 kcal/mol inférieur à ceux des amides, en raison des perturbations stériques et électroniques dues à l'oxygène supplémentaire.²⁷

Trois structures de résonance possibles (A, B et C, figure I.3) contribuent à la stabilisation de la fonction carbamate.

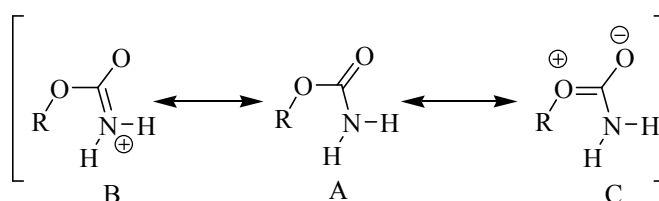


Figure I.3: Résonances dans la fonction carbamate

Les carbamates sont caractérisés aussi par un pseudo double liaison, Cela implique la dé-conjugaison potentielle du système hétéroatome-(σ -liaison)-carbone-(π -liaison)-hétéroatome qui restreint la rotation libre autour de la liaison- σ .^{26,28} Par conséquent, deux isomères, *syn* et *anti*, peuvent coexister dans les carbamates (Figure I.4). Malgré les carbamates présentent une grande similitude avec les amides, ils montrent une préférence pour le conformère *anti*. L'*anti*-rotamère est généralement favorisé par 1,0-1,5 kcal/mol pour des raisons stériques et électrostatiques par rapport à la contrepartie *syn*.²⁹

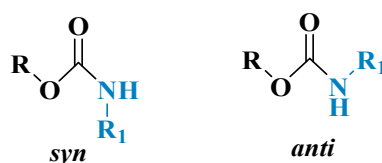


Figure I.4: Les conformations *syn* et *anti* des carbamates

III. Méthodes de synthèse des carbamates:

La synthèse des carbamates a attiré beaucoup l'attention au cours des dernières décennies en raison de leur utilisation extensive dans la synthèse organique, la fabrication de composés pharmaceutiques et dans l'industrie chimique. Vu l'importance des carbamates, plusieurs

méthodes de synthèse ont été signalés dans la littérature, et dont nous citerons les plus utilisées.

III.1. Synthèse des carbamates par des réactions de réarrangement:

III.1.1. Réarrangement de Hoffmann:

Généralement, le réarrangement de Hoffmann est une réaction qui transforme un carboxamide primaire en amine primaire par l'utilisation d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et de dibrome. En milieu alcalin, le dibrome forme une espèce hypobromite, et l'azote de la fonction amide, non substitué, perd l'un de ses hydrogènes et devient porteur d'une charge négative. Le brome de l'hypobromite, porteur d'une charge partielle positive attaque ce dernier et forme un *N*-bromoamide. L'atome d'azote subit alors une seconde perte d'hydrogène. Après le départ du brome on observe la formation d'un intermédiaire qui serait ici un nitrène qui se réarrangerait ensuite en isocyanate suivant un mécanisme concerté. Ce dernier n'est pas stable en milieux aqueux et réagit immédiatement pour former un carbamate.

Plusieurs chercheurs ont consacré leurs efforts à cette réaction de réarrangement pour préparer des carbamates.

Moriarty et coll.³⁰ ont rapporté un protocole simple pour la synthèse des carbamates de méthyle à partir des alkyle/aryle carboxamides en utilisant de l'iode hypervalent. Ils ont traité une série d'alkyle/aryle carboxamides primaires avec du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en présence de KOH - MeOH à $5-10^\circ\text{C}$ pour obtenir les composés correspondants avec des rendements allant de bons à excellents (Schéma 1). Ces conditions permettent d'éviter l'utilisation de brome ou de métaux lourds, tels que $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, AgOAc et $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, tout en profitant de la disponibilité commerciale de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

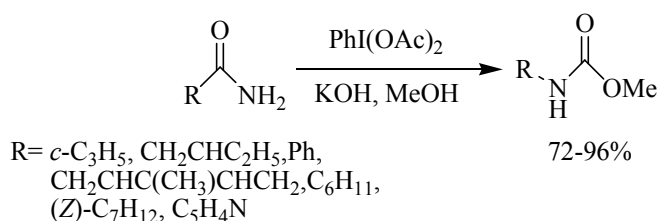


Schéma I.1: Synthèse de carbamates de méthyle à partir des alkyle/aryle carboxamides en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

Plus tard, Huang et Keillor³¹ ont rapporté la synthèse de carbamates de méthyle via un réarrangement de Hoffmann modifié. Ils ont traité une série des carboxamides aromatiques *p*-substitués/aliphatiques primaires avec NBS et NaOMe dans du méthanol, chauffé à reflux pendant 10 minutes pour les transformer en leurs amino-méthylcarbamates primaires correspondants avec des rendements de 85 à 100% (Schéma 2).

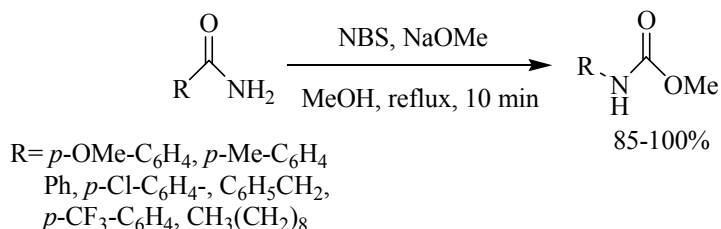


Schéma I.2: Synthèse de carbamates de méthyle en présence de NBS et de NaOMe

La synthèse de *N-tert*-butoxycarbamates à partir des carboxamides primaires en présence de cuivre (II) a été rapportée par Yamaguchi et ses collègues en 1993. La réaction est réalisée à 28°C pendant 2-6 h. A la fin et après une simple purification par chromatographie sur colonne, les carbamates sont obtenus avec un rendement qui varie entre 36-98% (schéma 3).

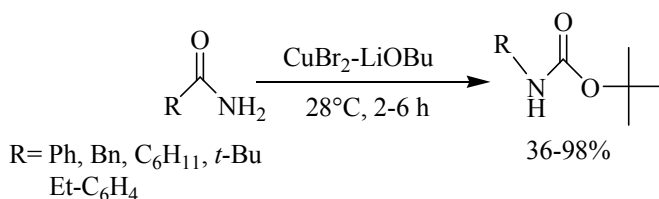


Schéma I.3: Synthèse de *N-tert*-butoxycarbamates

Hiegel et Hogenauer³² ont réalisé la synthèse des carbamates *N*-substitués par le réarrangement des *N*-chloroamides catalysée par une base. Les *N*-chloroamides ont été obtenus par chloration des amides en utilisant de l'acide trichloroisocyanurique (TCICA). Les produits finaux sont obtenus avec des rendements de 68 à 92% (schéma 4).

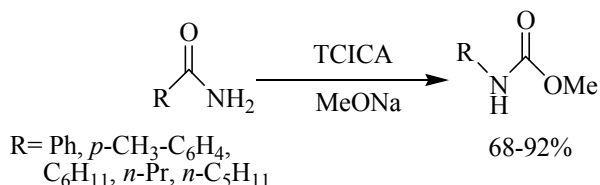


Schéma I.4: Synthèse de carbamates de méthyle à partir des *N*-chloroamides

Une série de carbamate de méthyle a été synthétisés avec des rendements intéressants en utilisant du NaOCl comme oxydant en présence le système KF/Al₂O₃ dans le MeOH. La réaction est chauffée à reflux pendant 30 min. Les produits sont purifiés par recristallisation dans l'éther de pétrole, des rendements varient entre 72 et 95% sont obtenus (Schéma 5).³³

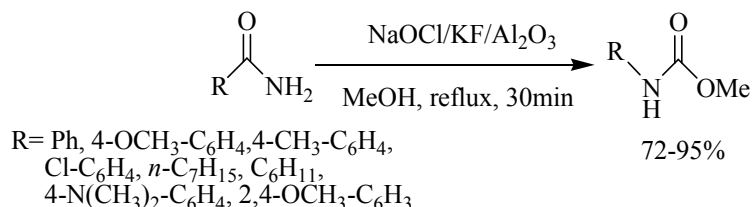


Schéma I.5: Synthèse de carbamates de méthyle en utilisant le système KF/Al₂O₃

Une méthode récente utilisée pour la synthèse des carbamates par réaction des amines et des alcools correspondants par un réarrangement de Hoffmann utilisant un microréacteur chimique en présence d'une base (DBU ou NBS), la réaction est portée à reflux à 120°C. Cette méthode a été rapportée par Ley et ses collaborateurs³⁴ (Schéma 6), le produit désiré est obtenu avec un rendement entre 32-80%.

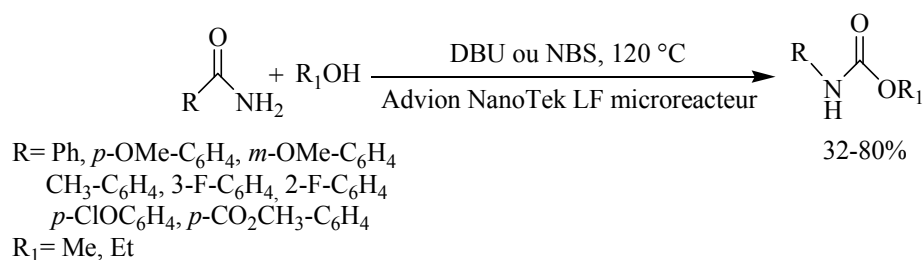


Schéma I.6: Synthèse des carbamates en présence d'une base (DBU ou NBS)

III.1.2. Réarrangement de Curtius:

Le procédé de synthèse des dérivés aminés est l'une des méthodes les plus utilisées, plus de 1000 références se trouvent dans la littérature liée au réarrangement de Curtius. Le réarrangement de Curtius est une réaction chimique qui se base sur la pyrolyse des acyl azides pour donner des isocyanates. Ces derniers sont traités avec des alcools pour donner les carbamates correspondants (Schéma 7).³⁵

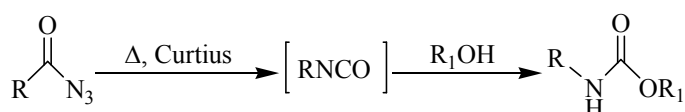


Schéma I.7: Réarrangement de Curtius

Lebel et coll.³⁶ ont rapporté la synthèse de *tert*-butylecarbamates à partir des acides carboxyliques. La réaction avec le di-*tert*-butyle dicarbonate et l'azoture de sodium a permis la formation des acyl azides, qui subissent un réarrangement de Curtius en présence de bromure de tétrabutylammonium et de triflate de zinc (II). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 16-24 h pour donner les carbamates correspondants. Les produits isolés sont obtenus avec des rendements qui varient entre 57 et 98% (Schéma 8).

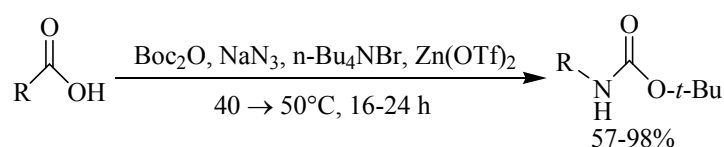


Schéma I.8: Synthèse de *tert*-butylecarbamates par réarrangement de Curtius

Un autre protocole de synthèse des carbamates a été décrit par Dussault et Xu³⁷ basé sur la conversion directe des acyl azides en leurs carbamates par réarrangement de Curtius. Le chauffage des azides avec de l'éthanol au reflux dans le benzène a fourni directement les carbamates d'éthyle comme produits stables, les rendements obtenus varient entre 47 et 60% (Schéma 9).

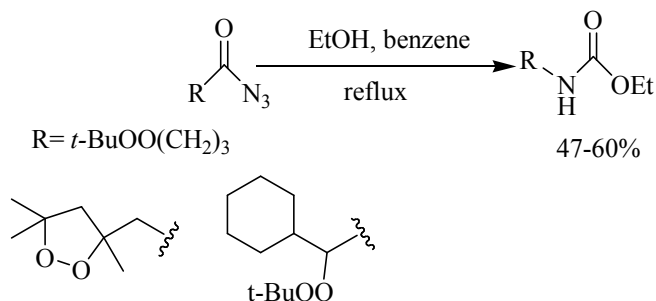


Schéma I.9: Synthèse des carbamates par réarrangement de Curtius à partir des acyl azides

Iklegami et coll.³⁸ ont rapporté la synthèse des carbamates par la conversion in situ des acides en azides correspondants en utilisant le diphénylphosphorylazide (DPPA), suivie par l'addition d'un alcool. La réaction est laissée sous agitation magnétique pendant 5 à 30 h, ce qui conduit aux carbamates désirés avec des rendements allant jusqu'à 94% (Schéma 10).

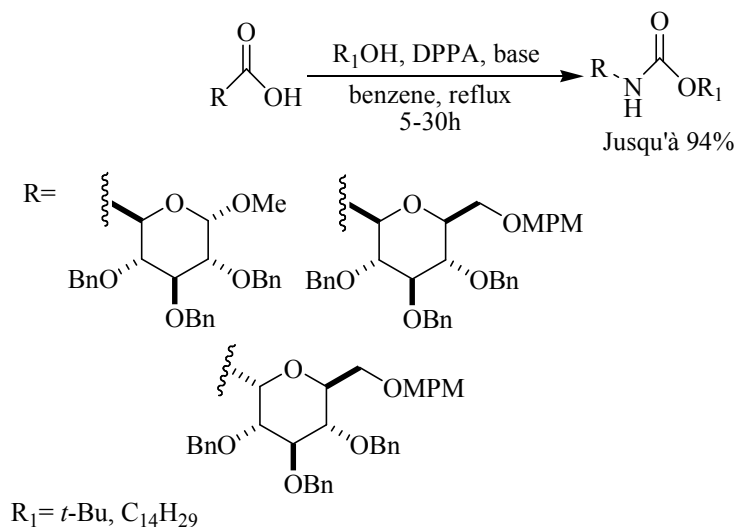


Schéma I.10: Synthèse des carbamates à partir des acyl azides en présence de DPPA

III.1.3. Réarrangement de Lossen:

Le réarrangement de Lossen est une réaction chimique intéressante dans laquelle les acides hydroxamiques *O*-activés peuvent être convertis en isocyanates correspondants via la formation d'un intermédiaire d'un dérivé *O*-acylé, sulfonylé ou phosphorylé de l'acide hydroxamique et sa conversion en sa base conjuguée. Les carbamates peuvent être synthétisés in situ par réaction de l'intermédiaire isocyanate avec des alcools.^{39,40}

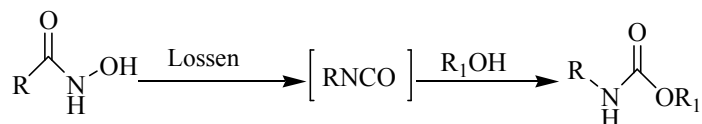


Schéma I.11: Réarrangement de Lossen

Récemment, le groupe de Papot.⁴¹ a préparé des carbamates par réaction entre un acide hydroxamique et un alcool traité par 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (chlorure cyanurique, TCT) en présence d'un excès de *N*-méthyl morpholine (NMM). La réaction se déroule à 0-85°C. Après l'évaporation du solvant à pression réduite, le produit final est obtenu avec un rendement de 77-87%. En outre, cette procédure pourrait être utilisée pour éviter les risques liés aux techniques basées sur l'utilisation des phosgènes pour la préparation des isocyanates.

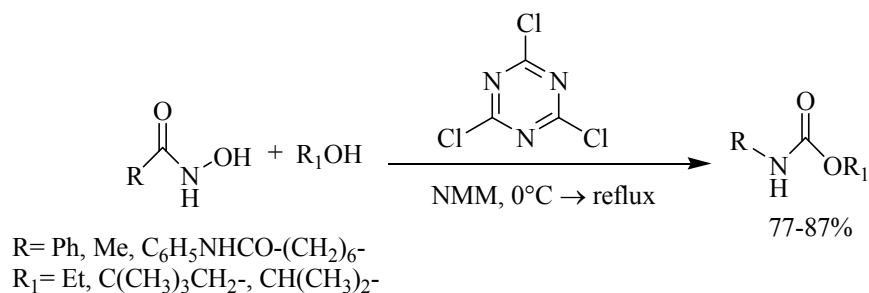


Schéma I.12: Réaction d'acide hydroxamique avec un alcool en présence de TCT

La même stratégie a été adoptée par Dubé et coll⁴² en utilisant du *N,N*-carbonyl di-imidazole (CDI), la réaction est réalisée sous reflux. Les produits attendus sont isolés avec des rendements qui varient entre 81 et 99% (Schéma 13).

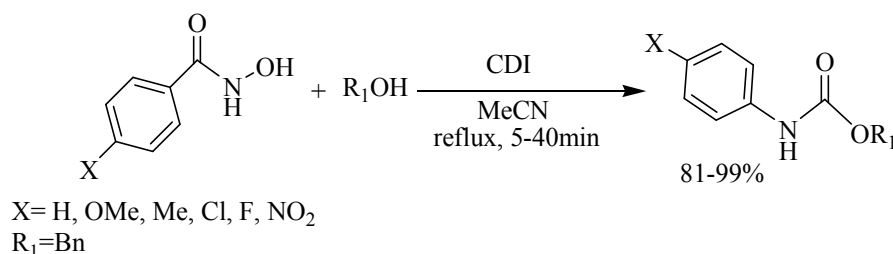


Schéma I.13: Réaction d'acide hydroxamique avec un alcool en présence de CDI

III.2. Technique de phosgénation:

Le phosgène (1) est une molécule de base très utile en synthèse organique, il offre la possibilité de lier deux unités nucléophiles au même atome de carbone. Ce système à deux composants est particulièrement bien adapté à la synthèse combinatoire des carbonates, des urées et des carbamates. Le phosgène est, cependant, extrêmement toxique, ce qui limite son utilisation.⁴³ Des substituts moins dangereux ont été proposés, tels que le formiate de 1,1,1-trichlorométhyle (diphosgène 2)⁴⁴ et le bis-(1,1,1-trichlorométhyl) carbonate (triphosgène 3),⁴⁵ qui ont été fréquemment utilisés ces dernières années (Schéma 14).

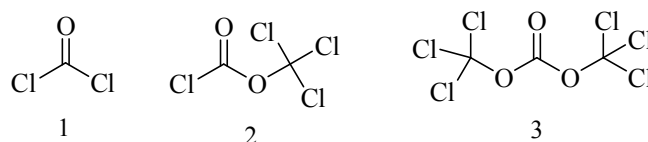


Schéma I.14: Phosgène, diphosgène et triphosgène

La synthèse du carbamate a été réalisée par la réaction d'une amine avec un alcool en utilisant les phosgènes 1, 2 ou 3 comme sources de carbonyles (Schéma 15).

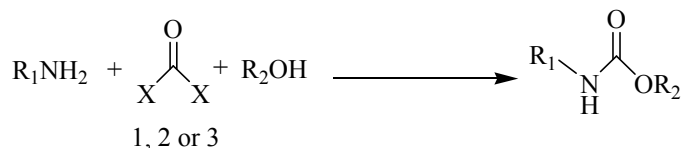


Schéma I.15: Schéma général de synthèse des carbamates à partir des phosgènes

Le chloroformiate 2, obtenu par la réaction d'alcools/phénols avec du phosgène 1 peut réagir avec d'amines/amines substituées pour donner des carbamates (schéma 16).⁴⁶

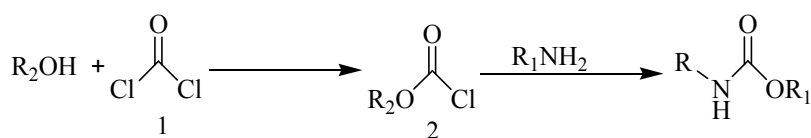


Schéma I.16: Réaction de synthèse de carbamate à partir de chloroformiate 2

Ces dernières années, beaucoup d'attention a été accordée à la synthèse des carbamates en utilisant des chloroformiates comme intermédiaires. La synthèse des carbamates à partir des chloroformiates a été réalisée par l'utilisation de différents réactifs, telles que les bases⁴⁷⁻⁵⁰ (NaOH, NaHCO₃, Et₃N, pyridine et triphénylphosphine), les métaux,^{51,52} etc.

Raje et coll.⁵³ ont préparé en une seule étape, le 3-oxobutylcarbamates *N*-substitués avec de bons rendements de 68 à 75%. La réaction a lieu entre des amines primaires, le chloroformiate de méthyle et la méthyl vinylcétone à température ambiante pendant 24 h. La zéolithe modifiée Hβ (Hβ-SnA) est utilisée comme catalyseur (Schéma 17).

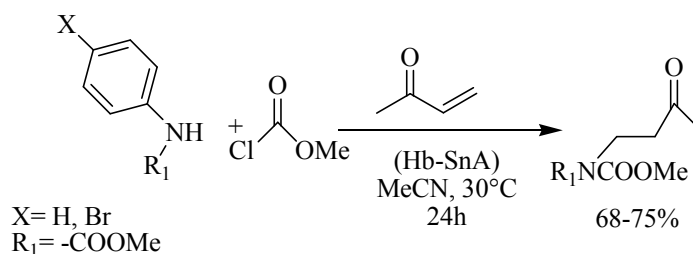


Schéma I.17: Réaction de synthèse de 3-oxobutylcarbamates *N*-substitués

Plus récemment, Kim et Jung ont réussi à synthétiser des carbamates structuellement diverses en une seule étape, en faisant réagir des quantités équimolaires des amines, de chloroformiates

et d'indium métallique à température ambiante dans le MeCN. Les produits finaux sont obtenus avec des rendements de 73 à 91% après purification par chromatographie sur colonne (Schéma 18).⁵⁴

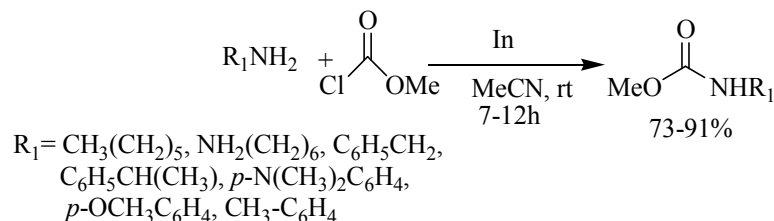


Schéma I.18: Synthèse des carbamates par réaction d'amines et des chloroformiates en présence d'indium métallique

Les isocyanates, obtenus par réaction d'un phosgène 1 et d'amines 2, réagissent avec des composés hydroxylés (alcool/phénols) pour donner les carbamates correspondants (schéma 19).^{55,56} Cette synthèse pourrait être effectuée en utilisant des bases fortes⁵⁷, des composé d'halogénures métalliques⁵⁸, etc. La décomposition thermique des carbamates conduit à la formation des isocyanates de départ.^{59,60}

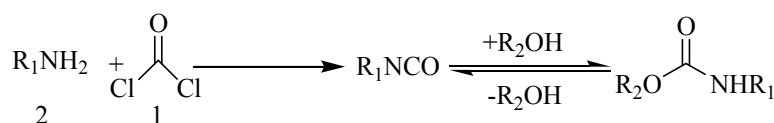


Schéma I.19: Réaction des composés hydroxylés avec les isocyanates

III.3. Carbonylation réductrice des composés nitro-aromatiques:

La carbonylation réductrice des composés nitro-aromatiques est une approche intéressante pour la synthèse des carbamates (Schéma 20).^{61,62} La réaction de carbonylation des composés nitroaromatiques, qui est exothermique, catalysée principalement par le palladium, le ruthénium et, dans une moindre mesure, le rhodium.

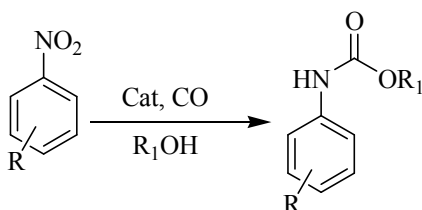


Schéma I.20: Schéma général de la carbonylation réductrice des composés nitro-aromatiques

Le groupe de Chandrasekhar a effectué la synthèse des carbamates par réaction de carbonylation réductrice des composés nitro-aromatiques avec $(\text{Boc})_2\text{O}$ ou ClCOOEt catalysée par le système $\text{Sn}/\text{NH}_4\text{Cl}$. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous irradiation aux ultrasons. Les carbamates obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne (Schéma 21).⁶³

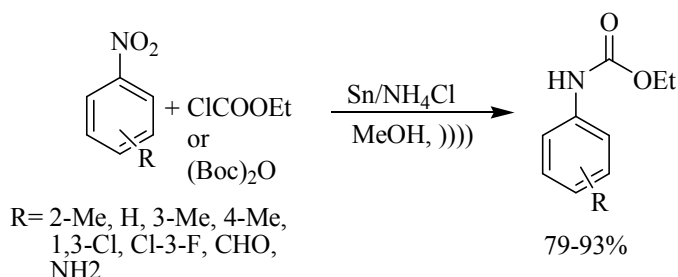


Schéma I.21: Carbonylation réductrice des composés nitro-aromatiques catalysée par le système $\text{Sn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ sous irradiation aux ultrasons

Les carbamates présentés ci-dessous sont obtenus en une seule étape suivant une réduction des nitroarènes par le système $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ en présence des chloroformiates. Les hydroxylamines *N,O*-bis-protégées correspondants sont obtenus. La solvolysse de ces derniers, en présence de méthylate de sodium à température ambiante, donne accès à des *N*-aryl-hydroxy carbamates avec d'excellents rendements (89-97%).⁶⁴

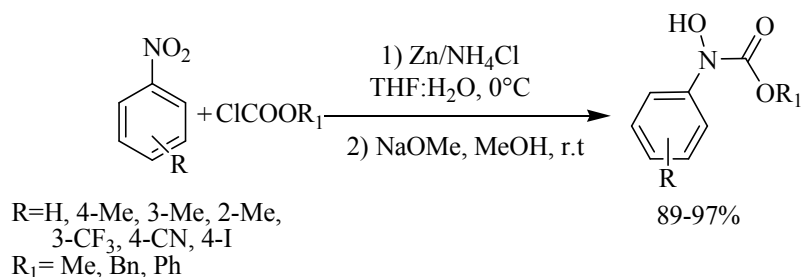
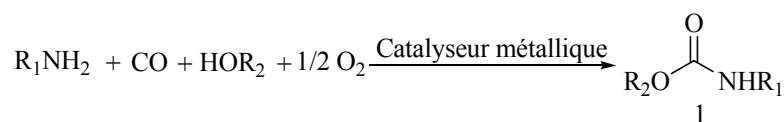


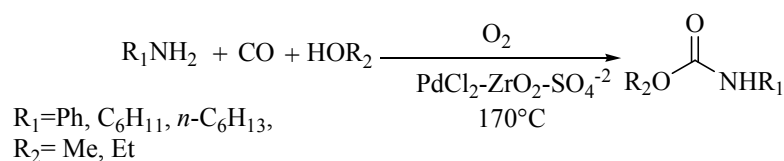
Schéma I.22: Réduction des nitroarènes par le système $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$

III.4. Carbonylation des amines:

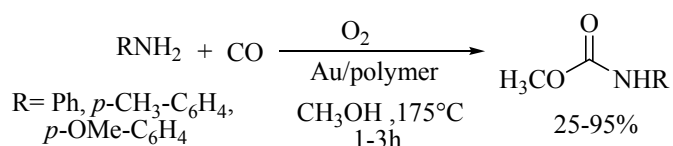
Les carbamates 1 ont été préparés avec des rendements allant de bons à excellents par réaction des amines, des alcools, du monoxyde de carbone et de l'oxygène en présence de nouveaux catalyseurs métalliques. Les catalyseurs utilisés pour la carbonylation sont le palladium⁶⁵, le platine, les halogénures des métaux alcalins,⁶⁶ Co, Cu et Rh⁶⁷ ou des halogénures de Pd et de Cu (Schéma 23).⁶⁸

**Schéma I.23:** Schéma général de la carbonylation des amines

Shi et coll.⁶⁹ ont synthétisé des carbamates par réaction de carbonylation des amines avec des alcools en utilisant le système catalytique $PdCl_2/ZrO_2-SO_4^{-2}$. La carbonylation des amines aliphatiques ou aromatiques est réalisée dans un autoclave en acier inoxydable, d'une contenance de 80 ml. Pour chaque réaction, 40 mg de catalyseur, 1 ml de substrat liquide ou 0,5g de substrat solide et 20 ml du méthanol ou de l'éthanol comme solvant ont été chargés dans le réacteur. CO (pureté de 99,99 %, 3,0 MPa) et d'oxygène (pureté de 99,99 %, 1,0 MPa) ont été introduits dans le réacteur respectivement à température ambiante. La réaction dure entre 0,25 et 3 h à 170°C, les rendements de cette carbonylation allant jusqu'à 100%.

**Schéma I.24:** Synthèse des carbamates par réaction de carbonylation des amines avec des alcools en présence de $PdCl_2/ZrO_2-SO_4^{-2}$

Plus tard, Shi et coll.⁷⁰ ont préparé des carbamates avec de bons rendements par carbonylation des amines aromatiques en utilisant des catalyseurs à base d'or immobilisés sur un polymère (schéma 25).

**Schéma I.25:** Carbonylation des amines avec des alcools en utilisant des catalyseurs à base d'or

Plus récemment, la synthèse de la *N*-phénylcarbamate par réaction de carbonylation de l'aniline, en présence de monoxyde de carbone et d'oxygène, catalysée par le sélénium, et des alcools a été rapportée par Zhang et ses collaborateurs. Les carbamates sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 85% après recristallisation dans l'éther de pétrole (Schéma 26).⁷¹

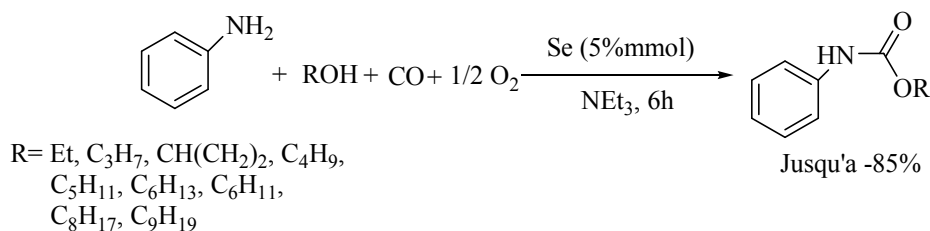


Schéma I.26: Réaction de synthèse de *N*-phénylcarbamates catalysée par le sélénium

III.5. Utilisation de carbonates/bicarbonates métalliques/non métalliques:

Les carbonates et les bicarbonates ont été utilisés de manière efficace pour former une fonction carbonyle qui permet la préparation des carbamates. Une variété de carbonates métalliques, notamment le carbonate de potassium (K₂CO₃), le carbonate de sodium (Na₂CO₃) et le carbonate de césium (Cs₂CO₃) ont été utilisés seuls et en combinaison avec différents systèmes catalytiques.

Dans le cadre d'un programme destiné à la synthèse des benzimidazoles biologiquement actifs, une méthode d'alkylation de *N*-alkylamines secondaires a été examinée par le groupe de Gomez-Para.V.⁷² L'alkylation de nombreuses amines secondaires avec divers halogénures d'alkyles, en utilisant une technique de transfert de phase solide/liquide, avec du carbonate de potassium (K₂CO₃) comme base et du sulfate d'hydrogène de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase, donne la trialkylamine correspondante accompagnée par une quantité variable du carbamate.

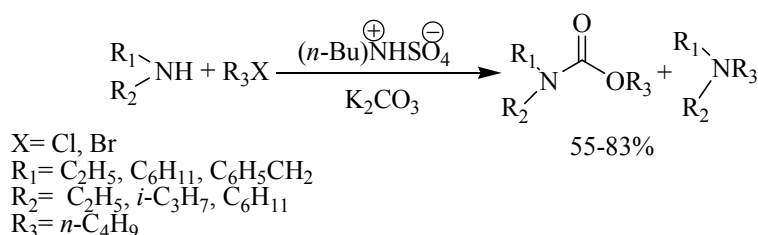


Schéma I.27: Préparation des carbamates par l'alkylation d'amines secondaires

Le carbonate de sodium (Na₂CO₃) a également été utilisé. Son utilisation n'est pas efficace pour la production des carbamates, à cause de la formation quantitative d'amine tertiaire.⁷³

Le rôle de Cs₂CO₃ pour le contrôle de la formation des amines tertiaires au cours de la synthèse des carbamates à partir des halogénures d'alkyle et des amines, a été étudié par Butcher.⁷⁴ Il a découvert qu'il donnait de meilleurs rendements en carbamates que le K₂CO₃.

Plusieurs bicarbonates ont également été utilisés. Parmi ceux-ci, le bicarbonate de sodium (NaHCO_3).⁷⁵ Inesi et coll.⁷⁶ ont rapporté la synthèse de carbamates linéaires, à partir des amines primaires et secondaires et d'halogénures d'alkyle correspondants en utilisant le carbonate de tétra-éthylammonium (Et_4NHCO_3) comme source de carbonyle (Schéma 28). Le rendement en produits finis a été affecté par la nature des halogénures d'alkyle utilisés.

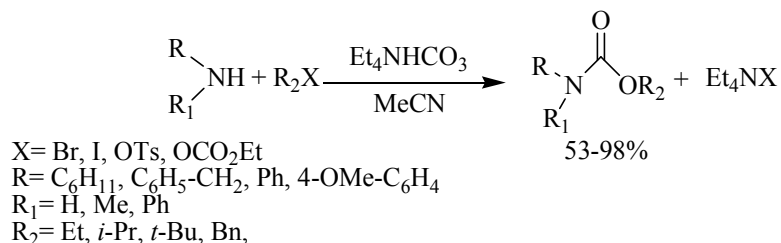


Schéma I.28: Synthèse des carbamates à partir des amines et d'halogénures d'alkyle en présence d' Et_4NHCO_3

III.6. Synthèse des carbamates en utilisant le dioxyde de carbone:

Le dioxyde de carbone a été fréquemment utilisé, sous diverses formes et conditions (le CO_2 gaz, électrochimique et supercritique), comme une alternative pas chère et non toxique pour la synthèse des carbamates,^{77,78} des carbonates,^{79,80} et plusieurs autres transformations organiques.^{81,82}

III.6.1. Dioxyde de carbone gazeux:

Le dioxyde de carbone a une réactivité faible. A titre d'exemple, Il réagit avec les amines pour donner des acides carbamiques instables et réversibles (Schéma 29).⁸³

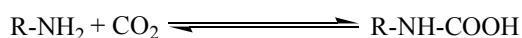


Schéma I.29: Réaction des amines avec CO_2 gazeux

Yoshida et coll.⁸⁴ ont rapporté la synthèse des carbamates, à partir de CO_2 , d'amine et d'éther insaturé (Schéma 30). Un mélange d'éthylvinyléther et d'amine comme la diméthylamine (Me_2NH) ou la diéthylamine (Et_2NH) a été placé dans un autoclave et agité sous pression de dioxyde de carbone à une température de 35 à 100°C pendant 70-80 heures. Le produit est isolé par distillation sous pression réduite. Cette réaction est limitée à la synthèse des carbamates seulement à partir d'amines aliphatiques secondaires. De plus, elle nécessite des temps de réaction longs (~70-80 h), et donne de faibles rendements (3-12%).

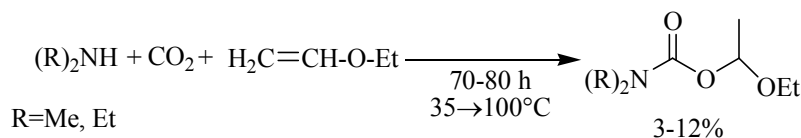


Schéma I.30: Synthèse des carbamates à partir de CO₂ gazeux, d'amine et d'éther insaturé

Plus tard, le groupe de Yoshida a également rapporté la synthèse par une réaction en une seule étape à partir d'amines avec des halogénures d'alkyle en utilisant du CO₂ gazeux (Schéma 31). Les carbamates obtenus par cette méthode se limitent à des amines de départ aliphatiques primaires et secondaires et nécessitent des temps de réaction longs (45 h), tout en donnant des rendements faibles (6-25%).⁸⁵

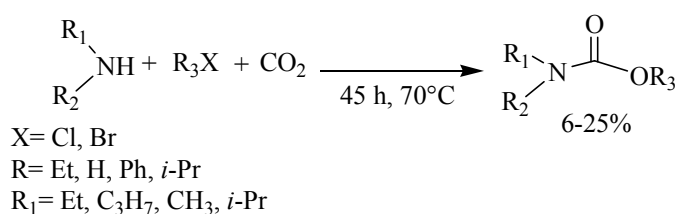


Schéma I.31: Préparation des carbamates à partir d'amines, des halogénures d'alkyl et du CO₂ gazeux

Une amélioration de rendement en carbamate a été remarquée par l'utilisation des réactifs basiques.

Plus récemment, Perez et coll.⁸⁶ ont rapporté la synthèse de *N*-alkyl carbamates avec des rendements bons à excellents, à partir d'une transcarboxylation simple de plusieurs amines en présence le complexe DBU-CO₂ comme catalyseur, suivie par une *O*-alkylation avec de l'iodure d'éthyle. A la fin de la réaction le produit désiré est purifié par chromatographie sur colonne avec un mélange éthyle acétate : hexane (1:6 ; v/v) (Schéma 32).

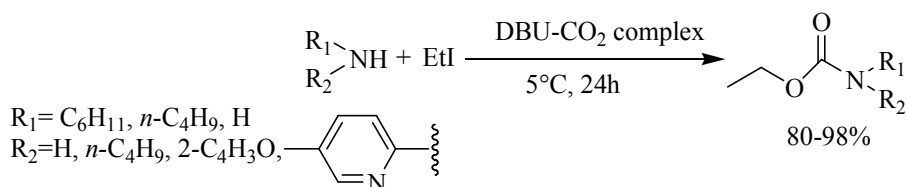


Schéma I.32: Réaction de synthèse de *N*-alkyl carbamates catalysée par DBU-CO₂

Une méthode simple a été mise au point pour la synthèse des carbamates à partir des acides carbamiques résultent de la réaction des amines et du dioxyde de carbone gazeux catalysée

par le DBU et le système DBAD/Bu₃P. Les acides carbamiques dérivés des amines primaires réagissent avec les réactifs de Mitsunobu pour générer in situ des isocyanates qui ont été condensés avec des amines secondaires pour donner les carbamates désirés.⁸⁷

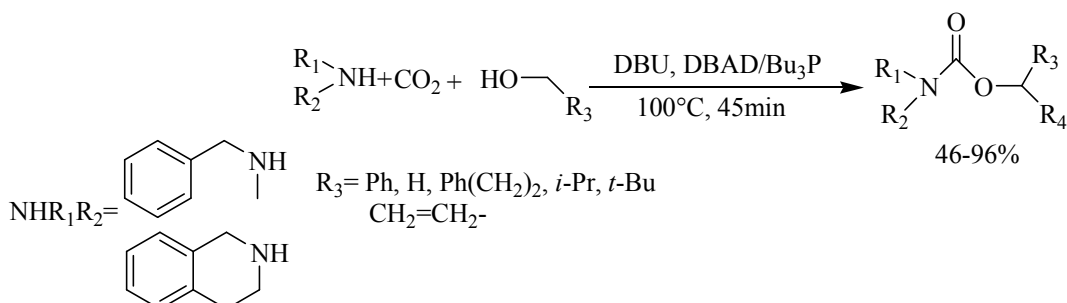


Schéma I.33: Réaction de synthèse des carbamates catalysée par le DBU et le système DBAD/Bu₃P

Un nouveau procédé de conversion chimiosélective, en une seule étape, fait intervenir des alcools tosylés et des halogénures d'alkyle. Cette conversion, développé par le groupe de Chaturvedi,^{88,89} a conduit à des carbamates qui servent comme des amines protégées. L'utilisation de l'hydroxyde benzyltriméthylaminum (Triton-B) en présence de dioxyde de carbone gazeux est nécessaire pour cette conversion. Ainsi, les carbamates ont été préparés avec des rendements très bons à excellents.

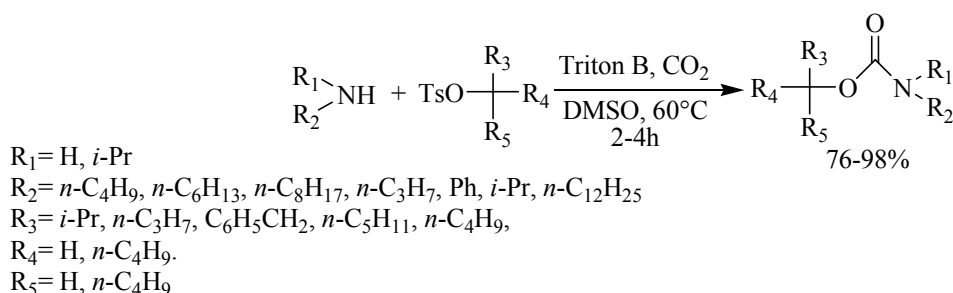
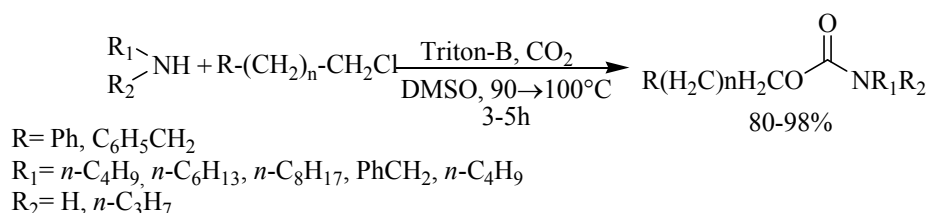


Schéma I.34: Préparation des carbamates par réaction de tosylates alcooliques, d'halogénures d'alkyle en présence du CO₂ gazeux et de Triton-B

Singh et coll.⁹⁰ ont étudié la synthèse d'une série des carbamates de méthyle avec des rendements élevés jusqu'à 95%. La réaction consiste à faire réagir des amines primaires avec l'iodure de méthyle (MeI) en utilisant le bromure de tétraéthylammonium/dioxyde de potassium/CO₂ à température ambiante ou par l'utilisation des rayonnements micro-ondes (Schéma 35).

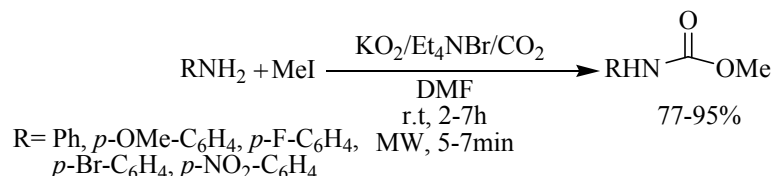


Schéma I.35: Réaction d'amines primaires avec l'iodure de méthyle en utilisant le bromure de tétraéthylammonium, le dioxyde de potassium et le CO₂

Le dioxyde de carbone a été transformé pour donner des carbamates, en faisant réagir plusieurs amines avec une variété des alcools catalysés par des complexes de l'étain. L'ajout d'acétals en tant qu'agents déshydratants sous une pression de CO₂ élevée est la clé pour avoir des rendements élevés (Schéma 36).⁹¹

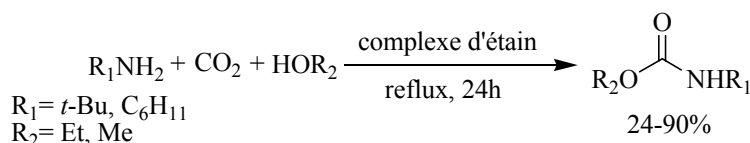


Schéma I.36: Réaction de synthèse des carbamates catalysée par des complexes d'étain sous pression de CO₂

Plus tard, Sasaki et Dixneuf ont rapporté une synthèse directe de vinylcarbamates avec de faibles à acceptables rendements par réaction de condensation directe d'amines secondaires avec l'acétylène en utilisant du CO₂ gazeux en présence d'une quantité catalytique de RuCl₃. 3H₂O dans l'acétonitrile à 90°C (schéma 37).⁹²

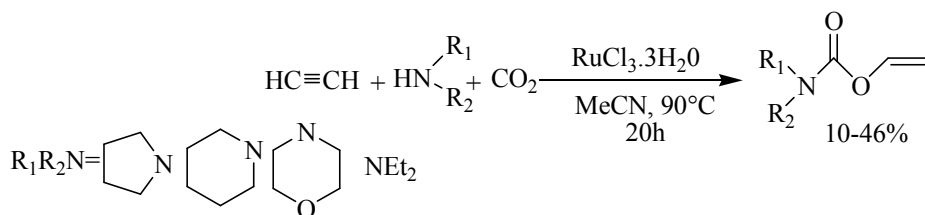


Schéma I.37: Synthèse de vinylcarbamates en utilisant du CO₂ gazeux en présence de RuCl₃. 3H₂O

Sasaki et Dixneuf ont également rapporté la synthèse de 2-oxoalkyle carbamates substitués avec de faible rendement à modéré par réaction de condensation d'amines secondaires, des alcools α -éthynyliques et de CO_2 en utilisant du $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ comme catalyseur (Schéma 38).⁹³

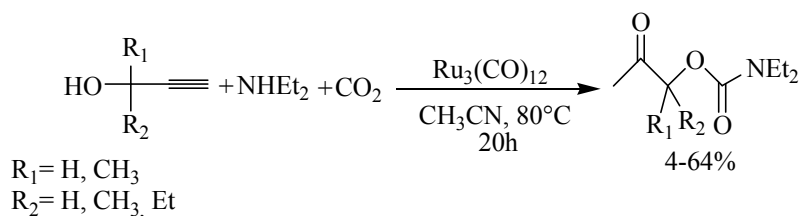


Schéma I.38: Synthèse de 2-oxoalkyle carbamates

Plus tard, le même groupe a rapporté la synthèse de vinylcarbamates par réaction d'un alcyne et d'une amine sous pression de CO_2 en présence de certains complexes de ruthénium à savoir $\text{RuCl}_2(\text{PR}_3)(\text{carène})$ et $\text{RuCl}_2(\text{nor-bornadiène})(\text{pyridine})_2$ pour les alcynes mono-substitués et $[\text{RuCl}_2(\text{norbornadiène})]_n$, ou même $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dans le cas de l'acétylène à 90°C . La réaction a été effectuée en utilisant du phénylacétylène, de l'hexyne et d'acétylène avec des dialkylamines, morpholine, pipéridine et pyrrolidine.⁹⁴

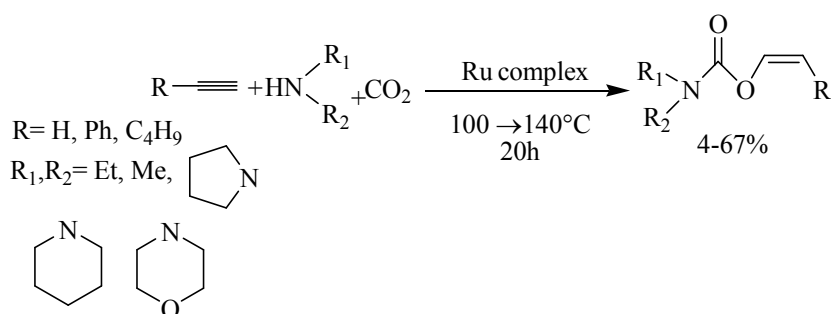


Schéma I.39: Synthèse de vinylcarbamates

Shim et coll.⁹⁵ ont synthétisé avec des rendements faibles de 20 à 38% des carbamates propargyliques en utilisant des amines, des alcools acétyléniques et du dioxyde de carbone en présence d'un catalyseur de lanthanide MCl_3 ($\text{M} = \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$ et Gd) (Schéma 40).

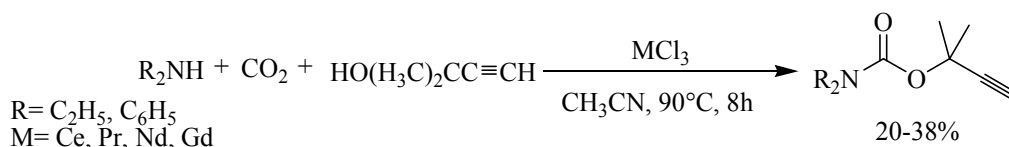


Schéma I.40: Synthèse des carbamates propargyliques

La réaction des alcools propargyliques avec une variété d'amines en présence du CO₂ conduit aux carbamates correspondant a été rapporté par Kim et coll.⁹⁶ La réaction est réalisée dans la bipyridine au reflux en présence d'une quantité catalytique de M [Cu(X)(BF₄)₂ (X=2, 5, 19, 22-tétraaza[6,6](1,1')-ferrocénophane-1,5-diène)} sous agitation magnétique pendant 24 h, les produits attendus sont isolés avec des rendements qui varient entre 30 et 97% (Schéma 42).

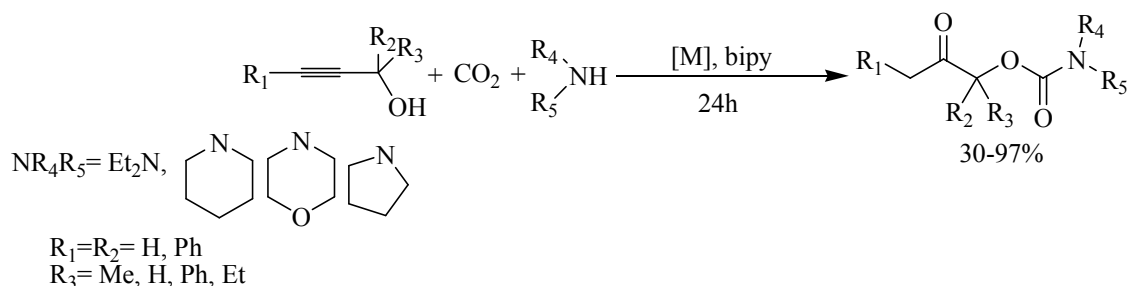


Schéma I.41: Synthèse de carbamates propargyliques par réaction des alcools et du CO₂

Le ruthénium tris(2,2,6,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedionate de ruthénium) [Ru(TMHD)₃], un complexe de structure bien défini est utilisé comme catalyseur pour la synthèse régiosélective des carbamates de vinyle à partir d'alcynes, d'amines secondaires et de CO₂. Le protocole peut s'appliquer aux alcynes aliphatiques/aromatiques et aux amines secondaires. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements après purification par chromatographie (Schéma 42).⁹⁷

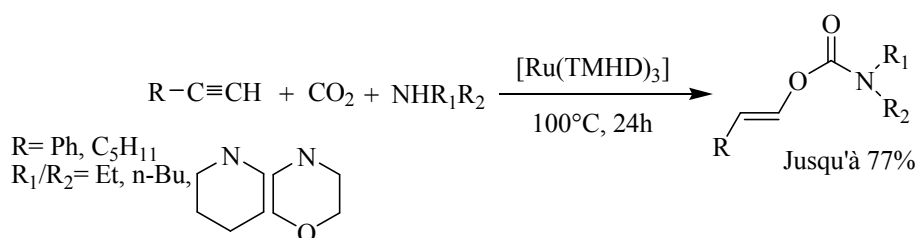


Schéma I.42: Réaction de synthèse de carbamate catalysée par le Ru(TMHD)₃

Plusieurs chercheurs ont considéré que l'ajout de réactifs basiques au mélange réactionnel peut augmenter le rendement des carbamates souhaités. Par conséquent, il a été proposé que les carbonates métalliques, tels que Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, etc. sont de bons réactifs basiques, qui pourraient fournir une fonction carbonyle.

Butcher et coll.⁹⁸ ont réalisé la synthèse des carbamates avec des rendements allant de bons à excellents (58-96%) à partir d'halogénures d'alkyles et d'amines en utilisant le système

carbonate de césium comme une base sous pression du CO₂, la réaction se déroule à température ambiante dans le DMF pendant 12 h (Schéma 43).

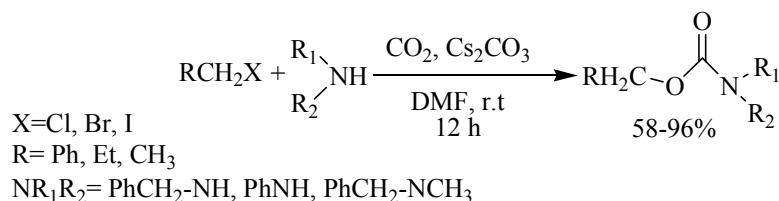


Schéma I.43: Synthèse des carbamates à partir des halogénures d'alkyles et des amines en présence de Cs₂CO₃

Un couplage de trois composants a été réalisé à l'aide d'amines, de dioxyde de carbone et d'halogénures d'alkyles, ceci a permis la synthèse des carbamates en présence de carbonate de césium (Cs₂CO₃) et de TBAI. Cette réaction a été bien étudiée par le groupe de Salvatore.⁹⁹ Plusieurs amines aliphatiques et aromatiques contenant des groupes donneurs et attracteurs d'électrons étaient compatibles (Schéma 44).

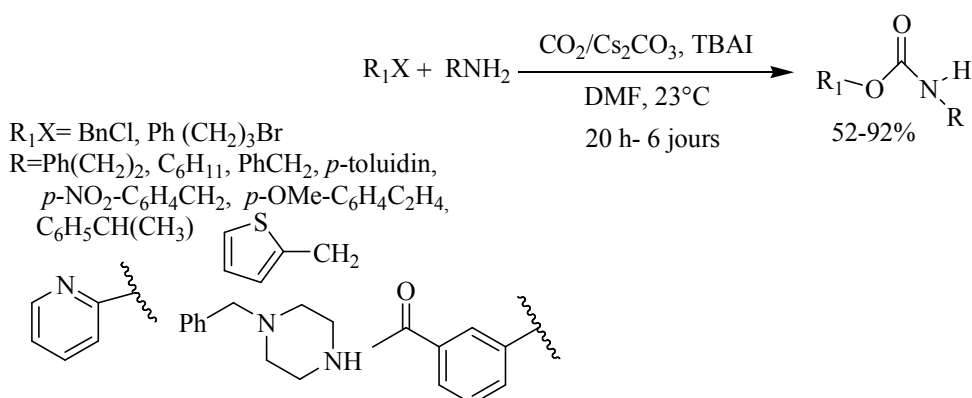


Schéma I.44: Réaction de préparation des carbamates en présence de Cs₂CO₃ et de TBAI

Une étude comparative basée sur les rendements des carbamates en utilisant plusieurs carbonates métalliques et bases a été rapportée par Shi et Shen (schéma 45). Ils ont constaté que les meilleurs résultats pourraient être obtenus avec le système DBU/CO₂. Des rendements allant jusqu'à 87% sont obtenus.¹⁰⁰

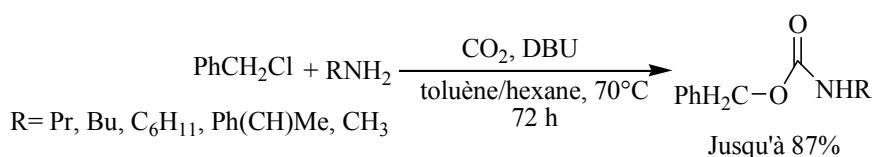


Schéma I.45: Réaction des amines avec d'halogénure de benzyle en présence de DBU

Vos et coll.¹⁰¹ ont décrit la synthèse des carbamates par le couplage de nombreuses amines avec une variété d'alcools utilisant le système $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CO}_2$. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 24 h (Schéma I.46).

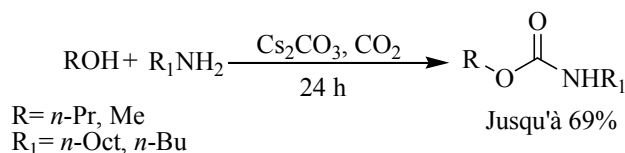


Schéma I.46: Réaction des amines primaires avec des alcools en présence de Cs_2CO_3

III.6.2. Réduction électrochimique du dioxyde de carbone:

Inesi et coll.¹⁰² ont rapporté des travaux de synthèse des carbamates en utilisant du dioxyde de carbone (CO_2) par une voie électrochimique (schéma I.47). Cette synthèse est basée sur la réaction des amines avec la base générée électrochimiquement (associée au cation Et_4N^+) de 2-pyrrolidone suivie par une addition séquentielle de CO_2 et d'iodure d'éthyle, pour donner les carbamates avec des rendements élevés jusqu'à 89%.

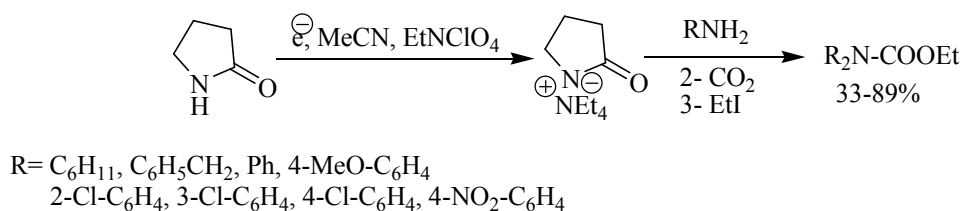


Schéma I.47: Réaction des amines avec la base générée électrochimiquement de 2-pyrrolidone

L'utilité d'un système d'anion cyanométhylque/dioxyde de carbone, généré par voie électrochimique pour obtenir des rendements élevés de carbamates en utilisant toute une gamme d'amines et d'halogénures d'alkyles a été étudié plus en détail par Inesi et ses collaborateurs (schéma I.48). Le nouveau réactif de carboxylation ($^-\text{CH}_2\text{CN}/\text{CO}_2$) a été obtenu par un barbotage du CO_2 dans une solution de CH_3CN -TEAP (perchlorate de tétraéthylammonium) préalablement électrolysé sous contrôle galvanostatique. Les carbamates ont été isolés à partir de ce mélange après l'addition d'amines et un agent alkylant.¹⁰³

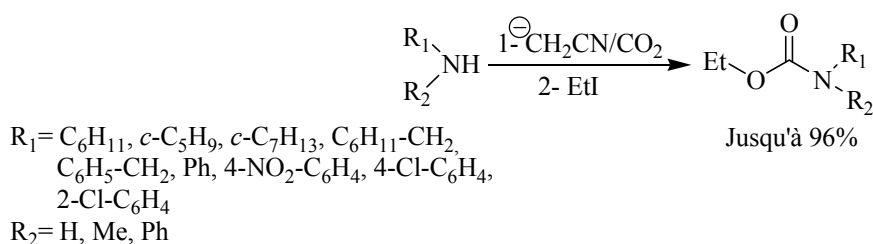


Schéma I.48: Utilisation d'un système d'anion cyanométhylque/CO₂ pour l'obtention des carbamates

Un nouveau procédé électrochimique pour la synthèse des carbamates à partir d'amines et de dioxyde de carbone a été établi par une réduction cathodique sélective du dioxyde de carbone dans des solutions saturées de [Bmim]BF₄ contenant des amines, puis par l'addition de EtI comme agent alkylant à température ambiante. les carbamates ont été isolés avec des rendements intéressants.¹⁰⁴

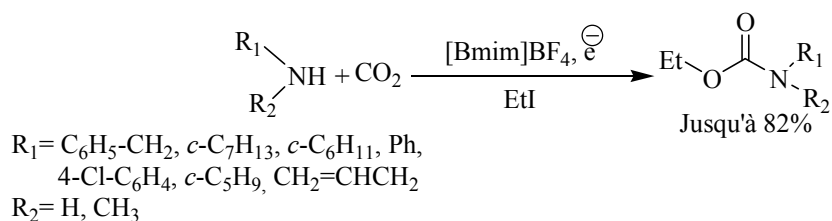


Schéma I.49: Formation des carbamates à partir des amines et de CO₂ en présence de BMIm-BF₄

III.6.3. Dioxyde de carbone supercritique:

Le dioxyde de carbone supercritique est un état fluide du dioxyde de carbone (CO₂) obtenu lorsqu'il est maintenu au-dessus de ses température et pression critiques respectivement 304,25 K et 72,9 atm. Le CO₂ supercritique est un solvant commercial et industriel important en raison de son utilisation dans le processus chimique d'extraction ainsi que pour sa faible toxicité et son faible impact environnemental.

Yoshida et coll.¹⁰⁵ ont d'abord rapporté la synthèse des carbamates à partir d'amines et d'halogénures d'alkyles correspondants en utilisant du CO₂ supercritique /K₂CO₃ en présence de tétra *N*-alkylammonium agissant comme catalyseur de transfert de phase (schéma 50). Ils ont également découvert que le bromure de tétra-*n*-butylammonium (Bu₄NBr) est le meilleur catalyseur de transfert de phase pour la synthèse des carbamates et qu'il permet d'obtenir des rendements élevés.

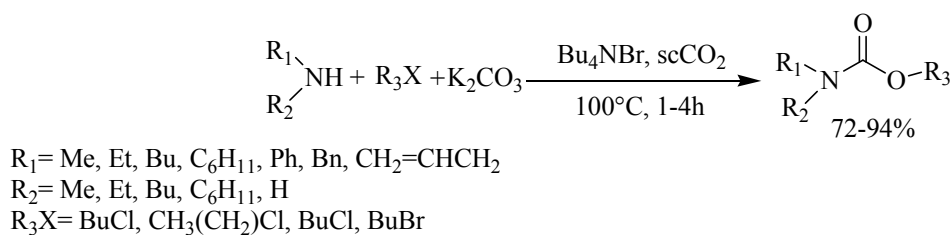


Schéma I.50: Utilisation d'halogénure d'alkyle et de scCO₂ pour la synthèse des carbamates

D'une manière similaire, Baker et coll.¹⁰⁶ ont décrit la synthèse des carbamates de vinyle catalysés par du ruthénium, sans solvant par réaction du phénylacétylène avec de la diéthylamine en utilisant du CO₂ supercritique (schéma I.51). Ils ont également étudié l'effet de la température sur l'activité catalytique des complexes de Ru et ont constaté que les meilleurs rendements en carbamates de vinyle ont été obtenus à 120°C.

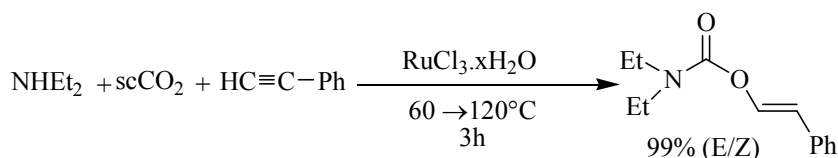


Schéma I.51: Réaction de synthèse de vinylcarbamate catalysée par le ruthénium

Ikariya et coll.¹⁰⁷ ont étudié la synthèse stéréosélective de *Z*-alcényle carbamates à partir d'amines et d'alcyne correspondants en utilisant un catalyseur de ruthénium-P(OEt)₃ soluble dans du CO₂ supercritiques. La réaction est réalisée sous reflux. Les produits isolés sont obtenus avec de rendements compris entre 31 et 68% (schéma I.52).

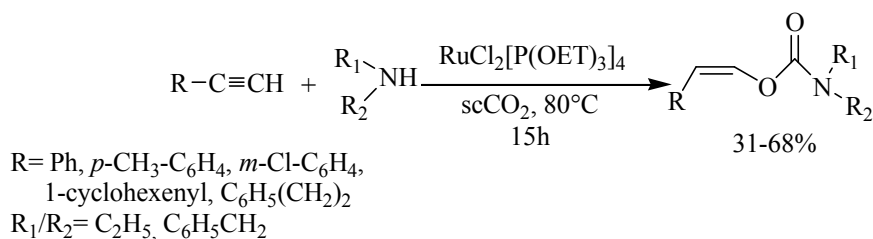


Schéma I.52: Réaction de synthèse de carbamates d'énol catalysée par le RuCl₂(P(OEt)₃)₄

III.7. Synthèse à partir de carbonates organiques:

Les carbonates organiques représentent une source importante de fonction carbonyle lors de la synthèse des carbamates. Leur réaction avec les amines est une voie synthétique alternative, qui a attiré une attention croissante ces dernières années en tant que voie non phosgénique pour leur préparation.¹⁰⁸ De nos jours, le carbonate de diméthyle (DMC) peut être obtenu à

grande échelle par carbonylation oxydative du méthanol.¹⁰⁹ D'autres carbonates organiques peuvent être facilement obtenus par transestérification du DMC avec des phénols.¹¹⁰ La réaction entre les amines primaires et secondaires avec les carbonates de dialkyle nécessite un catalyseur approprié afin d'obtenir des taux de conversion satisfaisants et des sélectivités élevées.

Ogura et coll¹¹¹ ont d'abord rapporté la synthèse efficace de *N*-succinimidyl carbamates en faisant réagir des amines appropriées avec de *N,N'*-disuccinimidyl carbonate (DSC) en présence de NEt₃ (schéma I.53). Le DSC a réagi avec des amines primaires ou secondaires dans un volume important de MeCN à température ambiante pour donner les carbamates désirés et des traces d'urées. Ces carbamates sont obtenus par une attaque nucléophile des groupes amino sur le groupe carbonyle de la DSC. Les rendements varient entre 50-90%.

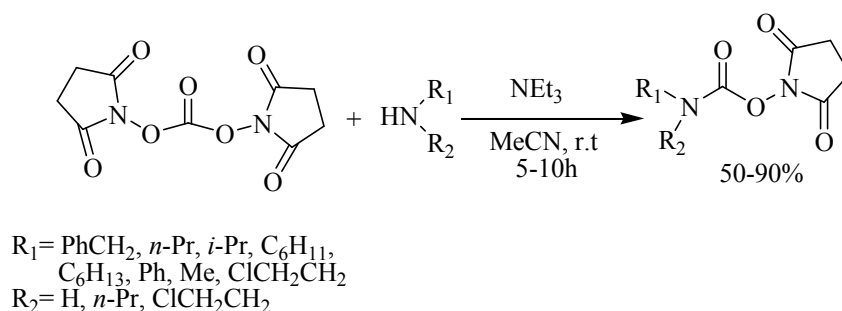


Schéma I.53: Synthèse de *N*-succinimidyl carbamates par réaction des amines avec de DSC

Plus tard, le même groupe a décrit la synthèse des carbamates par une réaction d'amines avec les carbonates de benzotriazole (schéma I.54). La réaction est effectuée à température ambiante dans l'acetonitrile pendant 24 h. Les carbamates ont été facilement formés par l'attaque nucléophile des groupes amino sur le groupe carbonyle du carbonate actif en raison de la présence du groupe trifluorométhylbezotriazolyle attracteur d'électrons.¹¹²

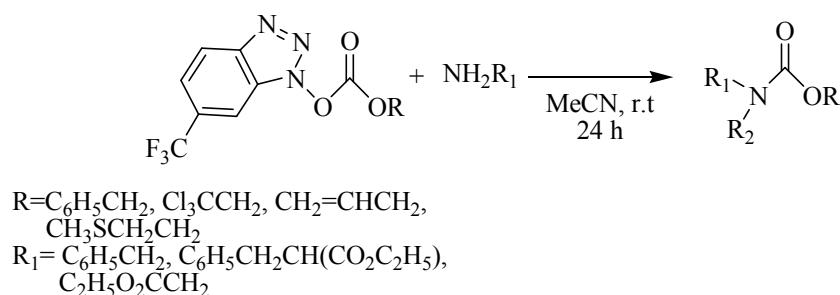


Schéma I.54: Préparation des carbamates à partir des amines en présence de trifluorométhylbezotriazolyle

Un autre protocole de synthèse, en présence de carbonate de diphenyle DPC a été décrit par Aresta et coll.¹¹³ Ils ont rapporté la synthèse des carbamates par réaction d'amines aromatiques avec de carbonate de diméthyle (DMC) ou de carbonate de diphenyle (DPC) en présence d'un mélange équimolaire d'acides organophosphorés [$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, ou $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}/(\text{BuO})\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$] (Schéma 55).

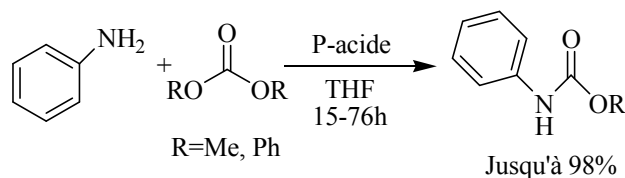


Schéma I.55: Synthèse des carbamates par réaction d'amines et de DPC

Chandrasekhar et coll.¹¹⁴ ont présenté une excellente méthode en une seule étape pour la synthèse des carbamates. la réaction est réalisée à température ambiante, dans l'éthanol comme solvant, en faisant réagir des azides ou des amines protégées avec le dicarbonate de di-tert-butyle $(\text{Boc})_2\text{O}$ en présence d'une source d'hydruure, par exemple le polyméthylhydro-siloxane (PMHS) et de Pd-C comme catalyseur. Le produit désiré est obtenu avec un rendement variant entre 72-98% (schéma 56).

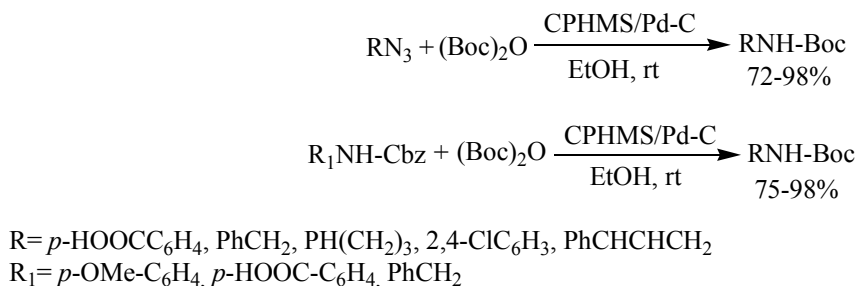


Schéma I.56: Synthèse des carbamates par réaction d'amines/azides en présence de $(\text{Boc})_2\text{O}$

Lemaire M et coll.¹¹⁵ ont synthétisé de carbamates de méthyle par réaction d'amines avec de carbonate de diméthyle catalysée par le $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 48 h, filtrée sur célite, le produit a été obtenu sans purification supplémentaire.

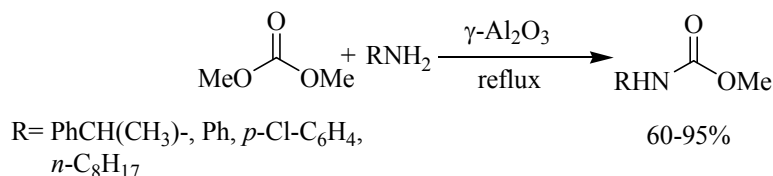


Schéma I.57: Synthèse des carbamates à partir du DMC en présence de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$

Chaudhari et coll.¹¹⁶ ont préparé des *O*-méthyle/*O*-phényle carbamates par condensation des carbonates ($R_2=Me, Ph$) avec une variété d'amines en présence d'un catalyseur solide (gel de silice). La réaction se déroule sous reflux pendant 3-8 h. Les produits finaux sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 96% (Schéma I.58).

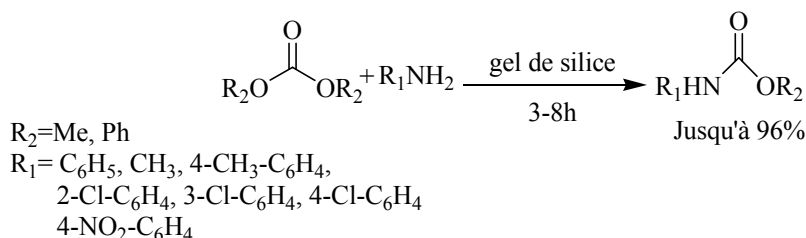


Schéma I.58: Synthèse des carbamates à partir des carbonates di-substitués

A 130°C et en présence de $scCO_2$, des amines aliphatiques primaires réagissent avec de carbonates organiques pour donner des alkyle carbamates. Bien que le CO_2 favorise également la réaction à basse pression, de bons rendements des carbamates ne peuvent être obtenus qu'avec du $scCO_2$ à 90 bar, ce qui empêche la formation de sous-produits *N*-méthylés.¹¹⁷

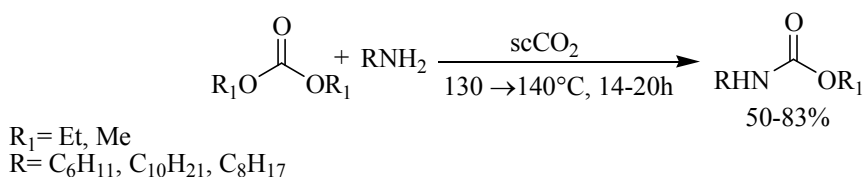


Schéma I.59: Synthèse de carbamates d'alkyle à partir des amines aliphatiques primaires et de carbonates de di-alkyle

Curini et coll.¹¹⁸ ont rapporté que l'ytterbium triflate $Yb(OTf)_3$, peut être utilisé efficacement pour la préparation des carbamates, par réaction de diverses amines avec de carbonate de diméthyle. La réaction a été effectuée à 80°C pendant 8 h. Le filtrat, lavé avec une solution d'acide citrique, permet après évaporation de récupérer le carbamate sans besoin d'une purification supplémentaire avec des rendements allant jusqu'à 96% (schéma I.60).

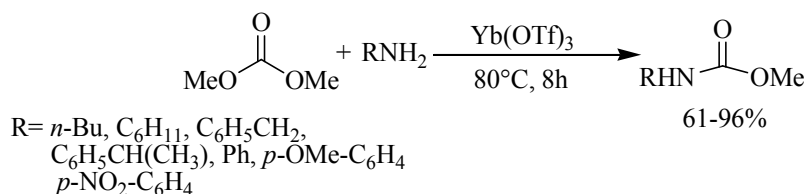


Schéma I.60: Synthèse des carbamates à partir des amines et de DMC en présence de $Yb(OTf)_3$

Une approche récente pour la synthèse des carbamates et de dicarbamates à partir des amines aliphatiques linéaires et de carbonate diméthylque (DMC) catalysé par des liquides ioniques à fonction acide (Schéma I.61) a été décrite par Youquan. D et coll.¹¹⁹ Ils ont constaté que les liquides ioniques fonctionnalisés -SO₃H étaient les plus efficaces parmi les liquides employés.

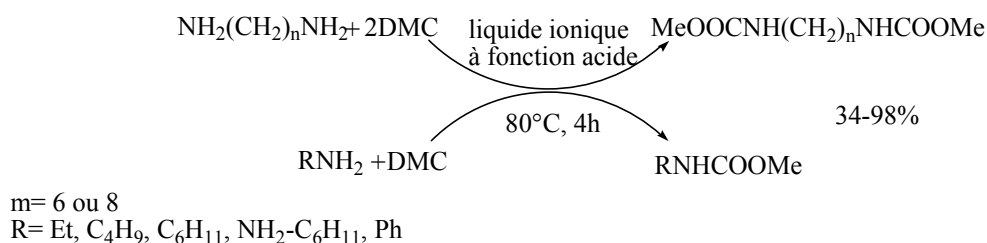


Schéma I.61: Réaction d'amines et de DMC catalysés par des liquides ioniques

Simon et coll. ont décrit une synthèse efficace d'*O*-nitrophénylcarbamates par réaction de bis *o*-nitrophénylcarbonate avec des amines aliphatiques dans des conditions réactionnelles douces. Cette réaction a permis d'obtenir les carbamates souhaités avec un rendement de 85 à 95 % après 5 à 10 min. Les amines secondaires ont nécessité des temps de réaction plus longs. Par exemple, la réaction avec la dibenzylamine a été complète après 2 jours (Schéma 62).

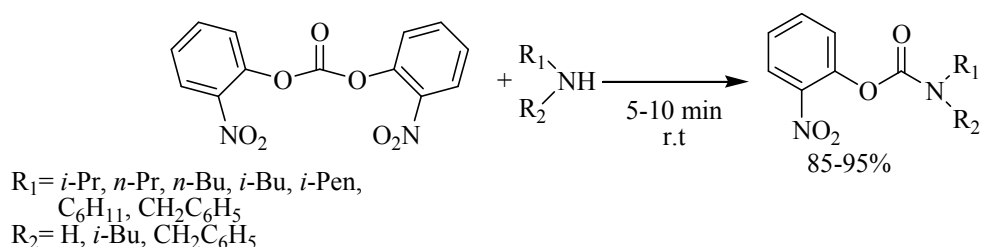


Schéma I.62: Synthèse d'*O*-nitrophénylcarbamates par réaction de bis *O*-nitrophénylcarbonate avec des amines aliphatiques

Han et Porco.¹²⁰ ont rapporté un protocole efficace pour la synthèse de carbamates structuellement divers par réaction de nombreuses amines avec divers carbonates catalysé par le zirconium (IV) avec de la 2-hydroxypyridine comme additive catalytique. En général, les réactions ont été effectuées avec 1,0 équivalent d'amine et 1,5 équivalent de carbonate de dialcyle en présence de 5 mol % de Zr(*O-t*-Bu)₄ et 10 mol % de 2-hydroxypyridine à 80 °C pendant 12 heures (schéma I.63).

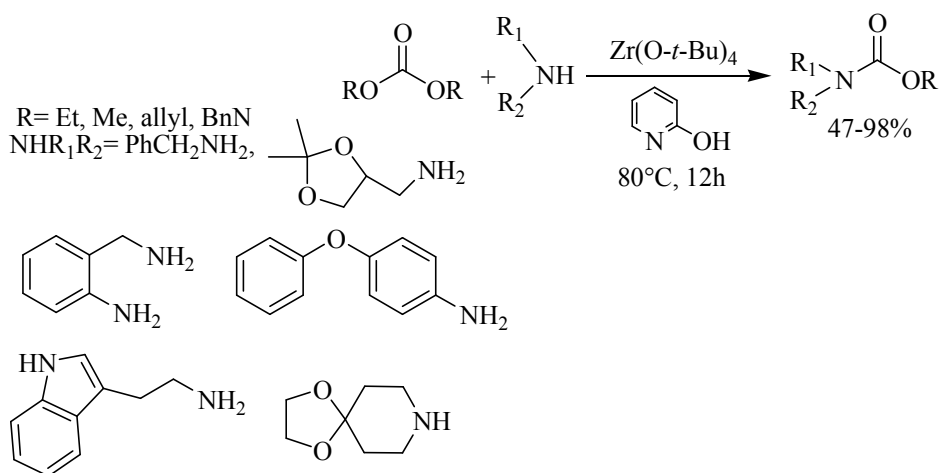


Schéma I.63: Réaction de synthèse des carbamates catalysée par le zirconium (IV)

Iwasaki et Coll.¹²¹ ont rapporté la synthèse d'hydroxy carbamates C et D à partir de carbonates cycliques à cinq chaînons et des amines primaires à température ambiante (schéma I.65).

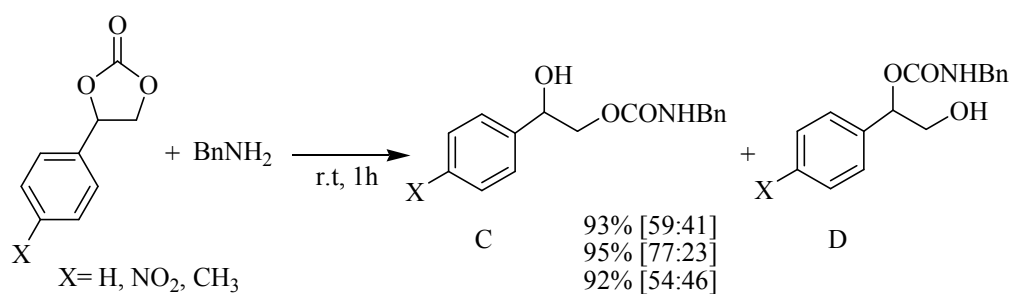


Schéma I.64: Préparation des carbamates à partir des carbonates cycliques

III.8. Synthèse de carbamate à partir de dithio-composés:

Le groupe de Tandel a présenté une synthèse réussie des carbamates à partir de dithiocarbamates par une série de transformation ou par une conversion directe avec NaOMe/MeOH. Le rendement global des carbamates obtenus à partir des dithiocarbamates en trois étapes est de 36 %, alors que la conversion directe a donné un rendement de 95 %.¹²²

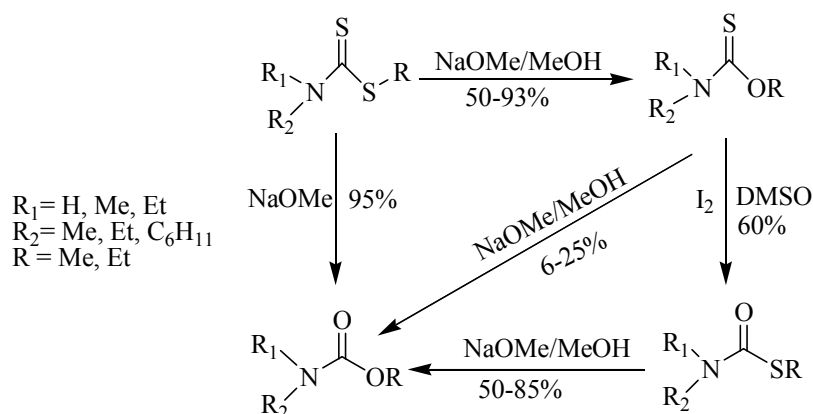


Schéma I.65: Synthèse des carbamates à partir de dithiocarbamates

Récemment, une méthode générale en une seule étape pour la synthèse d'alkylcarbamates et d'arylalkylcarbamates par réaction directe de *S*-méthyl *N*-alkylthiocarbamates avec des alcools ou des phénols dans le toluène au reflux en présence de triéthylamine, a été décrite par Magistris. C et coll.¹²³

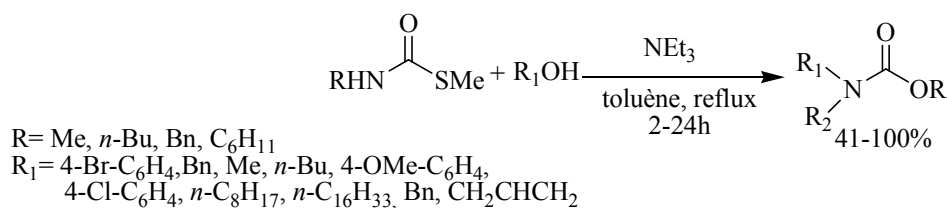


Schéma I.66: Synthèse d'alkyle/aryle-carbamates à partir de *S*-méthyl *N*-alkylthiocarbamates

III.9. Diverses méthodes:

III.9.1. Synthèse des carbamates par l'utilisation des isocyanates:

Shachat et coll.¹²⁴ ont synthétisé des propargylcarbamates par réaction de condensation des isocyanates avec des alcools propargyliques en présence de *N*-méthylpyrrolidone comme solvant. La réaction est effectuée à température comprise entre 25-30°C pendant 12 h, le produit désiré est obtenu avec des rendements compris entre 60-70%.

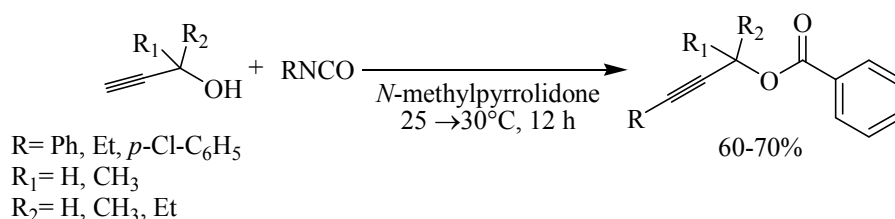


Schéma I.67: Réaction d'alcools propargyliques avec des isocyanates

Le groupe de Youshida.¹²⁵ a préparé des carbamates en faisant réagir des alcools propargyliques avec de benzoyl, tosyl ou phenyl isocyanate, en présence de triéthylamine comme catalyseur dans l'éther à température ambiante pendant 3 h. Les produits finaux sont obtenus avec des rendements qui varient entre 80-90%.

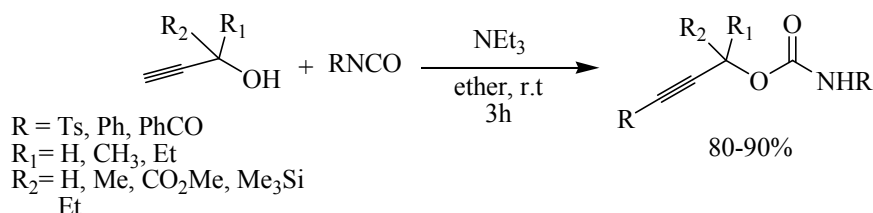


Schéma I.68: Réaction d'alcools propargyliques-isocyanates en présence de NEt₃

III.9.2. Synthèse des carbamates utilisant le sel d'imidazolium:

L'utilisation de sel d'imidazolium en tant que groupe partant au cours de la réaction avec un alcool pour donner des carbamates avec des rendements élevés a été rapportée par Batey et ses collaborateurs¹²⁶ (schéma I.70). Les sels cristallins de carbamoylimidazolium sont facilement synthétisés à partir des amines secondaires, CDI et de l'iodométhane, ils agissent comme agents stables de carbamoylation.

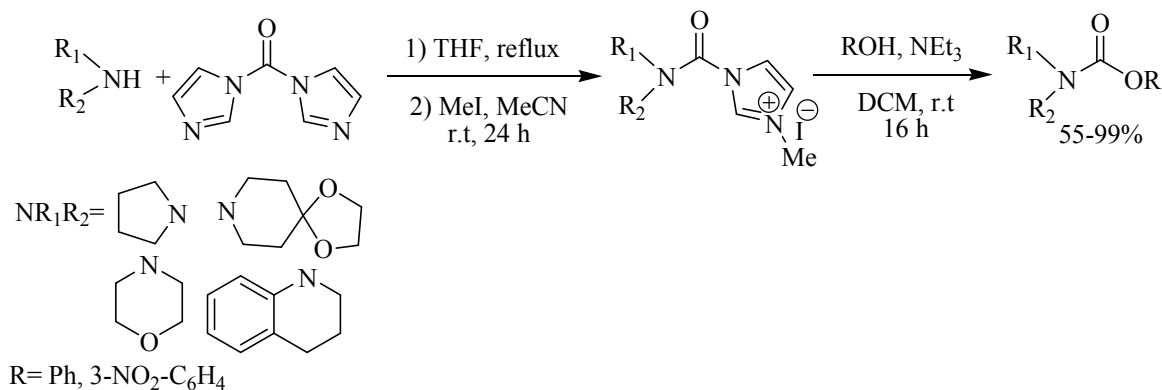


Schéma I.69: Synthèse des carbamates à partir de sels d'imidazolium

III.9.3. Synthèse des carbamates en utilisant de cyanate de sodium:

Une méthode simple et efficace pour la conversion des composés contenant un groupe hydroxyle en carbamates primaires a été décrit par le groupe d'Amirazizi.¹²⁷ En présence de cyanate de sodium à température ambiante ou comprise entre 55-65°C, les alcools sont transformés en carbamates avec une grande pureté et avec des rendements excellents. La réaction est réalisée sans solvant et en présence des catalyseurs acides; l'acide

trichloroacétique, l'acide perchlorique de silice ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$), et le sel $\text{Al}(\text{HSO}_4)_3$ pendant 30 à 60 min (Schéma I.70).

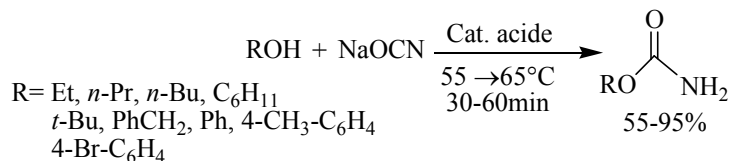


Schéma I.70: Synthèse des carbamates à partir de cyanate de sodium

III.9.4. Synthèse des carbamates par réaction de transcarbamoylation:

On appelle un réactif de transcarbamoylation tout composé permettant la conversion d'un carbamate en son homologue supérieur ou inférieur.

La réaction de transcarbamoylation a des applications industrielles importantes dans le domaine de la chimie de polyuréthane, en particulier pour les revêtements. Ces dernières années, de nombreux chercheurs ont orienté leurs efforts vers la synthèse des carbamates par la méthode de la transcarbamoylation.

En 2002, Jousseau et coll.¹²⁸ ont décrit la conversion d'un carbamate en son homologue supérieur à l'aide des catalyseurs au bismuth qui ont montré des propriétés catalytiques excellentes pour la réaction de transcarbamoylation (Schéma I.71). Ils ont étudié plus en détail l'effet de plusieurs catalyseurs (Bi, Sn, Sc, Sm, Yb) sur le rendement de produit transcarbamoylé. Ils ont observé que le bismuth donne les meilleurs résultats.

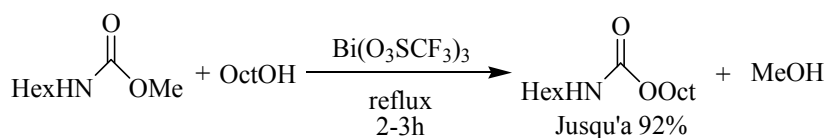


Schéma I.71: Préparation des carbamates par réaction de transcarbamoylation catalysée par le $\text{Bi}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_3$

Les carbamates de prényle ont été synthétisés par le groupe de Vatele en 2004 par réaction entre le prényl imidazole carbamate avec de nombreuses amines.¹²⁹

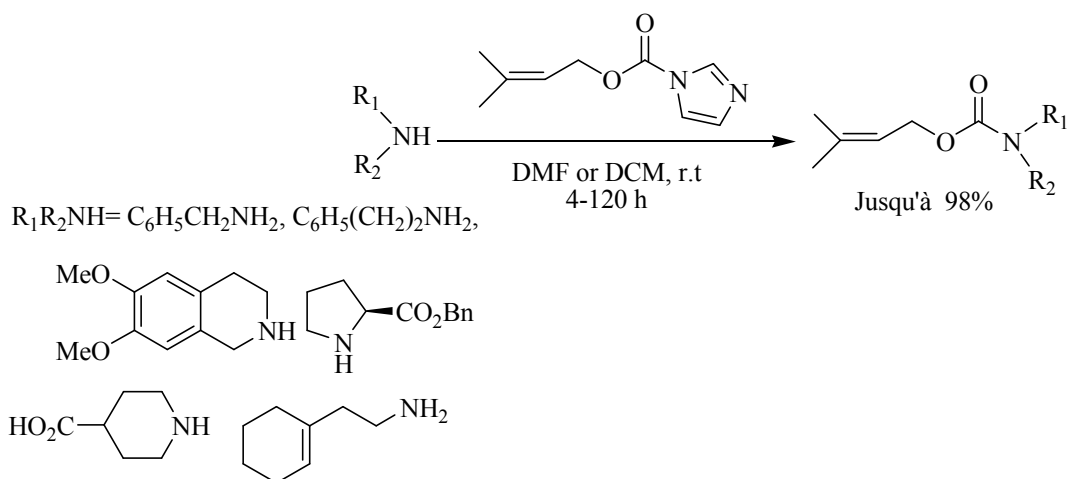


Schéma I.72: Synthèse de carbamates de prényl à partir de prényl imidazole carbamate

III.9.5. Synthèse des carbamates en utilisant des urées et des alcools:

Ces dernières années, la synthèse des carbamates a été réalisée par la réaction d'urées avec des alcools en utilisant divers systèmes catalytiques.

Chaudhari et coll.¹³⁰ ont synthétisés des carbamates par réaction d'urées substituées avec des alcools en utilisant une variété de catalyseurs (Schéma I.73). Ils ont optimisé l'activité de plusieurs catalyseurs et ont constaté que de meilleurs rendements peuvent être obtenus avec de l'oxyde de di-n-butylétain (DBTO), Bu_2SnO .

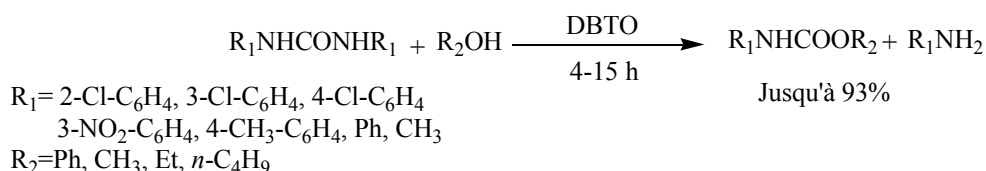


Schéma I.73: Synthèse des carbamates à partir de dérivés de l'urée

Qin et coll.¹³¹ ont réalisé la synthèse de méthyle *N*-Phényl carbamate par réaction de l'aniline, de l'urée et du méthanol en employant pour cela divers types de catalyseur (Schéma I.74). Ils ont constaté que la zéolite HY modifiée par KNO_3 donnait des meilleurs rendements en carbamates.

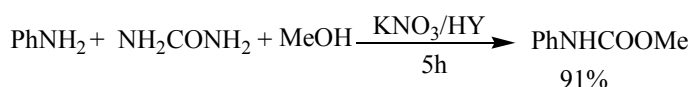


Schéma I.74: Synthèse de méthyle *N*-Phényl carbamate à partir d'aniline, d'urée et du méthanol

III.9.6. Synthèse à partir de composés carbonylés:

un procédé rapide, efficace et sans solvant pour la synthèse de carbamates d'énol à partir d'acétophénonones ou d' α -arylcétones et de chlorure de *N,N*-diisopropylcarbamoyle est présenté par le groupe de Seijas.¹³² Cette méthode utilise le dérivé de pyridine 2,4,6-collidine et une activation aux micro-ondes pour favoriser la formation d'énolate. Elle est plus avantageuse que les précédentes, car elle permet d'obtenir de meilleurs rendements, exige des temps de réaction nettement plus courts, est facile à manipuler. Elle est également valable pour les cétones cycliques et acycliques.

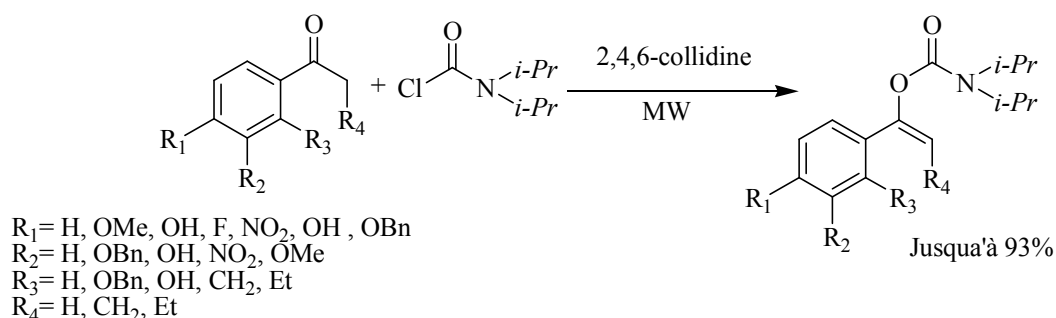


Schéma I.75: Réaction de synthèse des carbamates catalysée par 2,4,6-collidine

Récemment, Nair et coll¹³³ ont rapporté la synthèse de *N*-acyl carbamates par réaction d'aldéhydes substitués avec de dialkyl azoesters et de la triphénylphosphine, la réaction se déroule à température ambiante dans le THF pendant 3-6 h. les produits souhaités sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 89% (schéma I.76).

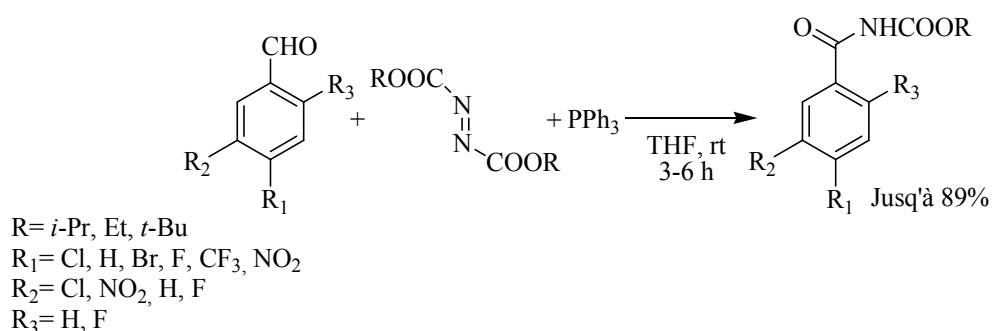


Schéma I.76: Réaction d'aldéhydes, de TPP et des azo-esters

III.9.7. Synthèse des carbamates à partir des oximes:

Le groupe de Goti.¹³⁴ a décrit la synthèse de certains carbamates aromatiques substitués par réaction d'une variété d'oximes aromatiques avec des alcools en utilisant de méthyltrioxy-rhenium (MTO) et du peroxyde urée-hydrogène (UHP) (schéma I.77).

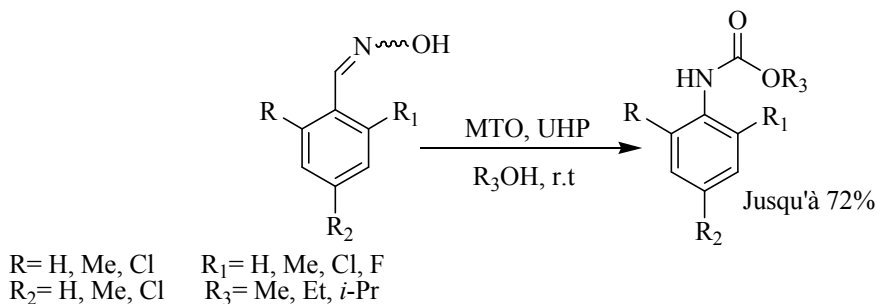


Schéma I.77: Préparation des carbamates à partir des oximes

Récemment, Elghamry a rapporté la synthèse de carbamates par réaction d'oximino-acétoacétates avec diverses amines aromatiques, la réaction est effectuée au reflux pendant 2 à 3 min (Schéma I.79). Les carbamates sont obtenus avec des rendements qui varient entre 70 et 75%.¹³⁵

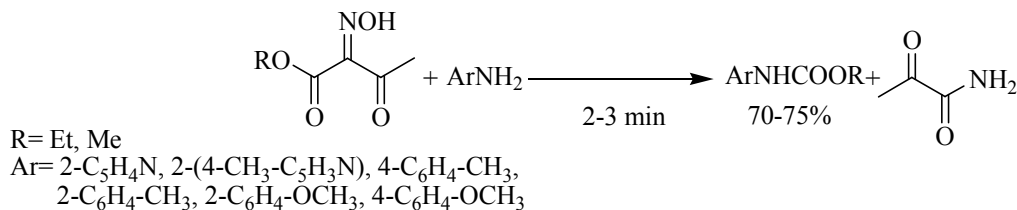


Schéma I.78: Réaction d'oximinoacétoacétate et d'amines aromatiques

IV. La réactivité des carbamates:

Les carbamates sont considérés comme des intermédiaires en synthèse organique. Ils sont largement utilisés dans la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques. De nombreux carbamates ont prouvé leur efficacité dans les réactions de cyclisation.

IV.1. Clivage des carbamates et formation des amines:

Le clivage des allylcarbamates en leurs amines correspondantes en présence d'excès de thiophénol a été décrit par Craig Streu and Eric Meggers.¹³⁶ Par exemple, la réaction de *p*-méthylaniline allylcarbamate avec de thiophénol en présence de catalyseur au ruthénium, effectuée dans un mélange des solvants MeOH/H₂O (95:5) pendant une nuit à température ambiante, fournit de la *p*-méthylaniline avec un rendement de 86 % (schéma 79).

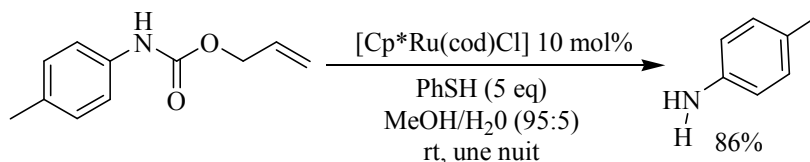


Schéma I.79: Clivage des allylcarbamates en leurs amines en présence d'un excès de thiophénol

Dernièrement, Fredrik Lehmann¹³⁷ a rapportée la conversion des aldéhydes en amines primaires via des carbamates de méthyle correspondants. Les produits intermédiaires ont été chauffés à 120°C pendant 10 minutes dans un mélange d'hydroxyde de lithium, du THF et de méthanol. Les amines ont été facilement isolées sous forme de sels de chlorhydrate à haut rendement et avec une pureté chimique généralement bien et supérieure de 90% en utilisant un simple traitement acido-basique.

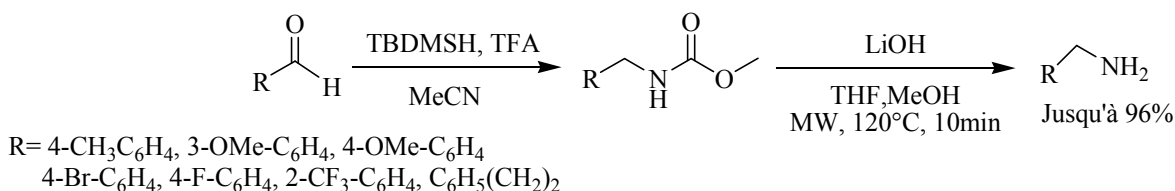


Schéma I.80: N-Alkylation de carbamate de méthyle avec des aldéhydes

Un autre clivage a été rapporté par le groupe d'Ulrich Jacquemard,¹³⁸ dans lequel le dérivé *N*-protégé a été dissous dans du THF anhydre sous argon, puis une solution de Bu₄NF dans du

THF a été ajoutée. La réaction est effectuée à température ambiante/reflux pendant 8 h (schéma 81).

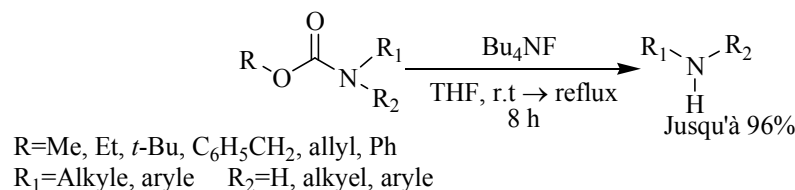


Schéma I.81: Déprotection de la fonction carbamates en présence de Bu_4NF

IV.2. Cyclisation intramoléculaire:

L'utilisation des bases tel que le LiOH , Li_2S , KOH , K_2CO_3 , KO^tBu , pyridine, NEt_3 ou le méthoxyde de sodium a permis de cycliser efficacement les carbamates pour obtenir facilement les oxazolidin-2-ones comme il est montré dans les schéma ci-dessous (Schéma I.82). Les solvants aprotiques polaires par exemple, le DMF et le DMSO étaient les plus appropriés pour cette cyclisation.

Le groupe de Ramesh¹³⁹ a également trouvé que les solvants protiques polaires, comme le méthanol, étaient moins efficaces pour cette réaction. Aucune cyclisation n'a été observée dans les solvants aprotiques non polaires comme le toluène.

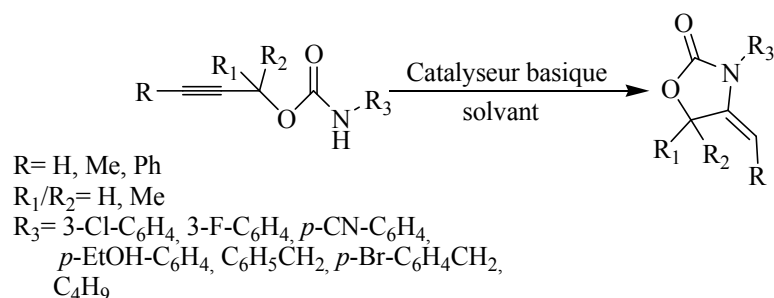


Schéma I.82: Schéma général de cyclisation de propargyl carbamate

Dans le Chapitre suivant on va présenter en détail la cyclisation intramoléculaire des carbamates en présence des bases.

L'utilisation des complexes de palladium en tant que catalyseurs a aussi été considérée comme une approche intéressante pour la cyclisation intramoléculaire des carbamates.

Le groupe de Hayashi et Ito.¹⁴⁰ a rapporté la synthèse des 4-vinyl-oxazolidin-2-ones optiquement actives à partir de 2-buténylène-bis-carbamates avec de bons rendements et des

excès énantiomériques modestes. Cette cyclisation fait intervenir un catalyseur ferrocénylphosphine de palladium chiral et implique la formation d'un intermédiaire π -allyl palladium cationique. Il est intéressant de noter l'influence du groupement R sur la fonction carbamate qui permet de moduler son caractère nucléophile et par conséquent d'influencer l'étape de cyclisation pour donner le produit désiré.

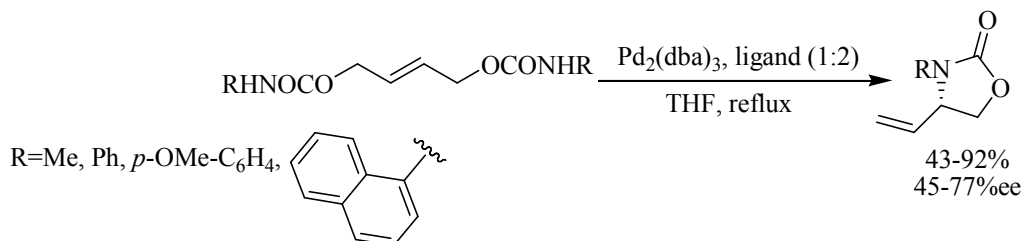


Schéma I.83: Synthèse de 4-vinyl-oxazolidin-2-ones à partir de 2-buténylène-bis-carbamates

L'halocyclocarbamation des benzyle *N*-(1-phényl-3-butényl)carbamates a permis d'obtenir des 4-aryl-1,3-oxazinan-2-ones avec une diastéréosélectivité modérée à excellente selon les substituants de l'atome d'azote. Les *N*-(1-phényl-3-butényl)carbamates de benzyle avec un groupe NH libre ont été directement soumis à une cyclocarbamation avec du brome, de l'iode ou du bromure de phénylsélényle dans le DCM, ce qui fournit les *cis*- et *trans*-4-aryl-1,3-oxazinan-2-ones à 83-90% de rendement après cristallisation avec une faible à bonne diastéréosélectivité au *cis* (Schéma I.84).¹⁴¹

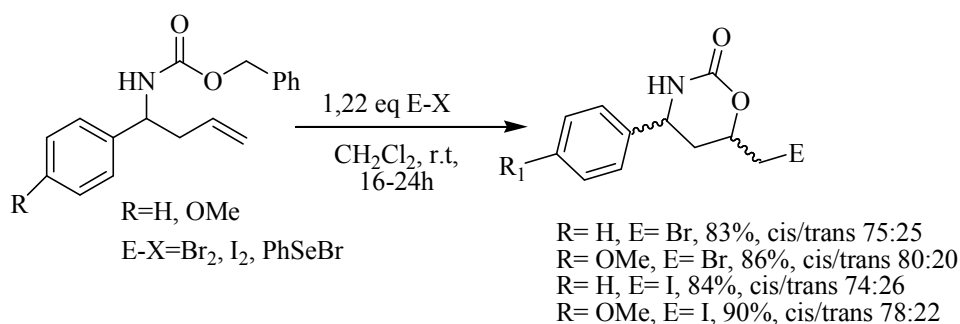


Schéma I.84: L'halocyclocarbamation de benzyle *N*-(1-phényl-3-butényl)carbamate

Lors d'une iodocyclocarbamation, la formation exclusive d'un cycle à 5 chaînons, l'oxazolidin-2-one, a lieu avec un excellent ratio diastéréoisomérique en faveur de l'isomère *trans* qui est thermodynamiquement plus stable. Ainsi, le groupe d'Iwata a rapporté la synthèse des oxazolidin-2-ones *trans* fonctionnalisées avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. D'un point de vue mécanistique, le diiode réagit tout d'abord avec l'oléfine terminale pour former le pont iodonium intermédiaire, puis l'ouverture

de ce-dernier par l'attaque du carbonyle conduit aux deux intermédiaires cis et trans, lesquels après clivage de la liaison C-OEt donnent l'oxazolidin-2-one (Schéma I.85).¹⁴²

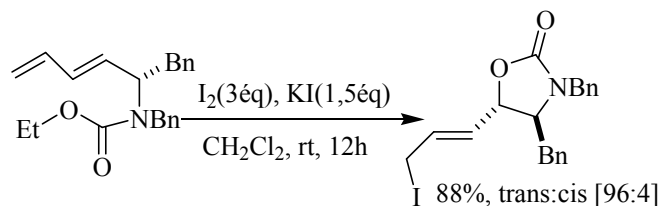


Schéma I.85: Synthèse des oxazolidin-2-ones par réaction d'iodocyclocarbamation

L'aminocarbonylation de la *N*-Tosyl-*O*-2-propényl carbamates pour obtenir des *N*-tosyl-2-oxazolidinones en présence de PdCl₂ sous 1 atm de CO a été décrit par le groupe de Tamaru et coll,¹⁴³ les produits finaux sont obtenus avec des rendements de 89 à 98%.

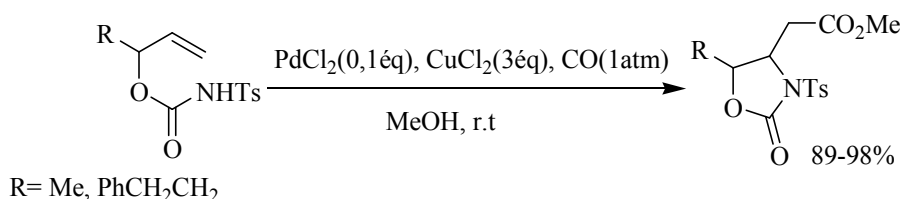


Schéma I.86: Réaction d'aminocarbonylation de *N*-Tosyl-*O*-2-propényl carbamates

IV.3. Estérification des acides carboxyliques:

Stephen T. Heller, Richmond Sarpong.¹⁴⁴ ont démontré que le carbamate d'imidazole peut être un intermédiaire efficace pour l'estérification des acides carboxyliques. De nombreux types de dérivés d'esters pourraient être préparés. L'imidazole carbamate réagit avec l'acide 4-bromophénylacétique pour obtenir l'ester correspondant avec des rendements qui varient entre 70 et 95%.

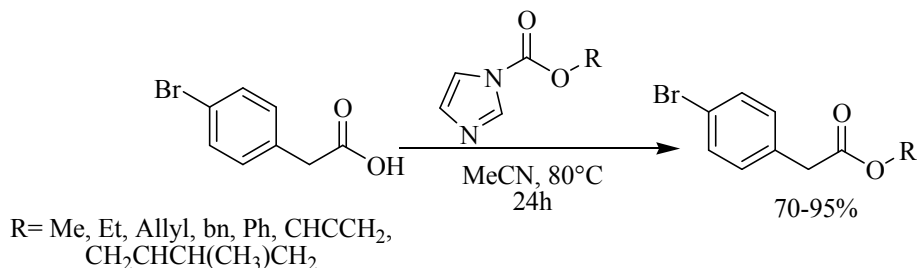


Schéma I.87: Préparation des esters à partir d'imidazole carbamate

VI. Activités biologiques des carbamates:

Le groupe carbamate est un motif structural important dans de nombreux médicaments et promédicaments approuvés. Les carbamates sont de plus en plus utilisés en chimie médicinale, et de nombreux dérivés sont spécifiquement conçus pour créer des interactions médicament-cible grâce à la présence de cette fonction. Le rôle de la liaison carbamate a fait l'objet d'études approfondies touchant un grand nombre de molécules naturelles/synthétiques structurellement variées contre de nombreuses pathologies,¹⁴⁵ tels que : anticancer, antimicrobien, antifongique, anti-VIH, anti-inflammatoire, antifilarial, antituberculeux, anticonvulsif, antialzheimer.

Les carbamates sont destinés principalement pour empêcher la décomposition habituelle de l'acétylcholine (ACh). ACh est un neurotransmetteur, un produit chimique, produit par un neurone qui transmet des signaux de ce neurone à un autre neurone, une glande exocrine ou un muscle. ACh est libéré dans la jonction entre les deux cellules nerveuses (synapse). L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme située dans l'espace intercellulaire qui est responsable de la dégradation de l'ACh. Les carbamates agissent en occupant et en bloquant le site où le neurotransmetteur se connecte à l'enzyme ChE. Ceci conduit à l'accumulation d'ACh et à la stimulation continue des récepteurs sur les cellules cibles.¹⁴⁶

Les carbamates sont inhérents à de nombreux médicaments approuvés par la FDA. Dans cette partie, une série de carbamates thérapeutiques avec une variété d'applications est décrite.

La Rivastigmine (figure I.5) (Exelon, Novartis Pharma) est une dérivée de carbamate qui inhibe de façon réversible le métabolisme de l'acétylcholinestérase (AChE), et la butyrylcholinestérase (BuChE), principalement dans le système nerveux central (SNC). Elle est utilisée pour le traitement de la démence légère à modérée due à la maladie d'Alzheimer, et de la démence due à la maladie de Parkinson. Le médicament peut être administré par voie orale ou par timbre transdermique. Le timbre transdermique réduit les effets secondaires tels que les nausées et les vomissements.^{147,148}

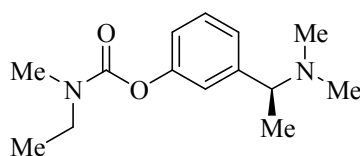


Figure I.5: La Rivastigmine

Le Felbamate (figure I.6) (Felbatol, Meda Pharmaceuticals) est un dérivé de carbamate d'alkyle. C'est un médicament antiépileptique. Le mécanisme d'action du felbamate implique un double mécanisme, l'inhibition de la réponse du récepteur *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) et la modulation positive du récepteur γ - amino butyric acid sous-type A (GABA_A), donc le Felbamate est rapidement absorbé ($t_{\max}$ = 2-6 h) avec une biodisponibilité orale > 90 %. L'utilisation thérapeutique du Felbamate a diminué ces dernières années en raison des effets secondaires indésirables qui y sont associés.^{149,150}

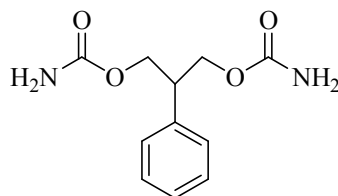


Figure I.6: Le Felbamate

Le zafirlukast (figure I.7) (Accolate, AstraZeneca) est un dérivé cyclopentyl *N*-aryl carbamate. Il s'agit d'un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs des leucotriènes cystéinyles D-4 et E-4, qui est indiqué pour la prophylaxie et le traitement de l'asthme léger à modéré persistant et chronique. Le groupe carbamate présent dans le zafirlukast a fourni un excellent rapport in vitro et in vivo, et un taux métabolique oral élevé.^{151,152}

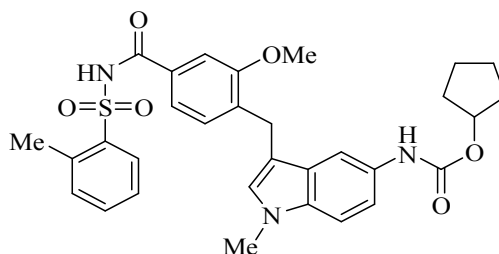


Figure I.7: Le zafirlukast

La mitomycine C (figure I.8) (MMC, Mutamycine) est une dérivée complexe de carbamate. Elle s'agit d'un antitumor antibiotique, qui a été identifié dans les années 1950 dans des cultures de fermentation de la bactérie Gram-négative *Streptomyces caespitosus*.¹⁵³ La CMM est habituellement utilisée comme agent chimiothérapeutique dans le traitement de plusieurs types de cancer, comme le cancer de la vessie, du côlon et du sein.¹⁵⁴

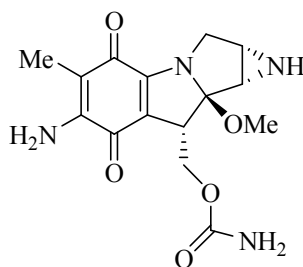


Figure I.8: La mitomycine C

L'énacarbil de gabapentine (figure I.9) (Horizant, anciennement XP13512) est un analogue structural de l'acide aminobutyrique (GABA). Il est utilisé comme anticonvulsif et analgésique. En 2011, Xenoport a reçu l'approbation de la FDA (Horizant) pour le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère. En 2012, Horizant a également été approuvé pour la prise en charge de la postherpéticneuralgie (NPZ) chez les adultes.¹⁵⁵

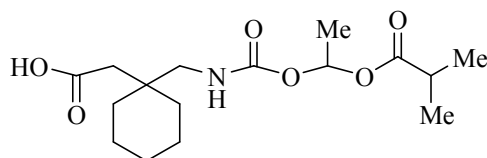


Figure I.9: L'énacarbil de gabapentine

L'amprenavir (figure I.10), dérivé du carbamate est un inhibiteur de protéase utilisé pour traiter les infections dues au virus VIH. Il a montré une activité inhibitrice enzymatique importante ainsi qu'une activité antivirale. Une étude antivirale approfondie a révélé une excellente activité antivirale contre les variantes du VIH-1 multirésistantes.¹⁵⁶

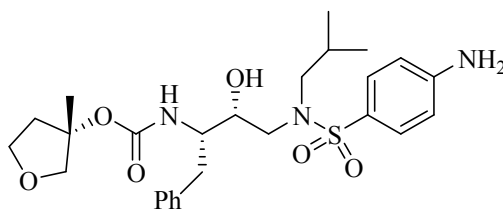


Figure I.10: L'amprenavir

Une série d'érythromycine A a été synthétisée et évaluée par le groupe de Xianming Hu.¹⁵⁷ Ces carbamates possèdent une activité antibactérienne importante contre les pathogènes à Gram positif, y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à l'érythromycine mais sensible à la méthicilline, le *Staphylococcus aureus* résistant à l'érythromycine et au méthicilline, le *Streptococcus pneumoniae* résistant à l'érythromycine et des pathogènes Gram négatif comme

Haemophilus influenzae. La plupart des dérivés testés avaient une activité puissante contre la plupart des bactéries résistantes. En particulier, l'erythromycin A (figure I.11) qui a montré une excellente activité antibactérienne par rapport les autres carbamates.

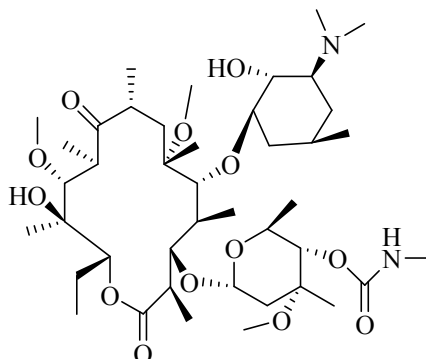


Figure I.11: Erythromycin A

L'octa(*N*-éthyl)carbamate de saccharose a été synthétisé directement à partir de saccharose et d'isocyanate d'éthyle. Ses activités antibactériennes, antifongiques et cytotoxiques ont été étudiées par Krasimira T. Petrova et coll.¹⁵⁸ Il a montré une forte inhibition contre toutes les bactéries testées, à savoir *S. aureus*, *B. cereus*, *M. flavus*, *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, *E. coli* et *E. cloacae* et une forte activité antifongique envers *T. viride*, *A. versicolor*, *A. ochraceus* et *P. ochrochloron*. De plus, il a présenté un potentiel antitumoral modéré contre le cancer du sein, le cancer du côlon et cela, sans hépatotoxicité.

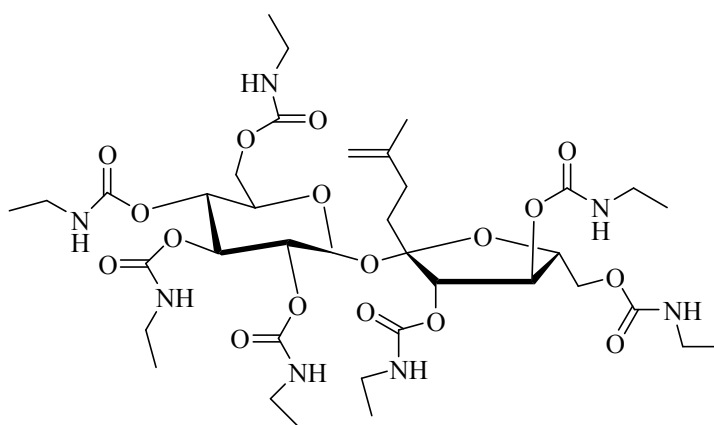


Figure I.12: L'octa(*N*-éthyl)carbamate de saccharose

Amjad Ali et coll.¹⁵⁹ ont pu synthétiser une série de bétaméthasone 17 α -carbamates à partir de l'acétate de bétaméthasone. Ces carbamates ont montré une activité anti-inflammatoire importante. Par exemple, le bétaméthasone 17 α -carbamate (figure I.13), montre une activité

anti-inflammatoire puissante avec des effets altérés sur le glucose, l'insuline, les triglycérides et le poids corporel.

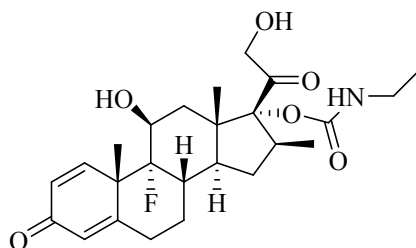


Figure I.13: Bétaméthasone 17 α -carbamate

Des spiro carbamates ont été synthétisés par des réactions de cycloaddition [3+2] et de condensation à base de carbamates de méthyle {4(3)-[2-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol3-ylidène)acetyl]phényle}. Leur activité antimicrobienne, en ce qui concerne le *E. coli*, *S. aureus* 209, et le *Micrococcus* ainsi que leur activité antifongique, pour le *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum* et le *Candida albicans* ont été étudiés par le groupe de L. T. Sukhenko.¹⁶⁰ Les carbamates synthétisés les plus actifs ont été les spiro avec des fragments d'isoxazoline et de pyrazole.

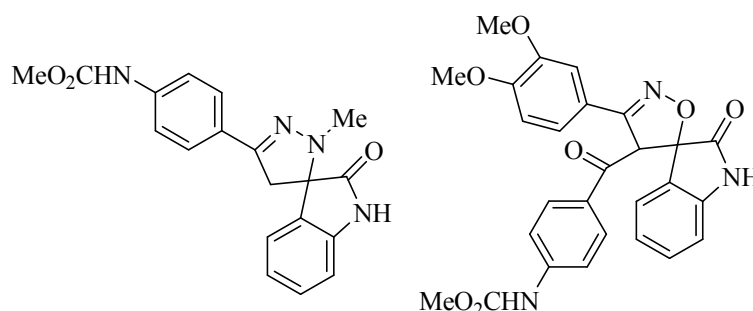


Figure I.14: Spiro carbamates

Les insecticides de la famille des carbamates sont utilisés en agriculture depuis les années 1950. Ils agissent par une inhibition rapide des cholinestérases des insectes ou nématodes cibles. L'aldicarbe est l'un des insecticides à base de carbamate les plus utilisés avec une activité antiparasitaire très variée (insectes, mites, nématodes). Il est le seul produit actif de marque Temik, vendu et utilisé presque exclusivement sous forme de granules à 15 %. Depuis son autorisation en 1970, l'aldicarbe a été utilisé aux États-Unis sur diverses cultures.¹⁶¹

Un grand nombre d'insecticides de type carbamate sont largement utilisés dans le monde entier tels que le carbaryl,¹⁶² le fénoxycarbe^{163,164} et le carbofuran.^{165,166}

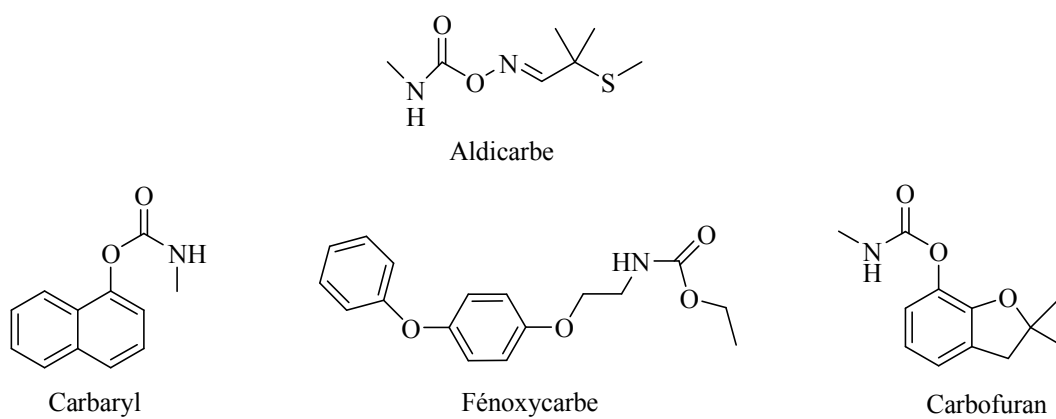


Figure I.15: Des insecticides de type carbamate

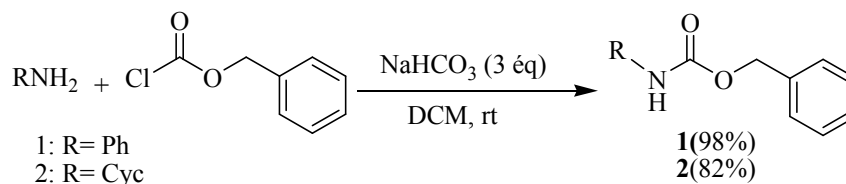
VII. Résultat et discussion:

Nous avons préparé les carbamates par deux méthodes différentes, basées sur l'utilisation des isocyanates, la première a été décrite par Hee-Kwon Kima et Anna Lee où les isocyanates sont générés in situ au cours de la réaction. La deuxième a été faite directement à partir d'isocyanates commerciales.

VII.1. Méthode A:

VII.1.1. Synthèse de Benzyl *N*-phenylcarbamate/Benzyl *N*-cyclohexylcarbamate (*N*-Cbz):

Nous avons synthétisé le benzyl *N*-phenyl/cyclohexylcarbamate en une seule étape, à partir de l'aniline/cyclohexylamine, NaHCO₃ et de chloroformate de benzyle (CbzCl) dans le dichlorométhane sous agitation magnétique à température ambiante.



Le benzyl *N*-phenylcarbamate **1** et le benzyl *N*-cyclohexylcarbamate **2** sont facilement caractérisés par RMN du proton. On observe l'apparition d'un singulet caractéristique du proton de la fonction carbamate (NH) à 6,67 pour **1** et 4,70 ppm pour **2**. Tandis que les 2 protons de l'atome de carbone apparaissent sous forme d'un singulet à 5,19 ppm pour le produit **1** et à 5,13 ppm pour le produit **2**.

En RMN du carbone ¹³C, nous observons l'apparition d'un pic déblindé vers 154 ppm caractéristique de groupe carbonyle (C=O).

VII.1.2. Synthèse des alcools:

Les alcools sont synthétisés par réaction de couplage de Sonogashira.

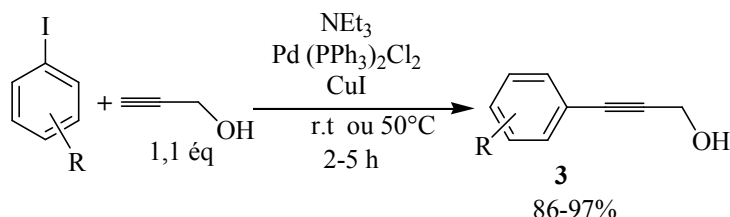
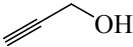
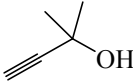
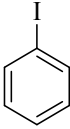
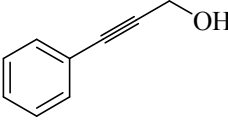
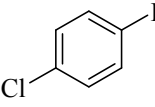
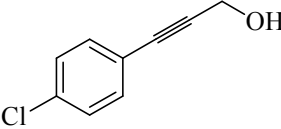
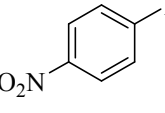
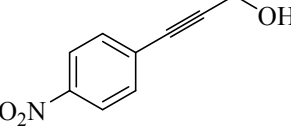
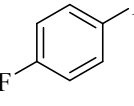
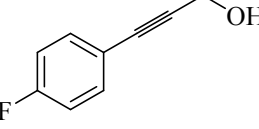
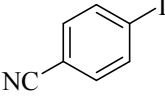
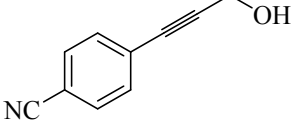
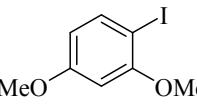
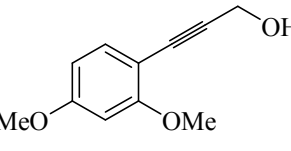
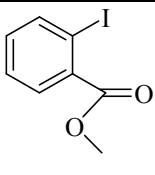
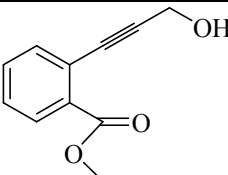
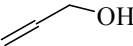
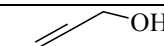


Tableau I.1: les résultats de synthèse des alcools par réaction de couplage de Sonogashira

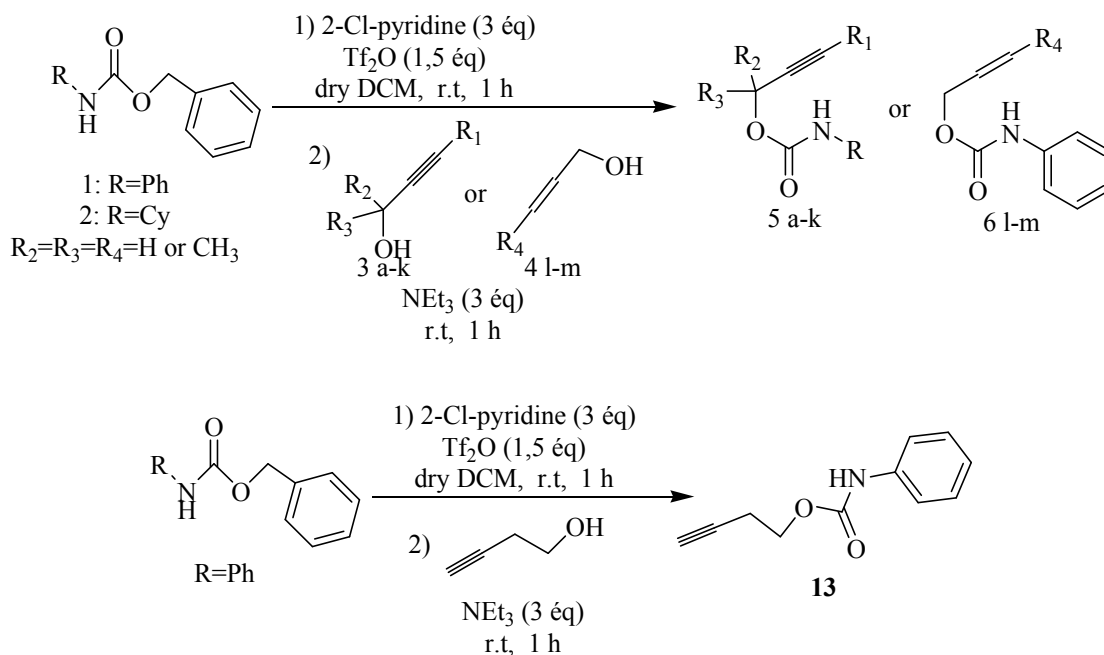
Référence	R	Solvant	temps	structure	Rdt %
3a	-	-	-		-
3b	-	-	-		-
3c		NEt ₃	4 h		97%
3d		THF NEt ₃	4 h		96%
3e		MeCN NEt ₃	3 h		92%
3f		NEt ₃	4 h		92%
3g		MeCN NEt ₃	3 h		89%
3h		NEt ₃	5 h		90%
3i		MeCN NEt ₃	6 h		86%
4k	-	-	-		-
4l	-	-	-		-

Comme on peut le constater dans le tableau I-1, les rendements obtenus varient entre 86 et 97 %.

Les résultats de l'analyse spectroscopiques RMN- ^1H des produits obtenus **3c-i** ont montré la présence d'un pic blindé vers 2 ppm caractéristique de groupe alcool (-OH). Nous avons observé l'absence du proton acétylénique vers 2,51 ppm qui confirme le couplage.

VII.1.3. Synthèse des ène-, yne-carbamates par la première méthode:

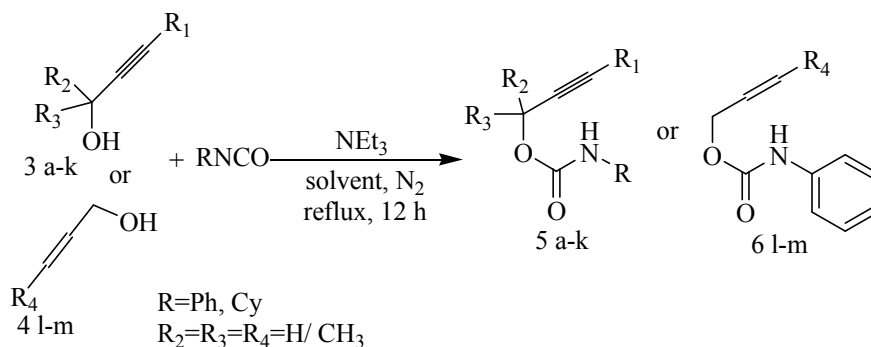
Une méthode simple de préparation des carbamates en une seule étape (one pot) est utilisée. Cette méthode a été décrite par Hee-Kwon Kima et Anna Lee en 2016.¹⁶⁷

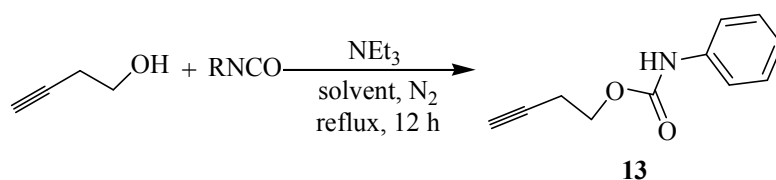


VII.2. Méthode B:

VII.2.1. Synthèse des ène-, yne-carbamates par la deuxième méthode:

Les ène-, yne-carbamates **5a-k** et l'homopropargylecarbamate **13** sont synthétisés en une seule étape en présence des alcools correspondants.

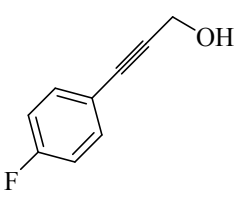
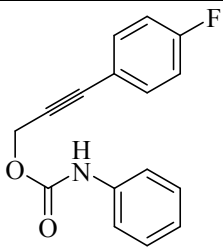
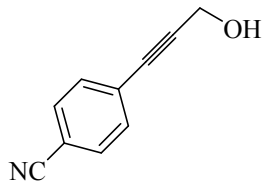
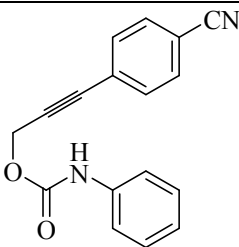
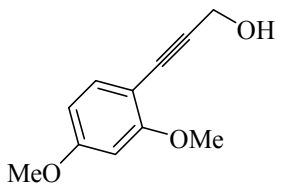
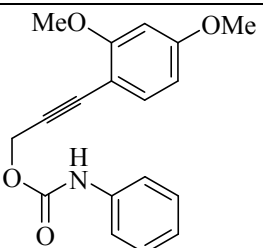
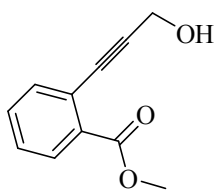
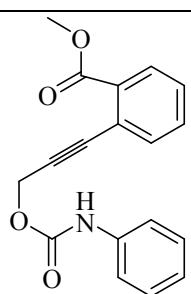
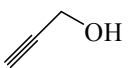
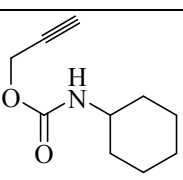
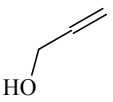
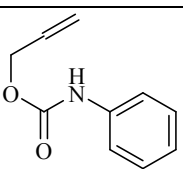
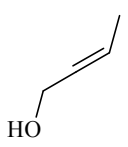
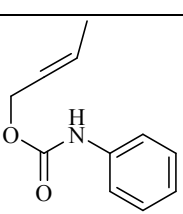


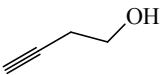
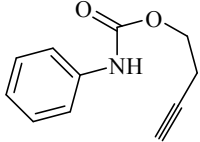


Les résultats sont résumés dans le tableau I.2.

Tableau I.2: les résultats de préparation des carbamates **5a-k**, **6l-m** et l'homopropargyle-carbamate **13** par les deux méthodes:

Référence	alcool	Structure	$T_f^\circ\text{C}$	Rdt % A	Rdt % B
5a			63	91	99
5b			102	80	94
5c			82	76	92
5d			145	56	90
5e			154	63	94

5f			120	54	91
5g			139	61	93
5h			164	50	90
5i			61	62	94
5k			60	71	88
6l			67	66	82
6m			79	63	76

13			55	94	95
----	---	---	----	----	----

Les alcools propargyliques **3a-k** et allyliques **4l-m** ont été convertis en *N*-phényl-carbamates **5a-k**, **6l-m** correspondants à l'aide d'une modification des procédures décrites dans la littérature, dans lesquelles on fait réagir les alcools avec un isocyanate disponible sous reflux dans THF, MeCN, toluène ou DMF en présence de quelques gouttes de triéthylamine (méthode B). Les rendements sont très bons à quantitatifs (tableau I.2).

Nos expériences avec la première méthode (A) ont conduit à la formation des carbamates dans un temps court (2 h) par rapport à la deuxième (12 h).

Nous avons constaté que la synthèse des carbamates, à partir d'isocyanates générés in situ et des alcools propargyliques internes n'était pas totale et les alcools n'ont pas réagi complètement.

La purification des carbamates **5c-5i** n'a pas été facile. Des rendements modérés ont été obtenus dans presque tous les cas, la seule exception a été dans le cas de l'entrée **5c** où le rendement était assez bon.

Par contre les alcools propargyliques terminaux **5a**, **5b** et **5k** ont donné un rendement allant de bon à excellent (tableau I.2) avec facilité de traitement.

Les rendements sont modérés pour les carbamates résultant des alcools allyliques **5l** et **5m**.

D'après les résultats obtenus pour les deux méthodes, le rendement est peu élevé pour les carbamates **5a**, **5b** et **5k**, Ceci peut être expliqué par la réactivité élevée des alcools propargyliques terminaux par rapport à ceux internes.

A la lumière de ces résultats, nous avons constaté que La présence d'un groupe électro-donneur entraîne une légère diminution des rendements en carbamates **5d**, **5f** et **5h**.

Les rendements augmentent de manière significative, lorsque les alcools propargyliques contiennent un groupe électro-attracteur **5e**, **5g** et **5i**.

Les conditions qui ont été utilisées lors de la synthèse des yne-carbamates ont été reprises pour préparer d'autres types de carbamates dans lesquels des alcools allyliques et un alcool homopropylique ont été testés. Les ène-carbamates **6l** et **6m** souhaités ont été isolés avec un très bon rendement après une simple purification. Les rendements sont respectivement de 82, 76% en utilisant la deuxième méthode.

Le carbamate **13** a été obtenu avec un excellent rendement.

VII.3. Détermination structurale :

La structure des carbamates synthétisées **5a-k** et **6l-m** est déterminée à partir des méthodes spectroscopiques IR, RMN (^1H , ^{13}C) et la spectroscopie de masse.

VII.3.1. Spectroscopie IR :

Tableau I.3 : Caractéristiques IR des carbamates (**5a-k**) et (**6l-m**)

Produits	IR (cm^{-1})	
	C=O	NH
5a	1709	3297
5b	1710	3305
5c	1710	3299
5d	1700	3302
5e	1705	3339
5f	1697	3319
5g	1705	3325
5h	1700	3301
5i	1705	3331
5k	1704	3250
6l	1700	3301
6m	1697	3297
13	1704	3298

D'après le tableau **I.3**, nous avons remarqué la présence des bandes de vibrations d'élongation entre $3250\text{-}3339\text{ cm}^{-1}$ caractérisent la fonction N-H du carbamate.

Les fréquences de vibrations attribuées à la double liaison C=O sont comprises entre 1697-1709 cm^{-1} . Ces valeurs sont en accord avec celles de la littérature.

VII.3.2. Spectroscopie RMN- ^1H , ^{13}C :

En RMN- ^1H , les signaux les plus caractéristiques sont ceux des protons fixés sur l'atome d'azote NH et les protons de CH_2 liées à l'atome d'oxygène.

Tableau I.4: Caractéristiques RMN- ^1H et ^{13}C des carbamates (5a-k) et (6l-m)

Produits	RMN- ^1H (ppm)		RMN- ^{13}C (ppm)	
	N-H	$\text{CH}_2\text{-O}$	C=O	$\text{C}\equiv\text{CH}$
5a	6,70	4,81	152,56	75,13
5b	6,64	1,75 ($2\times\text{CH}_3$)	151,66	72,50
5c	6,84	5,03	152,53	83,10
5d	6,82	4,99	152,82	84,34
5e	6,80	5,04	151,29	83,38
5f	6,78	5,00	152,68	82,84
5g	6,82	4,96	151,45	83,77
5h	6,74	5,05	152,19	83,32
5i	6,98	5,06	152,82	85,30
5k	4,71	4,67	154,53	74,49
6l	6,74	4,69	153,27	118,38 ($\text{C}=\text{CH}_2$)
6m	6,72	4,64	153,45	118,74 ($\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_3)$)
13	6,77	4,27	153,01	69,83

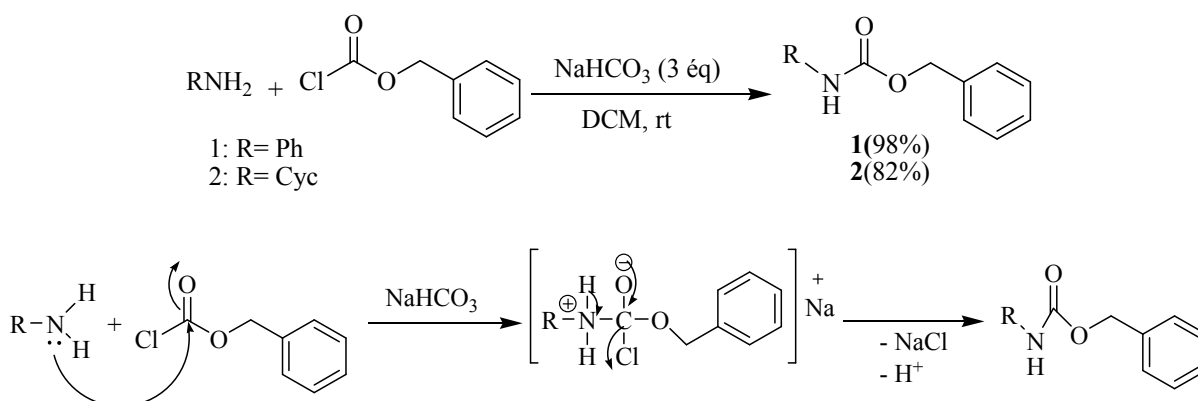
L'analyse des spectres RMN du proton, montre l'apparition de proton caractéristique de la fonction carbamate (N-H) qui confirme la formation des produits obtenus dans l'intervalle de 6,64-6,98 ppm sous forme d'un singulet, tandis que les protons de CH_2 liées aux atomes d'oxygènes apparaissent entre 4,27-5,06 ppm.

Pour la spectroscopie RMN- ^{13}C , tous les spectres présentent un signal compris entre 151,29 et 154,53 ppm qui correspondent au carbone de la fonction carbonyle.

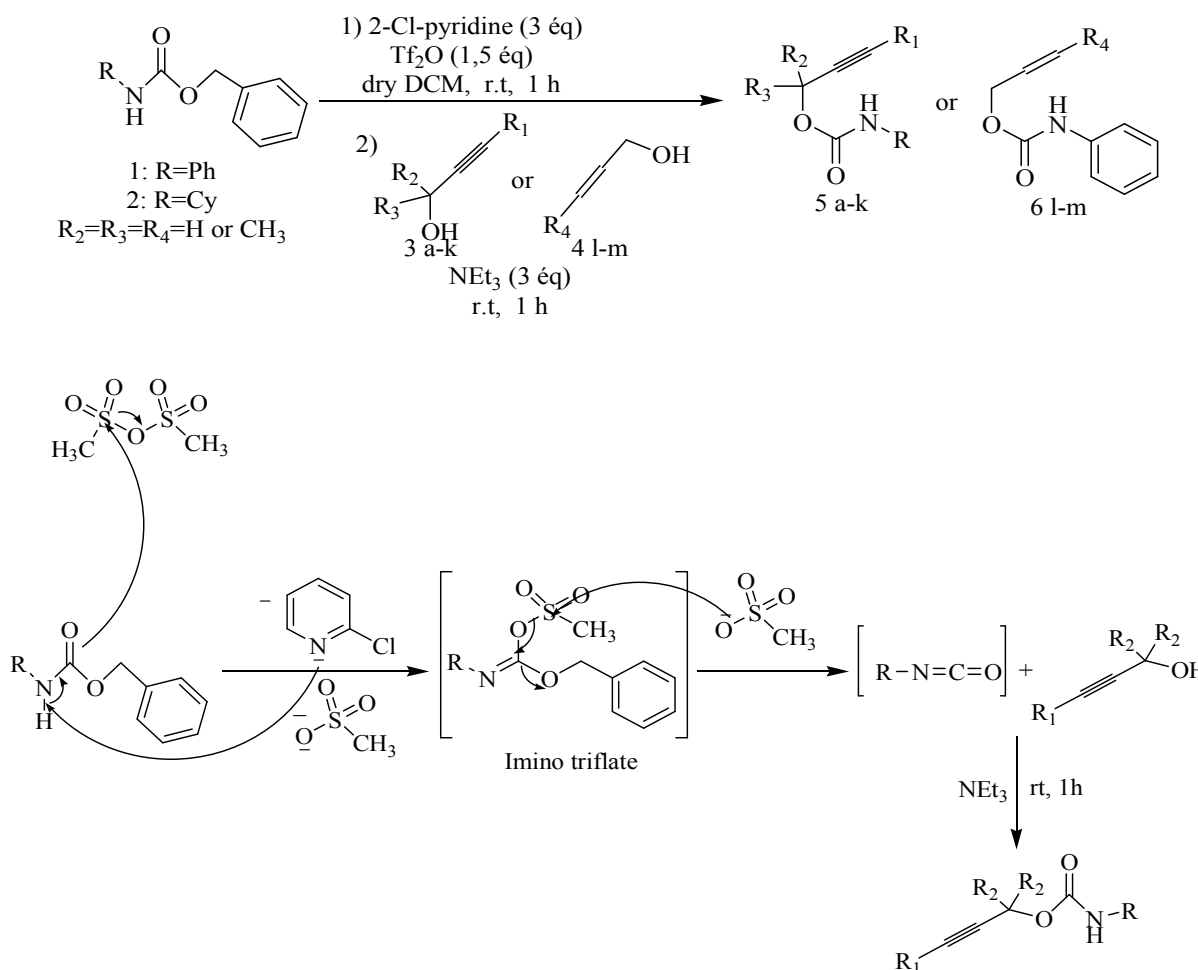
Les carbones acétyléniques ($C\equiv CH$) apparaissent dans l'intervalle de 69,83-85,30 ppm. Dans le cas du carbamate 6k et 6l, les carbones oléfinique $C=CH_2$ apparaissent entre 118,38 et 138,74 ppm.

Mécanismes réactionnels :

Synthèse de Benzyl N-phenylcarbamate/Benzyl N-cyclohexylcarbamate (N-Cbz):



Synthèse des ène-, yne-carbamates par la première méthode (Methode A) :



Conclusion :

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit d'abord la famille de carbamates organiques et leurs méthodes de préparation, leurs réactivités et ainsi que leurs propriétés biologiques très variés et intéressent. Nous avons pu synthétiser une série des yne- et ène-carbamates avec de bons rendements, par deux méthodes simples. La première a été réalisée par la génération in situ d'isocyanates à partir de *N*-phénylcarbamate de benzyle, et la deuxième par l'utilisation d'isocyanate commerciale. La structure des carbamates synthétisés a été confirmées par spectroscopie IR, RMN ^1H , ^{13}C et spectroscopie de masse.

Références

1. D. K. Hutchinson, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003**, 3, 1021–1042.
2. D. M. Sze, K. Miller and B. Neilan, *Recent Patents Anticancer Drug Discov.*, **2008**, 3, 14–19.
3. S. Ray and D. Chaturvedi, *Drugs Fut*, **2004**, 29, 343–357.
4. J. Ma, N. Lu, W. Qin, R. Xu, Y. Wang and X. Chen, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **2006**, 63, 268–274.
5. T. Goto, Y. Ito, S. Yamada, H. Matsumoto, H. Oka and H. Nagase, *Anal. Chim. Acta*, **2006**, 555, 225–232.
6. A. Dibenedetto, M. Aresta, C. Fragale and M. Narracci, *Green Chem.*, **2002**, 4, 439–443.
7. W. L. Cody, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1084–1085.
8. D. C. Tully, H. Liu, A. K. Chatterjee, P. B. Alper, J. A. Williams, M. J. Roberts, D. Mutnick, D. H. Woodmansee, T. Hollenbeck, P. Gordon, J. Chang, T. Tuntland, C. Tumanut, J. Li, J. L. Harris and D. S. Karanewsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5107–5111.
9. J. P. Alexander and B. F. Cravatt, *Chem. Biol.*, **2005**, 12, 1179–1187.
10. P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2006**.
11. E. Carretti, L. Dei, P. Baglioni and R. G. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5121–5129.
12. W. W. Cleland, T. J. Andrews, S. Gutteridge, F. C. Hartman and G. H. Lorimer, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 549–562.
13. P. Adams and F. A. Baron, *Chem. Rev.*, **1965**, 65, 567–602.
14. M. George and R. G. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10393–10394.
15. F. Tanaka, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 4885–4906.
16. D. P. N. Satchell and R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.*, **1975**, 4, 231–250.
17. M. Aresta and E. Quaranta, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4153–4154.
18. S. Inoue and Y. Yokoo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, 45, 3651–3653.
19. S. Aoki, H. Kawatani, T. Goto, E. Kimura and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1123–1132.
20. J. S. Johnson and D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 325–335.
21. D. J. Ager, I. Prakash and D. R. Schaad, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 835–876.
22. A. L. Moraczewski, L. A. Banaszynski, A. M. From, C. E. White and B. D. Smith, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7258–7262.
23. C. Cox and T. Lectka, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2426–2427.
24. K. B. Wiberg and W. F. Bailey, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5365–5368.

25. P. R. Rablen, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7930–7937.
26. C. Dugave and L. Demange, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2475–2532.
27. D. Kaur, P. Sharma and P. V. Bharatam, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2005**, 757, 149–153.
28. D. Marcovici-Mizrahi, H. E. Gottlieb, V. Marks and A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8402–8406.
29. C. M. Lee and W. D. Kumler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4596–4600.
30. R. M. Moriarty, C. J. Chany, R. K. Vaid, O. Prakash and S. M. Tuladhar, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2478–2482.
31. X. Huang and J. W. Keillor, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 313–316.
32. G. A. Hiegel and T. J. Hogenauer, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 2091–2098.
33. P. Gogoi and D. Konwar, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 531–533.
34. A. Palmieri, S. V. Ley, K. Hammond, A. Polyzos and I. R. Baxendale, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3287–3289.
35. E. F. V. Scriven and K. Turnbull, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 297–368.
36. H. Lebel and O. Leogane, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4107–4110.
37. P. H. Dussault and C. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 7455–7457.
38. D. Sawada, S. Sasayama, H. Takahashi and S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7219–7223.
39. H. L. Yale, *Chem. Rev.*, **1943**, 33, 209–256.
40. L. Bauer and O. Exner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 376–384.
41. F. Hamon, G. Prié, F. Lecornué and S. Papot, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6800–6802.
42. P. Dubé, N. F. F. Nathel, M. Vetelino, M. Couturier, C. L. Aboussafy, S. Pichette, M. L. Jorgensen and M. Hardink, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5622–5625.
43. H. Babad and A. G. Zeiler, *Chem. Rev.*, **1973**, 73, 75–91.
44. R. Katakai and Y. Iizuka, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 715–716.
45. L. Cotarca, P. Delogu, A. Nardelli and V. unji, *Synthesis*, **1996**, 1996, 553–576.
46. S. Raucher and D. S. Jones, *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 1025–1031.
47. P. Greene, *Protective Group in Organic Synthesis*. 1999.
48. T. B. Windholz and D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 2555–2557.
49. X. Ariza, F. Urpí and J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7515–7517.
50. E. J. Corey, M. G. Bock, A. P. Kozikowski, A. V. R. Rao, D. Floyd and B. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 1051–1054.
51. J. S. Yadav, G. S. Reddy, M. M. Reddy and H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3259–3262.

52. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy and G. S. K. K. Reddy, *New J. Chem.*, **2000**, 24, 571–573.
53. V. P. Raje, R. P. Bhat and S. D. Samant, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 835–837.
54. J.-G. Kim and D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2688–2692.
55. Shoichiro. Ozaki, *Chem. Rev.*, **1972**, 72, 457–496.
56. D. P. N. Satchell and R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.*, **1975**, 4, 231–250.
57. R. G. G. Leenders, R. Ruytenbeek, E. W. P. Damen and H. W. Scheeren, *Synthesis*, **1996**, 1996, 1309–1312.
58. M. E. Duggan and J. S. Imagire, *Synthesis*, **1989**, 1989, 131–132.
59. D. Chaturvedi, N. Mishra and V. Mishra, *Curr. Org. Synth.*, **2007**, 4, 308–320.
60. P. Uriz, M. Serra, P. Salagre, S. Castillon, C. Claver and E. Fernandez, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1673–1676.
61. Y. Watanabe, Y. Tsuji and R. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 3011–3012.
62. Y. Watanabe, Y. Tsuji, R. Takeuchi and N. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 3343–3348.
63. S. Chandrasekhar, C. Narsihmulu and V. Jagadeshwar, *Synlett*, **2002**, 2002, 771–772.
64. A. Porzelle, M. D. Woodrow and N. C. O. Tomkinson, *Synlett*, **2009**, 2009, 798–802.
65. S. Fukuoka, M. Chono and M. Kohno, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 0, 399–400.
66. Y. L. Chow, B. Marciniak and P. Misbra, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1457–1458.
67. T. W. Leung and B. D. Dombek, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 0, 205–206.
68. H. Alper and F. W. Hartstock, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 0, 1141–1142.
69. F. Shi, Y. Deng, T. SiMa and H. Yang, *J. Catal.*, **2001**, 203, 525–528.
70. F. Shi and Y. Deng, *J. Catal.*, **2002**, 211, 548–551.
71. X. Zhang, H. Jing and G. Zhang, *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 1614–1624.
72. V. Gómez-Parra, F. Sánchez and T. Torres, *Synthesis*, **1985**, 1985, 282–285.
73. M. Gormanns and H. Ritter, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6965–6974.
74. K. J. Butcher, *Synlett*, **1994**, 1994, 825–826.
75. I. Schön and L. Kisfaludy, *Synthesis*, **1986**, 1986, 303–305.
76. A. Inesi, V. Mucciante and L. Rossi, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1337–1338.
77. D. Chaturvedi and S. Ray, *Curr. Org. Chem.*, **2007**, 11, 987–998.
78. D. B. Dell’Amico, F. Calderazzo, L. Labella, F. Marchetti and G. Pampaloni, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3857–3898.
79. D. J. Darensbourg, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2388–2410.
80. A.-A. G. Shaikh and S. Sivaram, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 951–976.

81. A. K. Chaturvedi, D. Chaturvedi, N. Mishra and V. Mishra, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2011**, 8, 396–400.
82. D. Chaturvedi, A. K. Chaturvedi, N. Mishra and V. Mishra, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2009**, 6, 510–513.
83. H. B. Wright and M. B. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3865–3866.
84. Y. Yoshida and S. Inoue, *Chem. Lett.*, **1977**, 6, 1375–1376.
85. Y. Yoshida, S. Ishii, M. Watanabe and T. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 1534–1538.
86. E. R. Pérez, M. O. da Silva, V. C. Costa, U. P. Rodrigues-Filho and D. W. Franco, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4091–4093.
87. S. L. Peterson, S. M. Stucka and C. J. Dinsmore, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1340–1343.
88. D. Chaturvedi and S. Ray, *Monatshefte Für Chem. Chem. Mon.*, **2006**, 137, 459–463.
89. D. Chaturvedi and S. Ray, *Monatshefte Für Chem. Chem. Mon.*, **2006**, 137, 201–206.
90. Singh, Satish Kumar, Manjusha Verma, and Krishna Nand Singh. "An efficient use of microwave-superoxide combination for the synthesis of organic carbamates and dithiocarbamates." (2008).
91. M. Abila, J.-C. Choi and T. Sakakura, *Chem. Commun.*, **2001**, 0, 2238–2239.
92. Y. Sasaki and P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 314–315.
93. Y. Sasaki and P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4389–4391.
94. R. Mahe, Y. Sasaki, C. Bruneau and P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1518–1523.
95. S.-C. Shim, J.-O. Baeg, C.-H. Doh, Y.-Z. Youn and T.-J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1990**, 11, 467–468.
96. 권순철, 조찬식, 심상철 and 김태정, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1999**, 20, 103–105.
97. Y. P. Patil, P. J. Tambade, N. S. Nandurkar and B. M. Bhanage, *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 2068–2072.
98. K. J. Butcher, *Synlett*, **1994**, 1994, 825–826.
99. R. N. Salvatore, S. I. Shin, A. S. Nagle and K. W. Jung, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1035–1037.
100. M. Shi and Y.-M. Shen, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 3357–3365.
101. A. Ion, C. Van Doorslaer, V. Parvulescu, P. Jacobs and D. De Vos, *Green Chem.*, **2008**, 10, 111–116.
102. M. Feroci, A. Inesi and L. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 963–966.
103. M. Feroci, M. A. Casadei, M. Orsini, L. Palombi and A. Inesi, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1548–1551.
104. M. Feroci, M. Orsini, L. Rossi, G. Sotgiu and A. Inesi, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 200–203.

105. M. Yoshida, N. Hara and S. Okuyama, *Chem. Commun.*, **2000**, 0, 151–152.
106. M. Rohr, C. Geyer, R. Wandeler, M. S. Schneider, E. F. Murphy and A. Baiker, *Green Chem.*, **2001**, 3, 123–125.
107. Y. Kayaki, T. Suzuki and T. Ikariya, *Chem. – Asian J.*, **2008**, 3, 1865–1870.
108. M. Carafa and E. Quaranta, *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2009**, 6, 168–183.
109. P. Tundo and M. Selva, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 706–716.
110. F. Porta, S. Cenini, M. Pizzotti and C. Crotti, *GAZZETTA Chim. Ital.*, **1985**, 115, 275–277.
111. K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Tsukahara and H. Ogura, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4569–4572.
112. K. Takeda, K. Tsuboyama, M. Hoshino, M. Kishino and H. Ogura, *Synthesis*, **1987**, 1987, 557–560.
113. M. Aresta, C. Berloco and E. Quaranta, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8073–8088.
114. S. Chandrasekhar, L. Chandraiah, C. R. Reddy and M. V. Reddy, *Chem. Lett.*, **2000**, 29, 780–781.
115. I. Vauthey, F. Valot, C. Gozzi, F. Fache and M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6347–6350.
116. S. P. Gupte, A. B. Shivarkar and R. V. Chaudhari, *Chem. Commun.*, **2001**, 0, 2620–2621.
117. M. Selva, P. Tundo and A. Perosa, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1217–1219.
118. H. Sumiyoshi, T. Shimizu, M. Katoh, Y. Baba and M. Sodeoka, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3923–3926.
119. H. Zhou, F. Shi, X. Tian, Q. Zhang and Y. Deng, *J. Mol. Catal. Chem.*, **2007**, 271, 89–92.
120. C. Han and Porco, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1517–1520.
121. T. Iwasaki, N. Kihara and T. Endo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, 73, 713–719.
122. S. K. Tandel, S. Rajappa and S. V. Pansare, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 7479–7486.
123. I. Degani, R. Fochi and C. Magistris, *Synthesis*, **2008**, 2008, 2919–2924.
124. N. Shachat and J. J. Bagnell, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 991–995.
125. Y. Tamaru, M. Kimura, S. Tanaka, S. Kure and Z. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 2838–2849.
126. J. A. Grzyb and R. A. Batey, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5279–5282.
127. A. R. Modarresi-Alam, F. Khamooshi, M. Nasrollahzadeh and H. A. Amirazizi, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8723–8726.
128. B. Jousseume, C. Laporte, T. Toupance and J.-M. Bernard, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6305–6307.
129. J.-M. Vatéle, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4251–4260.

130. A. B. Shivarkar, S. P. Gupte and R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal. Chem.*, **2004**, 223, 85–92.
131. F. Qin, Q. Li, J. Wang, Y. Feng, M. Kang, Y. Zhu and X. Wang, *Catal. Lett.*, **2008**, 126, 419–425.
132. J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato and J. Crecente-Campo, *Synlett*, **2007**, 2007, 2420–2424.
133. V. Nair, S. C. Mathew, A. T. Biju and E. Suresh, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 9018–9020.
134. F. Cardona, G. Soldaini and A. Goti, *Synlett*, **2004**, 2004, 1553–1556.
135. I. Elghamry, *Synth. Commun.*, **2009**, 39, 3010–3015.
136. C. Streu and E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5645–5648.
137. F. Lehmann and M. Scobie, *Synthesis*, **2008**, 2008, 1679–1681.
138. U. Jacquemard, V. Bénéteau, M. Lefoix, S. Routier, J.-Y. Mérour and G. Coudert, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10039–10047.
139. R. Ramesh, Y. Chandrasekaran, R. Megha and S. Chandrasekaran, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9153–9162.
140. T. Hayashi, A. Yamamoto and Y. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 99–102.
141. S. Mangelinckx, Y. Nural, H. A. Dondas, B. Denolf, R. Sillanpää and N. De Kimpe, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4115–4124.
142. Y. Takemoto, J. Takeuchi, E. Matsui and C. Iwata, *Synlett*, **1995**, 1995, 737–738.
143. Y. Tamaru, H. Tanigawa, S. Itoh, M. Kimura, S. Tanaka, K. Fugami, T. Sekiyama and Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 631–634.
144. S. T. Heller and R. Sarpong, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8851–8859.
145. A. K. Ghosh and M. Brindisi, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 2895–2940.
146. C. D. G. E. DES FORMES and M. DE, *Bull Fr Pêche Piscic*, **1998**, 350, 535–546.
147. X. Wu and I. Ojima, *Curr. Med. Chem.*, **2004**, 11, 429–438.
148. F. Inglis, *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, **2002**, 45–63.
149. H. S. White, H. H. Wolf, E. A. Swinyard, G. A. Skeen and R. D. Sofia, *Epilepsia*, **1992**, 33, 564–572.
150. P. N. Patsalos, *Clin. Pharmacokinet.*, **2013**, 52, 927–966.
151. V. G. Matassa, T. P. Maduskuie, H. S. Shapiro, B. Hesp, D. W. Snyder, D. Aharony, R. D. Krell and R. A. Keith, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1781–1790.
152. W. Phipatanakul, P. A. Eggleston, M. K. Conover-Walker, J. Kesavanathan, D. Sweitzer and R. A. Wood, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2000**, 105, 704–710.
153. W. Szybalski and V. N. Iyer, *Fed. Proc.*, **1964**, 23, 946–957.
154. J. Verweij and H. M. Pinedo, *Anticancer Drugs*, **1990**, 1, 5–13.

155. K. C. Cundy, S. Sastry, W. Luo, J. Zou, T. L. Moors and D. M. Canafax, *J. Clin. Pharmacol.*, **2008**, 48, 1378–1388.
156. A. K. Ghosh, Z. L. Dawson and H. Mitsuya, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 7576–7580.
157. Z. Wu, Y. Lu, M. Luo, X. He, Y. Xiao, J. Yang, Y. Pan, G. Qiu, Y. Xu, W. Huang, P. Long, R. Li and X. Hu, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **2010**, 63, 343–350.
158. C. D Raposo, K. T Petrova, M. T Barros, R. C Calhelha, M. Sokovic and I. CFR Ferreira, *Med. Chem.*, **2016**, 12, 22–29.
159. A. Ali, J. M. Balkovec, M. Greenlee, M. L. Hammond, G. Rouen, G. Taylor, M. Einstein, L. Ge, G. Harris, T. M. Kelly, P. Mazur, S. Pandit, J. Santoro, A. Sitlani, C. Wang, J. Williamson, M. J. Forrest, E. Carballo-Jane, S. Luell, K. Lowitz and D. Visco, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 7535–7542.
160. A. Velikorodov, V. Ionova, O. Degtyarev and L. Sukhenko, *Pharm. Chem. J.*, **2013**, 46, 715–719.
161. A. M. Blacker, I. D. Kelly, J. L. Lantz, G. J. Mihlan, R. L. Jones and B. M. Young, in *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)*, ed. R. Krieger, Academic Press, New York, **2010**, 1619–1632.
162. M. E. Mount and F. W. Oehme, *Residue Rev.*, **1981**, 1–64.
163. A. Lyoussoufi, C. Gadenne, R. Rieux and F. F. d'Arcier, *Entomol. Exp. Appl.*, **1994**, 72, 239–244.
164. Z. Mendel, D. Blumberg and I. Ishaaya, *Entomophaga*, **1994**, 39, 199–209.
165. T. T. Lee, *Life Sci.*, **1976**, 18, 205–210.
166. J. I. Golombieski, E. Marchesan, J. S. Baumart, G. B. Reimche, C. Resgalla Júnior, L. Storck and S. Santos, *Ciênc. Rural*, **2008**, 38, 2097–2102.
167. H.-K. Kim and A. Lee, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 7345–7353.

Chapitre II :

Synthèse des oxazolidin-2-ones

I. Introduction:

Au cours des ces dernières années, des travaux de recherche se sont concentrés sur la synthèse des hétérocycles contenant différents hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène, en raison de leur importance biologique.

Un exemple de tel hétérocycle est le cycle oxazolidin-2-one et ses dérivés.

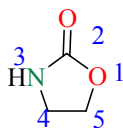


Figure II.1: Structure générale d'oxazolidin-2-one

Les oxazolidinones sont des hétérocycles biologiquement actifs utilisés dans des domaines, tel que l'agroalimentaire, la biologie etc^{1,2} Cependant c'est le domaine pharmaceutique qui constitue le principal pôle d'application de ces hétérocycles.^{3,4} En effet certaines oxazolidinones constituent une nouvelle génération d'antibiotiques utilisées surtout dans les traitements des infections à germe résistant, par exemple la molécule de linézolide³. D'autres oxazolidinones sont utilisées pour traiter les infections cutanées chez les adultes, y compris les infections à *staphylocoques* «SARM» tel que le (5*R*)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phényl}-5-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazolidin-2-one utilisé sous le nom de Tedizolid.^{5,6}

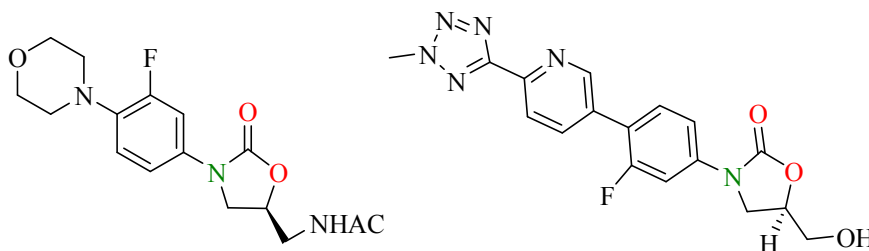


Figure II.2: Linézolide. Tedizolide

Dans cette partie de mémoire nous allons présenter plusieurs méthodologies de synthèse conduisant aux oxazolidin-2-ones et leurs dérivées ainsi que leurs réactivités et activités biologiques.

II. Généralité sur les oxazolidinones :

Les oxazolidinones sont des composés organiques hétérocycliques bien connus, assez rares dans les produits naturels, ayant des activités biologiques bénéfiques connues.^{7,8} Ils font partie de la famille des oxazoles 1, et plus particulièrement des oxazolidines 2. Les oxazolidin-2-ones sont des hétérocycles à cinq chaînons ayant trois atomes de carbones, avec un atome d'oxygène et un atome d'azote en position 1,3 ponté avec un groupe carbonyle.

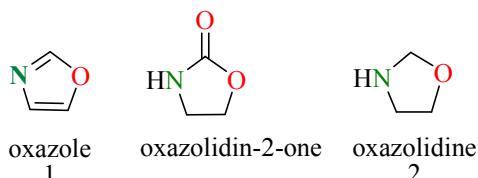


Figure II.3: Structure d'oxazolidin-2-one

Actuellement, des efforts considérables sont concentrés sur la synthèse des oxazolidin-2-ones et leurs dérivés.

La stabilité des oxazolidin-2-ones est due à la délocalisation électronique entre l'atome d'azote, la fonction carbonyle et l'atome d'oxygène, ce qui confère une meilleure capacité à se comporter en tant que dipôle (Figure II.4).

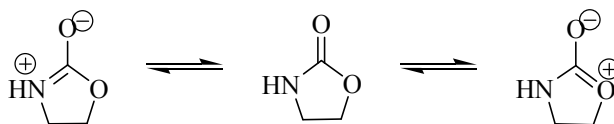


Figure II.4: Formes mésomères d'oxazolidin-2-one

Lorsqu'il n'y a aucun substituant sur les carbones C4 et C5, la géométrie de l'oxazolidin-2-one est approximativement plane (Johnson, 1956). La distance C1-C2 est 0,04 Å inférieure à la valeur attendue de 1,537 Å pour une simple liaison C-C. La liaison C2-O1 est 0,02 Å plus longue que la simple liaison C-O attendu de 1,435 Å et les liaisons N-C2 et N-C4 (1,301 et 1,466 Å respectivement) sont légèrement plus courtes que ceux d'un γ -lactame (1,331 et 1,457 Å respectivement). La liaison C2=O (1,219 Å) est plus long que celle d'une γ -lactone (1,201 Å) ou encore d'une fonction ester (1,196 Å).^{9,10}

L'oxazolidinone est un carbamate cyclique synthétique, qu'on trouve rarement dans les produits naturels, mais qui a une activité biologique bénéfique connue, les seules molécules naturelles isolées à nos jours sont la (+)-Streptazoline, isolée en 1981 d'une culture de

Streptomyces Viridochromogenes, dotée d'une activité antifongique et antibiotique¹¹ et la (-)-Cytoxazone. Cette dernière a été isolée en 1998 d'un échantillon de sol de la souche *Streptomyces sp.*^{7,12}

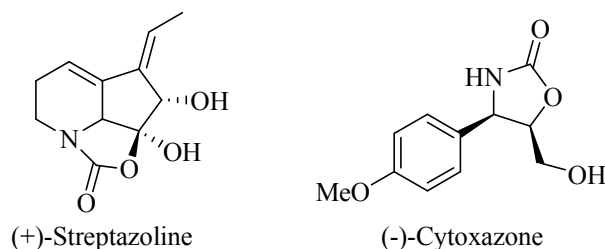


Figure II.5: L'oxazolidin-2-one dans les produits naturels

III. Méthodes de synthèse des oxazolidinones:

Compte tenu de l'intérêt biologique et synthétique présenté par certain type d'oxazolidin-2-one, des efforts considérables ont été fournis pour leur préparation, plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature. Dans cette partie nous avons énuméré les principales méthodes de préparation de ces hétérocycles.

III.1. Synthèse à partir d'acides aminés ou d'amino alcools:

Les 1,2 amino-alcools sont largement utilisés dans la préparation des oxazolidin-2-ones. Ils sont généralement obtenues par réduction d'acides aminés.¹³ Généralement, l'acide aminé est réduit en alcool aminé avec un hydrure métallique ($\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, NaBH_4 , LiAlH_4 , LiBH_4 , CaBH_4 etc.). Celui-ci est ensuite transformé en oxazolidinone soit avec du phosgène (COCl_2) et ses dérivés, soit avec du BnO_2CCl .

Une méthode plus récente et plus efficace a été décrite par Yikang Wu et Xin Shen.¹⁵ Ils ont traité directement des amino alcools chiraux, résultant de la réduction des acides aminés, par $\text{NaBH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ et EtO_2CCl pour donner les carbamates correspondants. Les carbamates ont été cyclisés en présence des traces de K_2CO_3 à $100\text{-}130^\circ\text{C}$ pour obtenir les oxazolidin-2-ones chirales avec des rendements élevés.

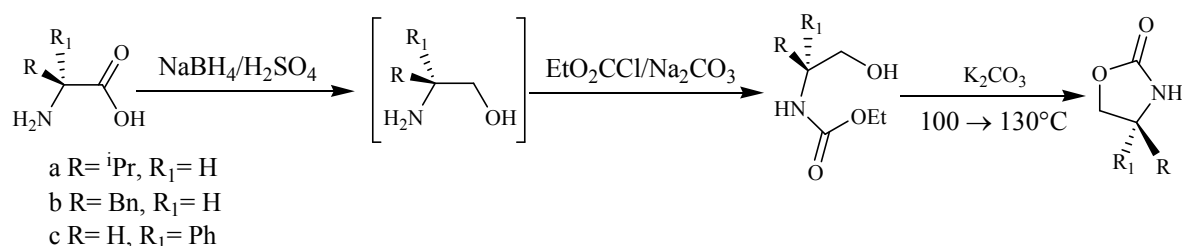


Schéma II.1: Synthèse d'oxazolidinones à partir d'acides aminés ou d'amino alcools

Des cyclisations intramoléculaires sur des intermédiaires isocyanates, générés via le réarrangement d'Hoffmann en présence de bis(trifluoroacetoxy)iodobenzène dans un mélange d'acetonitrile/eau ont également été décrites par Chengzhi Yu et col.¹⁶ avec d'excellents rendements.

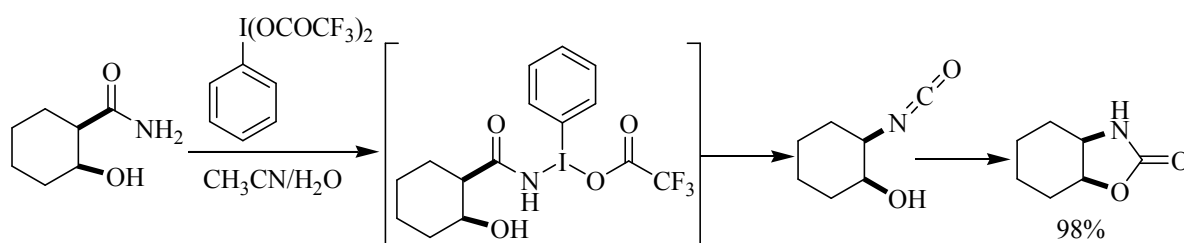


Schéma II.2: Synthèse d'oxazolidinon-2-one par réarrangement d'Hoffmann

Une cyclocarbonylation oxydative efficace des β-aminoalcools et du 2-aminophénol en oxazolidine-2-ones a été réalisée par Bartolo.G et coll.¹⁷ en utilisant le système catalytique PdI₂/KI dans du DME (100 °C, 20 atm et un mélange 4:1 de CO et d'air). Les produits finaux sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 96%.

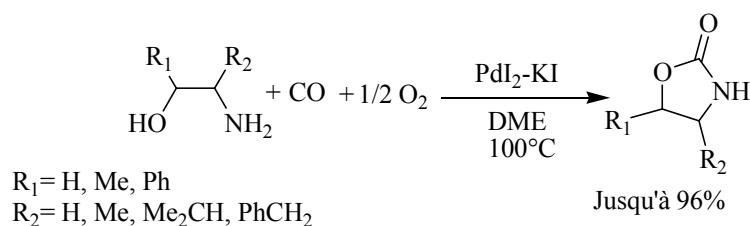


Schéma II.3: Synthèse d'oxazolidinon-2-one à partir de β-aminoalcools

III.2. Synthèse d'oxazolidin-2-one à partir d'urée et d'un diol vicinal:

L'emploi d'urée comme source d'électrophile est une nouvelle approche permet la formation séquentielle des liaisons C-O et C-N avec de bons rendements en présence d'un complexe de ruthénium.

La synthèse des oxazolidin-2-ones par cette méthode en présence d'un diol vicinal en utilisant un système catalytique disponible $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ et de ligands bidendates à chiralité axiale, tel que le (*R*)-BINAP **A**, (*R*)-SEGPHOS **B** ou le (*R*)-MeO-BIPHEP **C** a permis la formation de la (*S*)-4-phényloxazolidin-2-one avec un rendement de 53% et un excès énantiomérique de 88 % à une température assez élevée de 150 °C ¹⁸

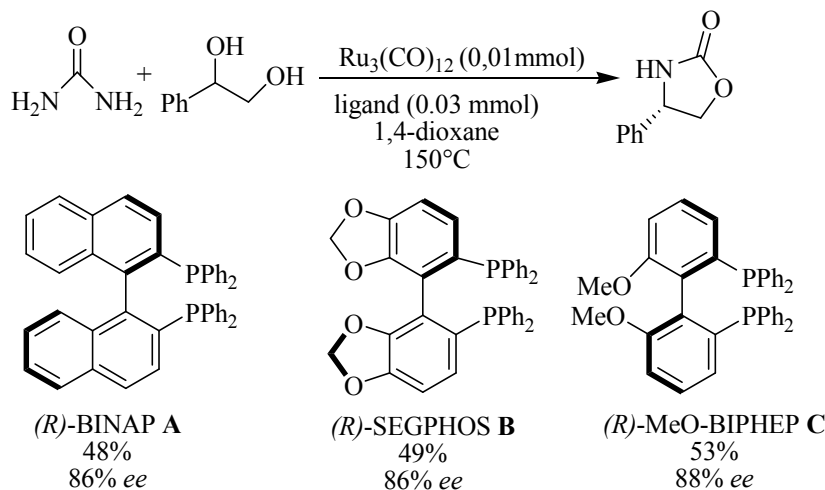


Schéma II.4: Synthèse d'oxazolidin-2-one à partir d'urée et d'un diol vicinal catalysée par un Complexe de ruthénium

III.3. Synthèse par réaction d'amination intramoléculaire:

Depuis une dizaine d'années, plusieurs équipes se sont intéressées à la conversion de la liaison C-H en liaison C-X (X= C, N, Si, B) de façon directe et sans préfonctionnalisation. Plus spécifiquement, la formation de la liaison C-N à partir de la liaison C-H inerte, en raison de l'importance des fonctions azotées en chimie organique.

L'équipe de Du Bois a mis au point une méthodologie qui permet de générer de façon hautement stéréo- et régiosélective une liaison C-N sur un méthylène non activé via l'insertion intramoléculaire d'un nitrène, catalysée par un complexe de Rhodium en présence d'un oxydant. Cette transformation est stéréospécifique et permet la formation d'oxazolidin-2-ones différemment substituées avec de bons rendements.^{19,20}

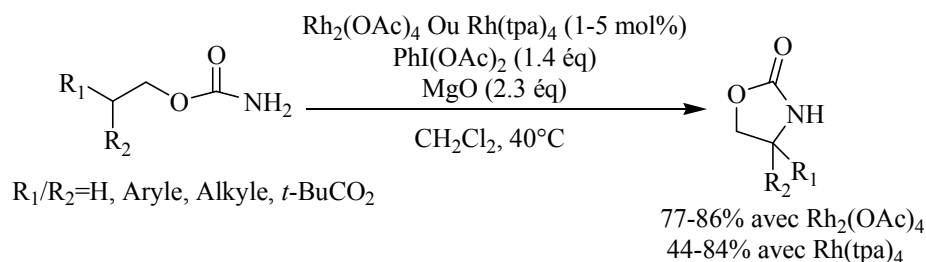


Schéma II.5: Formation d'oxazolidin-2-ones par réaction d'amination intramoléculaire en présence d'un complexe de Rhodium

Une méthode récente complémentaire à celle développée par le groupe de Du Bois a été décrite par le groupe de Schomaker²¹ pour faire des insertions en position propargyliques à partir de carbamates primaires homopropargyliques catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$. Les oxazolidin-2-ones peuvent être obtenues avec de bons rendements, dépendamment du substituant sur la fonction alcyne.

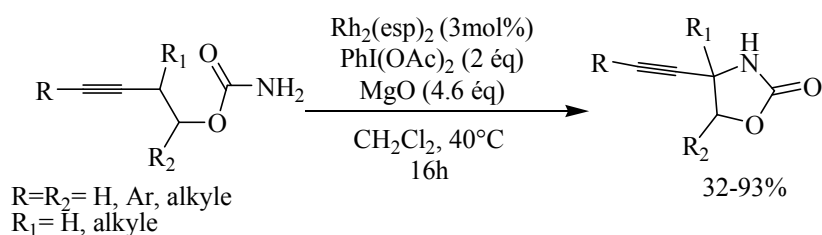


Schéma II.6: Formation d'oxazolidin-2-ones par réaction d'amination intramoléculaire en présence d'un complexe de Rhodium ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$)

III.4. Synthèse à partir des réactions de cyclisation directe:

III.4.1. Cyclisation intramoléculaire catalysée par un sel d'argent:

En 1987, le groupe de Tamaru²² a décrit un des premiers exemples d'hydroamination intramoléculaire catalysée par un sel d'argent. Dans cette réaction, l'atome d'azote des carbamates *O*-propargyliques va s'additionner sur la triple liaison activée par le sel d'argent (I) et conduit à la formation des oxazolidinones correspondantes. Toutefois, il a été montré que cette réaction est très dépendante de la nature des substituants portés par les carbamates *O*-propargyliques et qu'une catalyse au cuivre (I) donne dans certains cas de meilleurs résultats avec des rendements variant entre 32-99%.

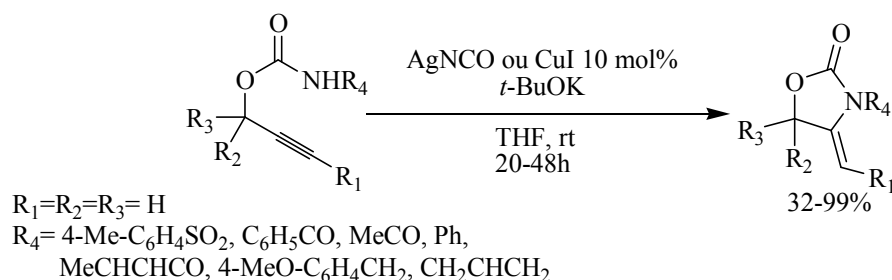


Schéma II.7: Hydroamination intramoléculaire catalysée par un sel d'argent

III.4.2. Cyclisation catalysée par un complexe de palladium:

La chimie des organopalladiums a été largement utilisée dans la synthèse organique. Les catalyseurs au palladium facilitent des transformations qui ne peuvent être facilement réalisées à l'aide de techniques classiques et, dans de nombreux cas, ces réactions se déroulent dans des conditions douces. Ainsi, leur utilisation pour la synthèse de composés hétérocycliques biologiquement actifs a fait l'objet de nombreux travaux de recherche.

La Cyclisation de 2-buténylènedicarbamates en présence d'un catalyseur de ferrocénylphosphine de palladium chiral pour donner des 4-vinyl-oxazolidin-2-ones optiquement actifs a été décrite par le groupe de Hayashi et Ito²³ avec de bons rendements et des excès énantiomériques modestes. Il est intéressant de noter l'influence du groupement R sur la fonction carbamate qui permet de moduler son caractère nucléophile et par conséquent d'influencer l'étape de cyclisation pour donner le produit désiré.

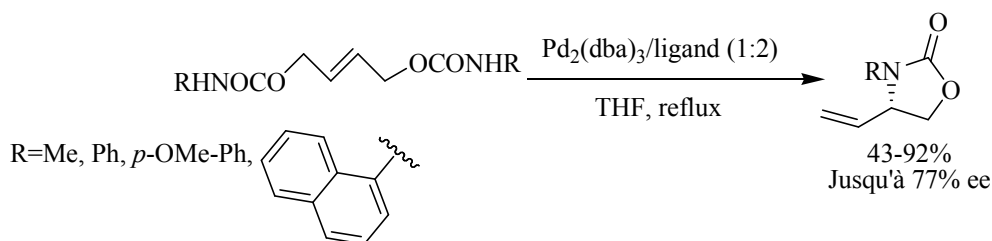


Schéma II.8: Synthèse des 4-vinyl-oxazolidin-2-ones

Récemment le groupe de Tamaru a publié une aminocarbonylation oxydative de *N*-Tosyl *O*-2-propenyl carbamates pour fournir des *N*-tosyl-2-oxazolidinones en présence de PdCl_2 sous 1 atm de CO. Cette réaction dépend fortement de type de substituants R_1 et R_2 . Le carbamate avec $\text{R}_1=\text{Me}$ ou Ph n'a pas fourni de produit d'aminocarbonylation. La réaction n'a été réussie que pour les carbamates avec $\text{R}_1=\text{tosyl}$.²⁴

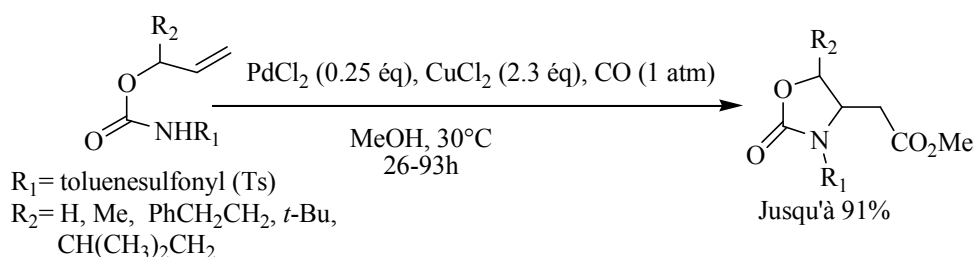


Schéma II.9: Aminocarbonylation oxydative de *N*-Tosyl *O*-2-propenyl carbamates

III.4.3. Cyclisation catalysée par un complexe d'or:

L'utilisation de complexes d'or cationique comme des catalyseurs pour les réactions organiques a attiré l'attention des plusieurs chercheurs ces dernières années. Ils ont prouvé qu'ils sont d'excellents pour faciliter la construction d'une variété de composés possédant des liaisons carbone-carbone, carbone-oxygène et carbone-azote. Leur application dans les synthèses totales de produits naturels devient de plus en plus populaire.

En 2006 le groupe de Rocío Robles-Machín²⁵ a décrit un procédé pour transformer les dérivés de propargylamines *N*-Boc protégées en alkylidène-oxazolidine-2-ones dans des conditions réactionnelles douces, en présence d'un complexe d'Au (I) cationique. Les alkylidène-oxazolidin-2-ones sont obtenues avec de bons à d'excellents rendements, dépendamment du substituant sur la fonction alcyne.

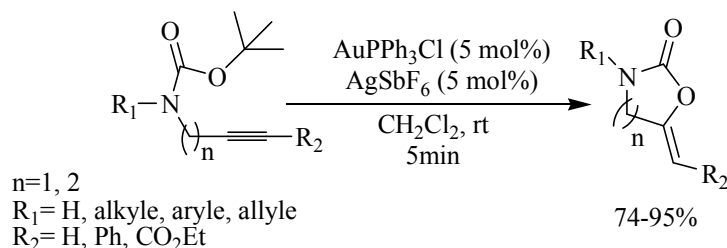


Schéma II.10: Réaction de synthèse d'alkylidène 2-oxazolidinones catalysée par un complexe d'or

De la même manière, le groupe de Gagosz²⁶ a décrit la même réaction, mais en utilisant un catalyseur d'Au (I) développé au sein de son laboratoire pour la synthèse des 5-alkylidène-1,3-oxazolidin-2-ones à partir des *tert*-butyl-carbamates propargyliques. La protection de l'atome d'azote et la présence des substituants en position propargylique sont nécessaires afin d'obtenir de bons rendements. Les rendements sont généralement élevés, allant de 70 % à 99 %.

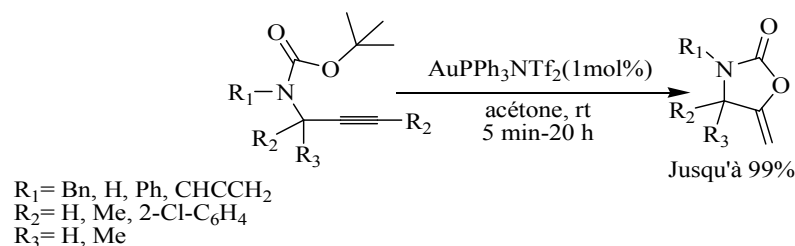


Schéma II.11: Cyclisation intramoléculaire de *t*-butylcarbamates en présence d' $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$

Plus récemment et basé sur les travaux précédents, Flavia.C et coll²⁷ ont décrit la synthèse d'oxazolidin-2-one à partir de *N*-Boc-allenylaniline par l'addition du carbonyle à la double liaison carbone-carbone en présence d'une quantité catalytique d'un catalyseur cationique à base d'or et d'argent. L'oxazolidinone a été obtenue avec un bon rendement de 82%.

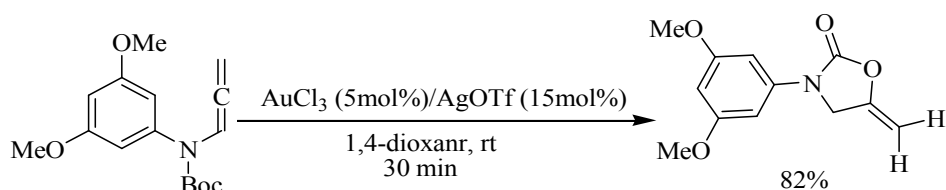


Schéma II.12: Réaction de synthèse d'Alkylidène 2-oxazolidinone catalysée par l'or

III.4.4. Cyclisation intramoléculaire en présence d'une base:

La cyclisation intramoléculaire des carbamates organiques se fait plus facilement dans un milieu basique, l'utilisation des bases dans ce cas a permis un développement important dans la littérature.

Ramesh. R et son équipe²⁸ ont effectué la cyclisation des *O*-propargyl carbamates par l'utilisation de LiOH dans le DMF. Les produits désirés ont été obtenus avec d'excellent rendement jusqu'à 99%. Les *O*-propargyl carbamates utilisés dans cette cyclisation ont été préparés à partir des amines et du chlorure de propargyloxycarbonyl (PocCl) correspondants en présence de NaHCO_3 dans le DCM.

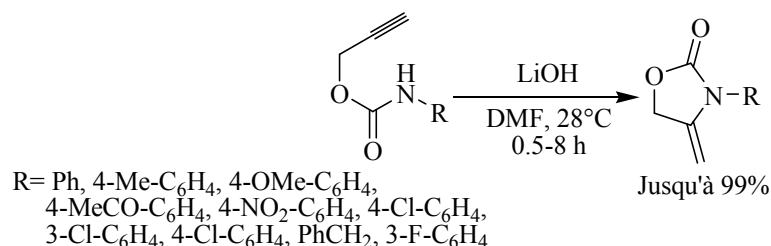


Schéma II.13: Préparation de 4-méthylène-2-oxazolidinones en présence de LiOH.

D'une manière similaire, la cyclisation intramoléculaire des *O*-propargyl carbamates a été décrite par Rebecca Newton en 2008. La réaction est réalisée dans le DMF à température ambiante pendant 1 à 90 h, les oxazolidinones désirés sont obtenus avec des rendements qui varient entre 50-86%.²⁹

Schmalz et coll³⁰ a testé cette réaction en utilisant la triéthylamine en présence de chlorure d'or dans l'acétonitrile. Après 1 h le produit a été isolé avec un rendement de 99%. Les carbamates portant un substituant à l'extrémité de l'alcyne donnent de manière stéréosélective, des (*Z*)-4-alkylidène-2-oxazolidinones.

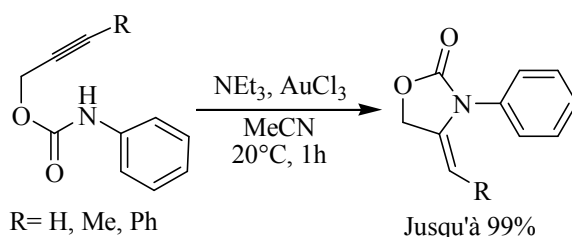


Schéma II.14: Préparation de 4-alkylidène-2-oxazolidinones en présence de NEt₃/AuCl₃

Pour réaliser la cyclisation intramoléculaire des *O*-propargyl carbamates sachant que R est un groupement acyle, le groupe de Kimura³¹ a utilisé le *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) comme base en présence de chlorure de cuivre (I) pour activer la triple liaison et d'isocyanate d'argent. La réaction est effectuée à température ambiante dans le THF. Les produits finaux sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 89%.

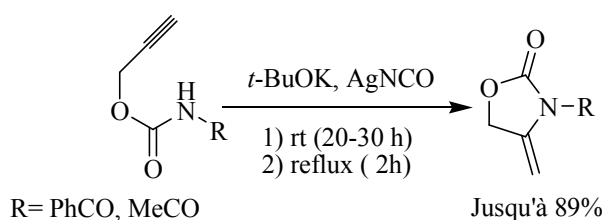


Schéma II.15: Préparation de 4-méthylène-2-oxazolidinones en présence de *t*-BuOK

Stoffel et coll³² ont synthétisé le 4-méthylène-3-phényloxazolidin-2-one en une seule étape par réaction entre le 1-éthynyl cyclohexanol et le *m*-chlorophenyl isocyanate en présence d'acétate de sodium à température comprise entre 180-190°C. Le produit désiré est obtenu avec de bon rendement 83%.

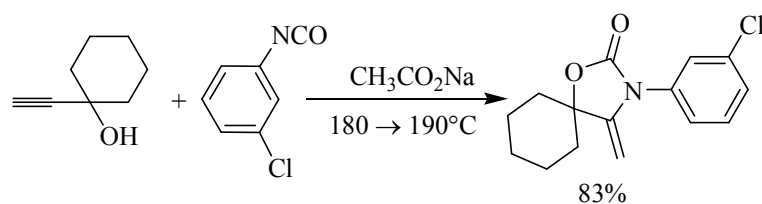


Schéma II.16: Préparation de 4-méthylène-2-oxazolidinones en présence d'acétate de sodium

Le même auteur a réalisé la même réaction de cyclisation en présence de pyridine. Cette réaction a exigé plus de temps (36-40 h), l'oxazolidinone a été obtenu avec un rendement modéré 68%.^{32,33}

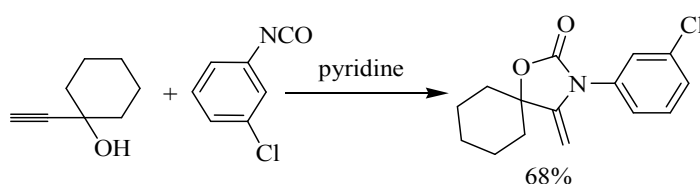


Schéma II.17: Préparation de 4-méthylène-2-oxazolidinones en présence de pyridine

En 2011, le groupe d'Eun Joo Kang³⁴ a réussi à synthétiser une nouvelle série des oxazolidin-2-ones en une seule étape, la réaction consiste à faire réagir des alcools propargyliques internes avec un phényle isocyanate dans le DCM en présence de 20 mol% de DBU et 20 mol% de catalyseur à 40°C .

Lorsque la réaction a été effectuée en présence de triazolium I, une benzylidèneoxazolidinone a été obtenue avec un rendement de 21 %. Une importante quantité de carbamate intermédiaire a été également obtenue. Les tests de criblage avec les catalyseurs imidazolium II et III ont révélé que le chlorure de 1,3-diisopropylimidazolium III et le DBU catalysaient efficacement cette réaction.

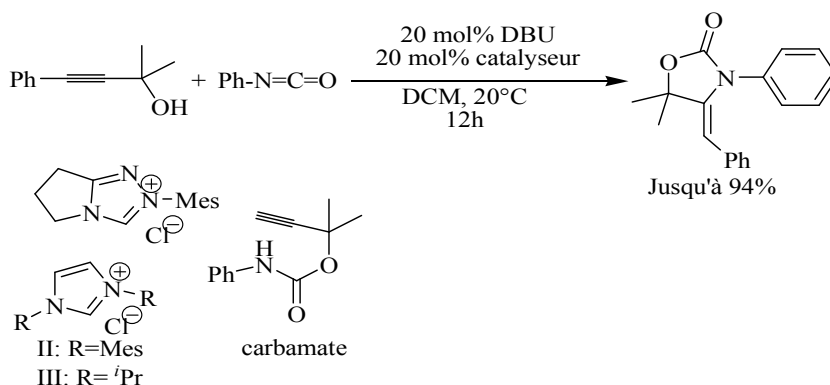


Schéma II.18: Préparation de 4-méthylène-2-oxazolidinones en présence de DBU

III.4.5. Iodocyclocarbamation:

L'iodocyclocarbamation est une réaction intéressante qui introduit efficacement des groupes fonctionnels tels que les aminoalcools. Fraser-Reid et coll³⁵ ont fait une avancée significative vers la synthèse des aminosucres en utilisant cette réaction pour les systèmes cycliques. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse de désoxyaminosucres comme le méthyl α -L-garosaminide, un composant important de plusieurs antibiotiques aminocyclitol. Les étapes les plus intéressantes de cette synthèse sont rapportées ci-dessous où l'allyl-carbamate a été traité avec une quantité stœchiométrique d'un sel d'iodonium bis-collidine perchlorate $[I(coll)_2ClO_4]$ ce qui a fourni l'oxazolidin-2-one *cis* avec un rendement de 80%.

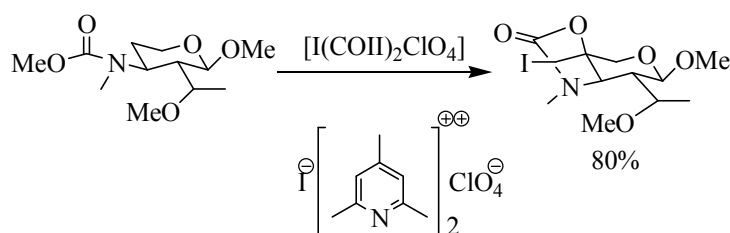


Schéma II.19: Synthèse d'oxazolidin-2-one par réaction d'iodocyclocarbamation

En 1992, le groupe de G. Jung³⁶ a rapporté que l'iodocyclocarbamation des carbamates, impliquant des oléfines déficientes en électrons (c.-à-d. des esters α , β -insaturés) est facilitée par l'utilisation de triflate d'argent (I). Cette réaction se déroule avec une excellente stéréosélectivité *trans*. Au cours de ce processus, les iodures résultants peuvent subir une épimérisation. Les rendements varient entre 57-98%.

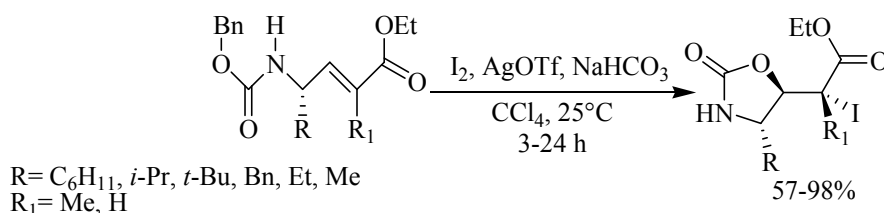


Schéma II.20: Iodocyclisation des carbamates en présence d'AgOTf

III.5. Synthèse de *N*-aryl-oxazolidin-2-ones à partir de carbonates cycliques:

Dans de nombreux processus catalytiques, les organocatalyseurs ont généralement joué le rôle de donneurs de liaisons hydrogène pour activer les substrats.³⁷ Il est très intéressant d'utiliser des composés naturellement disponibles dans les procédés catalytiques, car ils sont facilement

accessibles, de faible toxicité et peu coûteux. Malheureusement, ce type d'application est assez rare.³⁸ En tant qu'ancien constituant de la vitamine B, l'adénine est peu coûteuse et non toxique; cependant, il y a très peu de rapports sur l'utilisation de l'adénine comme organocatalyseur.³⁹

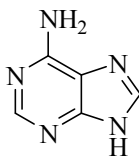


Figure II.6: La structure de l'adénine

Une méthode simple et efficace de synthèse de 3-aryl-2-oxazolidinones à partir de carbonates cycliques et d'aryle amines, catalysées par un biocatalyseur l'adénine, en présence de NEt_3 a été décrite par Yanhui Shi et coll.⁴⁰ Le protocole est adapté pour une large gamme de substrats, par exemple les carbonates cycliques avec ou sans substituants, et les arylamines avec un groupe électro-attracteur ou donneur. Les produits ont été obtenus avec de bons à excellents rendements, même dans les cas d'encombrement stérique.

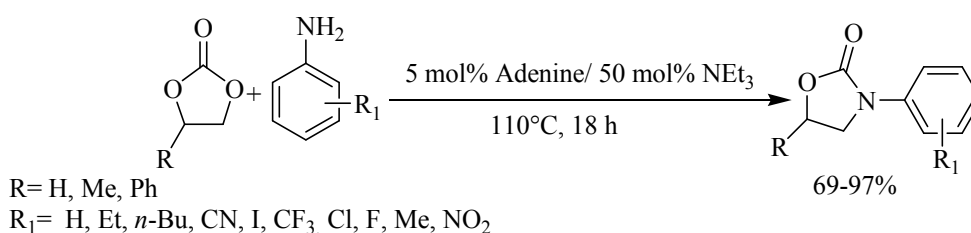


Schéma II.21: Réaction de synthèse de 3-aryl-2-oxazolidinones catalysées par l'adénine

III.6. Synthèse à partir des hétérocycles (les époxydes et les aziridines):

L'ouverture des hétérocycles de faible taille (de trois à cinq chaînons), tels que ceux des époxydes, des aziridines et des carbonates cycliques, représente un autre choix de construction du cycle oxazolidinone et peut se produire par l'intervention d'isocyanate et du CO_2 .

La préparation d'une gamme d'oxazolidinones, y compris les oxazolidinones *N*-aryl-substituées, dans laquelle les sels de tétraarylphosphonium (TAPS) catalysent efficacement la réaction de couplage [3+2] des isocyanates et des époxydes a été décrit par Hiroyuki Suga.⁴¹ Ils ont constaté que l'utilisation du système catalytique (un acide de Brønsted/ion halogénure bifonctionnel) qui peut accélérer l'ouverture du cycle époxyde avec une régiosélectivité

élevée. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant un temps variant de 6 à 24 h. les oxazolidinones sont obtenus avec de bons à d'excellents rendements de 49 à 97%.

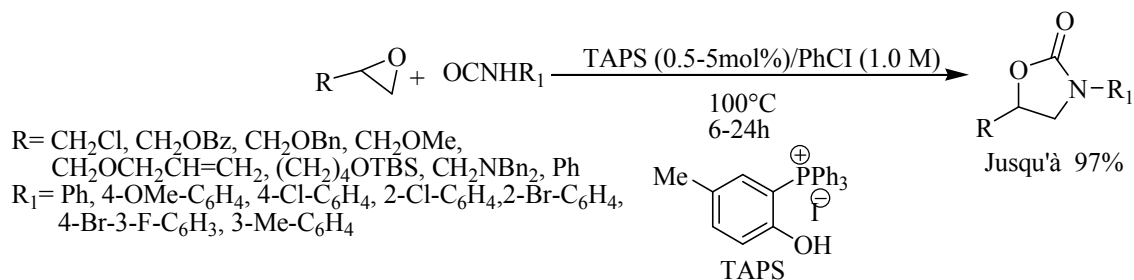


Schéma II.22: Synthèse catalysée par le sel de tétraarylphosphonium d'oxazolidinones à partir d'isocyanates et d'époxydes

Au cours de la même année, la même stratégie a été adoptée par Allan J. B. Watson et coll⁴² pour préparer des oxazolidinones à partir des époxydes, des amines et de carbonates de méthyle. La réaction consiste à faire réagir les époxydes avec les amines correspondant en présence de tert-butyldimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,3,2-diazaphosphorine (BEMP) comme catalyseur basique dans l'acetonitrile sous reflux pendant 24h. Les oxazolidinones isolés sont obtenus avec des rendements qui varient entre 39 et 96%.

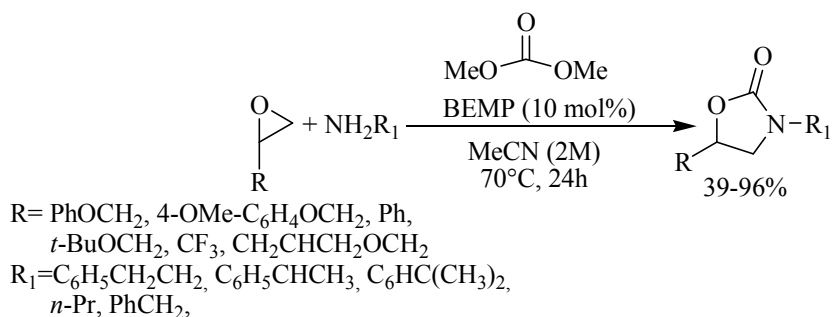


Schéma II.23: Synthèse catalysée par le sel BEMP d'oxazolidinones

Des oxazolidine-2-ones fonctionnalisées en position 5 énantio mériquement pures ont été synthétisées en une seule étape avec des rendements élevés à partir d'aziridines chirales commercialement disponibles portant un groupe attracteur d'électrons en C2 par l'ouverture régiosélective de cycle aziridine suivie d'une cyclisation intramoléculaire. La réaction est réalisée sous reflux dans l'acetonitrile comme solvant pendant 7 h, les produits attendus sont isolés avec des rendements qui varient entre 85 et 93%.⁴³

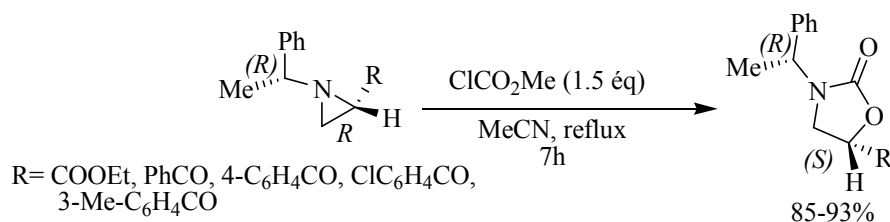


Schéma II.24: Préparation d'oxazolidine-2-ones chirales fonctionnalisées en position 5

III.7. Synthèse d'oxazolidinone par l'utilisation de dioxyde de carbone:

Une grande importance est accordée à l'usage de dioxyde de carbone, comme matière première en synthèse organique. Dans ce contexte, la construction de composés hétérocycliques à partir de CO₂ est particulièrement intéressante dans les domaines organiques et pharmaceutiques puisque le CO₂ peut être considéré comme ressource de carbone et d'oxygène avec des avantages d'abondance, de renouvellement, de non-toxicité et de non-inflammabilité.⁴⁴

III.7.1. Synthèse des oxazolidin-2-ones à partir d'amines propargyliques et de CO₂:

La synthèse des oxazolidin-2-ones par cyclisation carboxylative d'amines propargyliques avec du CO₂ a été catalysée par des complexes organométalliques de métaux nobles comme l'argent et l'or. Récemment, un certain nombre de catalyseurs sans métaux, tels que les super bases, les carbènes *N*-hétérocycliques, la triéthanolamine et l'acide cyanurique, qui sont moins chères et sans risque environnemental, ont été utilisés pour cycliser les amines propargyliques avec CO₂ comme alternative aux catalyseurs organométalliques.⁴⁵

En 2012, Youshida et col.⁴⁶ ont synthétisé de nouveaux oxazolidinones par fixation du CO₂ atmosphérique avec des amines propargyliques. La fixation efficace du CO₂ a été effectuée par l'utilisation d'un système à double catalyseur AgNO₃/DBU. La réaction a permis d'obtenir une variété d'oxazolidinones substituées avec des rendements allant jusqu'à 93%, et le procédé a fourni un nouveau protocole plus pratique pour l'utilisation de l'air en tant que source de CO₂. La réaction est effectuée à 60°C dans le DMSO.

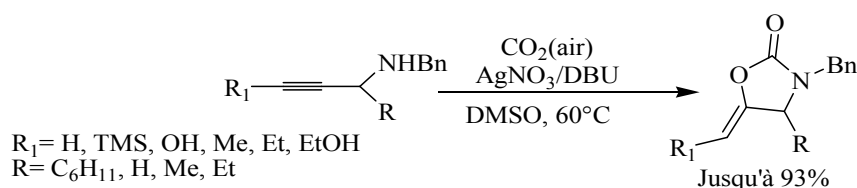


Schéma II.25: Synthèse des oxazolidinones par fixation du CO₂ atmosphérique

En 2016, Cristina Nevado et coll.⁴⁷ ont effectué la synthèse des 5-méthylène-1,3-oxazolidin-2-ones hautement fonctionnalisées par réaction de cyclisation carboxylative de propargylamines et des iodures d'aryles en présence du CO₂. Les réactions ont été réalisées dans un tube de Schlenk directement relié à une bouteille de CO₂. La pression a été réglée à l'aide d'un manomètre. La réaction est chauffée à 40°C dans le DMSO pendant 22 h, les produits finaux sont obtenus avec des rendements qui varient entre 38-98%.

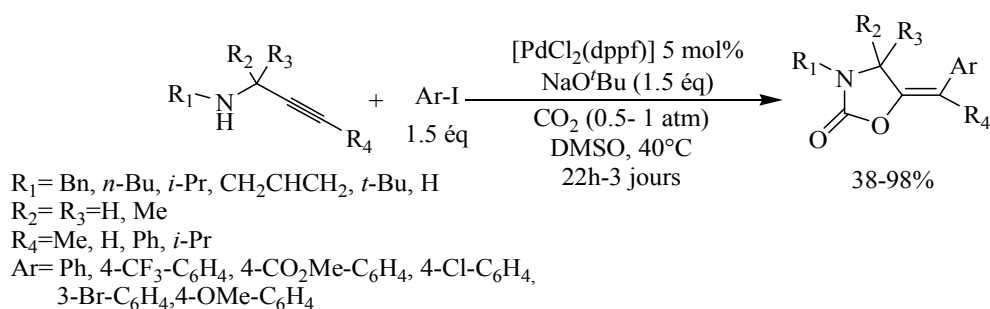


Schéma II.26: Cyclisation carboxylative de propargylamines et des iodures d'aryle en présence de CO₂

Ken-ichi Fujita et coll.⁴⁵ ont constaté que 1 % en moles de TBAF catalysent la cyclisation carboxylative de *N*-méthylprop-2-yn-1-amine qui possède un alcyne terminal, pour fournir la 3-méthyl-5-méthylèneoxazolidin-2-one sous une pression de 0,5 MPa de CO₂ à 110 °C. La réaction est réalisée dans le *t*-BuOH sous reflux pendant un temps de 12 h. le produit final est obtenu avec un rendement de 94%. Ils ont également été constatés que les oxazolidin-2-ones générées étaient tautomérisées en 2-oxazolones correspondantes en raison de la basicité du TBAF.

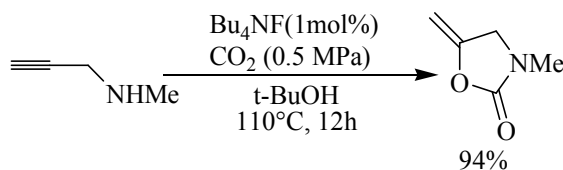


Schéma II.27: Cyclisation carboxylative d'amine propargylique en présence de TBAF

III.7.2. Condensation de β -aminoalcools avec du CO₂ :

La synthèse en une seule étape de diverses oxazolidin-2-ones, par condensation déshydratante de β -aminoalcools avec du CO₂, a attiré beaucoup d'attention dans les dernières années.

En 2013, Foo et coll.⁴⁸ ont pu démontrer qu'une variété d'oxazolidinones chirales pouvait être obtenue avec succès par réaction de CO₂ atmosphérique et les β -aminoalcools chiraux correspondants en utilisant le Cs₂CO₃ comme catalyseur dans le DMSO à 150°C pendant 24 h. Il est noté que d'autres carbonates de métaux alcalins, comme le Li₂CO₃, le Na₂CO₃, le K₂CO₃ et le Rb₂CO₃, ont également favorisé la réaction, mais avec des rendements faible. Les résultats ont prouvé que l'activité catalytique a diminué dans l'ordre Cs⁺ $\approx$ Rb⁺ > K⁺ > Na⁺ > Li⁺.

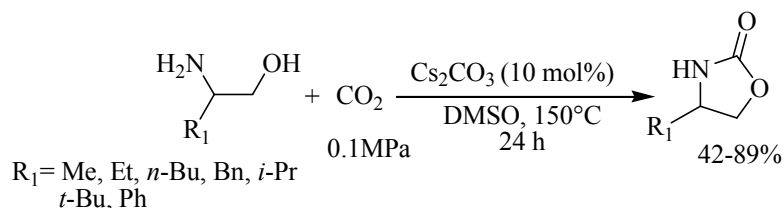


Schéma II.28: Synthèse catalysée au Cs₂CO₃ d'oxazolidinones à partir des β -aminoalcools et de CO₂

Paz et Coll.⁴⁹ ont montré que les β -amino alcools ont subi une condensation déshydratante avec du CO₂ en présence de SOCl₂ comme agent d'activation dans des conditions basique. Les oxazolidin-2-ones cibles ont été obtenues avec des rendements modérés (34-68%). En présence de SOCl₂, l'oxygène de l'hydroxyle de l'amino alcool est activé et devient un bon groupe partant.

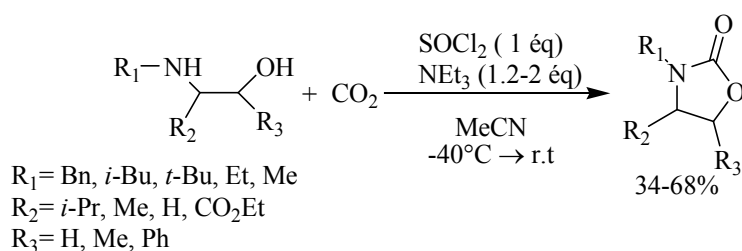


Schéma II.29: Synthèse de 2-oxazolidinones par condensation déshydratante des β -amino alcools avec CO₂

Récemment, Timo ripo et coll.⁵⁰ ont présenté une méthode simple pour la synthèse d'oxazolidinone à partir des amino alcools et de dioxyde de carbone en présence de CsCO₃. En utilisant le chlorure de *p*-toluènesulfonyl (TsCl) comme agent d'activation. La réaction se déroule dans des conditions douces avec de bons rendements et un excès énantiomérique élevé. La réaction est effectuée dans le DMF ou l'acétone comme solvant en présence de 3 équivalents d'une base (Cs₂CO₃) pendant 20 h.

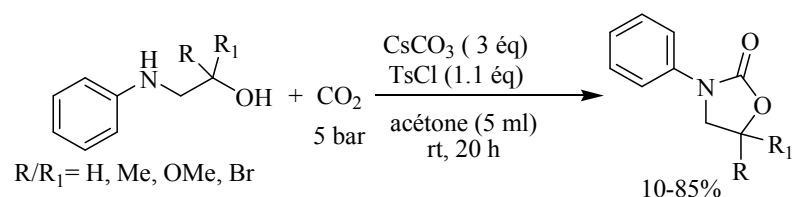


Schéma II.30: Conversions de divers aminoalcools en oxazolidinones en présence de TsCl

Les exemples rapportés pour la synthèse des oxazolidin-2-ones sans l'utilisation des catalyseurs sont rares.

Le groupe d'Arai.⁵¹ a rapporté la synthèse de dérivés d'oxazolidin-2-one par condensation déshydratante de β -aminoalcools avec CO_2 sans l'utilisation des catalyseurs. La réaction a été effectuée sous une pression de 6 MPa de CO_2 à 150°C dans le méthanol. Les oxazolidin-2-ones ont été obtenues avec des rendements compris entre 51 et 87%.

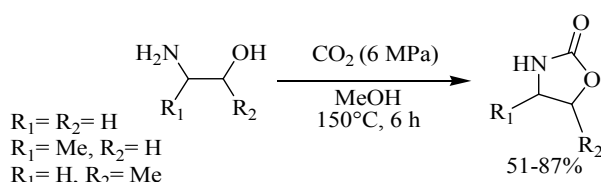


Schéma II.31: Synthèse des oxazolidin-2-ones en absence de catalyseurs.

III.7.3. Synthèse des oxazolidinones par couplage de plusieurs composés en présence de CO_2 :

La réaction de couplage d'aldéhyde, d'alcyne terminal, du sel d'amine et du CO_2 a été étudiée par Chao-Jun Li et coll. en 2012.⁵² L'iodure de cuivre a été considéré comme un catalyseur efficace pour cette réaction dans l'acétate d'éthyle à 80°C et sous une pression de CO_2 . Une gamme variée d'oxazolidinones a été préparée par cette méthode. Par la suite, un couplage d'aldéhyde, d'alcyne terminal, de sel de diamine et de CO_2 catalysé par du cuivre a été développé pour générer une dioxazolidinone. Les oxazolidinones sont obtenues avec de rendements qui varient entre 20-71%.

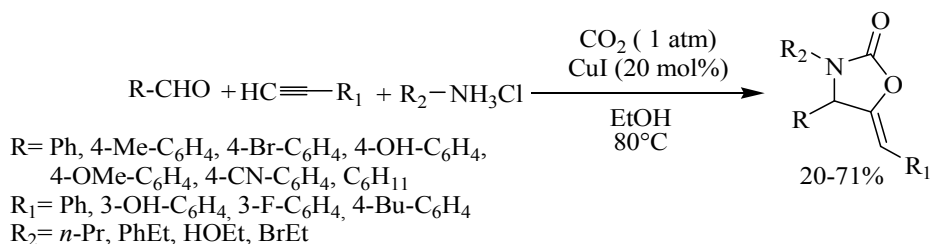


Schéma II.32: Couplage de plusieurs composés pour la synthèse des oxazolidin-2-ones

IV. La réactivité des oxazolidinones:

Les molécules contenant un atome d'azote forment un groupe de composés de très haute importance en pharmacologie. En effet, plusieurs molécules contenant un azote ont des effets biologiques très puissants sur les êtres humains et les animaux. Les oxazolidinones ont manifesté différents types d'activités biologiques et sont devenus des cibles de choix pour les chimistes organiciens.

Aussi, ils sont de plus en plus utilisés comme auxiliaires ou ligands chiraux en synthèse organique pour une multitude de transformations chimiques.

IV.1. Clivage d'oxazolidinone:

L'oxazolidinone **1** est acylée avec de l'anhydride propionique en utilisant la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme catalyseur de transfert d'acyle. La *N*-propionyl oxazolidinone **2** résultante est déprotonée avec du bis(triméthylsilyl)amide de sodium $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ à basse température pour donner le (*Z*)-énolate. L'alkylation avec l'iodure d'allyle se produit de préférence à partir de la face la moins encombrée (c.-à-d, trans vers le substituant benzyle volumineux) pour donner des produits diastéréoisomères **4** et **5** dans un rapport typique de 98:2 tel que déterminé par l'analyse GC. Après purification chromatographique, le principal produit allylé **4** est hydrolysé pour donner l'acide carboxylique chiral **6** dans une pureté énantiomérique élevée.⁵³

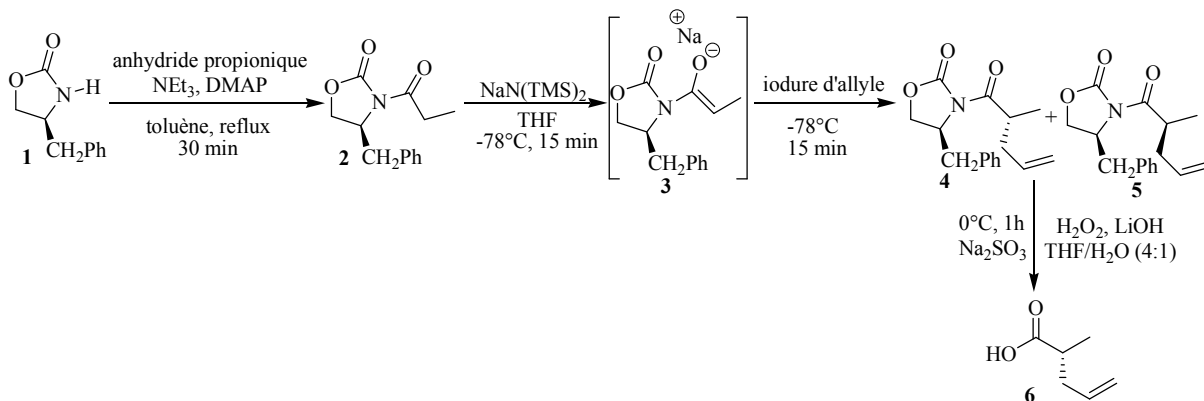


Schéma II.33: Acylation et clivage d'oxazolidinone 1

IV.2. Formation de 1,3-oxazolines:

Les oxazolidinones ont été utilisées comme matières premières pour la préparation des inhibiteurs de la MMPs. Les 1,3-oxazolines **8** ont été synthétisées par ouverture de cycle oxazolidinone **7** catalysée par le Pd, décarboxylation et cyclisation de l'amide. L'élimination

du groupe protecteur de **8a** avec du fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) permet d'obtenir le composé **8b** avec des rendements quantitatifs.⁵⁴

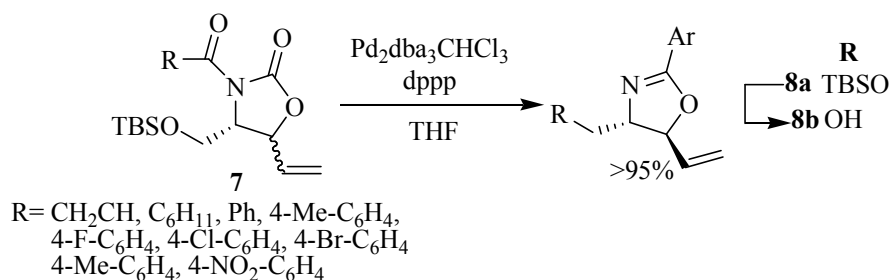


Schéma II.34: Formation de 1,3-oxazoline à partir d'oxazolidin-2-one

IV.3. Synthèse de thiazolidine-2-ones à partir d'oxazolidin-2-one:

Seneci et coll.⁵⁵ ont rapporté la synthèse des analogues d'oxazolidinone modifiés par l'introduction d'atomes d'azote, de soufre ou de phosphore à la place de l'oxygène du carbonyle. L'introduction du soufre devait apporter un atome polarisable volumineux, ce qui modifiait la géométrie, la polarisabilité, la stabilité, la lipophilie et les caractéristiques stériques et électroniques de la molécule. Toutefois, la stratégie de préparation de thiazolidine-2-ones correspondantes, basées sur l'ouverture du cycle thiirane par un carbamate, se sont révélées infructueuses. Seneci et al ont réussi à synthétiser l'oxazolidin-2-thione **10** par l'hydrolyse du cycle oxazolidinone **9** suivi d'une fermeture avec du thiophosgène en présence de NEt₃ dans le DCM.

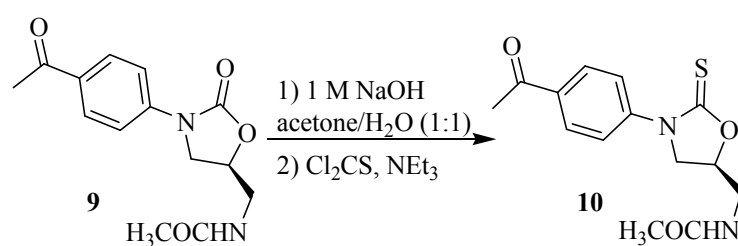


Schéma II.35: Synthèse de thiazolidine-2-ones à partir d'oxazolidin-2-one

IV.4. Utilisation d'oxazolidin-2-one comme Ligands:

Les chercheurs ont exploité le potentiel des oxazolidin-2-ones en tant que ligands pour des complexes métalliques en synthèse organique.

L'implication de dimères de rhodium avec des oxazolidin-2-ones chirales comme ligands pour catalyser efficacement des transformations énantiosélectives et diastéréosélectives faisant intervenir des espèces carbènes-métal.^{56,57} a été décrit par le groupe de Doyle. Le catalyseur de dirhodium $\text{Rh}_2(4S\text{-MEOX})_4$ contrôle la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation intramoléculaires. Le produit désiré est obtenu avec un rendement de 99%.

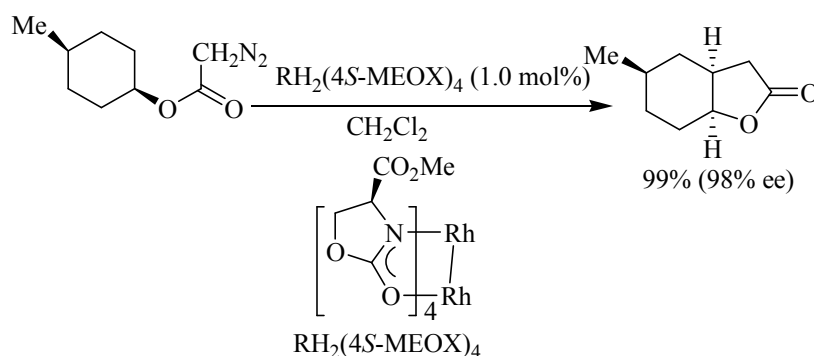


Schéma II.36: Cyclopropanation intramoléculaires avec le $\text{Rh}_2(4S\text{-MEOX})_4$

IV.5. Synthèse de composés organo-soufrés:

Des sulfoxydes chiraux ont été synthétisés avec des rendements élevés en utilisant les *N*-sulfinyl-oxazolidin-2-ones.

Le groupe de A. Evans.⁵⁸ a montré que les *N*-sulfinyloxazolidinones sont des réactifs de transfert sulfinyle efficaces qui réagissent rapidement avec une variété de réactifs de Grignard pour donner les aryl/alkyles correspondants et les dialkyl sulfoxydes avec des rendements élevés (78-92%). Les réactions ont été effectuées dans le THF avec 2 équivalents de RMgX à -78°C pendant 30 minutes.

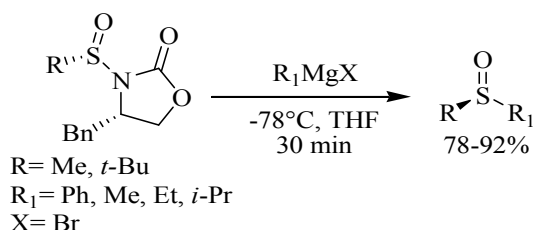


Schéma II.37: Synthèse d'aryle-alkyle et de dialkyle sulfoxydes

Un autre exemple de l'utilisation des oxazolidin-2-ones énantiopures est celui de la synthèse des *N*-tosyl-sulfimides optiquement actifs avec de bons rendements et une énantiosélectivité élevée. On fait réagir le *S*-méthyl-*S*-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-*N*-tosyl-sulfimide, préparé par la réaction de la *N*-(méthylthio)-oxazolidin-2-one avec la chloramine T et le réactif de Grignard dérivé du bromobenzène.⁵⁹

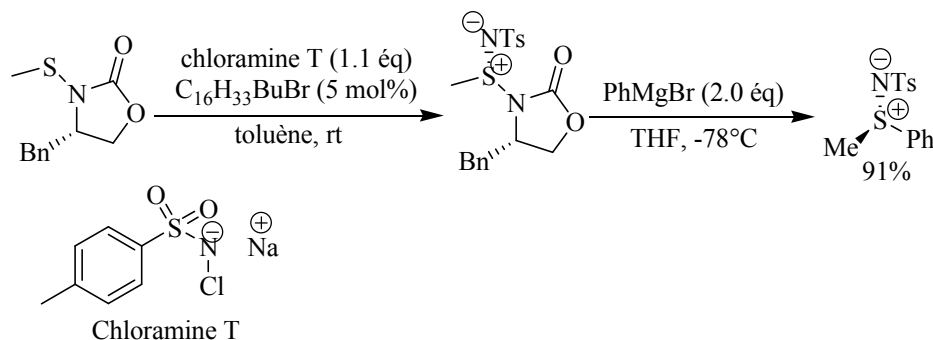


Schéma II.38: Synthèse asymétrique de sulfimides en utilisant les *N*-(méthylthio)-oxazolidin-2-one comme auxiliaire chiral

IV.6. Utilisation d'oxazolidinone comme agents de résolution:

Un agent de résolution chirale (CDA), également connu sous le nom de réactif de résolution chirale, est un auxiliaire chiral utilisé pour convertir un mélange d'énantiomères en diastéréoisomères afin d'analyser les quantités de chaque énantiomère présent dans un mélange. L'analyse peut être réalisée par spectroscopie ou par chromatographie. L'utilisation d'agent de résolution chirale a diminué avec la popularisation de la HPLC chirale. A ce propos, les oxazolidin-2-ones ont été utilisées pour séparer des mélanges racémiques par formation des diastéréoisomères.

La (4*S*)-4-benzyl-2-oxazolidinone-3-carbonyl a été utilisée comme agent de résolution efficace pour la séparation des hydroxyurées, indiquées dans le traitement des leucémies et des anémies falciforme.⁶⁰ Les carbamates résultants peuvent être séparés par chromatographie et l'hydrolyse de ces diastéréoisomères donne des hydroxyurées énantiomériquement pures >95% *ee*.^{61,62}

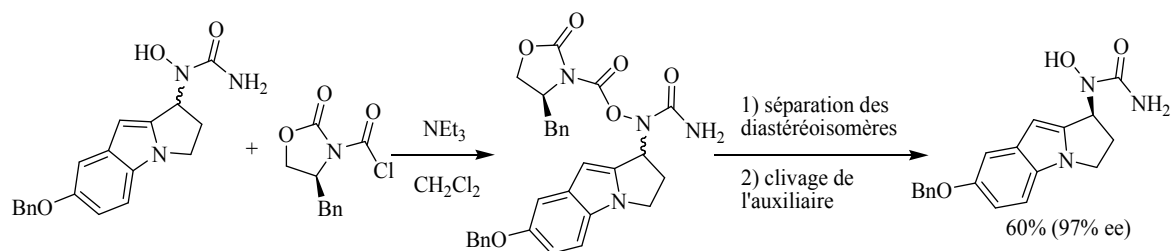


Schéma II.39: Résolution chimique des hydroxyurée en présence de (*S*)-benzyloxazolidinone

IV.7. Utilisation d'oxazolidin-2-one comme auxiliaire chiral:

Un auxiliaire chiral est un groupe ou une unité stéréogénique qui est temporairement incorporée dans un composé organique afin de contrôler le résultat stéréochimique de la synthèse.⁶³

La plupart des molécules biologiques et des cibles pharmaceutiques existent comme l'un des deux énantiomères possibles; par conséquent, la synthèse chimique des produits naturels et des agents pharmaceutiques est souvent conçue pour obtenir la cible sous forme énantiomériquement pure. les auxiliaires chiraux font partie des nombreuses stratégies dont disposent les chimistes pour produire sélectivement le stéréoisomère souhaité d'un composé donné.⁶⁴

L'un des auxiliaires les plus utilisés est la classe des oxazolidinones chirales, initialement développée par le groupe d'Evans en 1981. Depuis, d'autres structures se sont ajoutées afin d'avoir des diastéréosélectivités complémentaires à celles obtenues avec les oxazolidin-2-ones d'Evans.⁶⁵⁻⁶⁸

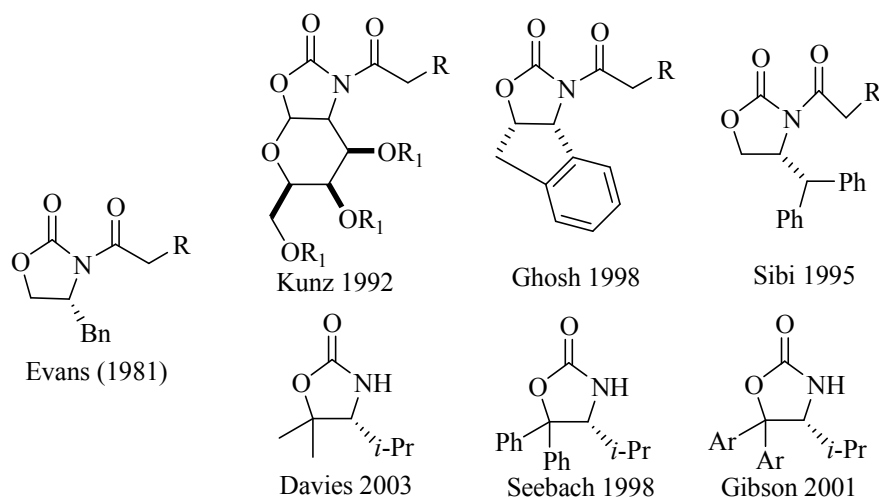


Figure II.7: Structures de quelques oxazolidin-2-ones utilisées en tant qu'auxiliaires chiraux

Ces auxiliaires chiraux sont très utilisés dans des réactions diastéréosélectives⁶⁹ pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone, carbone-azote, ou encore carbone-oxygène. Les réactions sont diverses et variées telles que des alkylations⁵⁸ des azidations⁷⁰ des hydroxylations⁷¹ des cyclo-additions⁷² ainsi que des réactions d'aldolisation.⁷³

Récemment, Evans et coll.⁷⁴ ont été décrit la synthèse totale énantiosélective du callipeltoside. Ce macrolide a été le premier produit d'une nouvelle classe de produits aquatiques naturels, caractérisé par plusieurs propriétés structurales uniques. La synthèse énantiosélective de ce macrolide a débuté par l'addition de β -cétimide **11** au cinnamaldéhyde **12**, Il a conduit à la formation de l'adduit aldolique **13** avec une excellente diastéréosélectivité. La réduction antisélective avec du triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium a formé du diol **14**, qui a été converti en aldéhyde **15** en trois étapes. L'addition du diène **16** médiée par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a donné le produit désiré **17** en tant que diastéréoisomère unique.

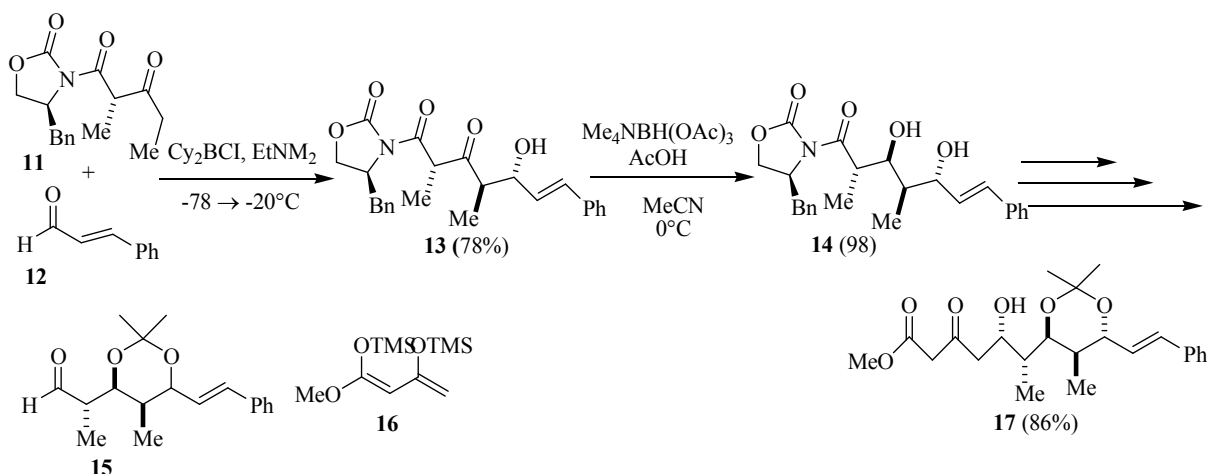


Schéma II.40: Synthèse totale énantiosélective du callipeltoside **17**

V. Activités biologiques des oxazolidin-2-ones:

L'incidence croissante de la multi-résistance aux médicaments chez les pathogènes bactériens Gram positif représente l'un des principaux défis des années 1990 pour les chercheurs. Ce problème croissant a récemment ravivé l'intérêt pour la recherche de nouvelles classes structurales d'antibiotiques qui inhibent ou tuent par de nouveaux mécanismes.

Évidemment, il y a un besoin urgent de découvrir et de développer de nouveaux agents efficaces contre les nouveaux pathogènes Gram positifs tels que les MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*), les *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline, et les *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine.⁷⁵

Dans cette optique, les oxazolidinones sont des antibiotiques synthétiques qui ont été découverts et étudiés par DuPont Pharmaceuticals, dans un premier temps comme antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), puis en 1978 pour leur activité fongicide vis-à-vis de la tomate, puis vis-à-vis de certains pathogènes humains à la fin des années 1980 (DuP105 et DuP721).

Les produits de cette famille n'ont cependant été développés pour commercialisation que dans les années 1990, initialement par Upjohn Corporation. Ces antibiotiques forment une famille non apparentée aux autres familles d'antibiotiques. Deux produits avaient été initialement sélectionnés pour développement, l'éperzolide et le linézolide, mais seul le linézolide a été retenu, il s'agit du premier antibiotique synthétique de la famille des oxazolidin-2-ones, qui a été approuvé par la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux). Il a été mis sur le marché en 2000 aux États-Unis sous le nom de Zyvox, puis dans plusieurs pays européens.

Ses indications sont le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires et les infections compliquées de la peau et des tissus mous causés par les souches *Staphylococcus aureus* et *Streptococci*. Elles se sont révélées aussi actives contre les *Entérocoques* Résistant à la Vancomycine (ERV). Cette approbation a suscité un grand intérêt pour le développement d'autres dérivés ayant une activité puissante et de large spectre.⁷⁶⁻⁸⁰

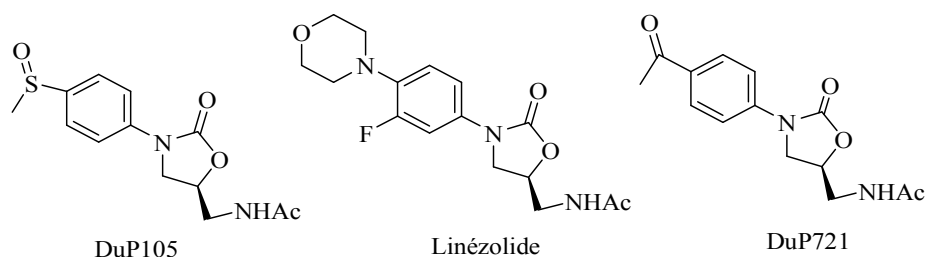


Figure II.8: Quelques pharmacophores contenant le motif oxazolidin-2-one

L'oxazolidin-2-one est trouvé dans d'autres produits biologiquement actifs, tel que le Zolmitriptan (Le zolmitriptan appartient à la classe des médicaments appelés agonistes sélectifs des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (aussi désignés triptans). Il s'utilise pour soigner la migraine. Il y a lieu de penser que la douleur que déclenche une migraine est causée par la dilatation de vaisseaux sanguins situés dans la tête. Le zolmitriptan soulage la douleur migraineuse en effectuant la constriction de ces vaisseaux sanguins), commercialisé par la firme AstraZeneca sous le nom de Zomig.^{81,82} Le motif oxazolidin-2-one est aussi présent dans la Callipeltoside A 10, est un macrolide cytotoxique isolé en 1996 à partir de l'éponge marine lithistida (*Callipelta* sp) qui possède une activité importante dans les essais cytotoxiques contre des cellules KB et P388 ainsi que dans les essais anti-VIH.^{83,84}

On trouve également le motif oxazolidin-2-one dans le Furazolidine, est une combinaison de médicaments qui sont prescrits pour aider à traiter certaines bactéries ou des infections du tractus gastro-intestinal; commercialisé sous le nom de Depandal-M par la firme GlaxoSmithKline,⁸⁵ et le rivaroxaban est un médicament anticoagulant. Les anticoagulants préviennent la formation de caillots de sang nocifs dans les vaisseaux sanguins en diminuant la capacité du sang à se solidifier. Les personnes qui ont subi une intervention chirurgicale qui consistait à remplacer totalement une hanche ou un genou utilisent le rivaroxaban pour prévenir la formation de caillots. On l'emploie aussi pour traiter les caillots sanguins chez les personnes atteintes d'une thrombose veineuse profonde (TVP, formation d'un caillot sanguin dans une grande artère, en particulier l'artère de la jambe), d'une embolie pulmonaire (présence de caillot sanguin dans un poumon) et pour prévenir la formation d'autres caillots. Il est commercialisé sous le nom de Xarelto par l'entreprise Bayer.^{86,87}

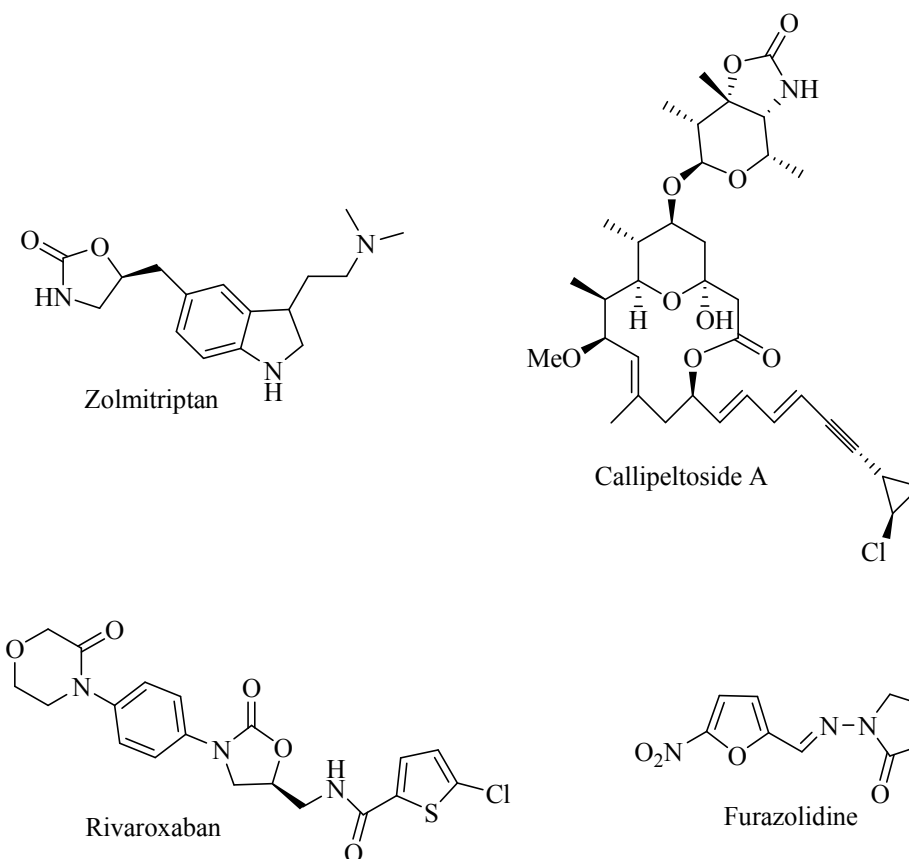


Figure II.9: Produits biologiquement actifs contenant le motif oxazolidin-2-one

V.1. Mécanisme d'action des oxazolidinones:

Le mécanisme exacte de l'activité biologique des oxazolidinones n'est pas parfaitement connu.⁸⁸

Les oxazolidinones possèdent un mécanisme d'action unique en inhibant sélectivement la biosynthèse des protéines dans la cellule bactérienne et ceci en se liant à la sous-unité ribosomique 50S et en empêchant la formation du complexe d'initiation 70S et en plus si 70S déjà formé ; l'oxazolidinone arrête la translocation de la chaîne peptidique. Au cours de la formation de ce complexe, l'unité ribosomique 50S se lie à la sous-unité 30S du ribosome, parallèlement avec l'acide ribonucléique ribosomique de transfert de la *N*-formylméthionine (ARNt^fMet).

Cependant, en raison de la présence des oxazolidin-2-ones, cette formation est bloquée et la biosynthèse des protéines est inhibée. Cela se traduit par une absence d'expression de la protéine par la cellule bactérienne conduisant à sa mort.^{89,90} Il est unique parmi les antibiotiques connus, ce qui explique l'absence de résistance croisée avec ces derniers.⁹¹

VI. Résultat et discussion:

D'après les rappels bibliographiques sur l'importance des oxazolidinones et de leur intérêt biologique potentiel, nous avons remarqué que la plupart des exemples cités dans la littérature pour leur synthèse sont limitée aux carbamates préparés à partir des alcools propargyliques terminaux et peu des exemples sont mentionnés avec des alcools propargyliques internes.

Portant de là, nous allons essayer de réaliser dans ce travail une série de réactions de cyclisation intramoléculaire des carbamates, dans laquelle les carbamates ont été préparés par l'utilisation des alcools propargyliques internes/terminaux ou des alcools allyliques. Les réactions seront réalisées en utilisant la voie classique (agitation à température ambiante), tout en essayant d'optimiser au mieux les conditions opératoires par rapport à celles décrites dans la littérature, à savoir diminuer le temps, la température, d'augmenter le rendement et pour améliorer la stéréosélectivité, on emploiera une autre voie, c'est la voie non conventionnelle.

VI.1. Synthèse des oxazolidin-2-ones:

Nous avons préparé les oxazolidin-2-ones par réaction de cyclisation catalytique intramoléculaire de différentes carbamates. Les méthodes de synthèse utilisant les carbamates comme produit de départ, les plus récentes se font en présence d'une base. Dans notre travail on a testé plusieurs bases de celles connues dans la littérature. La première des bases qu'on a utilisé c'est la pyridine, ensuite on a utilisé le DMAP, le carbonate de césium (Cs_2CO_3), l'hydroxyde de lithium monohydrate ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) et l'hydroxyde de césium monohydrate ($\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$). Pour l'activation de la réaction, on a utilisé le chauffage classique et l'activation non conventionnelle par les ultrasons.

VI.1.1. Optimisation des conditions de cyclisation:

Nous avons choisi le 3-phénylprop-2-ynyl phénylcarbamate **5c** (schéma II.42) comme exemple pour optimiser les conditions de la réaction. Une solution de carbamate **5c** dans du DMF est traitée avec 0,1 équivalent de différentes bases, la réaction est suivie par CCM. Les résultats sont résumés dans le tableau II.1.

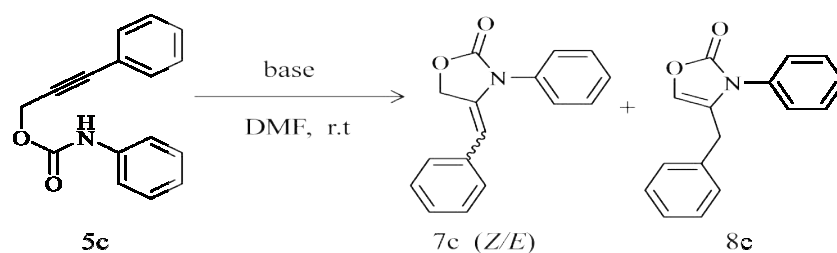


Schéma II.41: Optimisation des conditions de synthèse d'oxazolidin-2-one

Tableau II.1 : Effet des bases sur la cyclisation du carbamate **5c** dans le DMF

Référence	base	Temps	produit	Rdt (%)
1	pyridine	24 h	-	-
2	DMAP	24 h	-	-
3	Cs ₂ CO ₃	18 h	7c [Z/E]	68
4	LiOH.H ₂ O	30 h	7c [Z/E]	82
5	CsOH.H ₂ O	2 h	7c [Z/E] + 8c	96 [(Z/E) 80: (8c) 20]

D'après les résultats affichés dans le tableau II.I, lorsque des bases organiques telles que la pyridine et le DMAP ont été utilisées, le produit souhaité n'a pas été obtenu.

La cyclisation de carbamate **5c** en présence des bases inorganiques telles que le carbonate de césium (Cs₂CO₃) a donné le produit désiré **7c** (mélange de *Z* et *E*) avec un rendement modéré après 18 h.

L'expérience avec l'hydroxyde de lithium (LiOH.H₂O) a permis d'accéder au oxazolidin-2-one **7c** avec un rendement élevé (82%), après une période de temps relativement longue (30 h).

Le CsOH.H₂O a été la base la plus efficace pour cette cyclisation et a fourni les meilleures conditions (0,1 équivalent, 2 h à température ambiante). La cyclisation intramoléculaire du carbamate **5c** en présence de CsOH.H₂O a permis d'obtenir un excellent rendement en *Z*- et *E*-4-benzylidène-3-phényloxazolidin-2-one (96%) avec la formation de 4-benzyl-3-phényloxazol-2(3H)-one comme sous produit dans une ratio de [Z/E 80 : (8c) 20].

Lors de l'étude d'optimisation des solvants, nous avons remarqué que les solvants aprotiques polaires sont les solvants les plus appropriés pour cette cyclisation. Le DMF a donné le meilleur rendement.

VI.1.2. Cyclisation des carbamates:

VI.1.2.1: Cyclisation par la méthode classique:

Après avoir sélectionné les conditions optimales pour cette cyclisation (CsOH.H₂O dans DMF à température ambiante), nous avons examiné la faisabilité avec d'autres substituants (schéma II-44, tableau II.2).

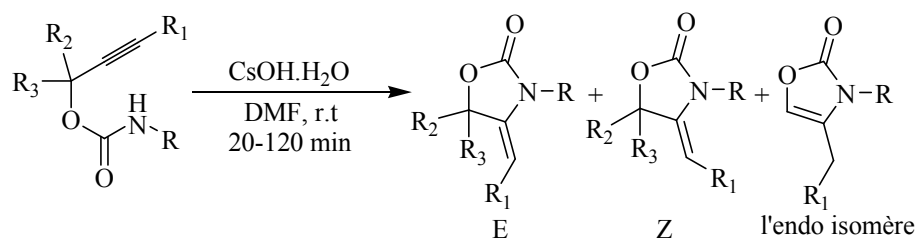


Schéma II.42: Cyclization d'yne-, ène-carbamates en présence de CsOH.H₂O

La réaction de cyclisation a très bien marché pour les deux carbamates, y compris les carbamates avec des alcools propargyliques terminaux et les carbamates dérivés des alcools propargyliques internes. La nature électronique des substituants ne semble pas avoir d'influence sur cette cyclisation et donne de très bons rendements, soit que les substituants portés par le noyau aromatique sont des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs (tableau II.2).

La cyclisation du carbamate **5i** est une exception à cette généralisation, probablement à cause de l'effet stérique du groupe ester en position *ortho* qui rend la réaction difficile voire impossible avec ce système (CsOH.H₂O, DMF).

Les isomères *Z* et *E* de tous les composés ont été séparés et isolés à l'état pur et identifiés par la présence du proton C=CH oléfinique correspondant par ¹HNMR. Ce proton, dans le cas de l'isomère *Z* résonne dans la région de 4,04 à 5,70 ppm comme un triplet et les deux protons méthyle portés par le cycle oxazolidinone en position 5 résonnent comme deux doublet. Dans le cas de l'isomère *E*, le proton oléfinique C=CH apparaît comme un singulet.

Les carbamates dérivés des alcools propargyliques terminaux (entrées **5a** et **5b**) subissent une cyclisation complète en 30 minutes pour donner la 4-méthylène 3-phényloxazolidin-2-one et la 5,5-diméthyl-4-méthylène-3-phényloxazolidin-2-one respectivement avec des rendements de 99% et 87%.

La substitution sur C3 par un groupe phényle (entrée **3**) a ralenti la cyclisation (2 h à température ambiante). Le produit a été isolé sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z*, avec la formation d'un produit secondaire **8g** (*endo*-isomère) à cause de l'isomérisation de la double liaison exocyclique avec un rendement de 20%.

Les substrats avec un noyau benzénique substitués par un halogène (**5d**, **5f**) ont été convertis pour donner les oxazolidinones correspondantes (**7d**, **7d'**) et (**7f**, **7f'**) avec d'excellents rendements 92%, 93% respectivement en 25 minutes pour le carbamate **5d** et 22 minutes pour le carbamate **5f**. Les oxazolidinones (entrées **4**, **6**) ont été obtenues sous forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E*. Nous avons constaté que la réaction n'est pas stéréosélective.

Les carbamates **5e** et **5g** portant des substituants attracteurs d'électrons lié au noyau benzénique ont réagi relativement plus rapide (20 minutes), aucune stéréosélectivité n'a été observée et les oxazolidinones souhaitées ont été obtenues avec d'excellents rendements 90% et 92% respectivement. Pour l'entrée **7** (**5g**), nous avons remarqué la formation de l'*endo*-isomère **8g** avec un rendement de 18%.

Le 3-(2,4-diméthoxyphényl)prop-2-ynyl phénylcarbamate **5h** a été converti pour donner l'oxazolidinone **7h'** avec une stéréosélectivité élevée vers l'isomère *Z* (88%).

Le carbamate **5i**, avec une fonction ester en position *ortho* lié au noyau benzénique, n'a subi aucune cyclisation, malgré l'utilisation des conditions sévères (DMF, 90°C, 72 h). L'excès de CsOH.H₂O a entraîné l'hydrolyse de ce carbamate en une amine.

Le carbamate **5k** avec un groupe cyclohexyle sur l'atome d'azote n'a fourni aucun produit de cyclisation, bien que le mélange a été agité en continu pendant 24 h à température ambiante.

L'utilisation de CsOH.H₂O dans le DMF, pour la cyclisation des carbamates **6l** et **6m** dérivés d'alcools allyliques, n'a pas marché et aucun produit cyclique n'a été obtenu. Dans les mêmes conditions, nous avons essayé de cycliser le but-3-ynylphényl carbamate dérivé de l'alcool homopropargylique correspondant (entrée **13**), mais nos efforts pour obtenir l'oxazin-2-one correspondant ont échoué, même après avoir augmenté la température et la quantité de CsOH.H₂O jusqu'à 0,4 éq. Ce carbamate n'a donné aucun produit.

Il est à noter qu'avec la méthode conventionnelle, les carbamates ont été transformés en oxazolidin-2-ones correspondantes avec de bons à excellents rendements, mais nous n'avons pu obtenir une stéréosélectivité élevée. Nous avons ensuite examiné l'étendue de l'irradiation

ultrasonore sur ce type de réactions pour faire une comparaison entre les deux méthodes conventionnelle et non conventionnelle, notamment en termes de stéréosélectivité et de durée de réaction.

VI.1.2.2: Cyclisation par la méthode non conventionnelle:

La sonochimie basée sur l'énergie acoustique et le phénomène de cavitation, met en œuvre les effets physiques et chimiques des ultrasons en milieux liquides. Depuis une trentaine d'années, les chimistes ont démontré que les ultrasons représentaient plus qu'un simple outil d'agitation. En fait, de nombreux travaux ont montré que la sonochimie permet d'une part l'amélioration des conditions de réactions chimiques en termes de sélectivité, rendement, quantité de catalyseur utilisé ou temps de réaction, mais également d'apporter de nouvelles solutions dans le domaine de la chimie.⁹²⁻¹⁰³ L'utilisation des ultrasons permet également de bien disperser les réactifs dans la réaction, ce qui garantit une interaction parfaite entre les réactifs.^{104,105} Les effets spécifiques des ultrasons sont directement liés aux phénomènes de cavitation acoustique.^{106,107} L'ultrason est une onde sonore dont la fréquence est comprise entre 20 KHz (limite de l'audition humaine) et 10 MHz. Les ultrasons peuvent se classer en plusieurs catégories en fonction de leur fréquence et de leur puissance (Figure II.9). Les ultrasons de basse fréquence se situent entre 20 et 100 kHz, celles de haute fréquence entre 100 kHz et 1 MHz et les ultrasons de très haute fréquence entre 1 et 10 MHz.¹⁰⁸⁻¹¹⁴

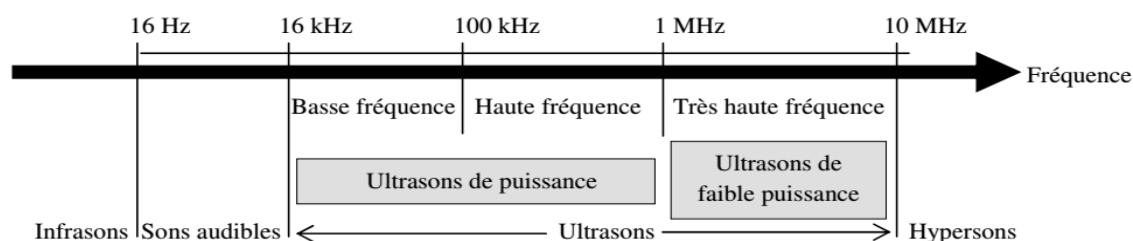


Figure II.10: classement des ondes ultrasonores

Les ultrasons de faible puissance (très haute fréquence), aussi appelés ultrasons de diagnostic, leur fréquence est comprise entre quelques Mégahertz et quelques Gigahertz. Les intensités à ces fréquences sont de l'ordre de quelques Watts par cm², et n'entraînent aucune modification irréversible du milieu de propagation. Le principe consiste à émettre une onde ultrasonore dans le milieu à étudier et de capter l'écho produit par les hétérogénéités ou les frontières du milieu. Les applications les plus connues des ultrasons se trouvent dans cette catégorie : l'échographie, la télémétrie (mesure de distances) ou encore la mesure des

propriétés élastiques des matériaux...Elles sont toutes regroupées dans ce que l'on appelle le Contrôle Non Destructif(CND).

Les ultrasons de puissance (basse/haute fréquence), leur fréquence est située entre 16 kHz et quelques Mégahertz. Les intensités peuvent atteindre plusieurs centaines de Watts par cm². De ce fait, l'interaction de l'onde avec le milieu de propagation peut créer des modifications physico-chimiques irréversibles au sein de celui-ci. De nombreuses applications sont possibles: le nettoyage, l'émulsification, l'homogénéisation, les réactions chimique (modification du mécanisme réactionnel, production de radicaux libres,...). Cette dernière application est nommée sonochimie. ... Cette catégorie est elle-même divisée en deux groupes : les ultrasons basse fréquence allant de 20 à 100 kHz, étant les plus utilisés, et les ultrasons haute fréquence de 100 kHz à quelques Mégahertz.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Lorsque sonication des liquides à des intensités élevées, les ondes sonores qui se propagent dans le milieu liquide conduisent à haute pression alternée (compression) et basse pression (cycles de raréfaction), avec des taux en fonction de la fréquence. Au cours du cycle à basse pression, les ondes ultrasonores à haute intensité créent de petites bulles de vide dans le liquide. Quand les bulles atteignent un volume auquel ils ne peuvent plus absorber l'énergie, ils s'effondrent violemment pendant un cycle haute pression. Ce phénomène est appelé cavitation. Lors de l'implosion des bulles de cavitation, les ultrasons peuvent générer des températures élevées jusqu'à 5000 K et des pressions très fortes jusqu'à 1000 atm.¹¹⁸⁻¹²⁰

Chaque bulle de cavitation peut être considérée comme un microréacteur induisant une énergie d'activation très importante pour le système étudié.¹²¹⁻¹²³

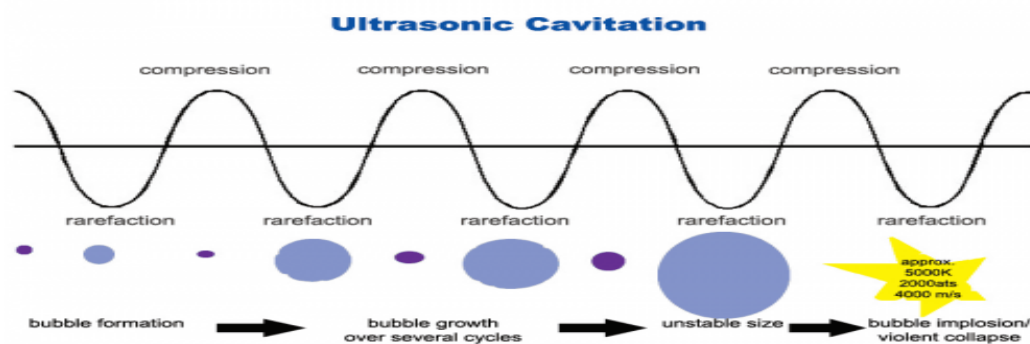


Figure II.11: Evolution d'une bulle de cavitation

Pour avoir une idée globale sur les deux procédés utilisés pour l'obtention des oxazolidin-2-ones à savoir la voie classique et celle des ultrasons, nous avons résumé l'ensemble des résultats obtenus dans le tableau II.2.

On peut facilement constater que la cyclisation intramoléculaire des carbamates en présence de 0,1 éq de CsOH.H₂O sous irradiations aux ultrasons a permis d'accéder aux oxazolidin-2-ones correspondantes avec d'excellent rendement à quantitatif (90%- 99%). (Bain maintenu à température ambiante).

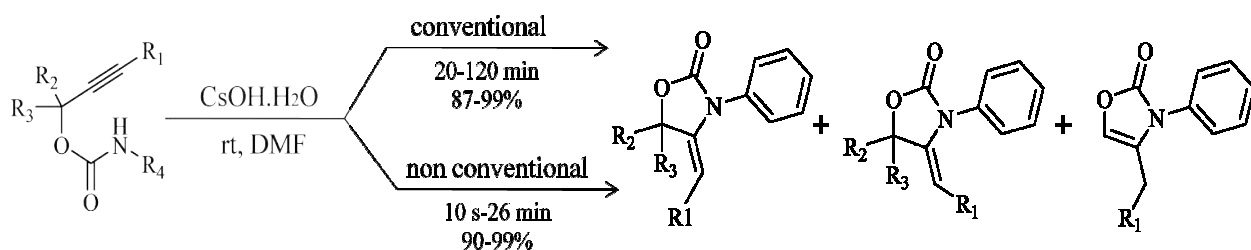
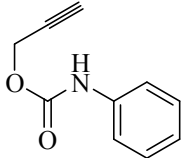
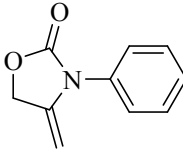
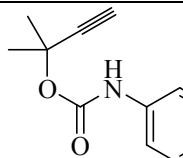
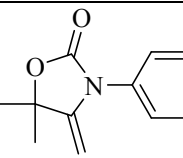
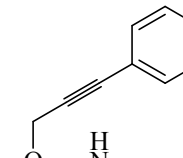
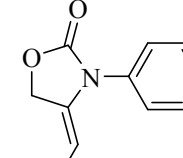
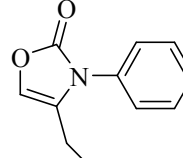
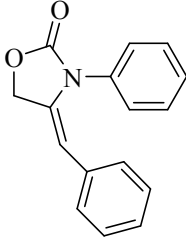
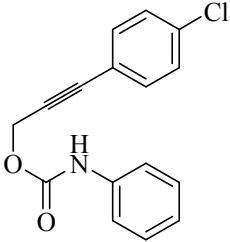
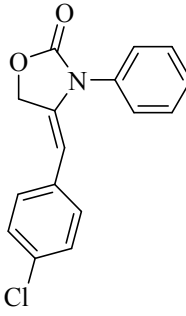
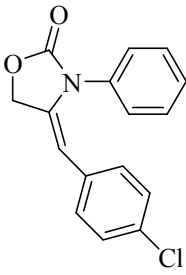
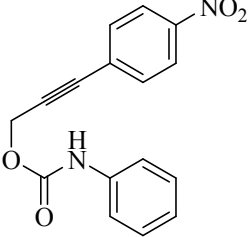
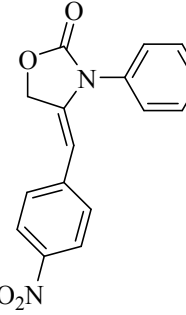
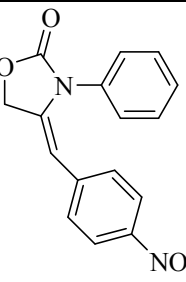
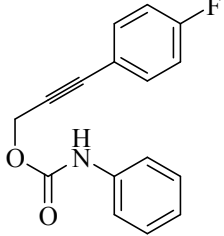
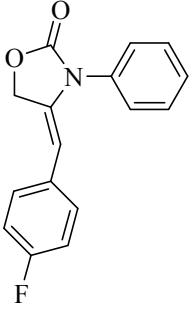
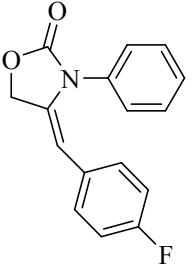
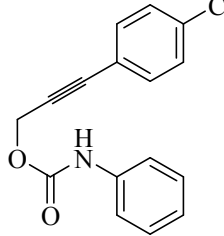
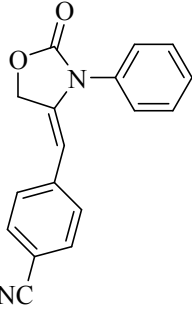
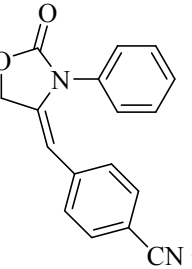
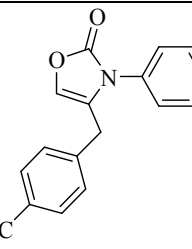
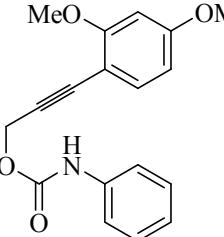
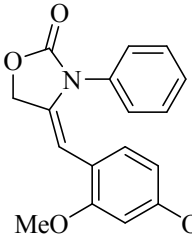


Schéma II.43: Schéma général de la réaction de cyclisation d'yne-carbamates

Tableau II.2: Résultats globaux obtenus par les deux voies d'activation

Référence	Carbamate	Produit	méthode conventionnelle		méthode non conventionnelle	
			temps	Rdt (%)	temps	Rdt (%)
1	 5a	 7a	30 min	99	10 min	99
2	 5b	 7b	30 min	87	11 min	94
3	 5c	 7c	120 min	93% 7c* (80%) 8c (20%)	26 min	7c' 94%**
		 8g				

		 7c'				
4	 5d	 7d	25 min	92% 7d (58%) 7d' (42%)	6 min	96% 7d (60%) 7d' (40%)
		 7d'				
5	 5e	 7e	20 min	90% 7e (50%) 7e' (50%)	10 s	92% 7e (53%) 7e' (47%)
		 7e'				

6	 5f	 7f	22 min	93% 7f (53%) 7f' (47%)	4 min	98% 7f (58%) 7f' (42%)
		 7f'				
7	 5g	 7g	20 min	92% 7g (41%) 7g' (41%) 8g (18%)	12 s	92% 7g (42%) 7g' (38%) 8g (20%)
		 7g'				
		 8g				
8	 5h	 7h'	28 min	88%**	12 min	90%**

9			72 h	-	8 h	-
10			24 h	-	8 h	-
11			24 h	-	8 h	-
12			24 h	-	8 h	-
13			48 h	-	8 h	-

* Mélange Z/E

** Z

Sous sonication, le temps de la réaction a été réduit de manière significative de 120 minutes, selon la méthode conventionnelle à 26 minutes pour le carbamate **5c** et de 20 minutes à 10 secondes, pour le carbamate **5e**.

Le 3-phénylprop-2-ynyl phénylcarbamate **5c** a été cyclisé pour fournir la 2-oxazolidinone **7c'** avec un excellent rendement de 94% après seulement 26 min sous sonification à température ambiante par rapport à la méthode classique (120 minutes), avec une stéréosélectivité élevée et un seul isomère *Z* **7c'** a été obtenu.

En général et pour faire une comparaison entre la méthode non conventionnelle et la méthode conventionnelle pour la cyclisation des carbamates en présence de CsOH.H₂O et d'après les données qui sont présentées dans le tableau II.2, il est évident que l'irradiation par les

ultrasons a accéléré la réaction par rapport à la méthode classique en diminuant le temps jusqu'à 10 et 12 secondes pour les carbamates **5e** et **5g** respectivement. Les rendements obtenus par la méthode non conventionnelle ont été légèrement supérieurs à ceux obtenus par la méthode conventionnelle. Nous avons également remarqué une légère augmentation de la sélectivité vers l'isomère le plus stable (*E*), et la seule exception était le composé **5c**, qui a entraîné une sélectivité élevée en isomère (*Z*) (**7c'**) avec un rendement de 94%. Pour les yne/enecarbamates **5i**, **5k**, **6l**, **6m** et **13** et malgré l'utilisation de l'irradiation par les ultrasons, nous n'avons observé aucune influence sur la réaction et la formation des oxazolidinone souhaitées.

VI.2. Détermination structurale:

La structure de nouveaux oxazolidinones synthétisées est déterminée simplement par la spectroscopie IR, RMN (^1H , ^{13}C) et spectroscopie de masse.

VI.2.1. Spectroscopie IR :

Tableau II.3: Caractéristiques IR des oxazolidin-2-ones

Produits	IR (cm ⁻¹)		
	C=C	C=O cycle	NH
7a	1658	1760	-
7b	1650	1747	-
7c (<i>Z/E</i>)	1669	1771	-
7C'	1655	1770	-
8c (endo)	1598	1749	-
7d	1681	1779	-
7d'	1661	1770	-
7 ^e	1674	1778	-
7e'	1656	1782	-
7f	1681	1779	-
7f'	1674	1774	-
7g	1673	1781	-
7g'	1655	1760	-
8g (endo)	1597	1755	-
7h	1685	1771	-

D'après le tableau II.3, nous avons remarqué l'absence des bandes de vibrations d'élongation entre $3297\text{--}3325\text{ cm}^{-1}$ qui caractérisent la fonction amine N-H (carbamates).

Les bandes de vibrations de la double liaison C=C s'étendent entre $1597\text{--}1685\text{ cm}^{-1}$.

Les fréquences de vibrations attribuées à la double liaison C=O cycliques sont comprises entre $1755\text{--}1782\text{ cm}^{-1}$. On remarque qu'il y a une augmentation de la fréquence de vibration de la double liaison C=O, qui est normalement observée vers 1697 cm^{-1} . Cela est dû au cycle lui-même car pour les cycles inférieurs à 6 chaînons, on observe une fermeture de l'angle C=O et une augmentation de la fréquence de vibration du carbonyle. Au-delà de 6 chaînons, le cycle ne plus tendue et on observe les fréquences du carbonyle habituelles. (Pour les cétones cycliques, dans le cas des cycles inférieurs à 6 chaînons, on observe une diminution de l'angle de 120° , cette contrainte stérique se manifeste par une augmentation de la fréquence de vibration de l'élongation C=O.¹²⁴

VI.2.2. Spectroscopie RMN- ^1H , ^{13}C :

Spectroscopie RMN- ^1H :

En RMN- ^1H , les signaux les plus caractéristiques sont uniquement des protons oléfiniques.

L'analyse des spectres RMN du proton des produits obtenus, montre la disparition de proton caractéristique de fonction carbamate (N-H), et l'apparition d'un nouveau signal caractéristique correspond le proton C=CH oléfinique se trouve dans l'intervalle $4,04\text{--}5,70$ ppm qui confirme la cyclisation des carbamates.

Le déplacement chimique des protons oléfiniques $4,04\text{--}5,70$ ppm pour les produits **7a-h** nous permet de confirmer la structure des oxazolidin-2-ones et de comparer entre les isomères *Z*, *E* et l'isomère *endo*.

Le proton C=CH oléfinique, dans le cas de l'isomère *Z*, résonne dans l'intervalle $4,04\text{--}5,70$ ppm sous forme d'un triplet et les deux protons portés par le cycle oxazolidin-2-one en position 5 résonnent sous forme d'un doublet. Le proton C=CH oléfiniques dans le cas de l'isomère *E* apparaît sous forme d'un singulet. Ce qui est conforme à la littérature.

Spectroscopie RMN- ^{13}C :

En spectroscopie du carbone ^{13}C , tous les spectres présentent un signal se trouve dans l'intervalle $82,10\text{--}101,74$ ppm correspondant au carbone oléfinique C=CH. Dans le cas de

l'isomère *endo*, on enregistre la présence d'un pic à champ fort entre 30,00-30,45 ppm correspondant au carbone sp^2 (CH_2) lié au carbone sp^3 (C_4) du cycle *endo*. Les carbones du groupement C=O apparaissent entre 142,00 et 157,01 ppm.

Tableau II.4: Caractéristiques RMN- ^1H et ^{13}C des oxazolidinones

Produits	RMN- ^1H (ppm)		RMN- ^{13}C (ppm)	
	C=CH oléfinique	CH ₂ -(cycle)	C=O	C=CH
7a	4.16, 4.24	5,06	142,00	82,10
7b	4.04, 4.13	1,64 (CH_3) ₂	151,48	80,76
7c (<i>Z/E</i>)	5,63 (t)	5,13 (d)	155,70	101,74
	5,69 (s)	5,37 (d)	157,20	100,07
7C'	5,64	5,39	155,56	101,71
8c (<i>endo</i>)	6,56	3,55	155,20	31,00
7d	5,62	5,12	155,57	100,53
7d'	5,58	5,35	157,01	98,72
7e	5,70	5,19	156,66	97,48
7e'	5,67	5,43	155,37	99,91
7f	5,65	5,15	159,93	100,81
7f'	5,63	5,35	159,83	98,90
7g	5,67	5,18	156,52	97,89
7g'	5,63	5,41	155,02	99,92
8g (<i>endo</i>)	6,68	3,65	154,97	30,45
7h	5,60	5,16	156,92	97,50

Conclusion:

Dans la première partie de ce chapitre nous avons donné un rappel bibliographique englobant les différentes méthodes de synthèse les plus significatives d'oxazolidin-2-one et leurs dérivés ainsi que leurs applications sur le plan biologique et pharmaceutique.

La deuxième partie est consacrée à la synthèse de 4-méthylène-oxazolidin-2-one et ces dérivés par une réaction de cyclisation intramoléculaire d'yne et d'enecarbamates en présence d'une quantité catalytique d'une base. Pour accéder à ce type de cycles nous avons choisi de tester deux modes d'activation, l'activation par la voie classique et celle des ultrasons.

Les premiers résultats montrent que les meilleurs rendements ont été obtenus en présence de l'hydroxyde de césium monohydraté (CsOH.H₂O). L'utilisation de cet hydroxyde n'est pas décrite dans la littérature. La réaction est plus rapide dans le DMF, THF et dans l'acétone avec une conversion totale. Nous avons essayé d'approfondir ce travail par l'utilisation de la sonochimie comme méthode d'activation. Les résultats montrent que, la sonochimie est efficace puisqu'on arrive à réduire le temps de la réaction de manière significative de 120 minutes selon la méthode conventionnelle à 26 minutes pour le carbamate 5c et de 20 minutes à 10 secondes pour le carbamate 5e.

Les produits de cyclisation ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN- ¹H, ¹³C, IR et spectroscopie de masse.

Références:

1. M. J. Genin, D. K. Hutchinson, D. A. Allwine, J. B. Hester, D. E. Emmert, S. A. Garmon, C. W. Ford, G. E. Zurenko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B. H. Yagi, J. M. Friis, E. M. Shobe and W. J. Adams, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5144–5147.
2. C. Miniejew, F. Outurquin and X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1575–1576.
3. R. Norrby, *Expert Opin. Pharmacother.*, **2001**, 2, 293–302.
4. A. M. Slee, M. A. Wuonola, R. J. McRipley, I. Zajac, M. J. Zawada, P. T. Bartholomew, W. A. Gregory and M. Forbes, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1987**, 31, 1791–1797.
5. J. A. Jones, K. G. Virga, G. Gumina and K. E. Hevener, *MedChemComm*, **2016**, 7, 1694–1715.
6. X. Yang, Z. Li, Z. Wang, Z. Sang, H. Long, J. Tang, T. Yang, Y. Liu and Y. Luo, *MedChemComm*, **2015**, 6, 1156–1172.
7. H. Kakeya, M. Morishita, H. Koshino, T. Morita, K. Kobayashi and H. Osada, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1052–1053.
8. M. P. Sibi, "Are Two Phenyls Better than One? Synthesis and Applications of (R)-4-Diphenylmethyl-2-oxazolidinone.", *ChemInform*, **2000**, 31, no-no.
9. J. W. Turley, *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1972**, 28, 140–143.
10. M. E. Dyen and D. Swern, *Chem. Rev.*, **1967**, 67, 197–246.
11. H. Drautz, H. Zähler, E. Kupfer and W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 1752–1765.
12. A. Naresh, M. Venkateswara Rao, S. S. Kotapalli, R. Ummanni and B. Venkateswara Rao, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 80, 295–307.
13. S. C. Bergmeier, *Tetrahedron*, **2000**, 17, 2561–2576.
14. G. Li, R. Lenington, S. Willis and S. H. Kim, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1998**, 0, 1753–1754.
15. Y. Wu and X. Shen, *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 4359–4363.
16. C. Yu, Y. Jiang, B. Liu and L. Hu, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1449–1452.
17. B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno and M. Costa, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 601–604.
18. M. Peña-López, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 7826–7830.
19. C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6935–6936.
20. M. Kim, J. V. Mulcahy, C. G. Espino and J. Du Bois, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1073–1076.
21. R. D. Grigg, J. W. Rigoli, S. D. Pearce and J. M. Schomaker, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 280–283.

22. M. Kimura, S. Kure, Z. Yoshida, S. Tanaka, K. Fugami and Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4887–4890.
23. T. Hayashi, A. Yamamoto and Y. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 99–102.
24. Y. Tamaru, H. Tanigawa, S. Itoh, M. Kimura, S. Tanaka, K. Fugami, T. Sekiyama and Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 631–634.
25. R. Robles-Machín, J. Adrio and J. C. Carretero, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 5023–5026.
26. A. Buzas and F. Gagosz, *Synlett*, **2006**, 2006, 2727–2730.
27. F. C. D. S. Fonseca, F. M. Araujo, T. J. Nagem, T. T. de Oliveira, C. R. D. Correia and J. G. Taylor, *Synth. Commun.*, **2013**, 43, 768–773.
28. R. Ramesh, Y. Chandrasekaran, R. Megha and S. Chandrasekaran, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9153–9162.
29. R. Newton and G. P. Savage, *Aust. J. Chem.*, **2008**, 61, 432–437.
30. S. Ritter, Y. Horino, J. Lex and H.-G. Schmalz, *Synlett*, **2006**, 2006, 3309–3313.
31. M. Kimura, S. Kure, Z. Yoshida, S. Tanaka, K. Fugami and Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4887–4890.
32. P. J. Stoffel and A. J. Speziale, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2814–2817.
33. V. V. Dovlatyan and É. N. Ambartsumyan, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1974**, 10, 1298–1300.
34. W.-S. Kim, E.-Y. Yoon, K.-A. Jo and E.-J. Kang, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, 32, 3158–3160.
35. H. W. Pauls and B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3956–3957.
36. Y. Guindon, A. Slassi, É. Ghiro, G. Bantle and G. Jung, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4257–4260.
37. A. G. Doyle and E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5713–5743.
38. S. Arayachukiat, C. Kongtes, A. Barthel, S. V. C. Vummaleti, A. Poater, S. Wannakao, L. Cavallo and V. D’Elia, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2017**, 5, 6392–6397.
39. P. Goswami and B. Das, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2384–2388.
40. C. Mei, Y. Zhao, K. Zou, C. Cao, G. Pang and Y. Shi, *Res. Chem. Intermed.*, **2018**, 44, 2179–2194.
41. Y. Toda, S. Gomyou, S. Tanaka, Y. Komiyama, A. Kikuchi and H. Suga, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 5786–5789.
42. C. G. McPherson, A. K. Cooper, A. Bubliauskas, P. Mulraíney, C. Jamieson and A. J. B. Watson, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 6736–6739.
43. T. B. Sim, S. H. Kang, K. S. Lee, W. K. Lee, H. Yun, Y. Dong and H.-J. Ha, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 104–108.

44. X. Liu and L.-N. He, *Top. Curr. Chem.*, **2017**, 375, 21.
45. A. Fujii, H. Matsuo, J.-C. Choi, T. Fujitani and K. Fujita, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 2914–2920.
46. M. Yoshida, T. Mizuguchi and K. Shishido, *Chem. – Eur. J.*, **2012**, 18, 15578–15581.
47. P. García-Domínguez, L. Fehr, G. Rusconi and C. Nevado, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 3914–3918.
48. S. W. Foo, Y. Takada, Y. Yamazaki and S. Saito, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4717–4720.
49. J. Paz, C. Pérez-Balado, B. Iglesias and L. Muñoz, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 3037–3046.
50. T. Niemi, I. Fernández, B. Steadman, J. K. Mannisto and T. Repo, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 3166–3169.
51. B. M. Bhanage, S. Fujita, Y. Ikushima and M. Arai, *Green Chem.*, **2003**, 5, 340–342.
52. D. Teffahi, S. Hocine and C.-J. Li, *Lett. Org. Chem.*, **2012**, 9, 585–593.
53. T. E. Smith, D. P. Richardson, G. A. Truran, K. Belecki and M. Onishi, *J. Chem. Educ.*, **2008**, 85, 695.
54. G. Zappia, P. Menendez, G. Delle Monache, D. Misiti, L. Nevola and B. Botta, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2007**, 7, 389–409.
55. V. J. Sattigeri, A. Soni, S. Singhal, S. Khan, M. Pandya, P. Bhateja, T. Mathur, A. Rattan, J. M. Khanna and A. Mehta, *Arkivoc*, **2005**, 2, 46–59.
56. M. P. Doyle, W. R. Winchester, M. N. Protopopova, P. Müller, G. Bernardinelli, D. Ene and S. Motallebi, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 2227–2235.
57. M. P. Doyle, W. R. Winchester, J. A. A. Hoorn, V. Lynch, S. H. Simonsen and R. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9968–9978.
58. D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy and D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5977–5985.
59. G. Celentano and S. Colonna, *Chem. Commun.*, **1998**, 0, 701–702.
60. R. S. Garigipati, M. E. Sorenson, K. F. Erhard and J. L. Adams, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5537–5540.
61. H. Chung, H. Kim and K.-H. Chung, *Heterocycles*, **1999**, 51, 2983–2989.
62. D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, H. K. Rami and N. C. Stevens, *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 1335–1351.
63. Y. Gnass and F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 2006, 1899–1930.
64. D. A. Evans, J. Bartroli and T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127–2129.
65. T. Hintermann and D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 2093–2126.
66. S. G. Davies, M.-S. Key, H. Rodriguez-Solla, H. J. Sanganee, E. D. Savory and A. D. Smith, *Synlett*, **2003**, 2003, 1659–1662.
67. K. Rück-Braun, A. Stamm, S. Engel and H. Kunz, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 967–975.

68. M. M. Heravi and V. Zadsirjan, *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, 24, 1149–1188.
69. D. J. Ager, I. Prakash and D. R. Schaad, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 835–876.
70. D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman and R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4011–4030.
71. D. A. Evans, M. M. Morrissey and R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4346–4348.
72. D. A. Evans, D. H. B. Ripin, J. S. Johnson and E. A. Shaughnessy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 2119–2121.
73. C. B. Shinisha and R. B. Sunoj, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12319–12330.
74. D. A. Evans, J. D. Burch, E. Hu and G. Jaeschke, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 4671–4699.
75. D. Yu and G. Huiyuan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 857–859.
76. B. B. Lohray, V. B. Lohray, B. K. Srivastava, S. Gupta, M. Solanki, P. Pandya and P. Kapadnis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 1557–1561.
77. N. Bourgeois-Nicolaos, O. Piriou, M. J. Butel and F. Doucet-Populaire, *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, **2006**, 64, 549–564.
78. Y.-Q. Xiong, M. R. Yeaman and A. S. Bayer, *Drugs Today*, **2000**, 36, 631.
79. K. T. Bain and E. T. Wittbrodt, *Ann. Pharmacother.*, **2001**, 35, 566–575.
80. K. Senior, *The Lancet*, **2000**, 355, 1523.
81. E. Seaber, N. On, S. Phillips, R. Churchus, J. Posner and P. Rolan, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1996**, 41, 141–147.
82. P. Girotra, S. K. Singh and G. Kumar, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2016**, 85, 92–101.
83. T. R. Hoye, M. E. Danielson, A. E. May and H. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7052–7060.
84. H. Hussain, I. R. Green, K. Krohn and I. Ahmed, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, 30, 640–693.
85. B. W. Heywang, *Poult. Sci.*, **1965**, 44, 1523–1527.
86. M. H. Prins, A. Lensing, R. Bauersachs, B.v. Bellen, H. Bounameaux, T.A. Brighton, A.T. Cohen, B.L. Davidson, H. Decousus, G.E. Raskob, S. D. Berkowitz and P. S. Wells. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.*, **2012**, 366, 1287–1297.
87. EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism., *N. Engl. J. Med.*, **2010**, 363, 2499–2510.
88. N. Bourgeois-Nicolaos, O. Piriou, M. J. Butel and F. Doucet-Populaire, *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, **2006**, 64, 549–564.
89. K. Takrouri, H. D. Cooper, A. Spaulding, P. Zucchi, B. Koleva, D. C. Cleary, W. Tear, P. J. Beuning, E. B. Hirsch and J. B. Aggen, *ACS Infect. Dis.*, **2016**, 2, 405–426.
90. B. Bozdogan and P. C. Appelbaum, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2004**, 23, 113–119.

91. A. Thabaut, *Lett. Infect.*, **1998**, 13, 208–213.
92. P. Cognet, A.-M. Wilhelm, H. Delmas, H. Ait Lyazidi and P.-L. Fabre, *Ultrason. Sonochem.*, **2000**, 7, 163–167.
93. M. Atobe, Y. Kado and T. Nonaka, *Ultrason. Sonochem.*, **2000**, 7, 97–102.
94. F.-D. Wang and J.-M. Yue, *Synlett*, **2005**, 2005, 2077–2079.
95. E. Kawashima, Y. Aoyama, T. Sekine, E. Nakamura, M. Kainosho, Y. Kyogoku and Y. Ishido, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1317–1320.
96. G. V. Ambulgekar, S. D. Samant and A. B. Pandit, *Ultrason. Sonochem.*, **2005**, 12, 85–90.
97. J.-T. Li, W.-Z. Yang, S.-X. Wang, S.-H. Li and T.-S. Li, *Ultrason. Sonochem.*, **2002**, 9, 237–239.
98. S. A. Jadhav, A. P. Sarkate, M. Farooqui and D. B. Shinde, *Synth. Commun.*, **2017**, 47, 1676–1683.
99. K. P. Guzen, A. S. Guarezemini, A. T. G. Órfão, R. Cella, C. M. P. Pereira and H. A. Stefani, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1845–1848.
100. V. Kumar, A. Sharma, M. Sharma, U. K. Sharma and A. K. Sinha, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9718–9723.
101. G.-F. Chen, H.-M. Jia, L.-Y. Zhang, B.-H. Chen and J.-T. Li, *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, 20, 627–632.
102. G. Shanthi, G. Subbulakshmi and P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2057–2063.
103. H. Xu, W.-M. Liao and H.-F. Li, *Ultrason. Sonochem.*, **2007**, 14, 779–782.
104. G. V. Ambulgekar, S. D. Samant and A. B. Pandit, *Ultrason. Sonochem.*, **2005**, 12, 85–90.
105. B. S. Bhatkhande, M. V. Adhikari and S. D. Samant, *Ultrason. Sonochem.*, **2002**, 9, 31–35.
106. T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 443–451.
107. F. Alonso, I. P. Beletskaya and M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11771–11835.
108. T. J. Mason and J. P. Lorimer, *Betz-Druck Darmstadt*, **2002**, 3–4.
109. L. Thompson and L. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1999**, 38, 1215–1249.
110. Z. Guo, R. Feng, J. Li, Z. Zheng and Y. Zheng, *J. Hazard. Mater.*, **2008**, 158, 164–169.
111. G. Haïat, F. Padilla, F. Peyrin and P. Laugier, *Journal of Bone and Mineral Research.*, **2007**, 22(5), 665–674.
112. M. A. Tarr, *Chemical degradation methods for wastes and pollutants: environmental and industrial applications*, CRC Press, **2003**.
113. F. R. Young, *Sonoluminescence*, CRC press, **2004**.
114. T. G. Leighton, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **2007**, 93, 3–83.

115. F. Laugier, "Les ultrasons en procédés polyphasiques: transfert gaz-liquide et réaction liquide-liquide". PhD diss., **2007**.
116. C. Petrier, M.-F. Lamy, A. Francony, A. Benahcene, B. David, V. Renaudin and N. Gondrexon, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 10514–10520.
117. Hamdaoui, Oualid. "Contribution à l'étude et à la modélisation des phénomènes d'adsorption-désorption de composés organiques sur charbon actif en grain en l'absence et en présence d'ultrasons." PhD diss., Chambéry, 2004.
118. T. J. Mason, *Ultrason. Sonochem.*, **2007**, 14, 476–483.
119. S. S. Palimkar, V. S. More and K. V. Srinivasan, *Ultrason. Sonochem.*, **2008**, 15, 853–862.
120. E. B. Flint and K. S. Suslick, *Science*, **1991**, 253, 1397–1399.
121. K. Venkatesan, S. S. Pujari, R. J. Lahoti and K. V. Srinivasan, *Ultrason. Sonochem.*, **2008**, 15, 548–553.
122. R. Patil, P. Bhoir, P. Deshpande, T. Wattamwar, M. Shirude and P. Chaskar, *Ultrason. Sonochem.*, **2013**, 20, 1327–1336.
123. K. S. Suslick, *Faraday Discuss.*, **2014**, 170, 411–422.
124. Abdelmadjid, Mr BENMOHAMMED. "Synthese et evaluation biologique de quelques heterocycles souffres et azotes: thiazolidinones, 1, 3, 4-thiadiazoles derives des 4-phenyl-3-thiosemicarbazones." PhD diss., Université d'Oran 1, 2015.

Chapitre III :

Evaluation biologique des produits synthétisés

I. Introduction:

Afin de valoriser les produits synthétisés, yne-caramates, ène-caramates, les oxazolidi-2-nones et leurs dérivés que nous avons décrits dans les chapitres précédents, nous avons réalisé une série de tests biologiques pour évaluer leur potentiel inhibiteur contre certaines protéines kinases.

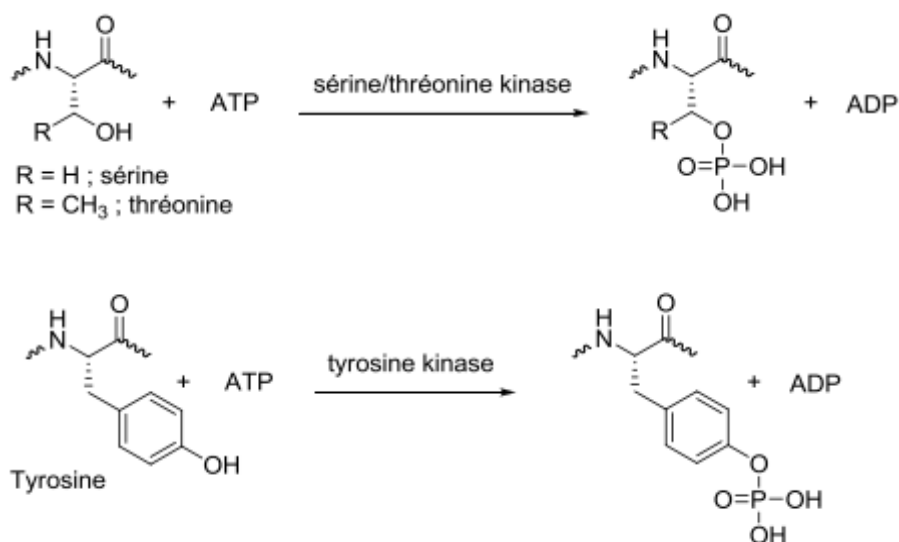
II. Protéine kinase:

Les protéines sont des chaînes d'acides aminés et lorsqu'un groupe phosphoryle, PO_3^{2-} , est lié de façon covalente à l'un de ces acides, il modifie la configuration tridimensionnelle et la fonction de la protéine. Les protéines sont constamment phosphorylées et déphosphorylées dans les cellules vivantes. L'apoptose, la prolifération et la différenciation sont toutes affectées par la phosphorylation. Les kinases sont une classe d'enzymes qui favorisent la phosphorylation.¹

Les protéines kinases sont une famille d'enzymes qui catalysent le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP vers un résidu aminoacide spécifique, d'un substrat spécifique (protéine, lipide, sucre). Une protéine kinase catalyse la réaction d'addition de ce groupe phosphate. Cette réaction est unidirectionnelle, l'ATP étant décomposé pour produire l'énergie nécessaire à la réaction.²

Une protéine-phosphatase fait exactement la réaction inverse des kinases, elle supprime un groupe phosphate, c'est-à-dire qu'elle fait la déphosphorylation.³ La phosphorylation des protéines est un mécanisme de régulation qui contrôle pratiquement tous les aspects de la vie cellulaire.¹

Le génome humain contient environ 518 protéines kinases et celle-ci peuvent être classées en deux grandes catégories selon le type de résidu qu'elle phosphorylent. Si leur action s'effectue sur un acide aminé phénolique, on parlera de tyrosine kinase (TK) mais si elle s'effectue sur un acide aminé alcoolique non aromatique, on parlera de sérine/thréonine kinase (STK).^{4,5}



Schème III.1: Phosphorylation des résidus sérine, thréonine et tyrosine par les kinases

Les protéines kinases peuvent se trouver dans les différents compartiments cellulaires ou intégrées à la membrane. Ces dernières ont une double fonction: une fonction extracellulaire de récepteur et intracellulaire pour l'activité kinase. Ainsi, suite à différents stimuli, les kinases assurent la transduction de signaux jusqu'au noyau de la cellule. Par activations (ou désactivations) d'autres protéines exercent un fin contrôle sur la régulation de voies métaboliques impliquées dans des fonctions cellulaires importantes tels que la croissance, la différenciation, la prolifération et la survie.⁶ Il est de plus connu que certaines de ces kinases sont suractivées en raison de l'excès de messagers extracellulaires (hormones ou facteurs de croissances) ou d'une trop forte production de ces kinases qui se retrouvent surexprimées (suite à des mutations génétiques). Des phosphorylations anormales dues au dysfonctionnement de ces kinases ont ainsi été constatées pour différentes maladies comme le cancer ou les pathologies neurodégénératives.⁷

III. Pathologies impliquant les kinases:

III.1. La maladie d'Alzheimer:

La maladie d'Alzheimer est la plus commune cause de démence.⁸ Cette maladie est liée au vieillissement avec une évolution progressive des troubles neurodégénératifs. Elle est caractérisée par la détérioration des fonctions cognitives et de la mémoire accompagnés de symptômes neuropsychiatriques et de troubles du comportement.⁹ Seulement 2% des cas d'Alzheimer sont diagnostiqués chez des personnes de moins de 65 ans. Ce pourcentage

s'élève rapidement jusqu'à 30% pour les personnes âgées de 85 ans.¹⁰ La maladie d'Alzheimer provoque des démences progressives. La première et principale manifestation est la perte de la mémoire à court terme. Au cours du développement de la maladie, la mémoire à long-terme est également affectée.¹¹

III.2. La maladie de Parkinson:

La maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative derrière la maladie d'Alzheimer. La maladie de Parkinson a été décrite pour la première fois en 1817. Elle est une affection dégénérative du système nerveux central caractérisée par un dysfonctionnement des neurones producteurs de dopamine du système dopaminergique. Les patients souffrent de tremblements en combinaison avec divers degrés de rigidité et bradykinésie (difficulté à réaliser des gestes simples).¹² La maladie de Parkinson est diagnostiquée cliniquement d'après cinq critères; tremblements au repos, rigidité, bradykinésie, instabilité posturale et immobilisation soudaine. Le patient est dit atteint lorsque deux des cinq critères sont remplis si un des deux critères est les tremblements ou la bradykinésie.¹³

III.3. Le cancer:

Le cancer est un problème de santé public majeur. Il résulte d'une perturbation profonde et complexe du fonctionnement de certaines cellules saines qui acquiert des caractéristiques oncogéniques. Du fait de la défaillance des systèmes de régulation, cette cellule peut proliférer anarchiquement jusqu'à la formation d'un amas de cellules cancéreuses, appelé tumeur. Cette dernière va se développer aux dépens d'autres organes essentiels à l'organisme y compris en formant d'autres tumeurs appelées métastases.^{14,15}

III.3.1. Cause:

Au départ, ce sont les dégâts accumulés par une cellule qui entraînent le processus de cancérisation (carcinogénèse). Ces dégâts peuvent entre autres être dus à l'exposition à des produits toxiques (au premier rang desquels se trouve la fumée de tabac), à des agents physiques (ultraviolets naturels ou artificiels, rayonnements, pollution), ou à certains virus. Le lien avec l'alimentation est établi mais encore mal connu. Par contre il est établi que l'alcool, l'excès de poids et le manque d'exercice physique augmentent le risque de certains cancers, tout comme des expositions professionnelles à différents produits chimiques. L'hérédité n'intervient que rarement. Les cancers ne sont jamais contagieux.¹⁶⁻¹⁹

III.3.2.Évolution:

Après une période plus ou moins longue, certaines cellules cancéreuses peuvent s'échapper de leur tumeur d'origine et aller s'installer dans d'autres parties du corps, via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Ces colonies "secondaires" portent le nom de métastases. Le processus de cancérisation est habituellement très lent. Il peut s'étendre sur plusieurs années, voire des dizaines, après les premiers dégâts cellulaires. Voilà pourquoi la fréquence des cancers augmente globalement avec l'âge. C'est aussi la raison pour laquelle le dépistage précoce de certains cancers est si important. Il permet de les traiter avant l'apparition des métastases. Dernière précision: tumeur n'est pas toujours synonyme de cancer. Une tumeur est une masse de cellules qui peuvent être cancéreuses ou non. On parle respectivement de tumeur maligne (cancer), ou de tumeur bénigne (adénome, kyste...).²⁰⁻²²

IV. Les inhibiteurs de protéine kinase:

L'un des moyens envisagés pour traiter ces troubles associés aux kinases consiste à rétablir l'équilibre au sein des cellules affectées. Pour cela l'activité anormale de ces kinases peut être régulée en inhibant l'activité catalytique de celles-ci.

La majorité des inhibiteurs de protéine kinase (IPK) font partie des molécules anticancéreuses.²³ On distingue dans cet ensemble les médicaments de chimiothérapie d'une part, et les médicaments de thérapie ciblée d'autre part.^{24,25}

Les thérapies ciblées sont l'aboutissement de nombreuses années de recherche fondamentale en cancérologie, dont les résultats ont été traduits en application pratique grâce à la recherche translationnelle et clinique. C'est un domaine en constante évolution, et de nouvelles thérapies ciblées sont régulièrement découvertes.^{26,27}

Les thérapies ciblées sont une nouvelle classe de médicaments contre le cancer, dont le mécanisme d'action est différent de celui des chimiothérapies anticancéreuses classiques. Leur dénomination "thérapies ciblées" ("targeted therapies" en anglais, de target = cible) fait référence à ce mécanisme d'action plus spécifique.^{28,29} La chimio- et la radiothérapie agissent sur les cellules à division rapide, dont font généralement partie les cellules cancéreuses. Mais ces traitements s'attaquent également aux cellules saines à division rapide, ce qui provoque des effets secondaires parfois sévères: perte de cheveux, anémie, diarrhée, risque d'infections accru...³⁰⁻³³

Une thérapie ciblée est capable de reconnaître spécifiquement certains éléments (cibles) des cellules cancéreuses. Elle permet de ralentir leur croissance et leur propagation, sans provoquer (trop) de dommages aux cellules saines. Cela se traduit généralement par des effets secondaires moins marqués qu'avec les autres traitements contre le cancer.

Les thérapies ciblées ont également la particularité d'être prescrites "sur mesure". En effet, toutes les tumeurs n'ont pas forcément les mêmes "cibles". Le médecin doit donc effectuer des tests spécifiques afin de déterminer le traitement le plus efficace. Ces tests permettent d'identifier des gènes, des protéines et d'autres éléments propres à la tumeur, susceptibles d'être ciblés par le traitement. Chaque patient se voit ainsi proposer un schéma de traitement spécifiquement adapté à sa tumeur. Si les "cibles" sont absentes de la tumeur, il est inutile de donner le traitement. Ces analyses préalables permettent donc d'éviter des traitements super us. Ceci explique que, pour un "même" cancer (sein, intestin...), deux personnes puissent recevoir des traitements différents.^{34,35}

V. Caractéristiques des inhibiteurs de kinases:

La majorité des inhibiteurs de kinases sont des petites molécules essentiellement pour des raisons pharmacologiques à savoir la bonne biodisponibilité de la molécule et sa capacité à atteindre ses cibles intracellulaires (capacité à pénétrer les membranes). Ces petites molécules ont en commun des fonctions donneuses et acceptuses de liaisons hydrogène ainsi que des groupements hydrophobes comme des cycles aromatiques qui leurs permettent d'établir des interactions avec leurs cibles.³⁶

Il existe plusieurs approches de thérapeutiques ciblées, notamment les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de la tyrosine et de la sérine-thréonine kinase.^{37,38}

Dans notre travail, nous nous sommes particulièrement intéressés aux inhibiteurs de tyrosine kinase. C'est pourquoi nous avons réalisé une série de tests biologiques pour évaluer le potentiel inhibiteur des différentes molécules synthétisées.

VI. Résultat et discussion:

VI.1. Préparations et dosages de kinases:

La plateforme de criblage d'inhibiteurs de kinases est implantée au sein de la station biologique de Roscoff et est sous la responsabilité du Dr. Sandrine Ruchaud. Les propriétés thérapeutiques des molécules sont évaluées sur les kinases CDK5, CDK2, CDK9, GSK3, DYRK1A, PIM1, HASPIN et CLK1.

Les tampons de dosage des protéines kinases:

L'activité des kinases est mesurée au sein de tampons appropriés avec leurs substrats correspondants, pendant 30 min à 30°C à une concentration précise d'ATP (15 μ M). Après incubation, les aliquotes de surnageant sont déposées sur des papiers phosphocellulose P81. Les valeurs des blancs sont soustraites et les activités sont exprimées en pourcentage d'activité maximale (en l'absence de l'inhibiteur). Les témoins sont réalisés avec les concentrations appropriées de DMSO. Les valeurs des IC50 sont calculées à partir des courbes dose-réponse par le logiciel Sigma-plots. Les substrats peptidiques de kinase sont obtenus auprès de Proteogenix (Oberhausbergen, France).

Tampon A: 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 50 μ g heparin/mL.

Tampon B: 50 mM MgCl₂, 90 mM NaCl, 30 mM Tris-HCl pH 7.4.

Tampon C: (MgCl₂ 10 mM, 1 mM ethylene glycol-bis(2-aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA), 1 mM dithiothreitol (DTT), 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 50 μ g heparin/mL).

Tampon D: (25 mM MOPS, pH 7.2, 12.5 mM b-glycerophosphate, 25 mM MgCl₂, 5 mM EGTA, 2 mM EDTA, 0.25 mM DTT).

Tampon H: (MOPS 25 mM, pH 7.5; 10 mM MgCl₂).

Protéines kinases:

DYRK1A: la DYRK1A recombinante de mammifère est exprimée chez *Escherichia coli* sous forme de protéines de fusion GST (Glutathione-S-Transférase) puis purifiée par chromatographie d'affinité sur glutathioe-agarose. Son activité est mesurée en présence de

son peptide substrat Woodtide (KKISGRL-SPIMTEQ), et en présence de 15 mM [g-33P] ATP (3000 Ci/mmol ; 10 mCi/mL) pour un volume final de 30 mL.

CLK1: la CLK1 recombinante humaine est exprimée chez *Escherichia coli* sous forme de protéines de fusion GST (Glutathione-S-Transférase) et son activité est évaluée en présence du peptide (RS peptide (GRSRSRSRSRSR)) et en présence de tampon A.

GSK-3 α/β : GSK-3 α/β est purifiée à partir de cerveau de porc par chromatographie d'affinité sur bille d'axine. Son activité catalytique est évaluée en présence de son substrat spécifique, la glycogène synthase (GS-1: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQSpEDEEE).

CDK5/p25: CDK5/p25 est reconstituée en mélangeant des quantités égales de CDK5 et p25 de mammifère recombinante exprimée chez *Escherichia coli* sous forme de protéines de fusion GST (Glutathione-S-Transférase) et purifiée par chromatographie d'affinité sur glutathione-agarose. Son activité catalytique est évaluée en présence de tampon C, avec 1 mg d'histone H1/mL.

Haspin kinase: domaine (*HsHaspin*-kdaa 470 à 798) codant l'DNAc, obtenu par RT-PCR, a été cloné en pGex-6P-3. La protéine de fusion est exprimée dans la souche d'*Escherichia coli* BL21-KRX (Promega, Madison, WI, USA) et purifiée par chromatographie d'affinité sur des billes de glutathione-agarose (Sigma).

CDK2/CyclinA: L'activité du CDK2/CyclinA est évaluée avec 3 μ M histone H3 (1-21) peptide, un substrat Haspin spécifique (ARTKQTARKSTGGGKAPRKQLA), dans le tampon H (MOPS 25 mM pH 7,5; MgCl₂ 10 mM).

CDK9/CyclinT: CDK9/Cyclin T est reconstituée en mélangeant des quantités égales de CDK9 et Cyclin T de mammifère recombinante exprimée chez *Escherichia coli* sous forme de protéines de fusion GST (Glutathione-S-Transférase) et purifiée par chromatographie d'affinité sur glutathione-agarose. Son activité catalytique est évaluée en présence de tampon B, avec 1 mg d'histone H1/mL.

HsPim 1: (proto-oncogène humain recombinant, exprimé en bactéries) est évaluée dans le tampon B avec 0,8 μ g/ μ L d'histone H1 (Sigma #H5505) comme substrat.

Dans un premier criblage, les composés de ces séries ont été testés à une concentration finale de 10 μ M par rapport aux kinases. Pour les composés dont l'inhibition est inférieure à 50 % à 10 μ M, ils sont considérés comme inactifs.

Table III.1: Activité inhibitrice des composés synthétisés contre certaines protéines kinases à une concentration de 10 Mm

référence Id	CDK2/CyclinA	CDK5/p25	CDK9/CyclinT	GSK3 β	PIM1	HASPIN	CLK1	DYRK1A
5a	7	0	17	6	15	0	0	9
5c	0	0	44	75	0	31	58	61
5d	8	16	29	19	0	9	0	6
5e	0	0	28	24	0	23	2	0
5f	0	0	22	14	0	3	0	3
5J	10	0	31	19	0	0	5	6
5h	0	0	27	0	0	25	10	6
5i	0	0	23	49	40	13	43	43
5g	0	0	21	16	0	16	0	4
6k	0	0	24	12	0	0	3	0
6l	0	5	22	41	0	22	0	2
13	0	0	9	24	0	0	0	5
7c'	36	12	11	11	7	0	4	0
8c	0	1	29	35	0	18	5	1
7d	2	0	40	38	15	36	18	5
7d'	0	0	30	40	32	16	8	2
7e	0	5	30	31	12	35	0	0
7e'	37	40	20	36	18	27	0	0
7f	11	6	14	6	0	4	10	0
7f'	0	4	11	0	2	6	14	1
7g	0	9	31	3	0	13	0	0
7g'	0	7	18	24	10	5	0	0
8g	3	9	30	69	21	46	12	7
7h'	0	6	0	49	36	13	11	18

L'analyse des résultats du tableau III.1 montre que seulement deux composés ont une activité d'inhibition supérieure à 50%. Le carbamate 5c vers les kinases : (GSK3 β , CLK1, DYRK1A) et l'endo-isomère 8g, vers la kinase GSK3 β .

Par la suite, l'IC₅₀ de ces deux composés a été déterminée à partir des courbes dose-réponse (Sigma-Plot), les résultats sont présentés dans le tableau III.2.

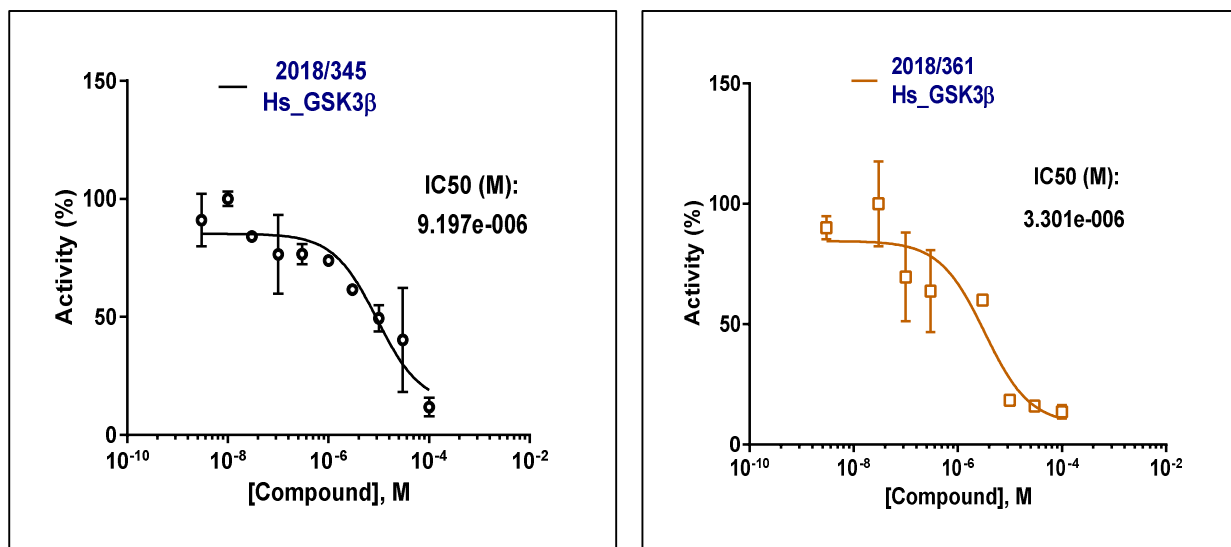


Figure III.1: IC₅₀ (μM) du carbamate 5c et de l'endo-isomère 8g

Table III.2: Valeurs d'IC₅₀ (μM) du carbamate (5c) et de 4-benzyl-3 phényloxazol-2 (3 H)-one (8g) contre les protéines kinases GSK3β et PIM1.

Référence	IC ₅₀ (μM)		Gini coefficient
	Hs_GSK3β	Hs_PIM1	
5c	9,19	>10	0,473
8g	3,30	>10	0,463

Les valeurs d'IC₅₀ sont exprimées en micromolaire, pour la 4-benzyl-3-phényloxazol-2(3H)-one (8g) (3.3 μM) vers la kinase GSK3β et supérieure à 10 μM vers la kinase pim1 qui donne un coefficient de sélectivité de 0,463. (Coefficient de Gini qui permet de classer objectivement les composés en fonction de leur sélectivité globale à une concentration pharmacologiquement pertinente).

Le carbamate (5c) est moins actif vers la kinase GSK3 (IC₅₀ = 9,19) et presque inactif vers la kinase pim1 pour lequel il s'est montré un peu plus sélectif (coefficient Gini = 0,473).

Nous rappelons que les inhibiteurs non sélectifs sont caractérisés par des valeurs de Gini proches de zéro et les composés hautement sélectifs présentent des valeurs de Gini proches de 1.

Conclusion:

Les deux valeurs de Gini pour le carbamate 5c et le 4-benzyl-3-phényloxazol-2(3H)-one (8g) indiquent une sélectivité modérée des kinases, ce qui représente un point de départ encourageant pour une optimisation ultérieure.

Référence:

1. T. Hunter, *Cell*, **1995**, 80, 225–236.
2. R. Prudent, B. Hasenknopf and C. Cochet, *médecine/sciences*, **2008**, 24, 1012–1014.
3. P. T. W. Cohen, *J. Cell Sci.*, **2002**, 115, 241–256.
4. R.-R. Ji, Y. Kawasaki, Z.-Y. Zhuang, Y.-R. Wen and Y.-Q. Zhang, in *Analgesia*, ed. C. Stein, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2007**, pp. 359–389.
5. S. S. Taylor and A. P. Kornev, *Trends Biochem. Sci.*, **2011**, 36, 65–77.
6. J. Zhang, P. L. Yang and N. S. Gray, *Nat. Rev. Cancer*, **2009**, 9, 28–39.
7. P. Cohen, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, 309.
8. R. A. Stelzmann, H. Norman Schnitzlein and F. Reed Murtagh, *Clin. Anat. Off. J. Am. Assoc. Clin. Anat. Br. Assoc. Clin. Anat.*, **1995**, 8, 429–431.
9. J. Cummings, *N. Engl. J. Med.*, **2004**, 351, 56–67.
10. A. F. Jorm, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **1991**, 240, 218–222.
11. B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, S. T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier and G. Jicha, *Lancet Neurol.*, **2007**, 6, 734–746.
12. C. G. Goetz, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2011**, 1, a008862.
13. Letribot, Boris. "Synthèse et évaluation biologique de nouveaux composés hétérocycliques potentiellement inhibiteurs de protéine-kinases." PhD diss., 2015..
14. Ferlay, J., et al. "GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2013." *globocan. iarc. fr Accessed. September* (2015): 15-2015..
15. Lagaert, Jean-Baptiste. "Modélisation de la croissance tumorale: estimation de paramètres d'un modèle de croissance et introduction d'un modèle spécifique aux gliomes de tout grade." PhD diss., 2011..
16. D. Trichopoulos, F. P. Li and D. J. Hunter, *Sci. Am.*, **1996**, 275, 80–87.
17. D. Belpomme, P. Irigaray, L. Hardell, R. Clapp, L. Montagnier, S. Epstein and A. Saso, *Environ. Res.*, **2007**, 105, 414–429.
18. B. N. Ames, L. S. Gold and W. C. Willett, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1995**, 92, 5258–5265.
19. P. Irigaray, J. A. Newby, R. Clapp, L. Hardell, V. Howard, L. Montagnier, S. Epstein and D. Belpomme, *Biomed. Pharmacother.*, **2007**, 61, 640–658.
20. D. X. Nguyen and J. Massagué, *Nat. Rev. Genet.*, **2007**, 8, 341–352.
21. R. A. Burrell, N. McGranahan, J. Bartek and C. Swanton, *Nature*, **2013**, 501, 338–345.
22. L. R. Yates and P. J. Campbell, *Nat. Rev. Genet.*, **2012**, 13, 795–806.
23. T. Berg, in *Protein-Protein Complexes*, IMPERIAL COLLEGE PRESS, **2010**, pp. 318–339.

24. T. Beppu, Y. Miyamoto, Y. Sakamoto, K. Imai, H. Nitta, H. Hayashi, A. Chikamoto, M. Watanabe, T. Ishiko and H. Baba, *Ann. Surg. Oncol.*, **2014**, 21, 405–413.
25. V. Diaby, R. Tawk, V. Sanogo, H. Xiao and A. J. Montero, *Breast Cancer Res. Treat.*, **2015**, 151, 27–40.
26. S. Santhosh, P. Kumar, V. Ramprasad and A. Chaudhuri, *Future Oncol. Lond. Engl.*, **2015**, 11, 279–293.
27. E. Estey, R. L. Levine and B. Löwenberg, *Blood*, **2015**, 125, 2461–2466.
28. C. Charles, **2014**.
29. C. Dreyer, E. Raymond and S. Faivre, *Rev. Médecine Interne*, **2009**, 30, 416–424.
30. S. Günen Yılmaz, İ. Ş. Bayrakdar, S. Bayrak and Y. Yaşa, *Turk. J. Hematol.*, **2018**, 35, 87–88.
32. G. Berglund, C. Bolund, T. Fornander, L. E. Rutqvist and P.-O. Sjöden, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **1991**, 27, 1075–1081.
33. A. Herskovic, K. Martz, M. Al-Sarraf, L. Leichman, J. Brindle, V. Vaitkevicius, J. Cooper, R. Byhardt, L. Davis and B. Emami, *N. Engl. J. Med.*, **1992**, 326, 1593–1598.
34. A. Arora and E. M. Scholar, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2005**, 315, 971–979.
35. N. Steeghs, J. W. R. Nortier and H. Gelderblom, *Ann. Surg. Oncol.*, **2007**, 14, 942–953.
36. Letribot, Boris. "Synthèse et évaluation biologique de nouveaux composés hétérocycliques potentiellement inhibiteurs de protéine-kinases." PhD diss., 2015.
37. S. Missailidis, *Anticancer Therapeutics*, John Wiley & Sons, **2008**.
38. M. Hojjat-Farsangi, *Int. J. Mol. Sci.*, **2014**, 15, 13768–13801.

Chapitre IV :

Partie expérimentale

GENERALITES

Notes générales :

Solvants et réactifs

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ou une atmosphère inerte ont été effectuées sous atmosphère d'azote, dans de la verrerie séchée dans une étuve à 110 °C pendant au moins 8 heures et refroidie préalablement en utilisant les techniques standard pour la manipulation des réactifs sensible à l'air.

Tous les réactifs chimiques proviennent des compagnies Sigma-Aldrich Chemical Company, Alfa Aesar ou Fluka et sont de qualité "reagent" ou supérieure. Les solvants usuels proviennent des compagnies Fischer Scientific ou Caledon et sont de qualité "ACS" ou "HPLC". Lorsque nécessaire, les solvants ont été séchés et purifiés selon les méthodes usuelles.

Chromatographie sur couche mince :

Les analyses par chromatographie sur couche mince ont été effectuées avec des plaques de gel de silice déposées sur une surface d'aluminium, de type Merck gel de silice 60 F524, d'épaisseur 0,2 mm. Après élution, les plaques ont été révélées à la lumière UV, ou par des révélateurs chimiques (une solution alcoolique de ninhydrine qui révèle facilement les composés azotés).

Point de fusion :

Les points de fusion ont été pris en utilisant un banc Kofler (LEICA VMHB), ils ne sont pas corrigés.

Analyses Spectroscopiques :

Tous les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre de type FTIR Bruker Vector 22 FTIR. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton RMN ^1H ont été réalisés dans le CDCl_3 , sauf indication contraire, sur un appareil de type JEOL 400 ou de type Bruker Avance 300.

Tous les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne (7,26 ppm). Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone RMN ^{13}C ont été réalisés dans le CDCl_3 , sur un appareil de type JEOL 400 ou de type Bruker 300 MHz (de fréquences respectives 100 et 75 MHz) avec un découplage complet du proton. Tous les déplacements chimiques sont rapportés par rapport à l'étalon interne provenant du chloroforme résiduel non deutéré (77,16 ppm).

Les spectres de masse de haute résolution (HRMS) ont été enregistrés par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'institut indien de technologie de Kanpur (l'Inde) sur un spectromètre de masse Waters Q / Tof Premier micromass- HAB 213, avec ionisation par électroébuliseur (ESI).

Ultra-sons :

Les activations par ultra-sons ont été réalisées à l'aide d'une cuve à ultrason T660/H avec une fréquence de 35 kHz et de puissance 2X 35 W. Toutes les réactions sont conduites dans un ballon, immergé dans la cuve remplie d'eau (température ambiante).

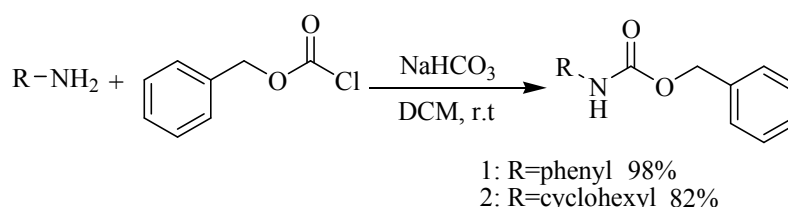
Les procédures générales décrivant la préparation des composés synthétisés dans la présente thèse sont décrites ci-après, en langue anglaise.

La caractérisation complète des nouveaux composés et de ceux déjà décrits dans la littérature y figurent aussi.

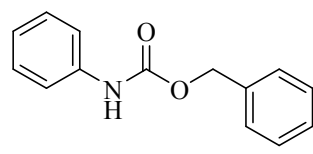
Partie expérimentale du CHAPITRE I

Cbz-protected amine synthesis:

NaHCO₃ (1.5 equiv) was added to a solution of aniline/cyclohexylamine (1.0 equiv) in DCM. After stirring for 5 min at room temperature, three equivalents of benzyl chloroformate (CbzCl) were added to the mixture. After the completion of the reaction, the mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography with EtOAc/hexanes to afford 98%, 82% yields of product respectively as a white solid.



Compound 1 (benzyl N-phenylcarbamate).



Column chromatography: (70:30 Hexane/EtOAc).

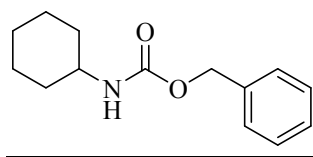
Yield: 98%.

Aspect: white solid,

m.p: 73°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41–7.27 m (9H, H_{arom}), 7.09-7.04 t (1H, H_{arom}, *J*=7.03 Hz),
6.73 s (1H, NH), 5.20 s (2H, CH₂) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 153.37, 137.78, 136.07, 129.10, 128.66, 128.44, 128.36,
123.61, 118.73, 67.13 ppm.

Compound 2 (benzyl N-cyclohexylcarbamate).

Column chromatography: (70:30 Hexane/EtOAc).

Yield: 82%.

Aspect: white solid.

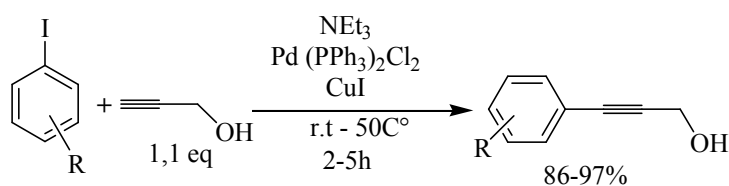
m.p: 83°C.

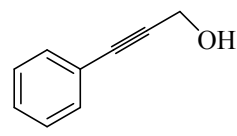
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41–7.29 m (5H, H_{arom}), 5.13 s (2H, CH₂), 4.70 s (1H, NH), 3.50 m (1H, H_{cyclohexyl}), 2.00-1.95 m (2H, H_{cyclohexyl}), 1.78-1.69 m (2H, H_{cyclohexyl}), 1.63 m (1H, H_{cyclohexyl}), 1.38 m (2H, H_{cyclohexyl}), 1.26-1.14 m (3H, H_{cyclohexyl}) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155, 136.70, 128.50, 128.10, 128.00, 66.40, 49.90, 49.80, 33.40, 25.40, 24.70 ppm.

Alcohol synthesis 3:

To a two-neck round bottom flask was added Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0,015 mmol) and CuI. (0, 03 mmol), the flask was purged with N₂ for 5 minutes, and NEt₃ (4 ml) was transferred via cannula under N₂. The mixture was allowed to stir for 10 min at room temperature, then the aryl iodide (1 mmol) was added followed by the propargyl alcohol (1,1 mmol), The reaction mixture was allowed to stir at room temperature or heated as necessary for corresponding time. The reaction progress monitored by TLC, after completion of the reaction, the mixture was poured into an aqueous saturated solution of NH₄Cl and the product was extracted with DCM, dried over Na₂SO₄. The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography yielded the desired aryl propargyl alcohols. (Add of solvent was necessary in some of cases)



Compound 3c (3-phenylprop-2-yn-1-ol).

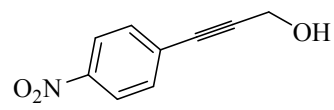
Column chromatography: (80:20 Hexane/EtOAc).

Yield: 97%.

Aspect: pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45–7.42 m (2H, H_{arom}), 7.31–7.25 m (3H, H_{arom}), 4.49 s (2H, CH₂), 2.22 s (1H, OH) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 131.80, 128.60, 128.42, 122.63, 87.37, 85.58, 51.79 ppm.

Compound 3e (3-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-ol).

Column chromatography: (70:30 Hexane/EtOAc).

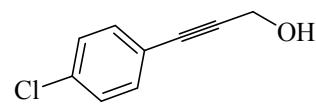
Yield: 96%.

Aspect: Brown solid.

m.p: 77°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19–8.16 dt (2H, H_{arom}, *J*=2.18, 9.12 Hz), 7.53–7.58 dt (2H, H_{arom}, *J*=2.19, 9.12), 4.53 s (2H, CH₂), 2.01 s (1H, OH) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.38, 132.42, 129.61, 123.59, 92.63, 83.63, 51.58 ppm.

Compound 3d (3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-ol).

Column chromatography: (80:20 Hexane/EtOAc).

Yield: 98%.

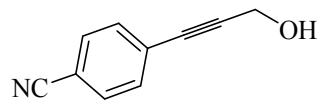
Aspct: pale yellow solid.

m.p.: 92 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29–7.25 dt (2H, H_{arom} , $J=2.04$, 8.61 Hz), 7.22–7.17 dt (2H, $J=1.98$, 8.58 Hz), 4.41 s (2H, CH_2), 2.03 s (1H, OH) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 134.59, 132.92, 128.69, 121.20, 88.20, 84.60, 51.54 ppm.

Compound 3g (4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzonitrile).



Column chromatography: (70:30 Hexane/ EtOAc).

Yield: 94%.

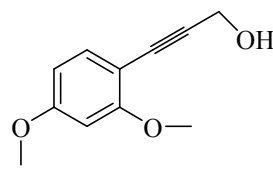
Aspect: pale brown solid.

m.p.: 87°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48–7.51 dd (2H, H_{arom} , $J=1.88$, 2.01 Hz), 7.41–7.39 dd (2H, $J=1.81$, 1.98 Hz), 4.42 s (2H, CH_2), 1.99 s (1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 132.17, 132.05, 127.47, 118.37, 111.73, 91.86, 83.96, 51.43 ppm.

Compound 3h ((2, 4-Dimethoxyphenyl)-2-propyn-1-ol).



Column chromatography: (70:30 Hexane/EtOAc).

Yield: 90%.

Aspect: pale brown solid.

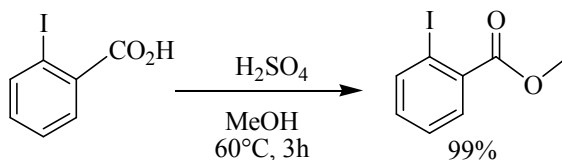
m.p.: 87°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30–7.22 m (1H, H_{arom}), 6.42–6.38 m (2H, H_{arom}), 4.48 s (2H, CH_2), 3.83–3.76 2d (6H, 2 (-O-CH₃), $J=6.06$, 6.05 Hz), 2.07 s (1H, OH) ppm.

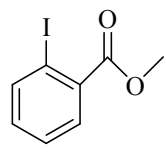
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.42, 161.29, 134.69, 104.88, 104.18, 98.44, 90.04, 82.01, 55.88, 55.53, 52.00 ppm.

Synthesis of methyl 2-iodobenzoate to get the corresponding alcohol 3i:

Concentrated H_2SO_4 was added dropwise and slowly to a solution of 2-Iodo benzoic acid in MeOH. The mixture was stirred and heated at reflux for 3 h. After completion of the reaction and cooling at room temperature, the reaction mixture was diluted with DCM and the organic layer was washed twice with H_2O , saturated NaHCO_3 and NaCl. DCM was removed and the remaining liquid was used for the reactions without further purification.



Methyl 2-iodobenzoate.



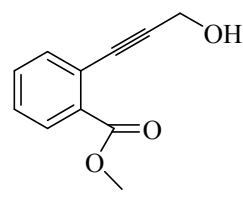
Column chromatography: (80:20 Hexane/EtOAc).

Yield: 99%.

Aspect: white oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00–7.97 dd (1H, H_{arom} , $J=7.96$, 1.00 Hz), 7.81–7.78 dd (2H, H_{arom} , $J=7.78$, 1.71 Hz), 7.42–7.37 td (1H, H_{arom} , $J=7.65$, 1.18 Hz), 7.17–7.11 m (1H, H_{arom}), 3.92 s (3H, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 147.38, 132.42, 129.61, 123.59, 92.63, 83.63, 51.58 ppm.

Compound 3i ((2, 4-Dimethoxyphenyl)-2-propyn-1-ol).

Column chromatography: (70:30 Hexane / EtOAc).

Yield: 86%.

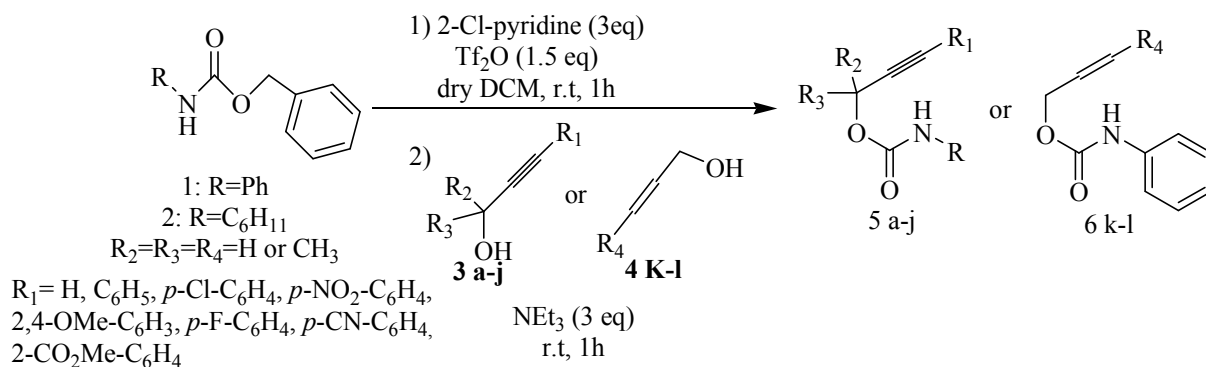
Aspect: pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95–7.93 d (1H, H_{arom}, *J*=7.86 Hz), 7.56–7.54 d (1H, H_{arom}, *J*=7.71 Hz), 7.48–7.44 m (1H, H_{arom}), 7.39–7.35 m (1H, H_{arom}), 4.56 s (2H, CH₂), 3.94 s (3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.60, 134.20, 131.88, 131.80, 130.42, 128.15, 123.34, 92.74, 84.43, 52.30, 51.87 ppm.

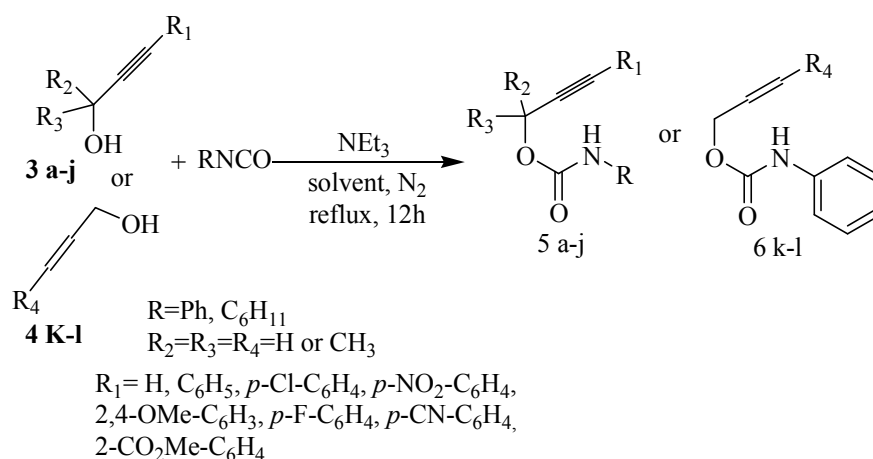
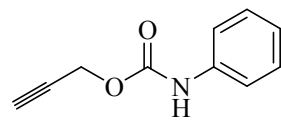
General procedures for the preparation of different carbamates:**Method A:**

Cbz-protected amine (1.0 equiv.) and 2-Cl-pyridine (3.0 equiv.) were dissolved in dry dichloromethane (2 mL), Tf₂O (1.5 equiv.) was added dropwise over 5 min. After stirring for 1 hour at room temperature, three equivalents of alcohol were added to the resulting mixture followed by three equivalents of triethylamine. After the completion of the reaction, the mixture was diluted with dichloromethane and water; the combined organic layers were washed with brine and water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography with EtOAc/hexanes.



Method B:

Phenyl isocyanate/cyclohexyl isocyanate (1.1 mmol) was added to a solution of the appropriate alcohol (1 mmol) in dry THF under N₂ atmosphere and one or two drops of triethylamine (NEt₃) were introduced via syringe. The homogeneous mixture was refluxed for 12 h. After completion of the reaction, the product was extracted with DCM (3 × 15 mL), the DCM solution was dried over anhydrous sodium sulfate. The carbamate was then purified by using column chromatography on a silica gel eluting with a solution of ethyl acetate in hexane.

**Compound 5a (prop-2-ynyl phenylcarbamate).**

Column chromatography: (70:30 Hexane / EtOAc).

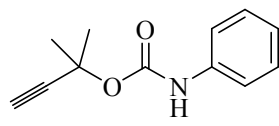
yield 1: 91%, **yield 2:** 99%.

Aspect: white solid.

m.p: 63 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43–7.41 d (2H, H_{arom}, *J* = 8.12 Hz), 7.32 m (2H, H_{arom}), 6.96 s (1H, NH), 4.81 d (2H, CH₂, *J* = 2.35 Hz), 2.55 s (1H, CH) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.56, 137.25, 129.08, 124.03, 118.83, 84.60, 77.87, 75.08, 52.82 ppm.

Compound 5b (2-methylbut-3-yn-2-yl phenylcarbamate).

Column chromatography: (70:30 Hexane/EtOAc).

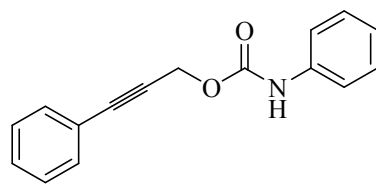
Yield 1: 80%, **yield 2:** 94%.

Aspect: pale yellow solid.

m.p: 102 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42–7.24 m (4H, H_{arom}), 7.05 t (1H, H_{arom}, *J*= 7.2 Hz), 6.62 s (1H, NH), 2.60 s (1H, CH), 1.75 s (6H, 2CH₃) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 151.66, 137.90, 129.08, 123.40, 118.80, 84.10, 72.50, 72.30, 29.32 ppm.

Compound 5c (3-phenylprop-2-ynyl phenylcarbamate).

Column chromatography: (80:20 Hexane/EtOAc).

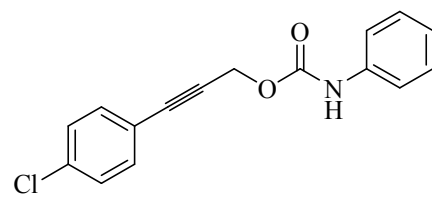
Yield 1: 76%, **yield 2:** 92%.

Aspect: yellow solid.

m p: 82 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.46 m (2H, H_{arom}), 7.43–7.40 d (2H, H_{arom}, *J*=7.22 Hz), 7.36–7.30 m (5H, H_{arom}), 7.11–7.07 t (1H, H_{arom}, *J*=6.72 Hz), 6.84 s (1H, NH), 5.03 s (2H, CH₂) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.53, 137.55, 131.94, 129.13, 128.84, 128.35, 123.56, 122.11, 118.84, 86.38, 83.10, 53.83 ppm.

Compound 5d (3-(4-chlorophenyl)prop-2-ynyl phenylcarbamate).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield 1: 56%, **yield 2:** 90%.

Aspect: yellow solid.

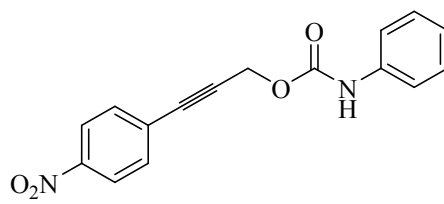
m.p: 145°C.

IR (thin film): 3307, 2923, 1696 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.40 m (4H, H_{arom}), 7.25–7.33 m (4H, H_{arom}), 7.05–7.12 t (1 H_{arom} , $J=7.07$ Hz), 6.82 s (1H, NH), 4.99 s (1H, CH_2) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.82, 137.68, 135.33, 133.36, 129.35, 128.92, 124.04, 120.81, 119.02, 85.85, 84.34, 53.69 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ 303.0557, found 303.0906.

Compound 5e (3-(4-nitrophenyl)prop-2-ynyl phenylcarbamate).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc)/

Yield 1: 63%, **yield 2:** 94%.

Aspect: pale white solid.

m.p: 154°C.

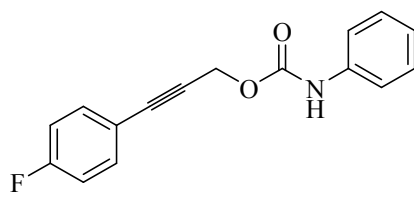
IR (thin film): 3339, 2923, 1705 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20–8.16 m (2H, H_{arom}), 7.60–7.58 m (2H, H_{arom}), 7.42–7.40 d (2 H_{arom} , $J=7.41$ Hz), 7.34–7.30 t (2 H_{arom} , $J=7.32$ Hz), 7.12–7.08 t (1 H_{arom} , $J=7.10$ Hz), 6.80 s (1H, NH), 5.04 s (2H, CH_2) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.29, 146.25, 136.17, 131.45, 127.98, 127.76, 122.75, 122.39, 117.63, 87.30, 83.38, 51.96 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 314.0797, found 314.1142.

Compound 5f (3-(4-fluorophenyl)prop-2-ynyl phenylcarbamate).



Column chromatography: (90:10 petroleum ether/EtOAc).

Yield 1: 54%, **yield 2:** 91%.

Aspect: yellow solid.

m.p: 120 °C.

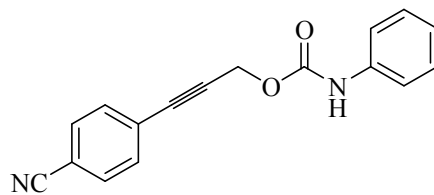
IR (thin film): 3319, 2935, 1698 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.46-7.39 m (4H, H_{arom}), 7.33-7.29 m (2H, H_{arom}), 7.10-7.04 m (1H, H_{arom}), 7.03-6.97 m (2H, H_{arom}), 6.78 s (1H, NH), 5.00 s (2H, CH_2) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 164.23, 161.44, 152.68, 137.55, 133.93, 129.20, 123.87, 118.85, 116.00, 85.68, 82.84, 53.59 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$ 292.0852, found 292.0757.

Compound 5g (3-(4-cyanophenyl)prop-2-ynyl phenylcarbamate).



Column chromatography: (80:20 Hexane/EtOAc).

Yield 1: 61%, **yield 2:** 93%.

Aspect: white solide.

m.p.: 139°C.

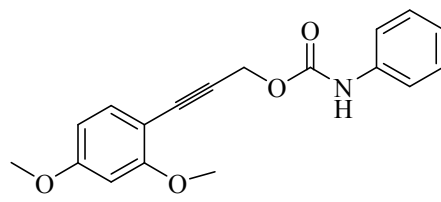
IR (thin film): 3325, 2922, 1705 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.53-7.51 m (2H, H_{arom}), 7.45-7.43 m (2H, H_{arom}), 7.34-7.32 d (2H_{arom}, *J*=7.93 Hz), 7.33-7.25 t (H_{arom}, *J*=7.35 Hz), 6.82 s (1H, NH), 4.96 s (1H, CH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 151.45, 136.35, 131.34, 131.01, 128.12, 125.99, 122.88, 117.78, 117.27, 111.17, 86.62, 83.77, 52.14 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₂N₂O₂ 299.0899, found 299.0799.

Compound 5h (3-(2,4-dimethoxyphenyl)prop-2-ynyl phenylcarbamate).



Column chromatography: (80:20 Hexane/EtOAc).

Yield 1: 50%, ***yield 2***: 90%.

Aspect: pale yellow solid.

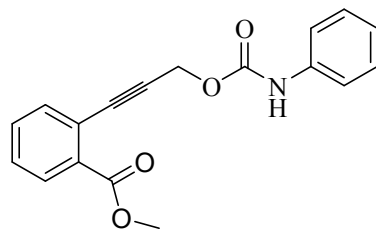
m.p.: 164 °C.

IR (thin film): 3301, 2947, 1699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.26 m (5H, H_{arom}), 7.09-7.05 t (1H, H_{arom}, *J*=7.02 Hz), 6.74 s (1H, NH), 6.45-6.43 d (2H, H_{arom}, *J*=10.43), 5.05 s (2H, CH₂), 3.85-3.81 d (6H, 2CH₃, *J*=17.02 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 161.86, 161.79, 152.19, 137.68, 134.98, 129.31, 123.86, 118.94, 105.04, 104.02, 98.59, 85.78, 83.32, 56.03, 55.68, 54.13 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₇NO₄ 334.1156, found 334.1059.

Compound 5i (methyl 2-(3-(phenylcarbamoyloxy)prop-1-ynyl)benzoate).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield 1: 62%, **yield 2:** 94%.

Aspect: pale greenish solid.

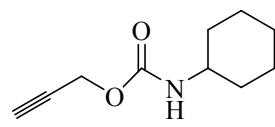
m.p: 61 °C.

IR (thin film): 3331, 2950, 1716 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.95-7.93 dd (1H, H_{arom} , $J=7.83$, 1.29 Hz), 7.57-7.55 dd (1H, H_{arom} , $J=7.65$, 0.96 Hz), 7.46-7.35 m (4H, H_{arom}), 7.32-7.28 t (2H, H_{arom} , $J=8.47$ Hz), 7.08-7.05 t (1H, H_{arom} , $J=7.55$ Hz), 6.98 s (1H, NH), 5.06 s (2H, CH_2), 3.90 s (3H, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 167.08, 152.82, 137.73, 134.07, 132.08, 131.74, 130.46, 129.14, 128.48, 123.73, 122.78, 118.87, 88.26, 85.30, 53.78, 52.31 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 310.1001, found 310.1087.

Compound 5j (prop-2-ynyl cyclohexylcarbamate).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield 1: 71%, **yield 2:** 88%.

Aspect: yellow solid.

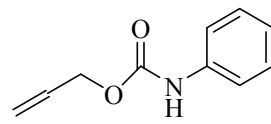
m.p. 60 °C.

IR (thin film): 3284, 2929, 1704 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.71 s (1H, NH), 4.67 d (2H, CH_2 , $J=2.25$ Hz), 3.56-3.45 m (1H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 2.48- 2.63 t (1H, $\text{CH}_{\text{triplebond}}$, $J=2.27$ Hz), 1.96-1.91 m (2H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.73-1.57 m (3H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$), 1.42-1.11 m (5H, $\text{H}_{\text{cyclohexyl}}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 154.53, 78.36, 74.49, 52.05, 50.02, 33.31, 25.58, 24.74 ppm.

Compound 6k (allyl phenylcarbamate).



Column chromatography: (90:10 petroleum ether/EtOAc).

Yield 1: 66%, **yield 2:** 82%.

Aspect: white solid.

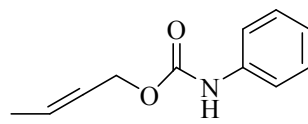
m.p. 67°C.

IR (thin film): 3296, 2855, 1699 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.41-7.26 m (5H, H_{arom}), 7.10-7.05 t (1H, H_{arom} , $J=7.26$ Hz), 6.74 s (1H, NH), 6.04-5.91 m (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.41-5.25 m (2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.69-4.67 dt (2H, CH_2 , $J=5.68$, 1.29 Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 153.27, 137.87, 132.46, 129.07, 123.60, 118.79, 118.38, 65.86 ppm.

Compound 6l (but-2-enyl phenylcarbamate).



Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield 1: 63%, **yield 2:** 76%.

Aspect: white solid.

m.p.: 79°C.

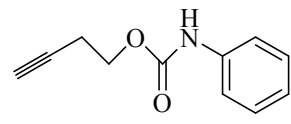
IR (thin film): 3301, 2932, 1721 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.42-7.39 d (2H, H_{arom}, *J*=8.52 Hz), 7.11-7.05 m (1H, H_{arom}), 6.72 s (1H, NH), 5.93-5.82 m (1H, CH), 5.72-5.61 m (1H, CH), 4.64-4.61 dt (2H, CH₂, *J*=6.46, 1.00 Hz), 1.78-1.75 m (3H, CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 153.45, 137.93, 131.59, 125.22, 123.42, 118.74, 66.00, 17.89 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + NH₄]⁺ calcd for C₁₁H₁₃NO₂ 192.0946, found 192.0950.

Compound 13 (but-3-ynyl phenylcarbamate).



Column chromatography: (80:20 Hexane / EtOAc).

Yield 1: 94%, **yield 2**: 95%.

Aspect: pale yellow solid.

m.p.: 55°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41–7.38 d (2H, H_{arom}, *J*= 7.82 Hz), 7.30–7.36 t (2H, H_{arom}, *J*= 7.86 Hz), 7.11-7.06 m (1H, H_{arom}), 6.77 s (1H, NH), 4.32-4.27 t (2H, CH₂, *J*= 6.64 Hz), 2.63-2.58 td (CH₂, *J*= 2.67, 6.64 Hz), 2.04-2.06 t (1H, CH, *J*= 2.67 Hz) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.01, 137.66, 129.10, 123.46, 118.72, 80.17, 69.83, 62.91, 19.28 ppm.

PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE II

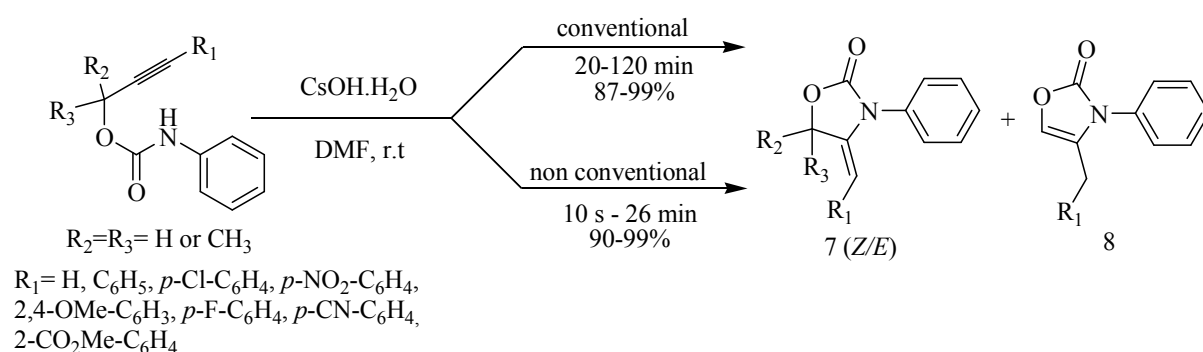
General procedure for the cyclization of different carbamates

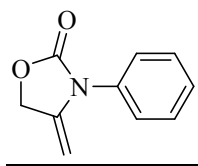
Conventional method:

Cesium hydroxide monohydrate $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol) was added to a solution of the appropriate carbamate (1 mmol) in DMF (2 ml), the mixture was stirred at room temperature until the complete disappearance of the starting material (The reaction was followed by TLC). The reaction was diluted with water (20 mL) and extracted with DCM (3x 10 mL). The combined organic extracts were then dried over anhydrous sodium sulphate Na_2SO_4 , filtered through a silica gel column and concentrated to get the corresponding Oxazolidinone.

Non Conventional method:

The corresponding carbamate (1 mmol) was dissolved in DMF (5 mL) in a 25 mL vessel, then cesium hydroxide monohydrate $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol) was added to a solution and the resulting mixture was irradiated for the appropriate time. The reaction was followed by TLC. The mixture was then diluted with H_2O and extracted with DCM. The combined organic phases were dried (anhydrous Na_2SO_4) and filtered. The filtrate was rotary evaporated and the crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc mixtures).



Compound 7a (4-methylene-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (80:20 Hexane/EtOAc).

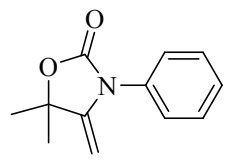
Yield (conventional method): 99%, **(ultrasound method):** 99%.

Aspect: white.

m.p: 92 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.54-7.49 m (2H, H_{arom}), 7.11-7.05 m (3H, H_{arom}), 5.07-5.06 t (2H, CH₂, *J*=2.19 Hz), 4.27-4.24 m (1H, C=CH), 4.18-4.17 m (1H, C=CH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156.09, 141.81, 133.77, 129.66, 128.33, 127.13, 82.10, 67.27 ppm.

Compound 7b (5,5-dimethyl-4-methylene-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (90:10 petroleum ether/EtOAc).

Yield (conventional method): 87%, **(ultrasound method):** 94%.

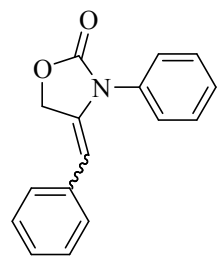
Aspect: pale yellow solid.

m.p: 128 °C.

IR (thin film): 1746 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.51-7.26 m (5H, H_{arom}), 4.14 d (1H, C=CH, *J*=2.84 Hz), 4.05 d (1H, C=CH, *J*=2.84 Hz), 1.64 s (6H, 2CH₃) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 153.85, 151.84, 133.35, 129.01, 127.75, 126.35, 81.67, 80.76, 27.63 ppm.

Compound 7c (4-benzylidene-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 80% [60 (Z) : 40 (E)].

Aspect: yellow solid.

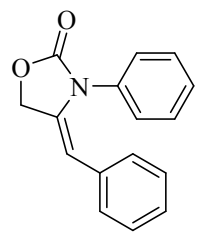
m.p.: 115 °C.

IR (thin film): 1748 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.55-7.38 m (6H, H_{arom}), 7.32-7.28 t (2H, H_{arom}, *J*=7.71 Hz), 7.18-7.14 t (2H, H_{arom}, *J*=7.41 Hz), 7.06-6.62 m (10H, H_{arom}), 5.69 s (1H, C=CH (*E*)), 5.64-5.62 t (1H, C=CH (*Z*), *J*=2.49 Hz), 5.37 d (2H, H_{cycle}, *J*=2.49 Hz), 5.14 d (2H, H_{cycle}, *J*=2.10 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 157.20, 155.70, 137.11, 135.14, 134.82, 133.71, 132.51, 129.99, 128.94, 128.42, 128.37, 127.76, 127.22, 127.16, 126.25, 126.13, 125.93, 101.74, 100.07, 68.26, 67.46 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃NO₂ 252.0946, found 252.1026.

Compound 7c' ((*Z*)-4-benzylidene-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (ultrasound method): 94% (*Z* isomer).

Aspect: pale yellow solid.

m.p: 160°C.

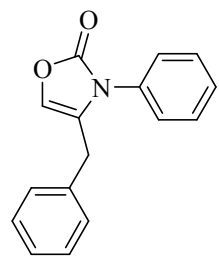
IR (thin film): 1769 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58-7.53 m (2H_{arom}), 7.48-7.39 m (3H_{arom}), 7.34-7.29 t (2H, H_{arom}, *J*=7.56 Hz), 7.20-7.15 t (1H, H_{arom}, *J*=8.06 Hz), 7.00-6.97 m (2H, H_{arom}), 5.66-5.64 t (1H, C=CH (*Z*), *J*=2.56 Hz), 5.39 d (2H, H_{cycle}, *J*=2.56 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.56, 136.83, 135.07, 133.53, 129.95, 128.89, 127.62, 127.12, 126.08, 101.71, 67.62 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₃NO₂ 274.0946, found 274.0864.

Compound 8c (4-benzyl-3-phenyloxazol-2(3H)-one).



Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (Conventional method): 20%.

Aspect: yellow solid.

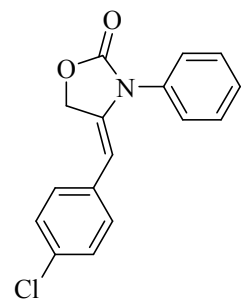
m.p: 65°C.

IR (thin film): 1771 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.39 m (3H, H_{arom}), 7.24-7.18 m (5H, H_{arom}), 7.02-7.00 m (2H, H_{arom}), 6.56 t (1H, H_{cycle endo}, *J*=1.36 Hz), 3.55 s (2H, C-CH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.20, 134.92, 134.02, 133.40, 129.56, 128.84, 128.73, 128.69, 128.58, 127.51, 127.24, 125.06, 30.48 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃NO₂ 252.0946, found 252.1024.

Compound 7d ((*E*)-4-(4-chlorobenzylidene)-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 92 % [42(*Z*):58(*E*)], (**ultrasound method**): 96% [40(*Z*):60(*E*)].

Aspect: pale white solid.

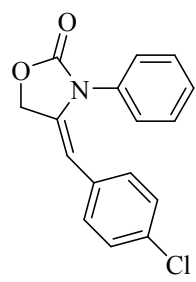
***m.p* (*E* isomer):** 95°C.

IR (thin film): 1779 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.12-7.09 m (3H, H_{arom}), 7.01-6.97 m (2H, H_{arom}), 6.81-6.80 m (2H, H_{arom}), 6.55-6.53 m (2H, H_{arom}), 5.60 s (1H, C=CH (*E*)), 5.12 d (2H, H_{cycle} *J*=1.96 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.57, 137.89, 133.88, 133.67, 131.91, 130.19, 129.22, 129.18, 128.43, 122.91, 100.53, 67.44 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₂ClNO₂ 286.0557, found 286.0635.

Compound 7d' ((*Z*)-4-(4-chlorobenzylidene)-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (90:10 petroleum ether/EtOAc).

Yield (conventional method): 92% [42(*Z*):58(*E*)], (**ultrasound method**): 96% [40(*Z*):60(*E*)].

Aspect: yellow solid.

***m.p* (*Z* isomer):** 132°C.

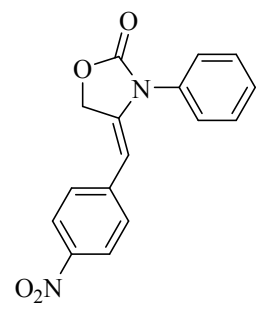
IR (thin film): 1769 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.57-7.54 m (2H, H_{arom}), 7.49-7.47 m (1H, H_{arom}), 7.41-7.38 d.t (2H, H_{arom} , $J=2.53$, 8.59 Hz), 7.30-7.27 d.t (2H, H_{arom} , $J=2.54$, 4.41 Hz), 6.93-6.89 t (2H, H_{arom} , $J=2.66$ Hz), 5.60 t (1H, $\text{C}=\text{CH}$ (Z), $J=2.55$ Hz), 5.36 d (2H, H_{cycle} , $J=2.42$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 157.01, 134.68, 133.30, 131.74, 131.58, 129.55, 128.63, 127.60, 127.30, 126.21, 98.72, 68.20 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ 286.0557, found 286.0638.

Compound 7e ((*E*)-4-(4-nitrobenzylidene)-3-phenyloxazolidin-2-one).



Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 90% [50(Z):50 (E)], (**ultrasound method**): 92% [47(Z):53(E)].

Aspect: yellow solid.

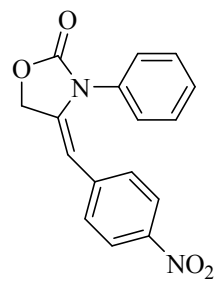
***m.p* (*E* isomer):** 180°C.

IR (thin film): 1778 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72-7.70 d (2H, H_{arom} , $J=8.7$ Hz), 7.13-7.11 m (3H, H_{arom}), 7.04-7.01 m (2H, H_{arom}), 6.79-6.77 d (2H, H_{arom} , $J=8.62$ Hz), 5.70 s (1H, $\text{C}=\text{CH}$ (E)), 5.20 d (2H, H_{cycle} , $J=1.91$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 156.66, 145.56, 140.23, 136.09, 134.62, 128.94, 128.83, 128.11, 126.21, 122.37, 97.48, 68.22 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 314.0797, found 314.1144.

Compound 7e' ((Z)-4-(4-nitrobenzylidene)-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 90% [50(Z):50(E)], **(ultrasound method):** 92% [47(Z):53(E)].

Aspect: yellow solid;

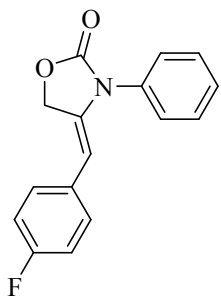
m.p (Z isomer): 199°C.

IR (thin film): 1782 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.17-8.15 m (2H, H_{arom}), 7.59-7.55 m (2H, H_{arom}), 7.51-7.47 m (1H, H_{arom}), 7.39-7.37 m (2H, H_{arom}), 7.08-7.05 m (2H, H_{arom}), 5.68-5.66 t (1H, C=CH (Z), *J*=2.55 Hz), 5.44 d (2H, H_{cycle}, *J*=2.40 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 155.37, 145.27, 142.44, 141.42, 133.08, 130.05, 129.50, 127.73, 127.51, 124.41, 99.91, 67.39 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + NH₄]⁺ calcd for C₁₇H₁₂N₂O₂ 314.0797, found 314.1149.

Compound 7f ((E)-4-(4-fluorobenzylidene)-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 93% [47(Z):53 (E)], **(ultrasound method):** 98% [42(Z):58(E)].

Aspect: white solid.

***m.p* (*E* isomer):** 110°C.

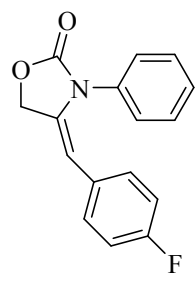
IR (thin film): 1773 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.11-7.08 m (3H, H_{arom}), 7.03-6.98 m (2H, H_{arom}), 6.63-6.53 m (4H, H_{arom}), 5.65 s (1H, C=CH (*E*)), 5.15 d (2H, H_{cycle}, *J*=217 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.36, 159.93, 155.63, 133.62, 130.02, 128.99, 128.67, 128.59, 127.72, 115.75, 100.81, 67.16 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₂FNO₂ 270.0852, found 270.0935.

Compound 7f' ((*Z*)-4-(4-fluorobenzylidene)-3-phenyloxazolidin-2-one).



Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 93% [47(*Z*):53 (*E*)], (**ultrasound method**): 98% [42(*Z*):58(*E*)].

Aspect: white solid.

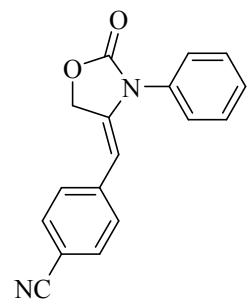
***m.p* (*Z* isomer):** 130°C.

IR (thin film): 1779 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.56-7.52 m (2H, H_{arom}), 7.48-7.45 m (1H, H_{arom}), 7.40-7.39 m (2H, H_{arom}), 7.04-6.95 m (4H, H_{arom}), 5.62-5.60 t (1H, C=CH (*Z*), *J*=2.67 Hz), 5.35 d (2H, H_{cycle}, *J*=2.66) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.34, 159.83, 157.06, 132.72, 132.64, 129.84, 128.56, 127.57, 126.06, 114.07, 98.90, 68.28 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₂FNO₂ 270.0852, found 270.0939.

Compound 7g ((E)-4-((2-oxo-3-phenyloxazolidin-4-ylidene)methyl)benzonitrile).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 41%, **(ultrasound method):** 42%.

Aspect: yellow solid.

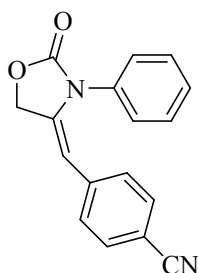
m.p (E isomer): 129°C.

IR (thin film): 1755 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.15-7.09 m (5H, H_{arom}), 7.01-6.99 m (2H, H_{arom}), 6.74-6.72 d (2H, H_{arom}, *J*=8.22 Hz), 5.67 s (1H, C=CH (*E*)), 5.18 d (2H, H_{cyclo}, *J*=2.12 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 156.52, 138.11, 135.21, 134.45, 132.66, 130.68, 128.83, 128.00, 126.19, 119.21, 109.08, 97.89, 68.17 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + NH₄]⁺ calcd for C₁₇H₁₂N₂O₂ 277.0899, found 277.0977.

Compound 7g' ((Z)-4-((2-oxo-3-phenyloxazolidin-4-ylidene)methyl)benzonitrile).

Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 41%, **(ultrasound method):** 38%.

Aspect: pale orange solid.

m.p (Z isomer): 182°C.

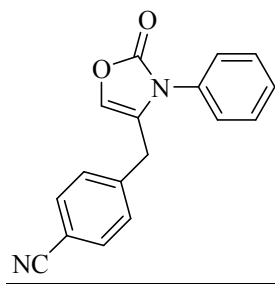
IR (thin film): 1760 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.59-7.55 t (4H, H_{arom} , $J=8.06$ Hz), 7.51-7.47 m (1H, H_{arom}), 7.39 d (2H, H_{arom} , $J=8.37$ Hz), 7.06-7.03 d (2H, H_{arom} , $J=7.04$ Hz), 5.63 t (1H, $\text{C}=\text{CH}$ (Z), $J=2.38$ Hz), 5.18 d (2H, H_{cycle} , $J=2.41$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 155.02, 140.20, 139.89, 132.99, 132.51, 129.93, 127.49, 127.21, 118.68, 108.90, 99.92, 67.14, 68.17 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 299.0899, found 299.0799.

Compound 8g (4-((2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)methyl)benzonitrile).



Column chromatography: (90:10 Hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 18%, **(ultrasound method)**: 20%.

Aspect: orange solid.

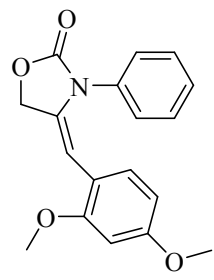
***m.p* (endo isomer)**: 74°C.

IR (thin film): 1781 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.51-7.49 d (2H, H_{arom} , $J=8.25$ Hz), 7.40 m (3H, H_{arom}), 7.13-7.10 m (2H, H_{arom}), 7.08 d (2H, H_{arom} , $J=8.08$ Hz), 6.68 t (1H, $\text{H}_{\text{cycle endo}}$, $J=1.34$ Hz), 3.65 s (2H, $\text{C}-\text{CH}_2$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 154.97, 140.20, 132.42, 129.72, 129.45, 129.14, 127.44, 118.52, 111.32, 30.45 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 277.0899, found 277.0970.

Compound 7h ((*Z*)-4-(2,4-dimethoxybenzylidene)-3-phenyloxazolidin-2-one).

Column chromatography: (70:30 hexane/EtOAc).

Yield (conventional method): 88%, (**ultrasound method**): 90%.

Aspect: White solid.

m.p (Z isomer): 112 °C.

IR (thin film): 1771 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.26-6.94 m (5H, H_{arom}), 6.37-6.34 d (1H, H_{arom} *J*=8.44 Hz), 6.09 d (1H, H_{arom}, *J*=2.38 Hz), 5.95-5.91 dd (1H, H_{arom}, *J*=2.38, 8.44 Hz), 5.60 t (1H, C=CH (*Z*), *J*=2.33 Hz), 5.17 d (2H, H_{cycle}, *J*=2.19 Hz), 3.66-3.64 d (6H, 2CH₃, *J*=4.68 Hz) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.77, 157.42, 156.92, 134.59, 132.13, 130.42, 127.89, 126.96, 125.85, 114.89, 103.43, 97.50, 95.49, 68.31, 55.41, 55.14 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₇O₄ 312.1158, found 312.1236.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans le cadre de ce travail, nous avons pu montrer que les carbamates organiques sont des briques moléculaires flexibles qui permettent d'accéder à divers hétérocycles azotés.

Nous avons synthétisés en premier temps les produits de départ (les carbamates), en utilisant deux méthodes différentes basées sur l'utilisation des isocyanates, la première méthode a été décrite par Hee-Kwon Kima et Anna Lee où les isocyanates sont générés in situ au cours de la réaction. La deuxième méthode est réalisée directement à partir d'isocyanates commerciales.

Des rendements modérés à excellents sont obtenus avec la première méthode, pour la deuxième méthode, les rendements sont quasiment quantitatifs. Cette dernière nécessite un temps beaucoup plus long (12 h) que la première méthode (2 h).

L'homopropargyle carbamate a été obtenu avec un excellent rendement par les deux méthodes.

Depuis quelques années, les oxazolidin-2-ones connaissent un gain d'intérêt assez important en chimie organique de par leurs activités biologiques diversifiées (pharmaceutiques ou agrochimiques), leur intérêt synthétique est en plein essor. Leur synthèse à partir des carbamates constitue un axe de recherche dès plus intéressants.

Les méthodes de synthèse utilisant les carbamates comme produit de départ, les plus récentes se font en présence d'une base. Nous avons testé plusieurs bases de celles connues dans la littérature.

La première des bases qu'on a testé c'est la pyridine, ensuite nous avons utilisé le DMAP, le carbonate de césium (Cs_2CO_3), l'hydroxyde de lithium monohydrate ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) et l'hydroxyde de césium monohydrate ($\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$).

Les premiers résultats montrent que l'hydroxyde de césium monohydraté ($\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) est la meilleure base pour cette cyclisation. L'utilisation de cette base n'est pas décrite dans la littérature.

Lors de l'étude d'optimisation des solvants, nous avons remarqué que les solvants aprotiques polaires sont les solvants les plus appropriés pour cette cyclisation. Le DMF a donné le meilleur rendement.

Nous avons essayé d'approfondir ce travail en utilisant la sonochimie comme méthode d'activation.

Les résultats montrent que cette dernière est efficace puisqu'on arrive à réduire le temps de la réaction de manière significative de 120 minutes, selon la méthode conventionnelle, à 26 min pour le carbamate **5c** et de 20 min à 10 s pour le carbamate **5e**.

Une stéréosélectivité élevée et un seul isomère **Z** est obtenu avec un rendement de 94%, 90% respectivement pour les carbamates **5c**, **5h**.

Nous avons aussi essayé de cycliser le but-3-ynylphényl carbamate, dérivé de l'alcool homopropargylique correspondant **13**, mais nos efforts pour obtenir l'oxazin-2-one correspondant ont échoué, même après avoir augmenté la température du mélange réactionnel et la quantité de CsOH.H₂O jusqu'à 0,4 éq. Ce carbamate n'a donné aucun produit.

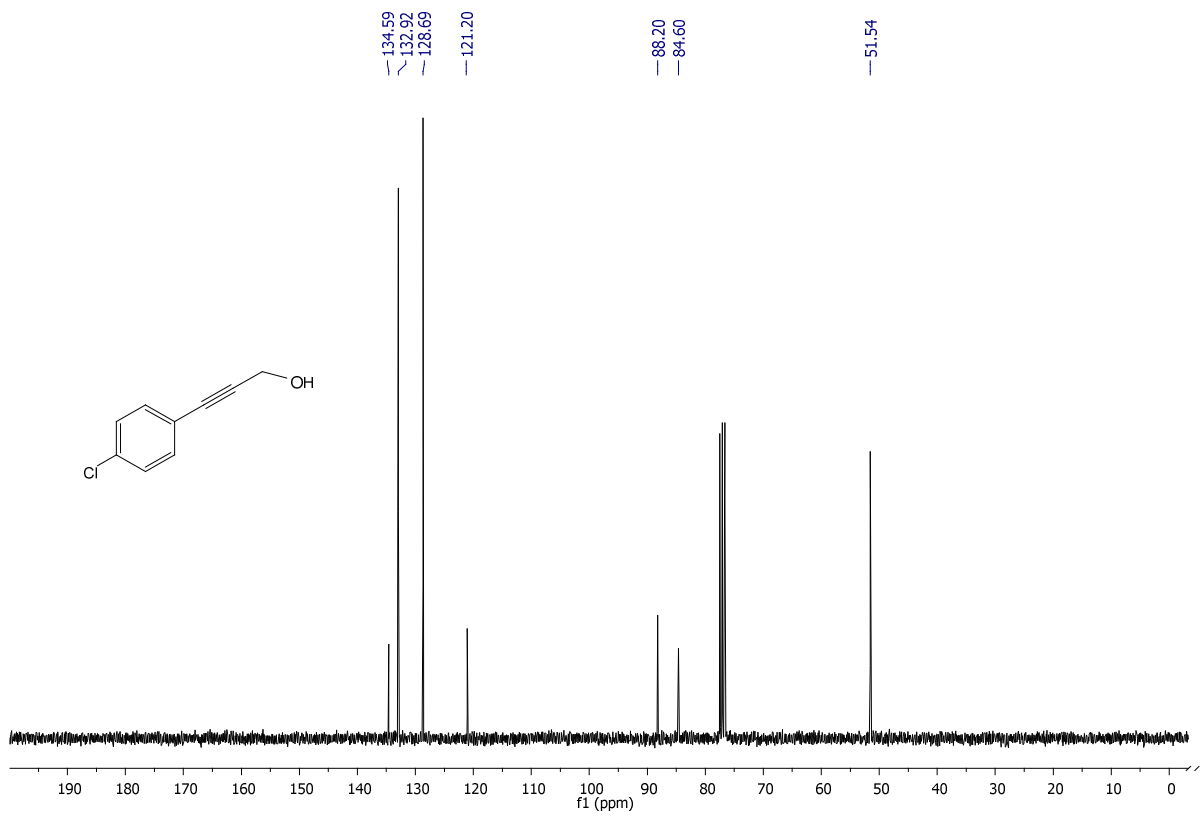
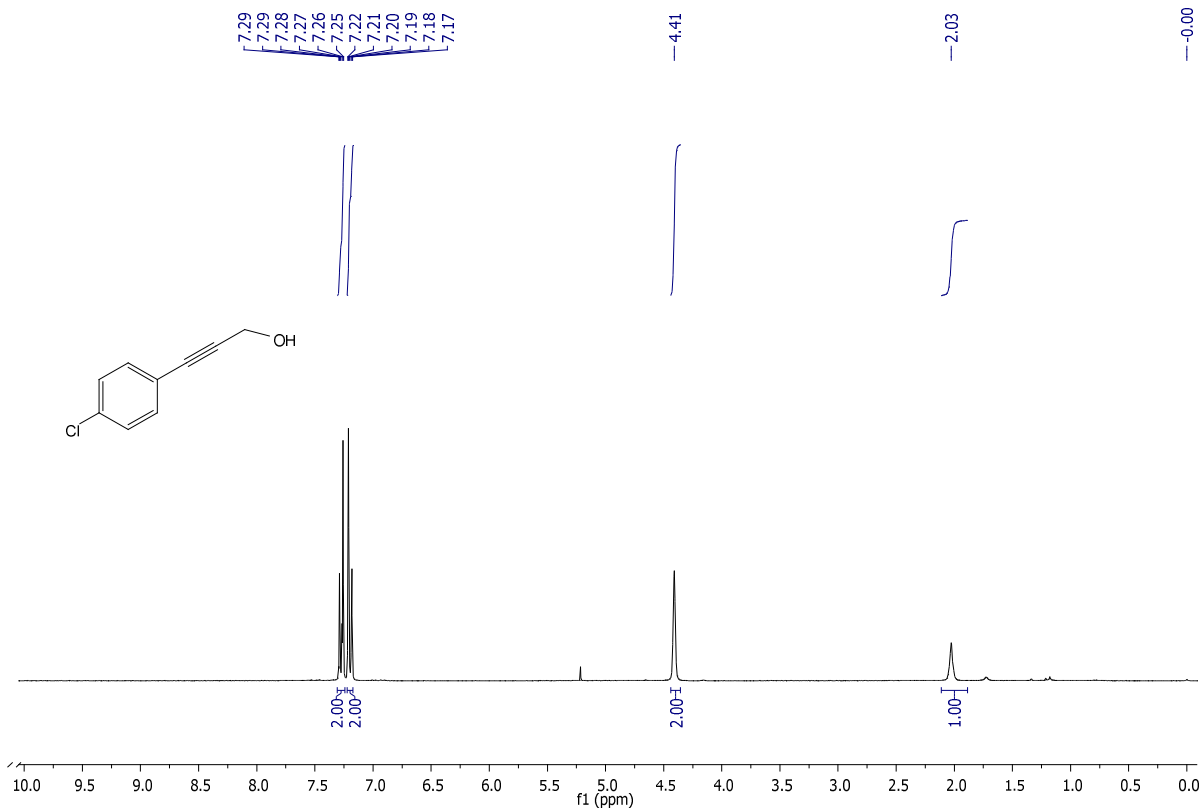
Dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de kinases et afin de valoriser les produits synthétisés, nous avons réalisé une série de tests biologiques pour évaluer leur potentiel inhibiteur contre certaines protéines kinases: CDK5, CDK2, CDK9, GSK3, DYRK1A, PIM1, HASPIN et CLK1.

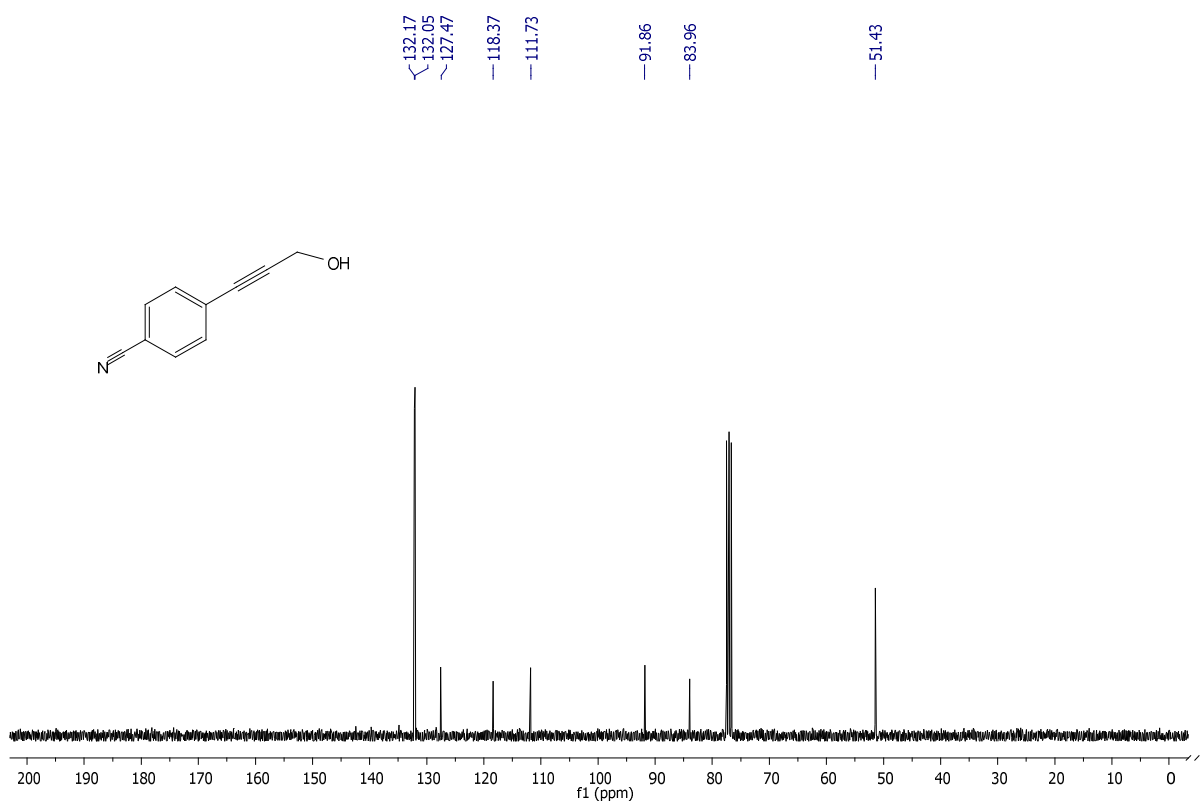
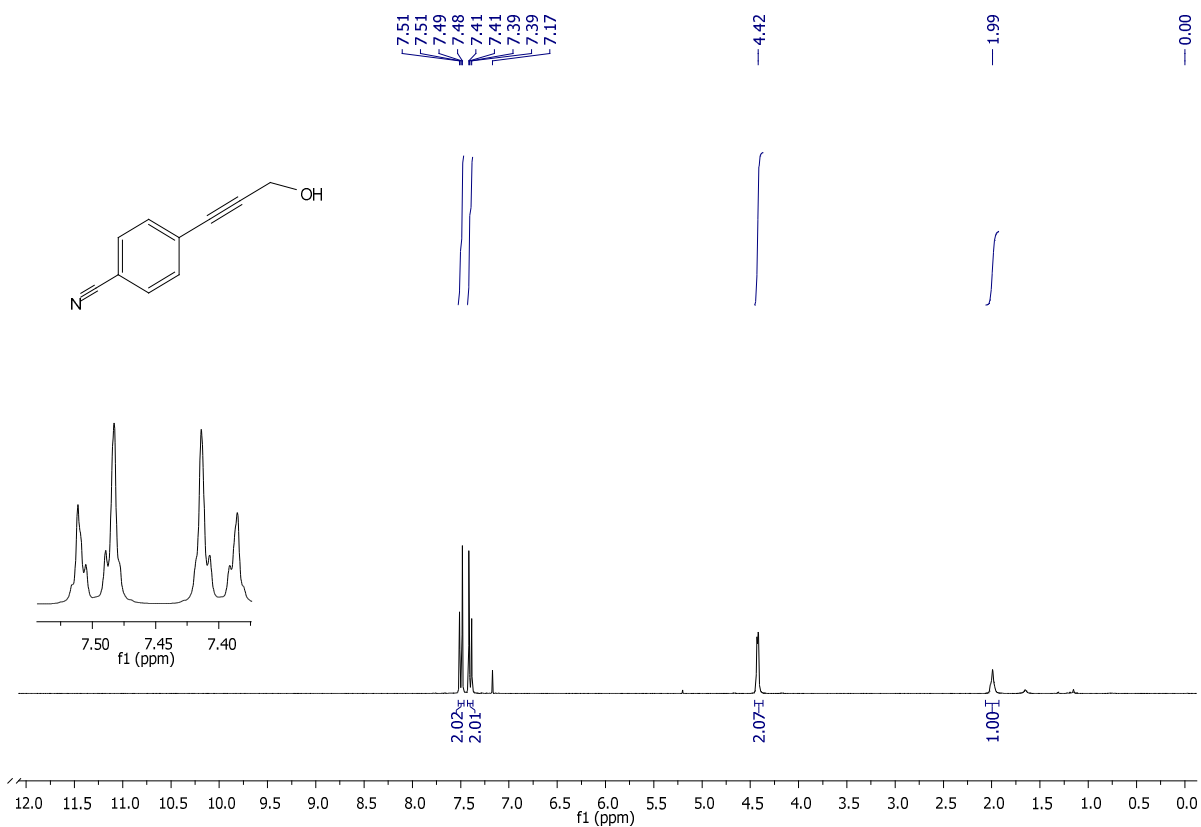
L'analyse des résultats des tests biologiques montre que seulement deux composés ont une activité d'inhibition supérieure à 50%. Le carbamate **5c** vers les kinases: (GSK3 β , CLK1, DYRK1A) et l'endo-isomère **8g**, vers la kinase GSK3 β .

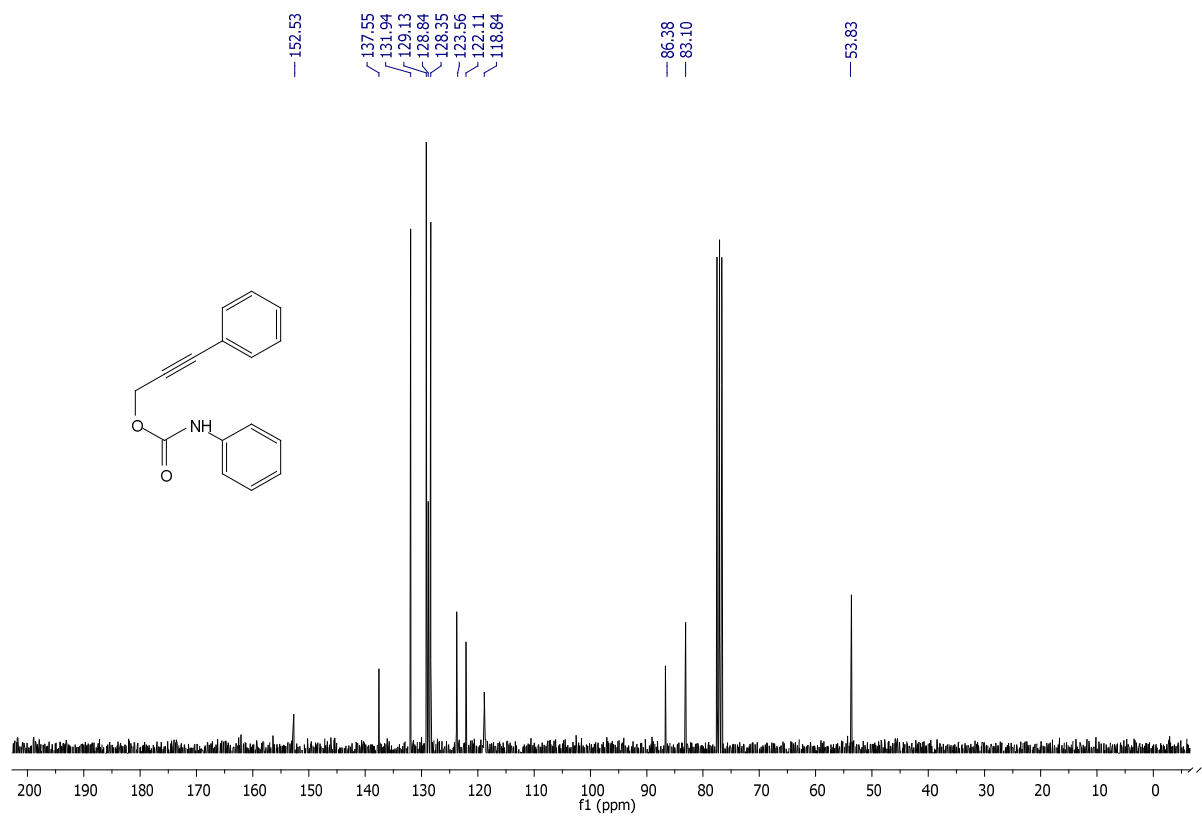
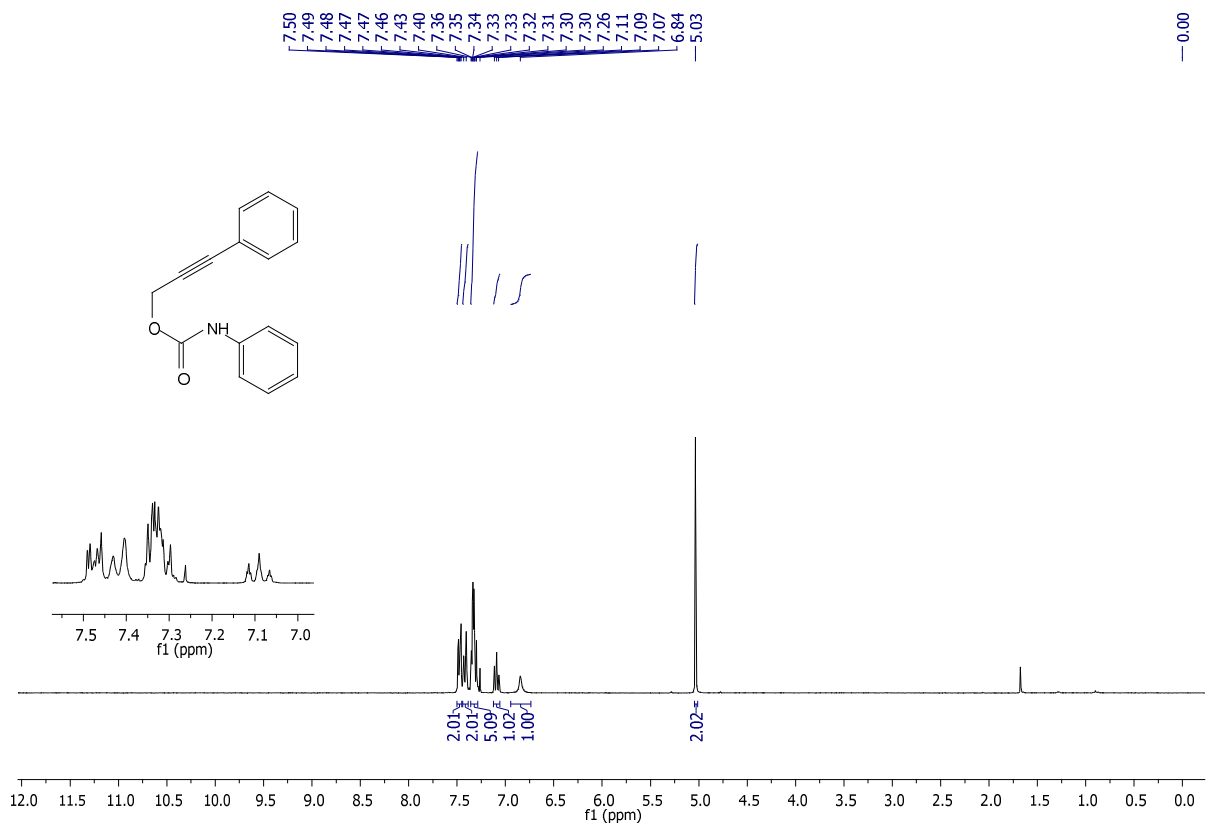
Les deux valeurs de Gini pour le carbamate **5c** et le 4-benzyl-3-phényloxazol-2(3H)-one **8g** indiquent une sélectivité modérée des kinases, ce qui représente un point de départ encourageant pour une optimisation ultérieure.

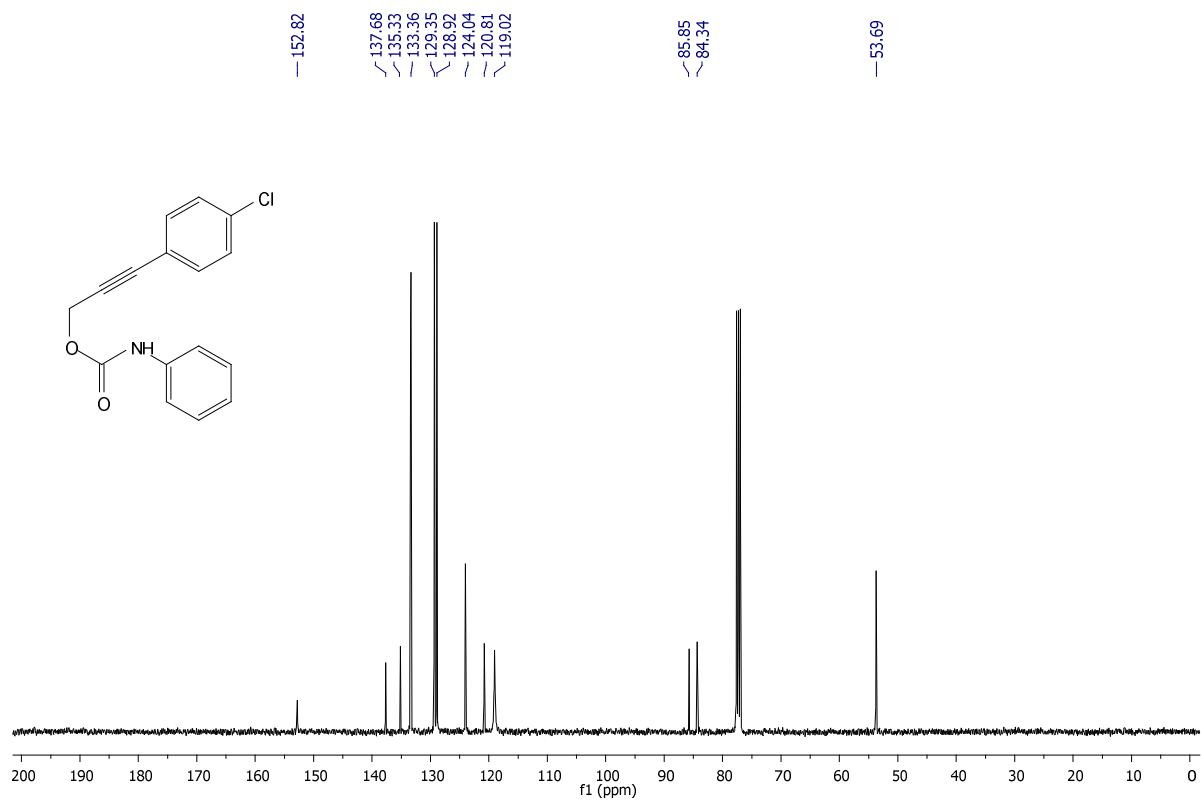
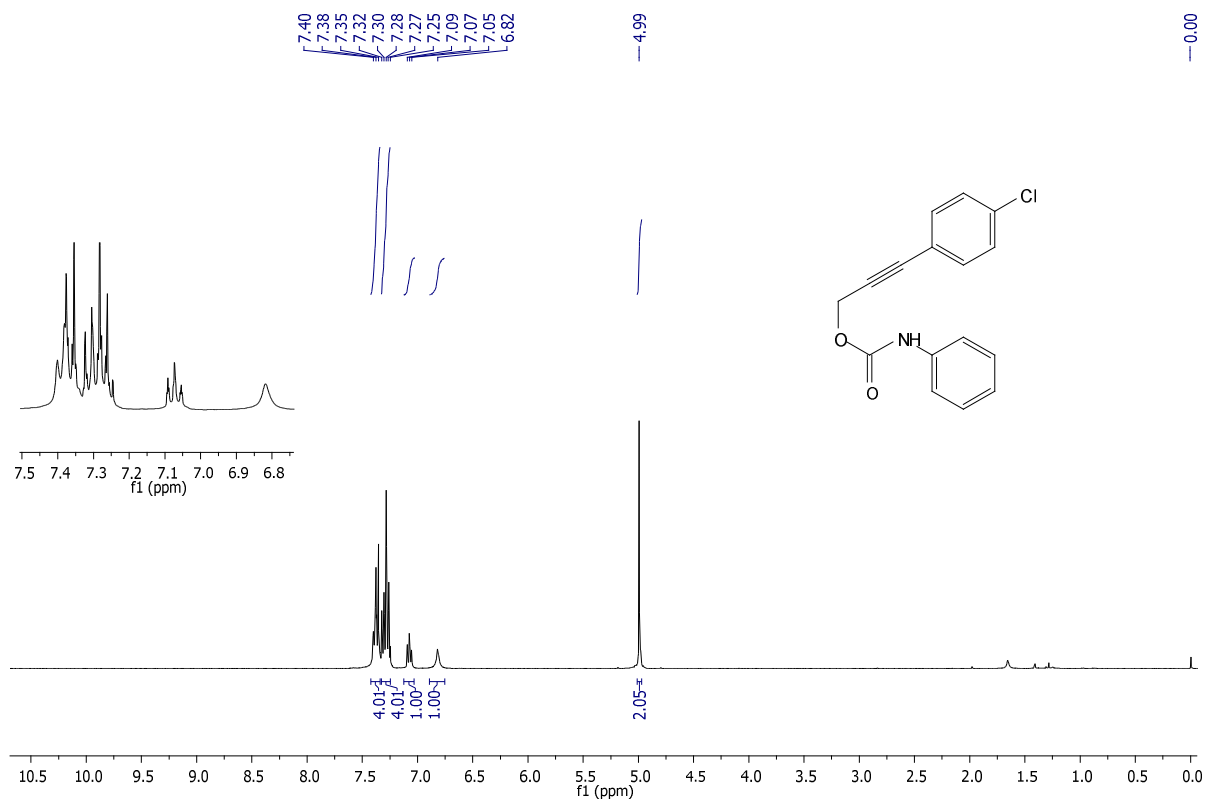
Les produits synthétisés sont identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN-¹H, ¹³C, IR et spectroscopie de masse.

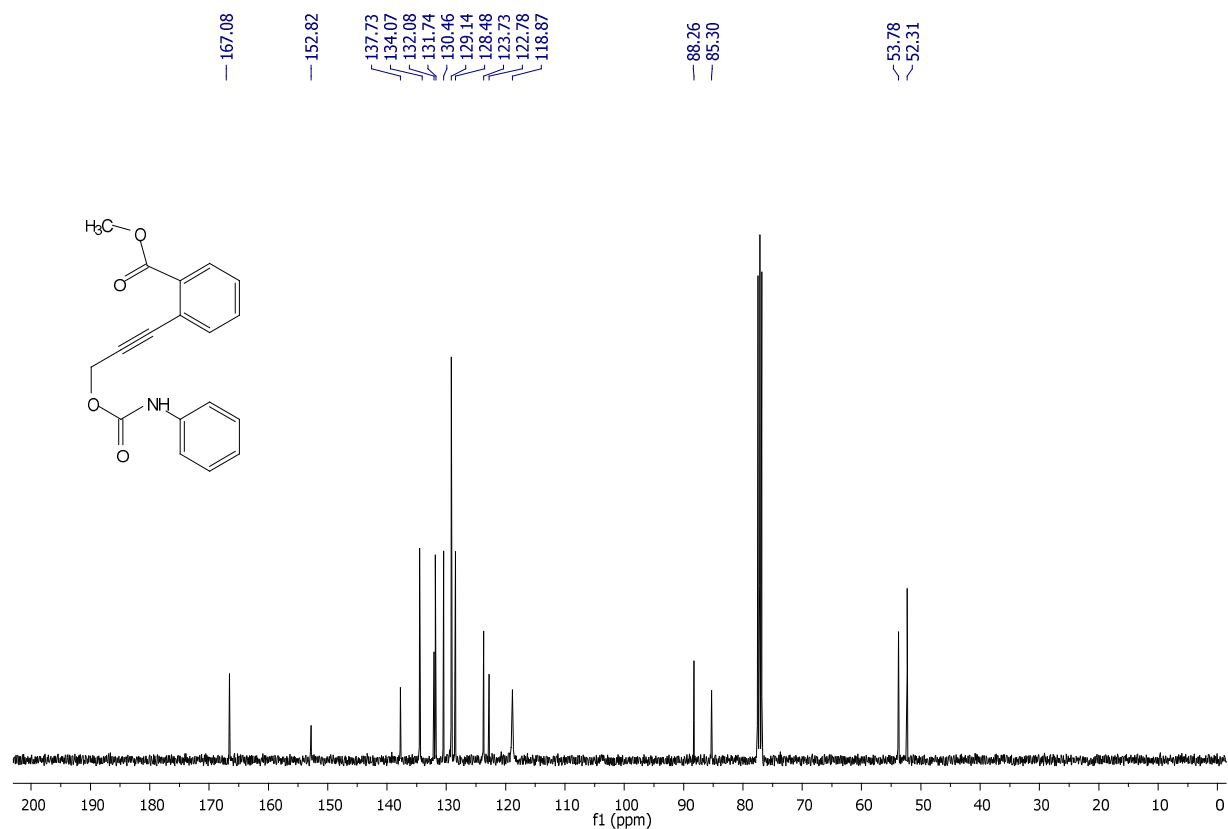
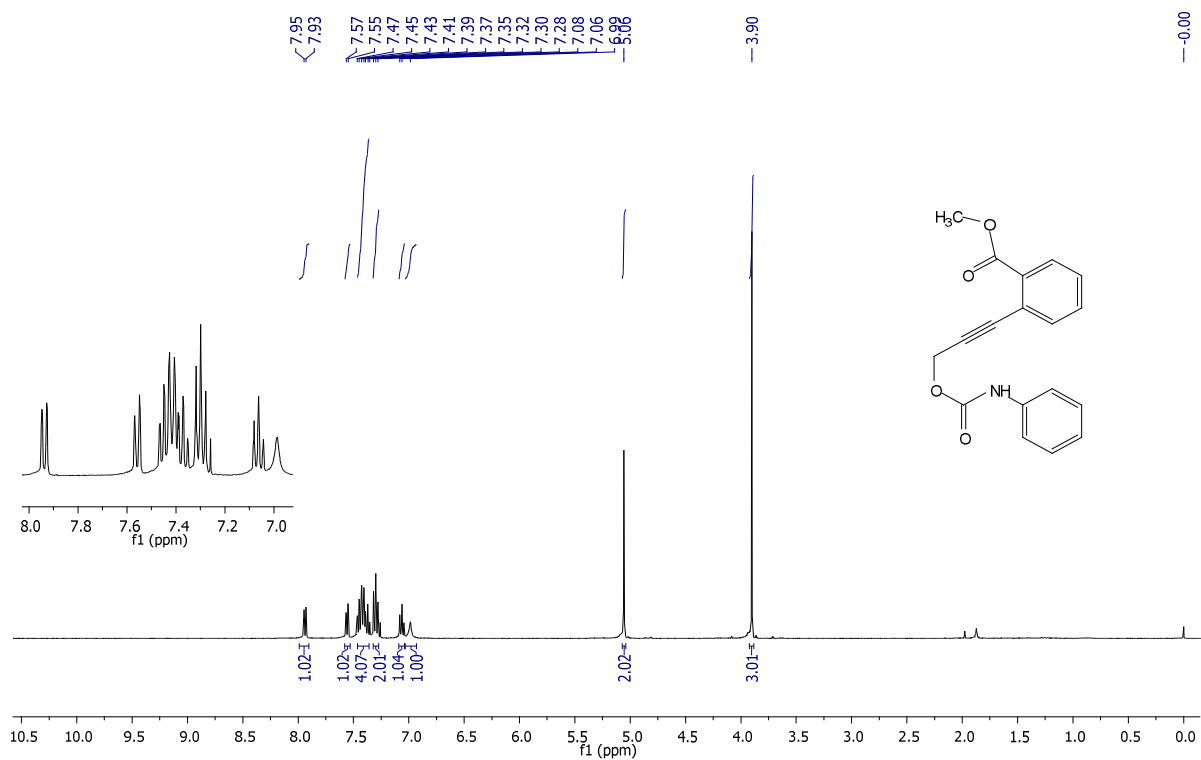
Annexe

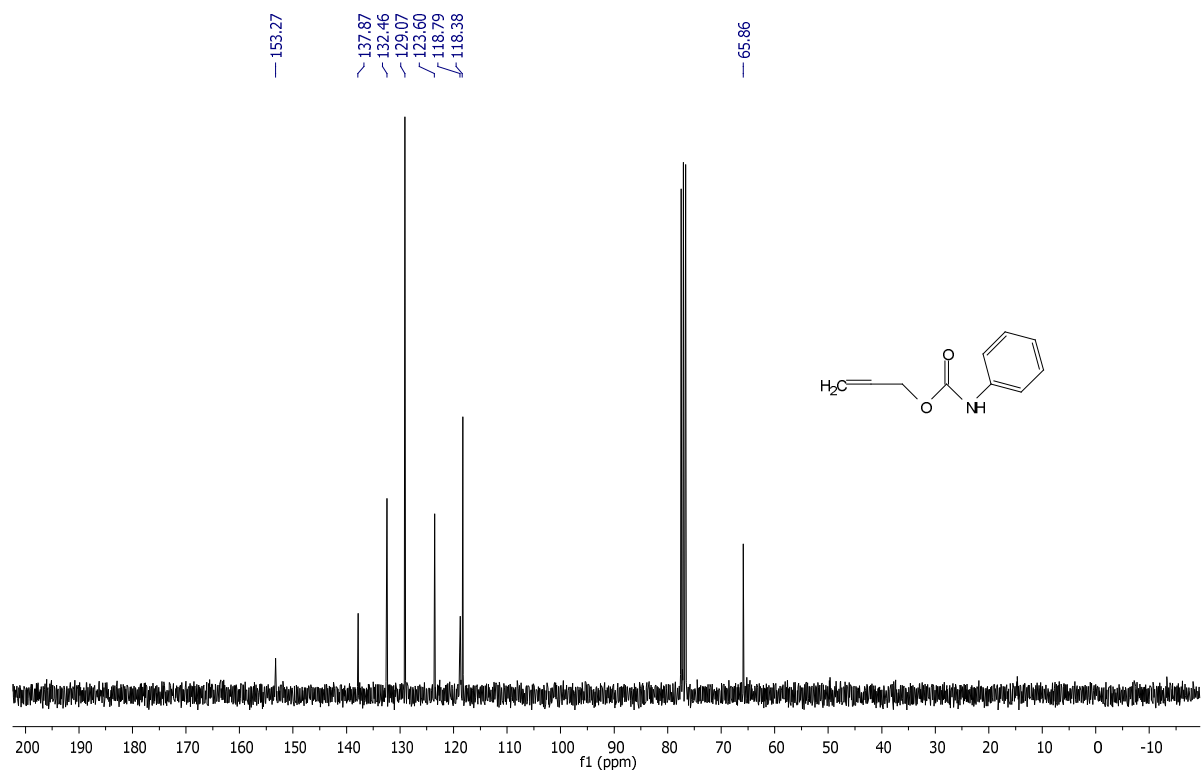
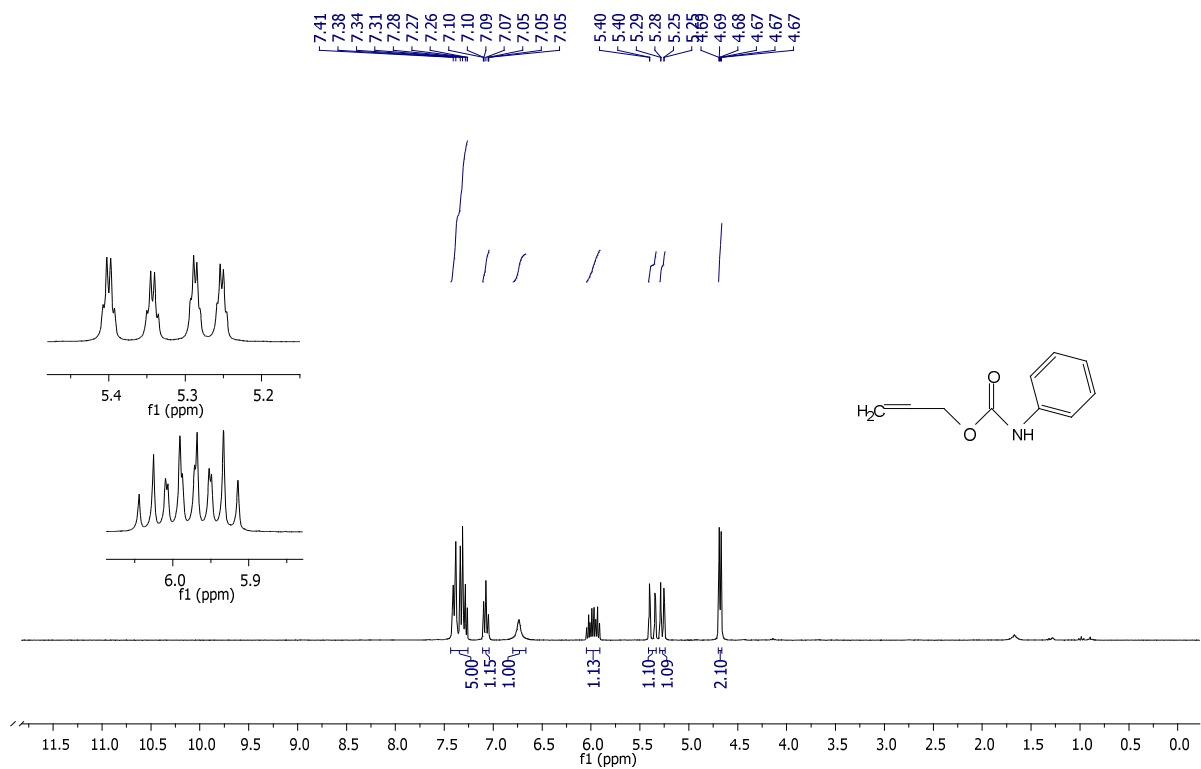


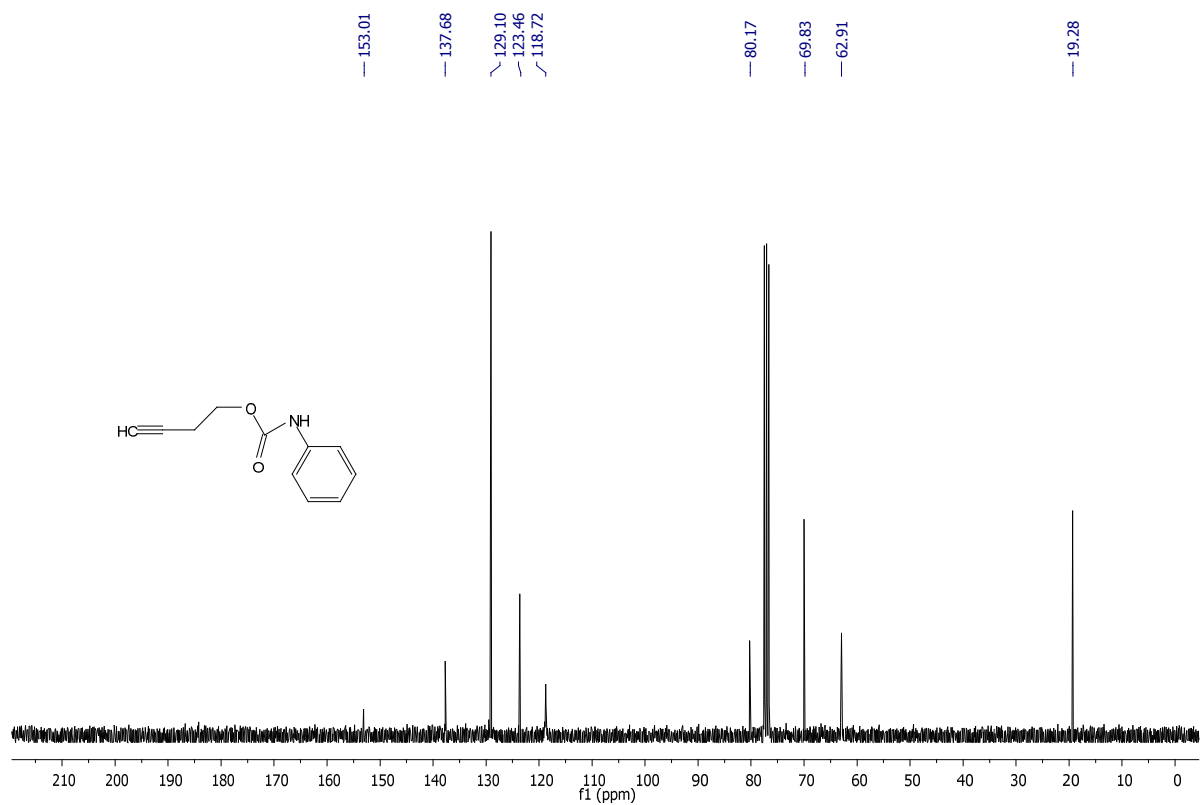
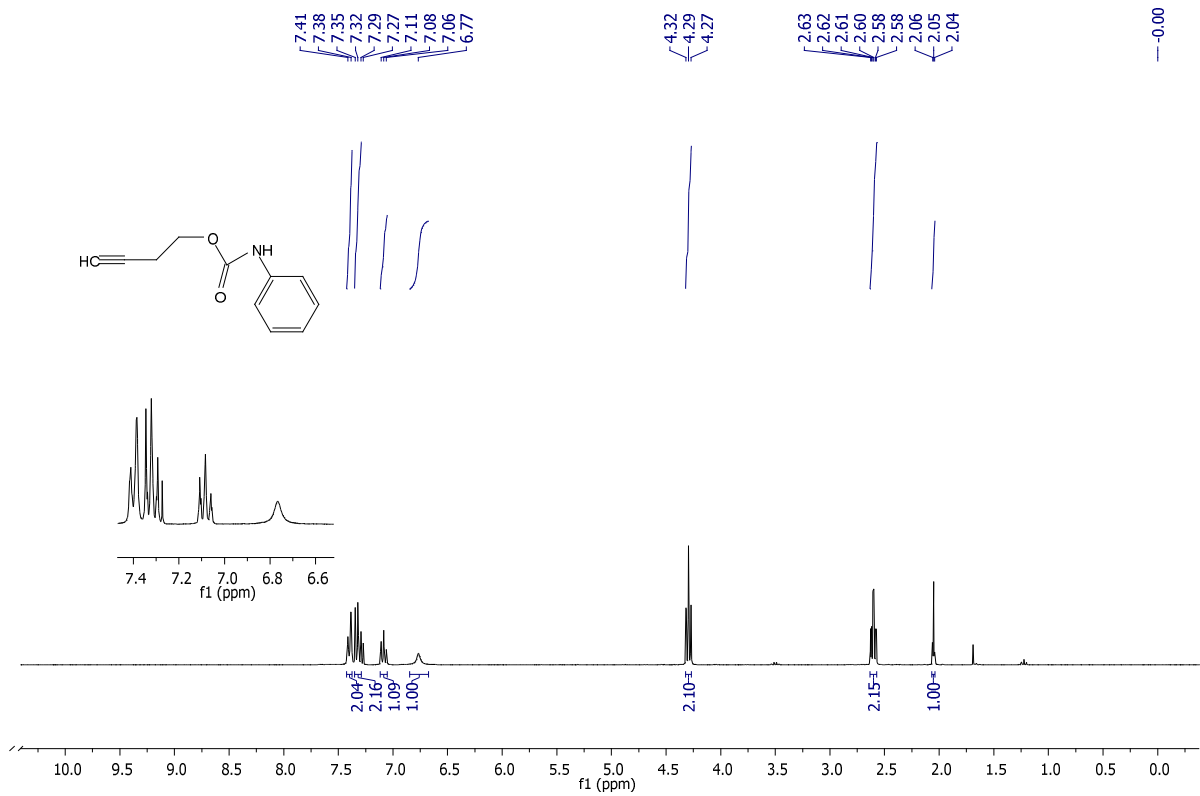


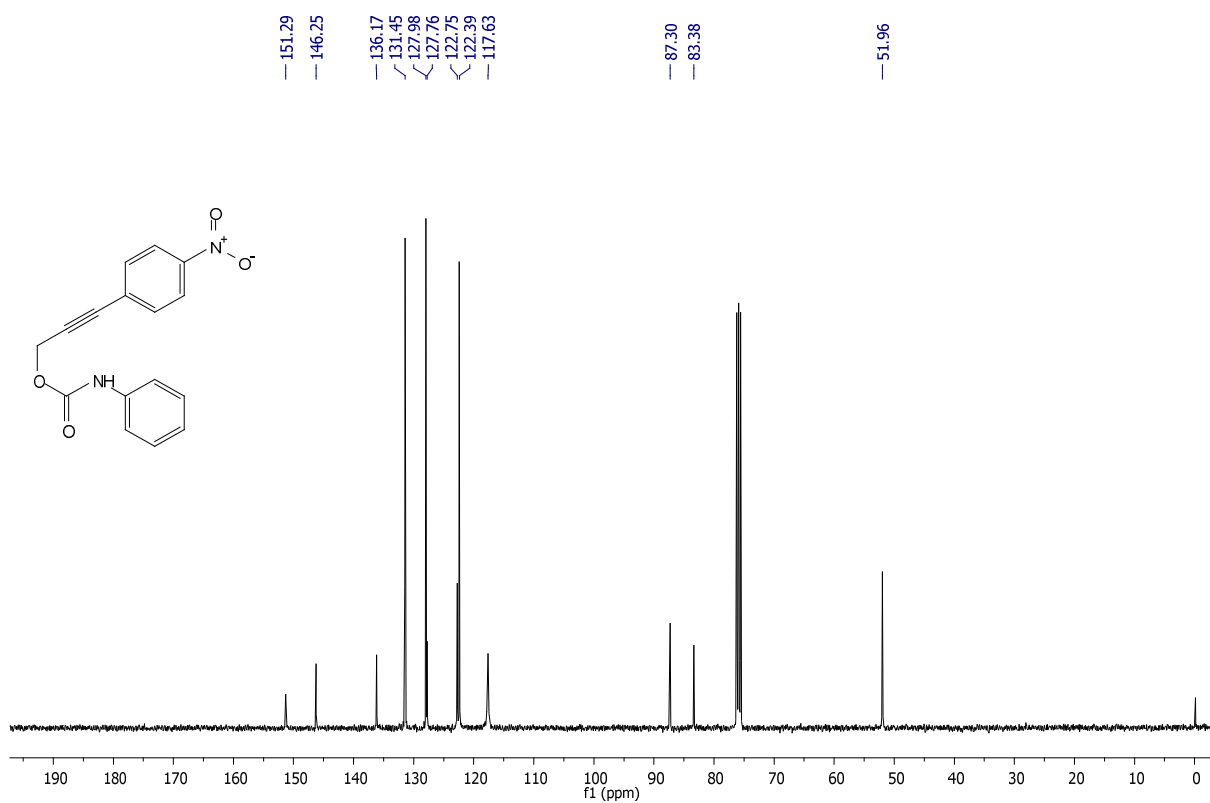
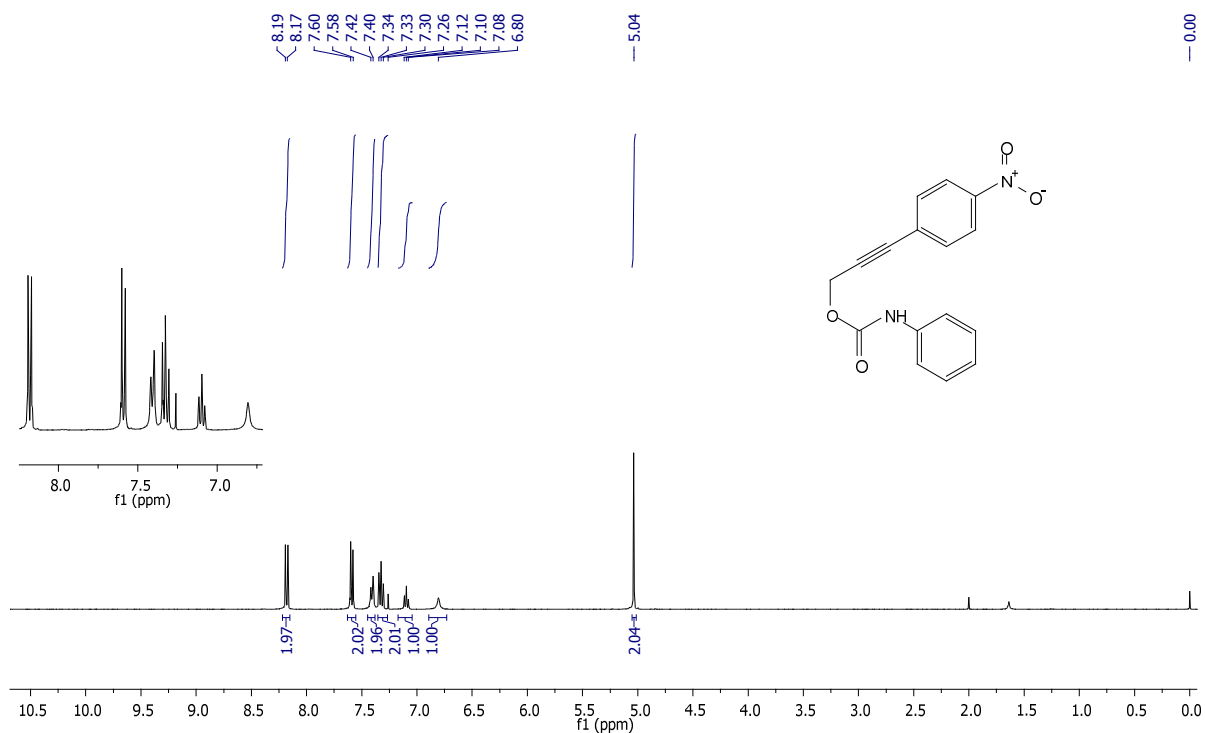


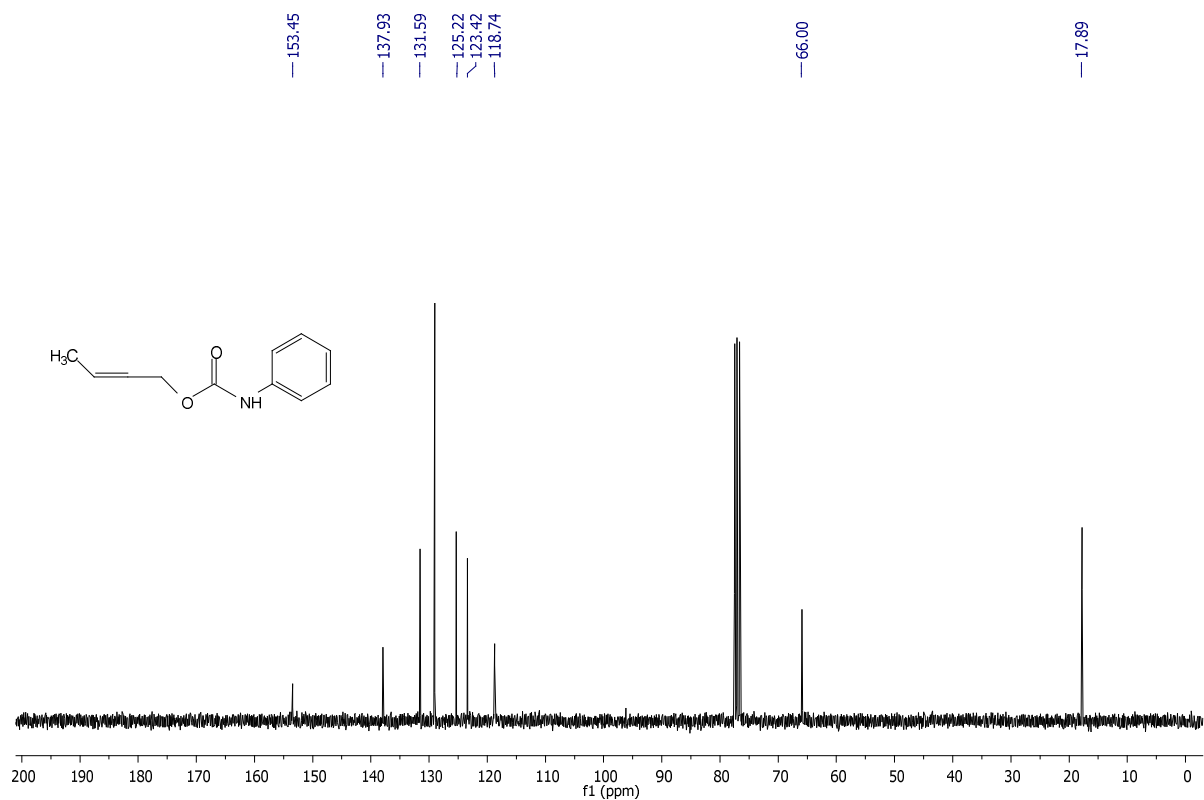
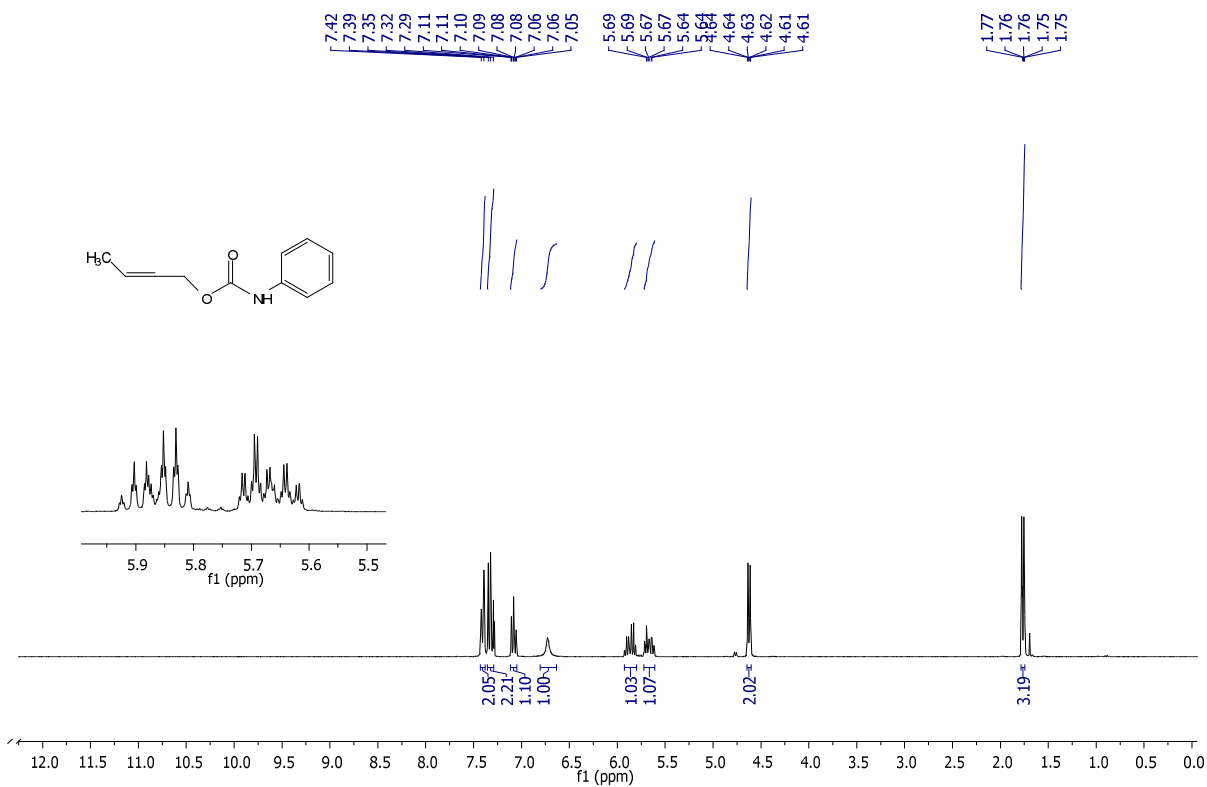


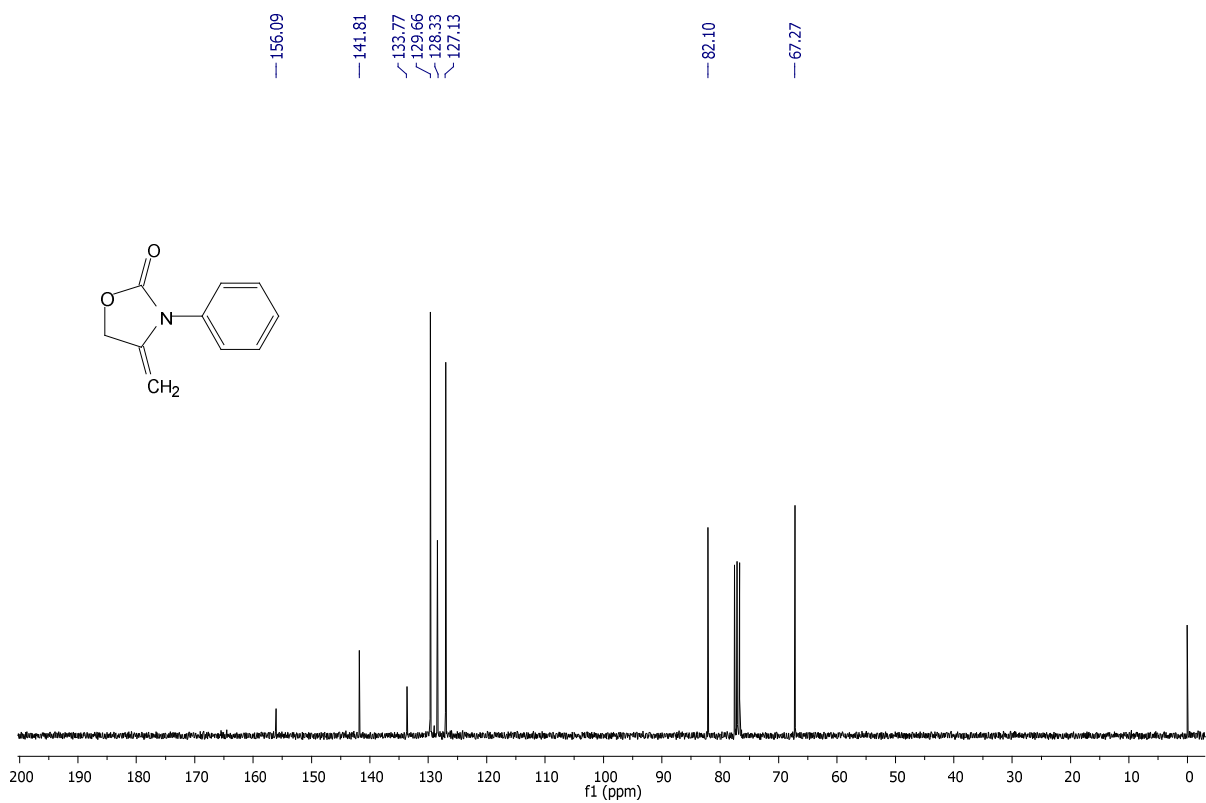
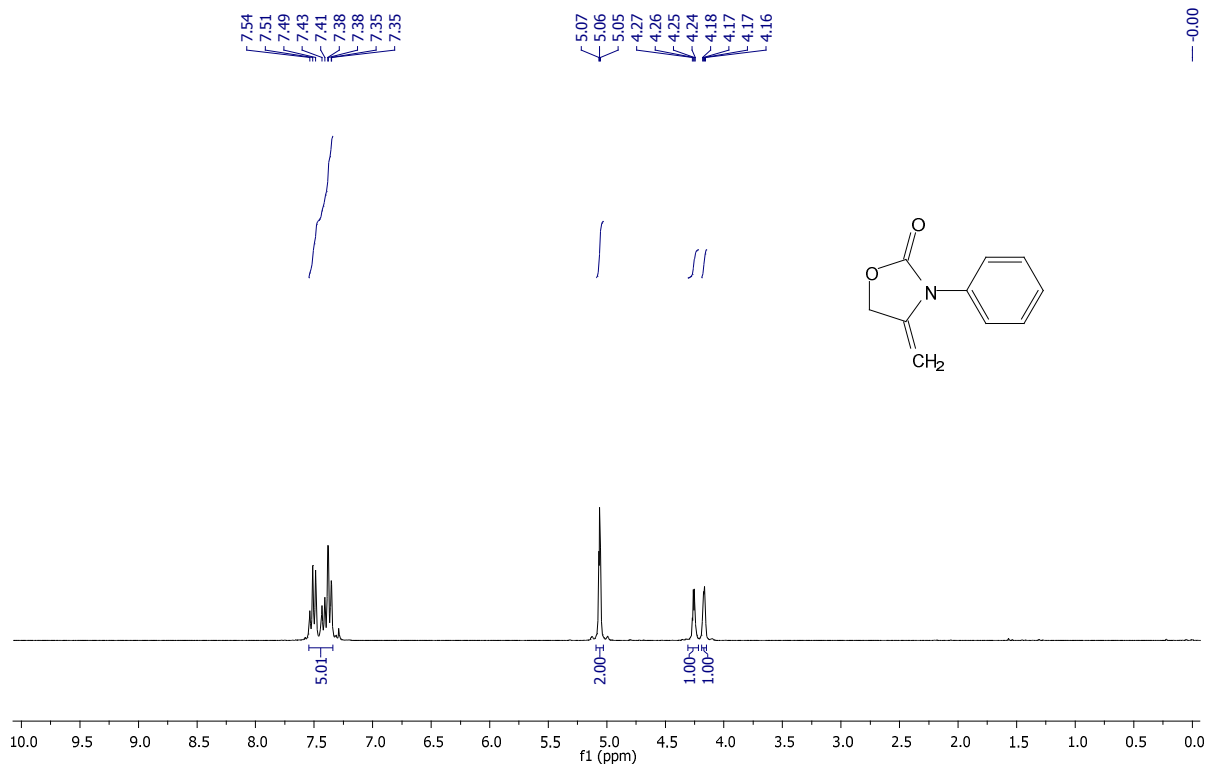


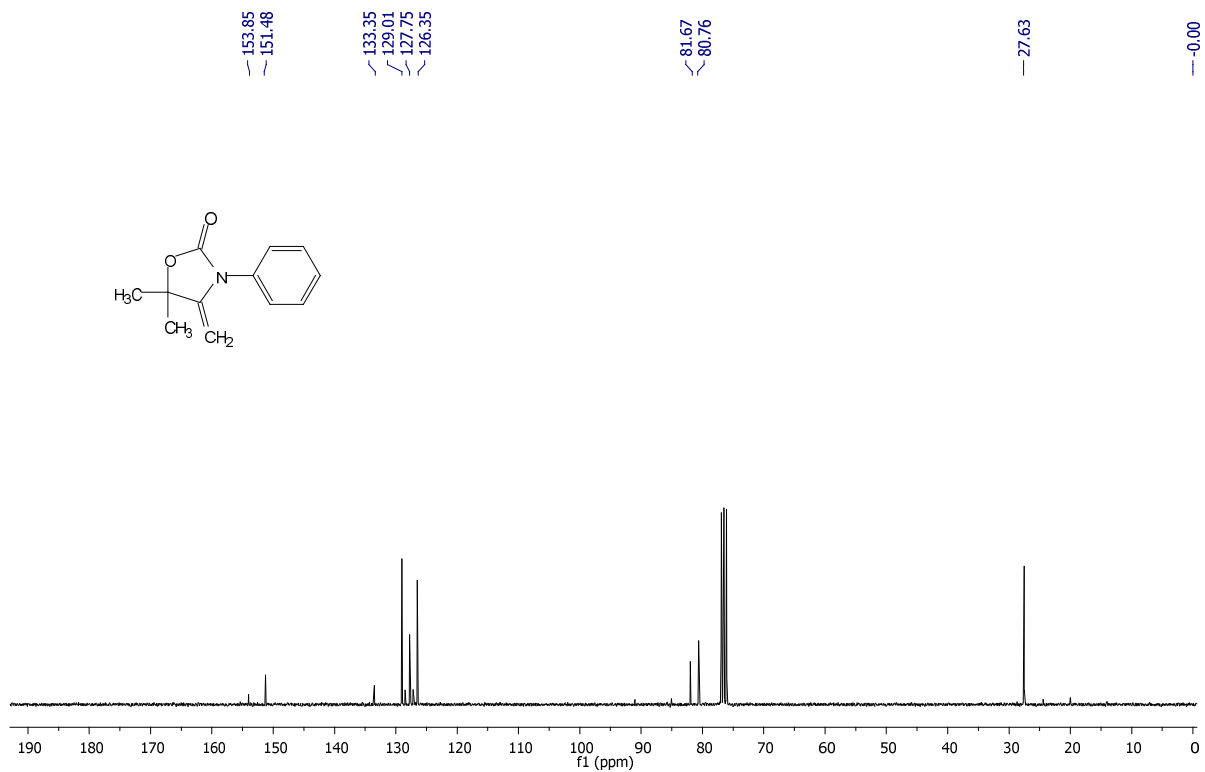
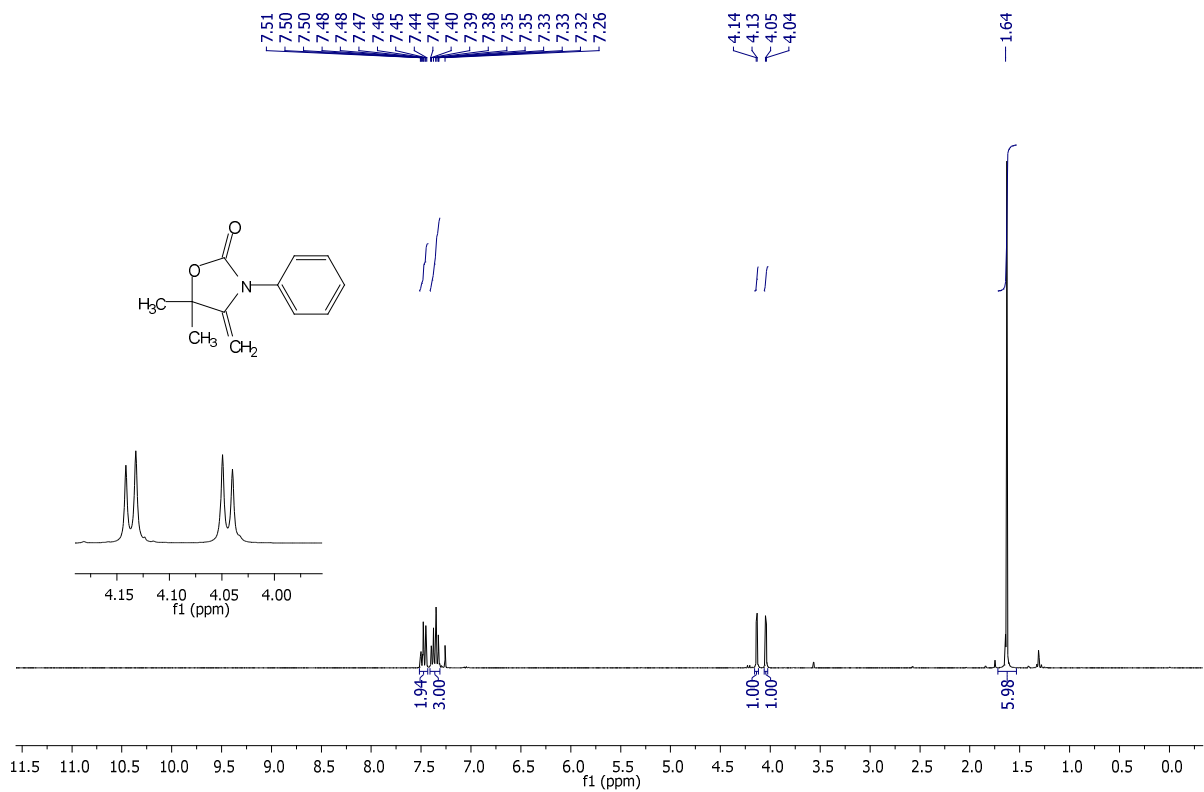


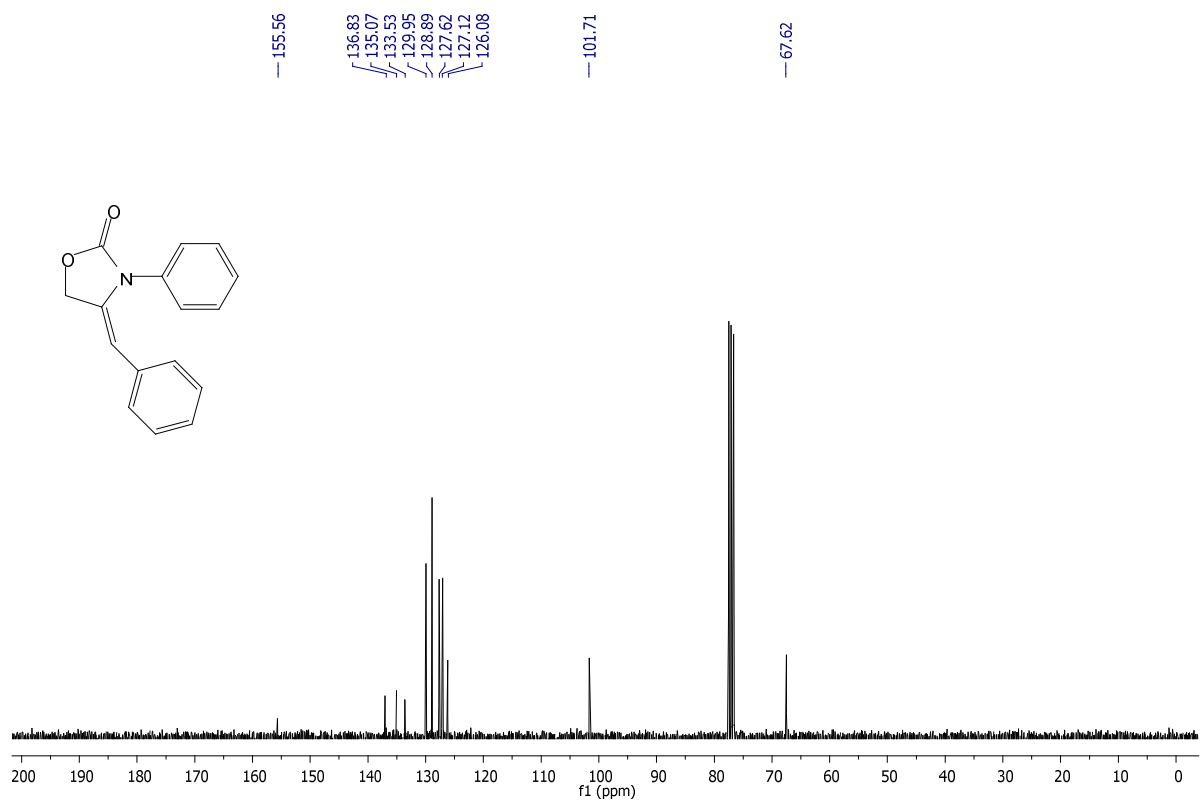
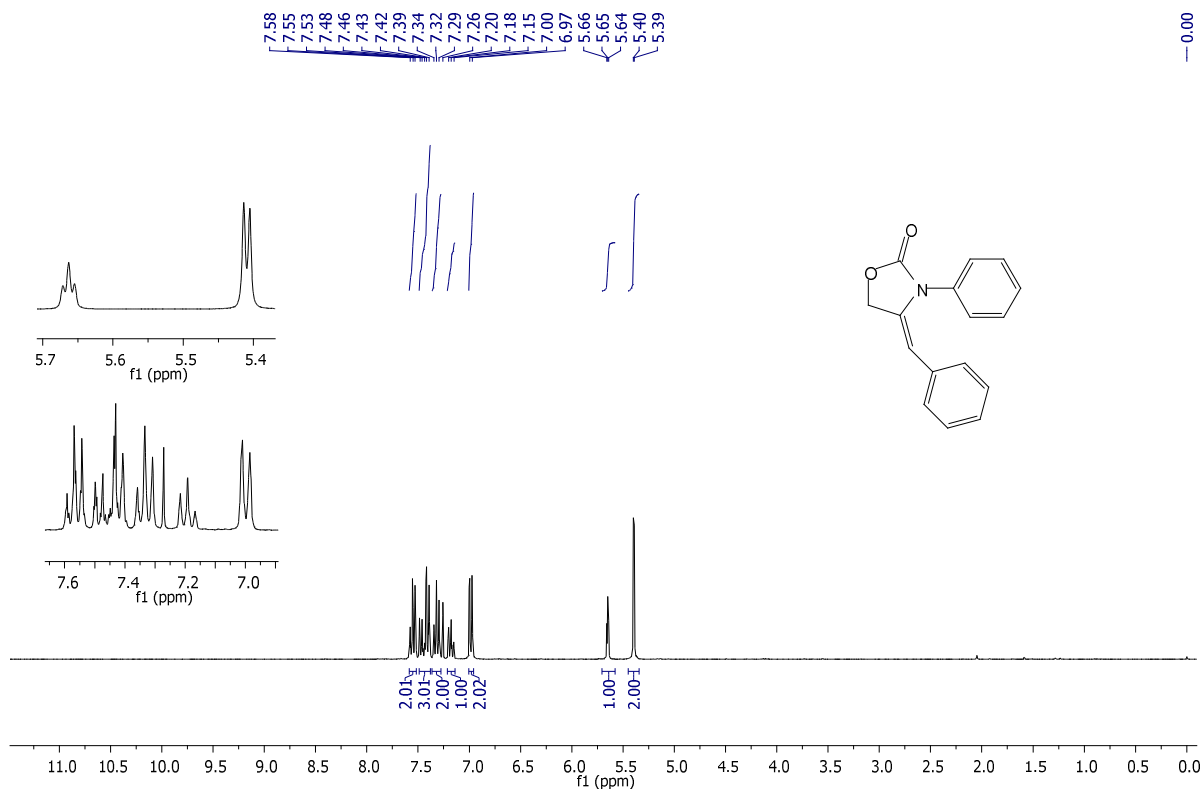


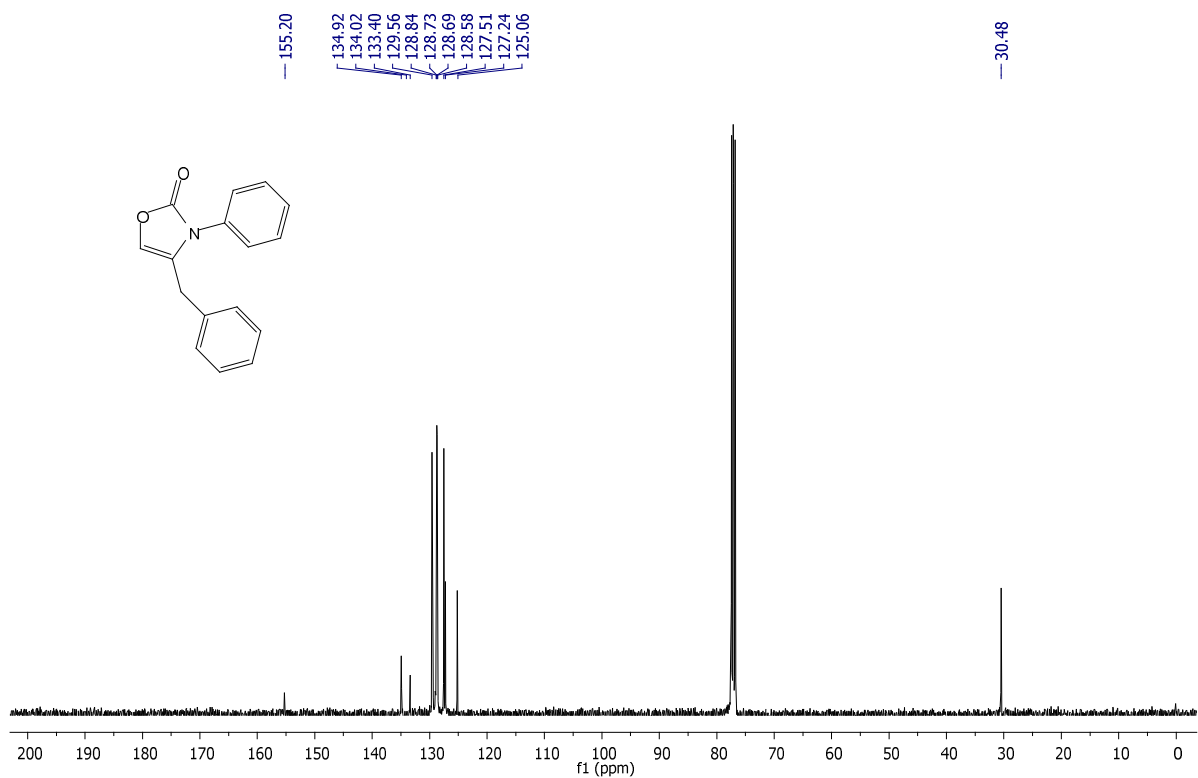
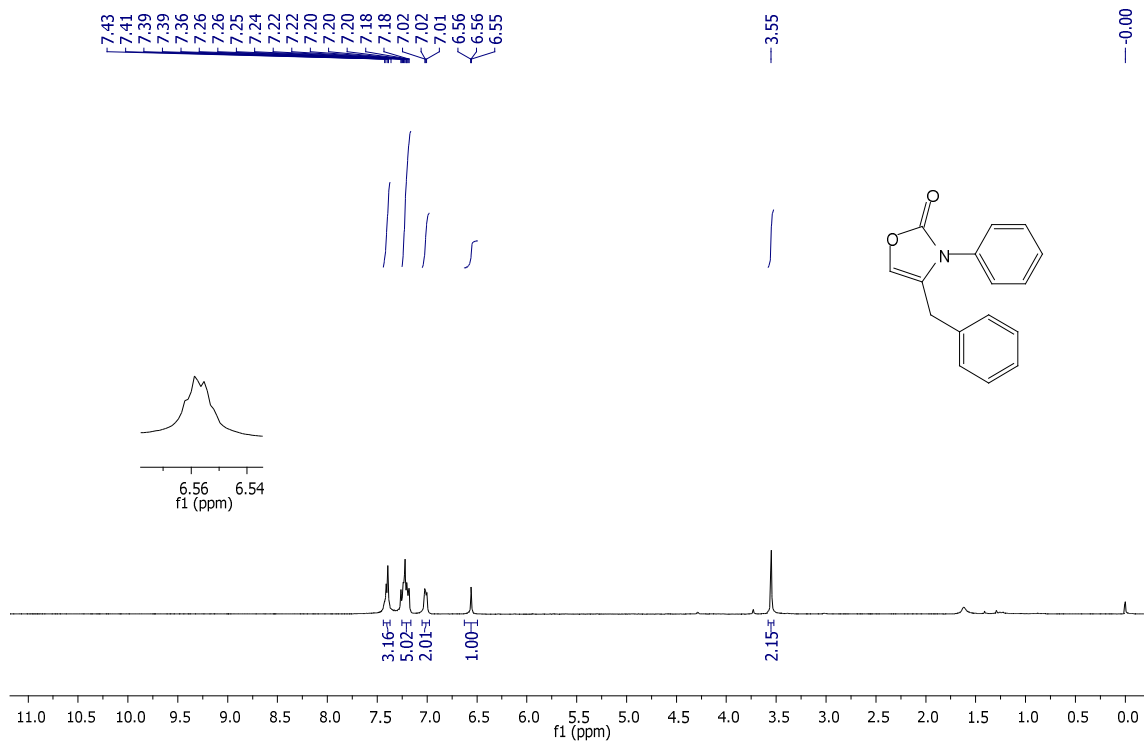


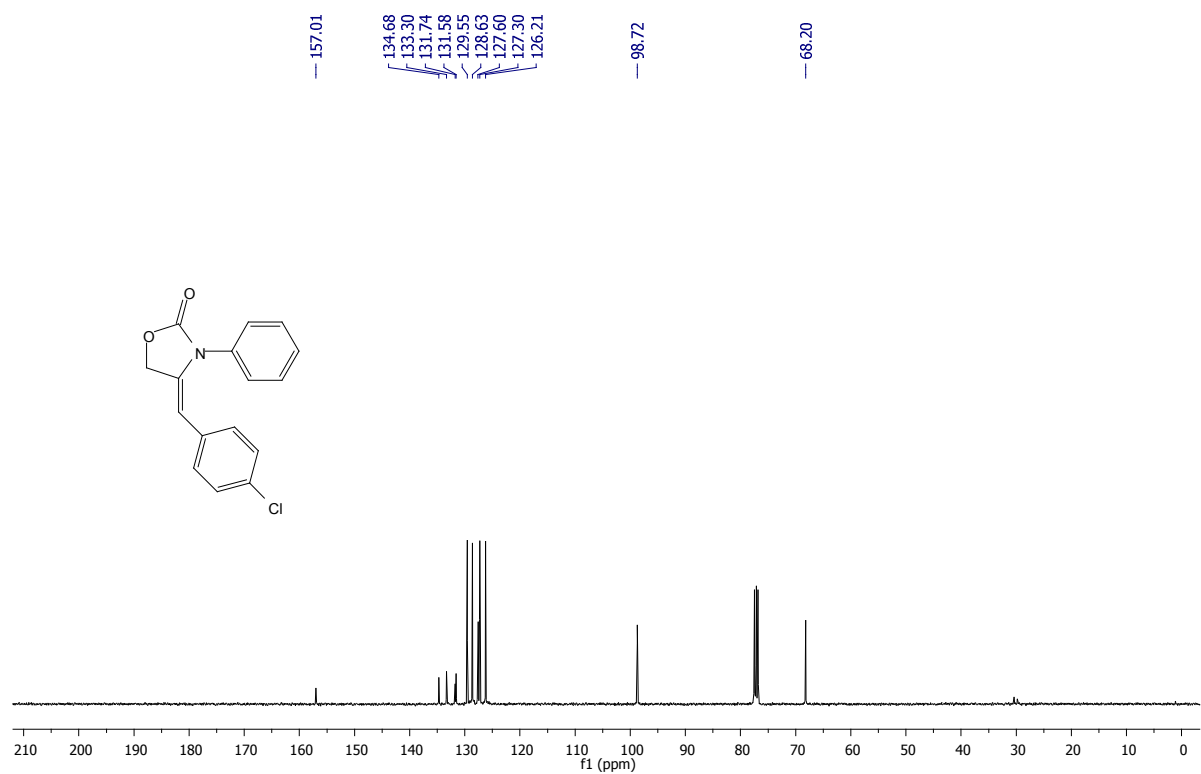
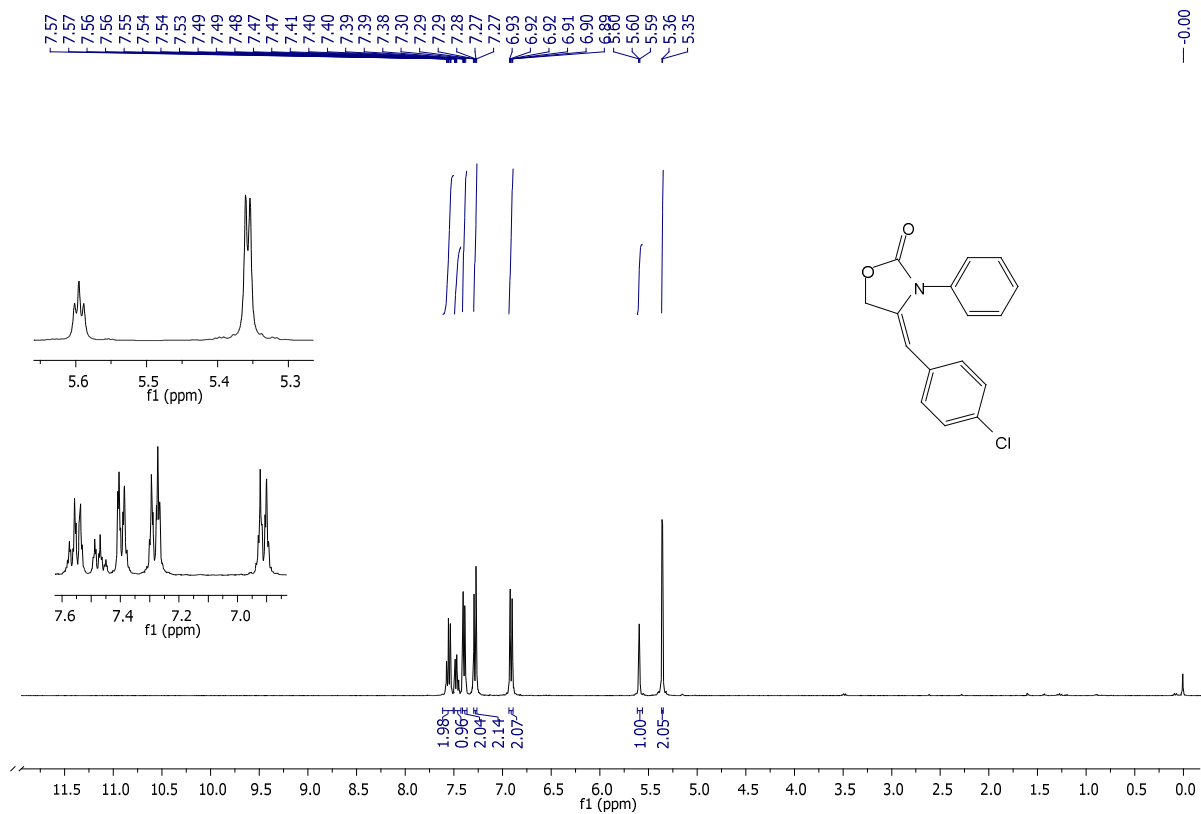


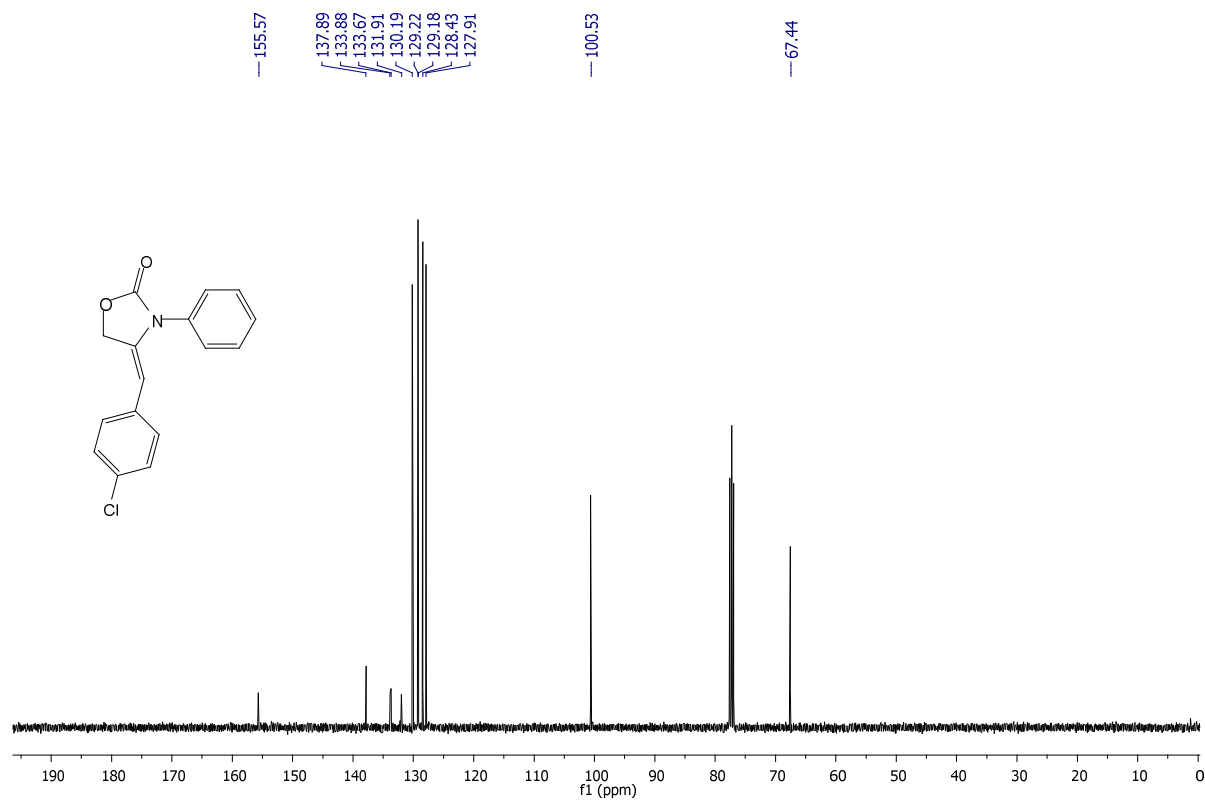
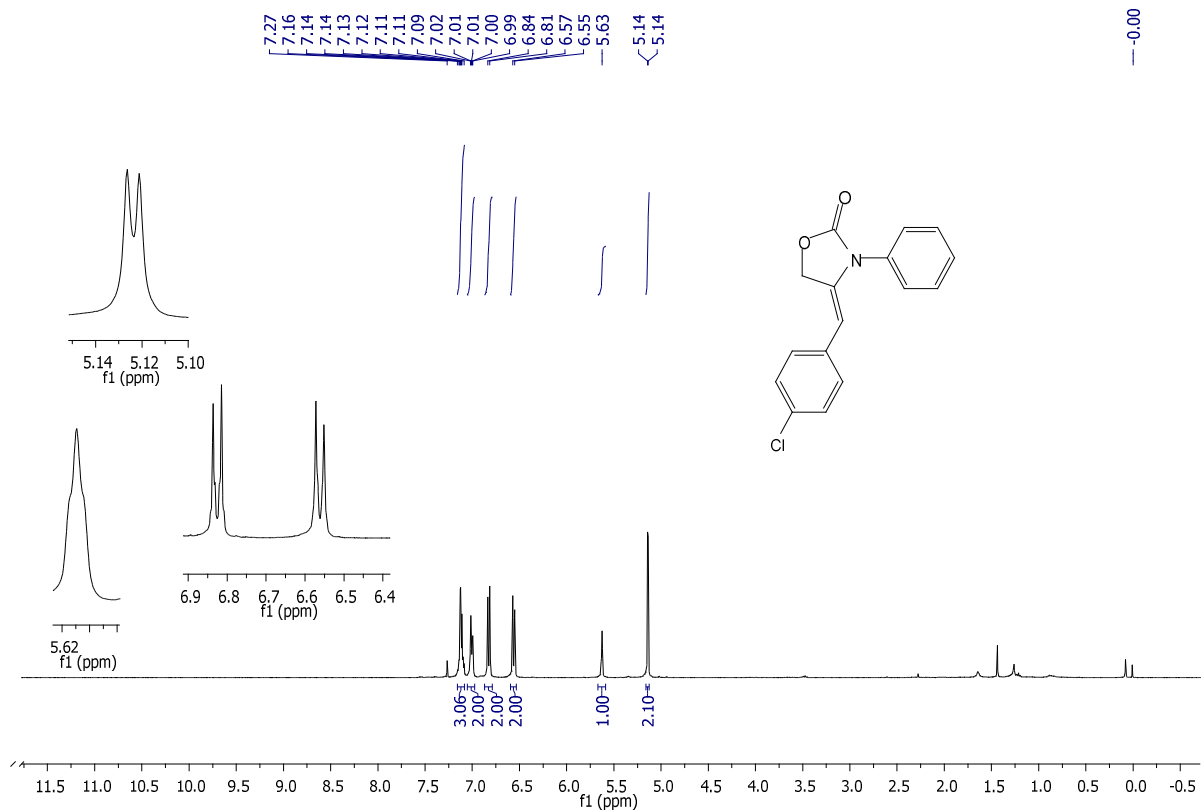


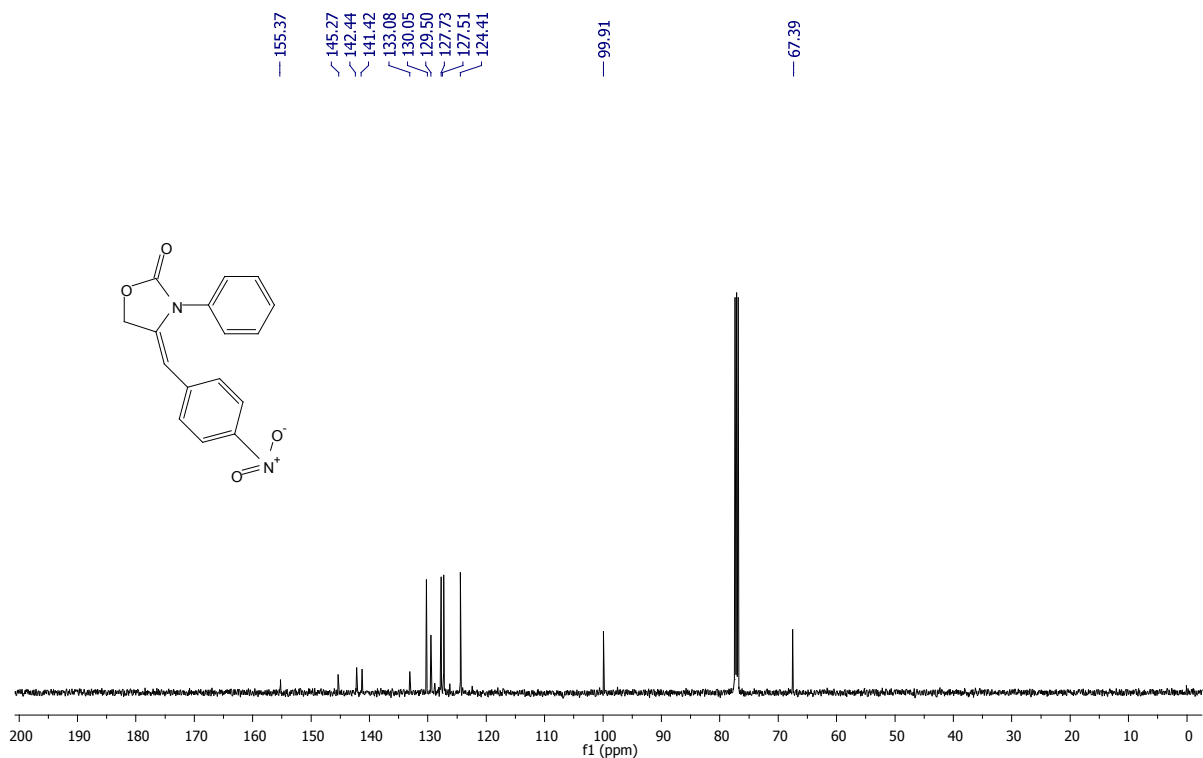
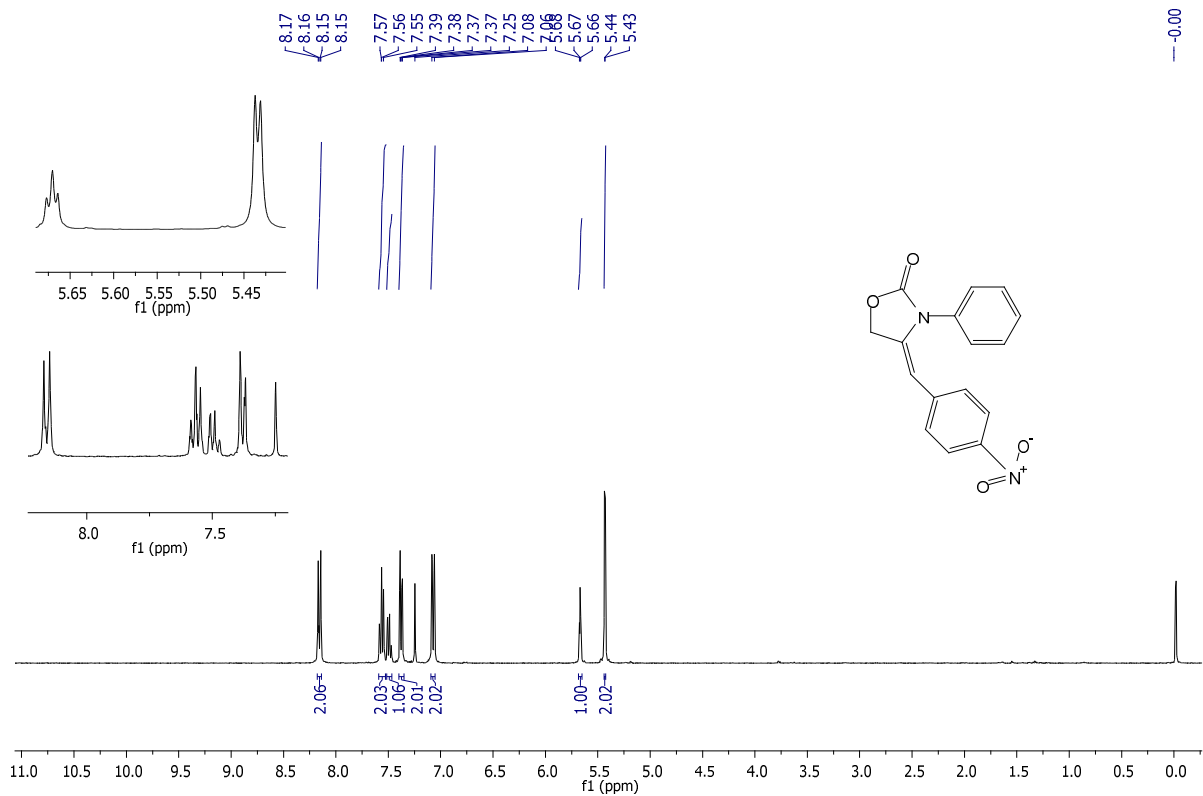


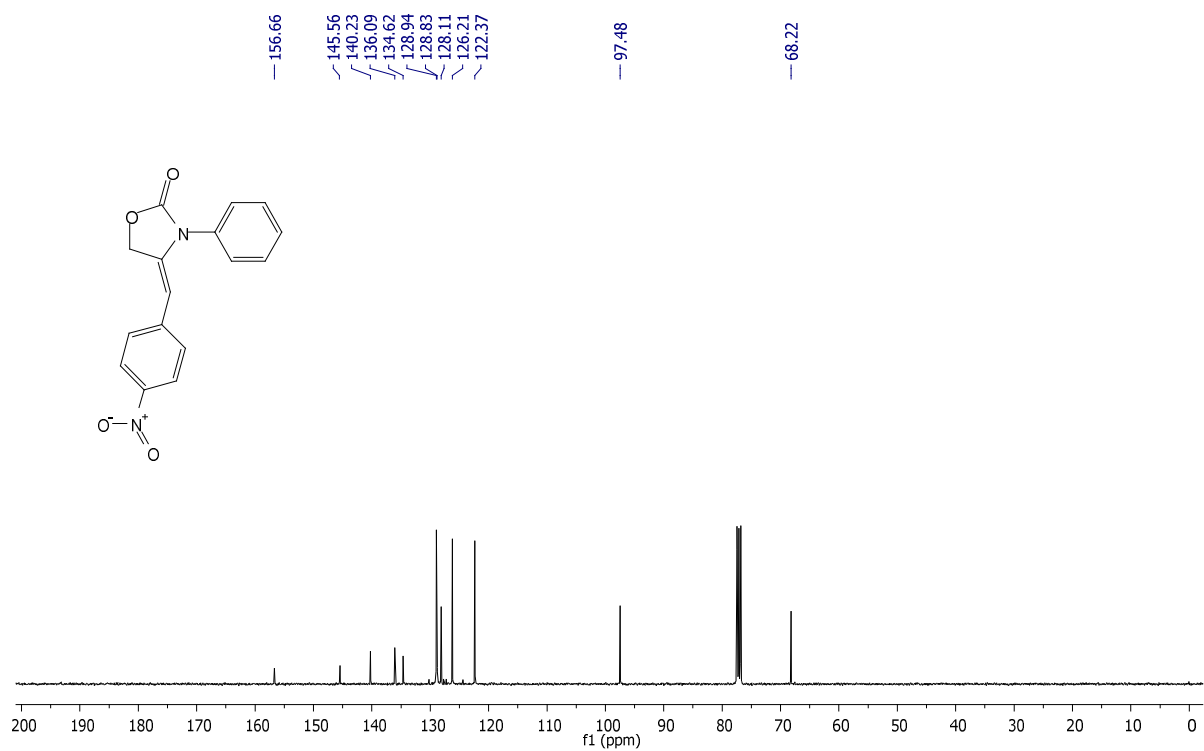
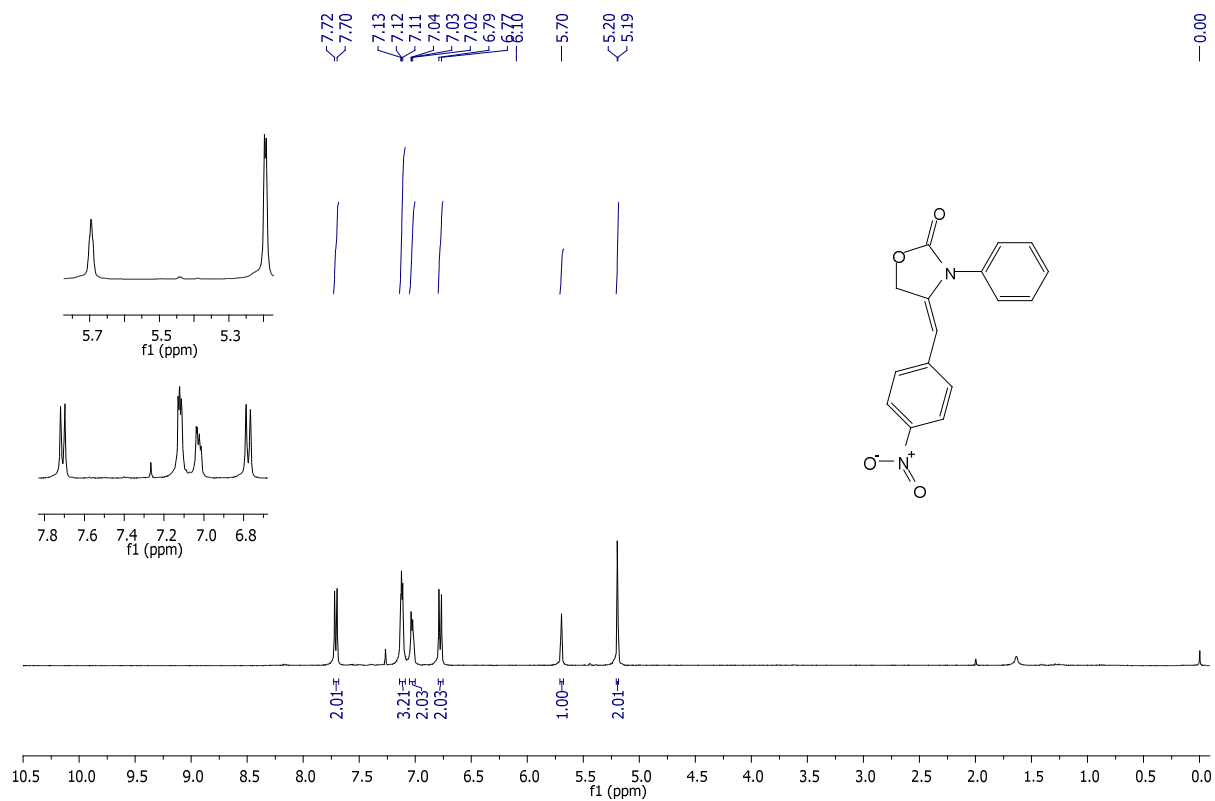


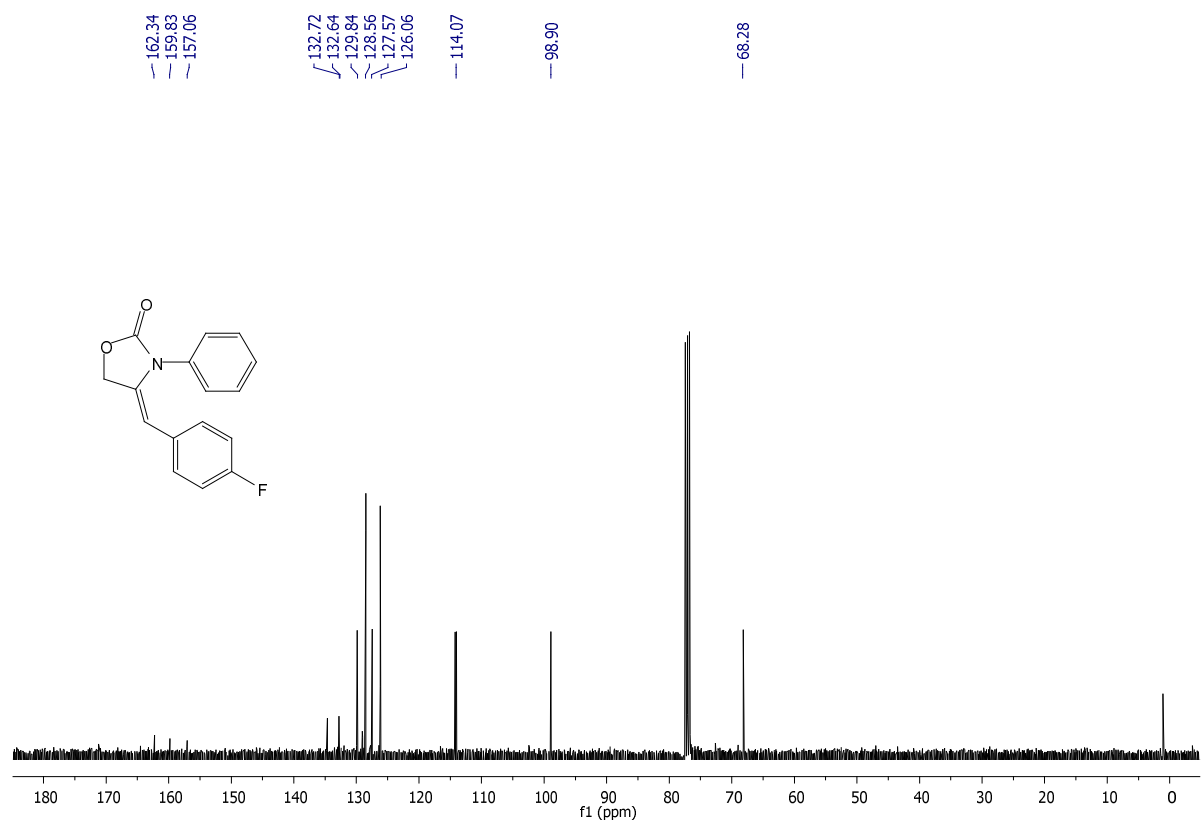
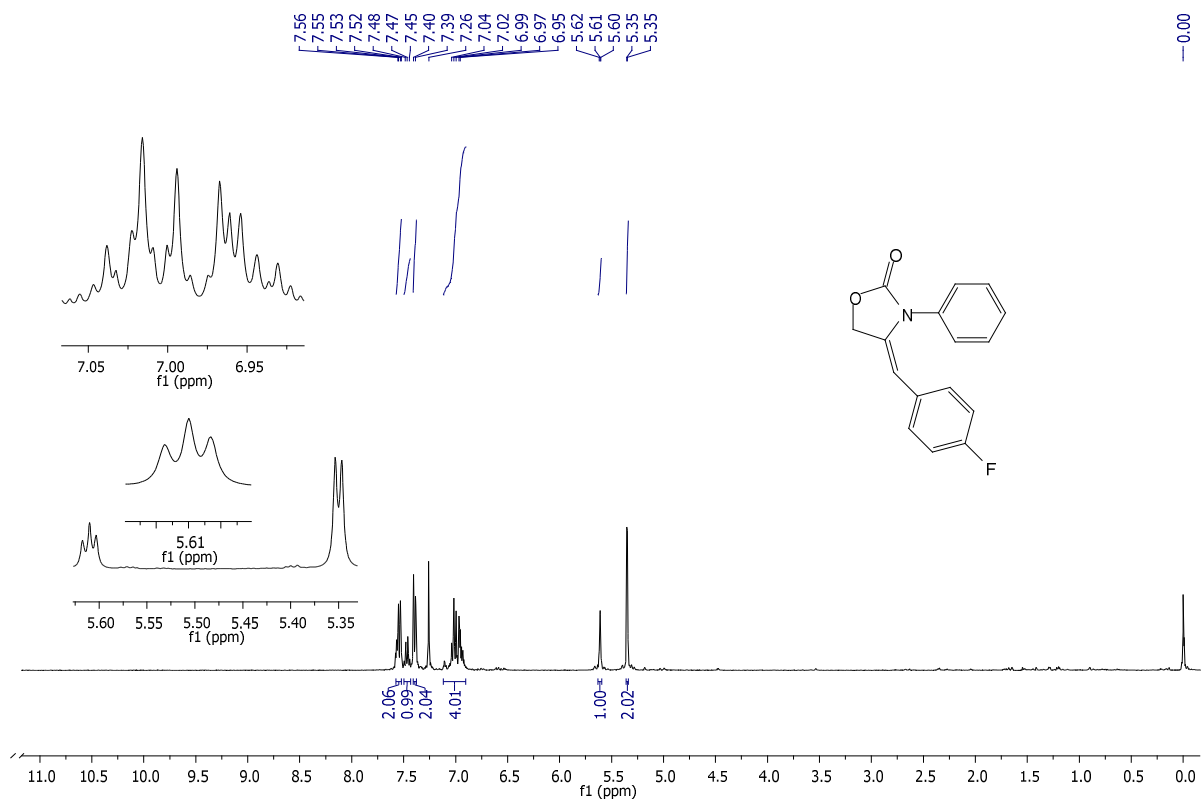


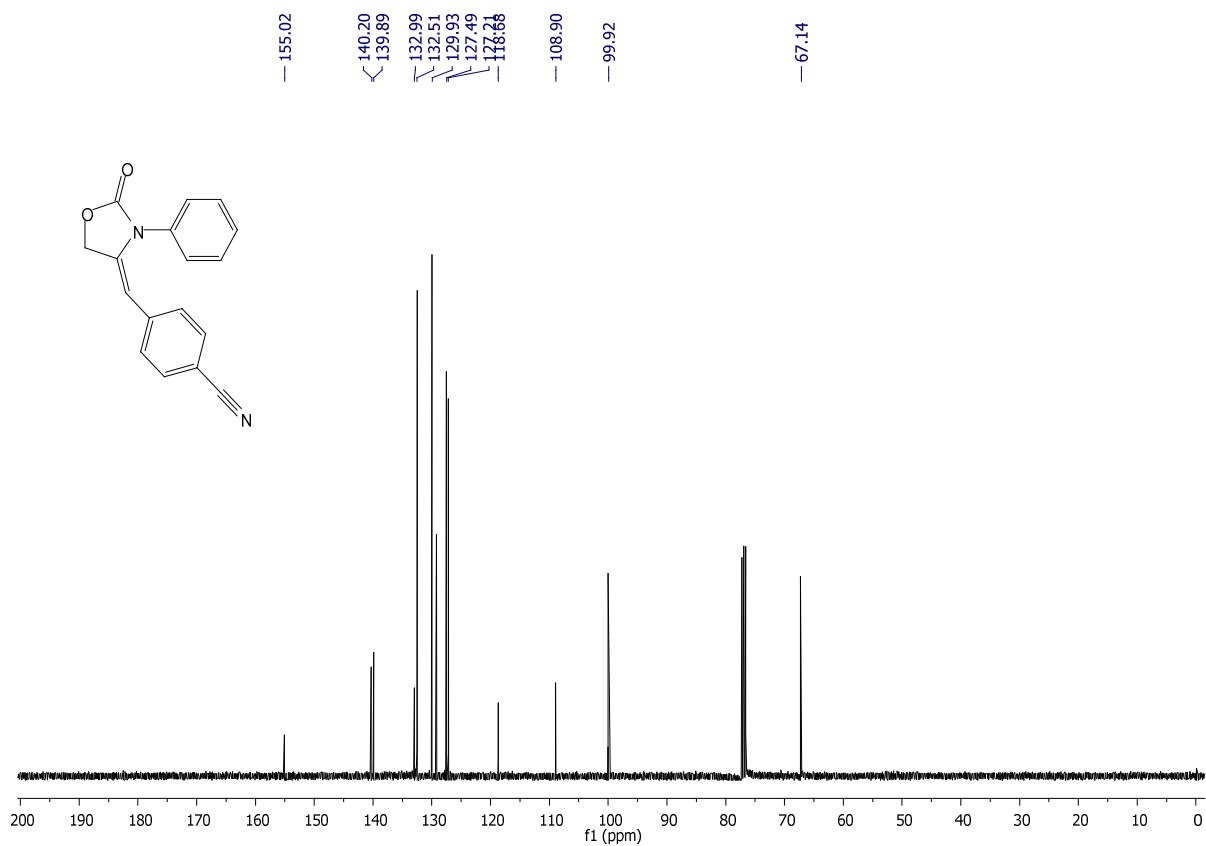
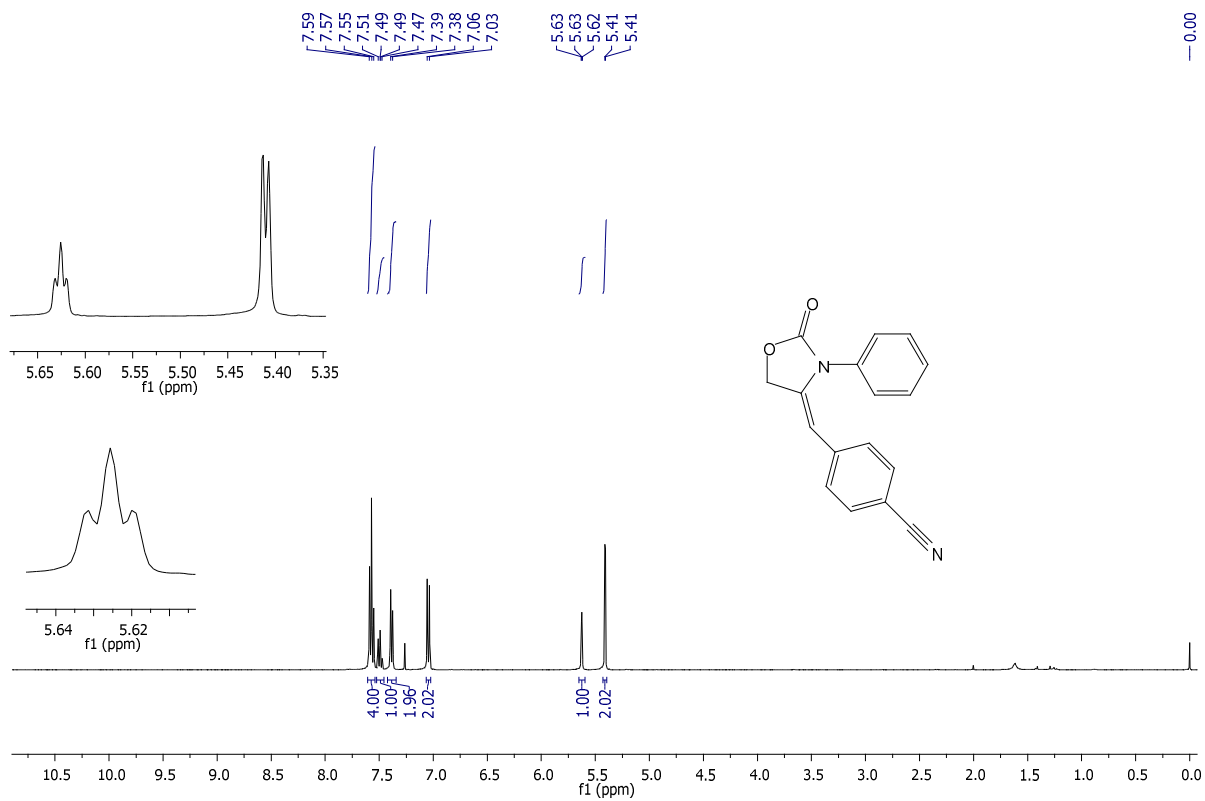


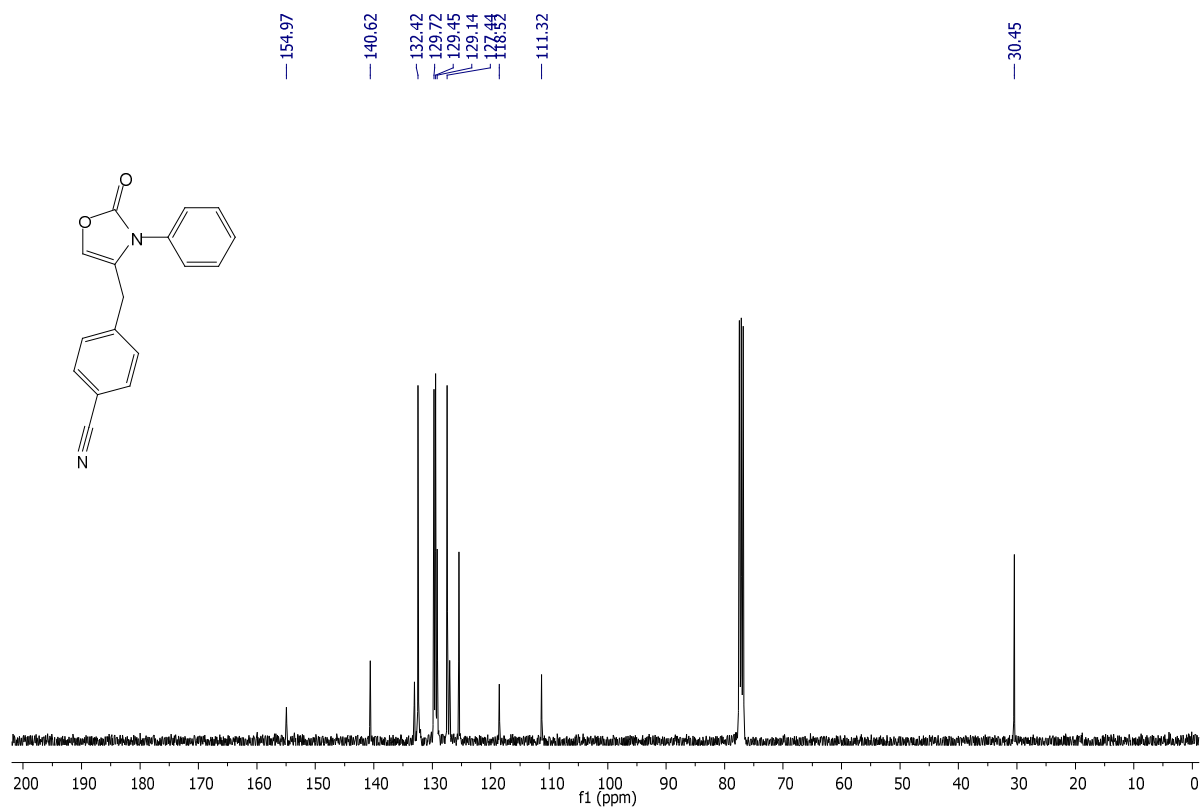
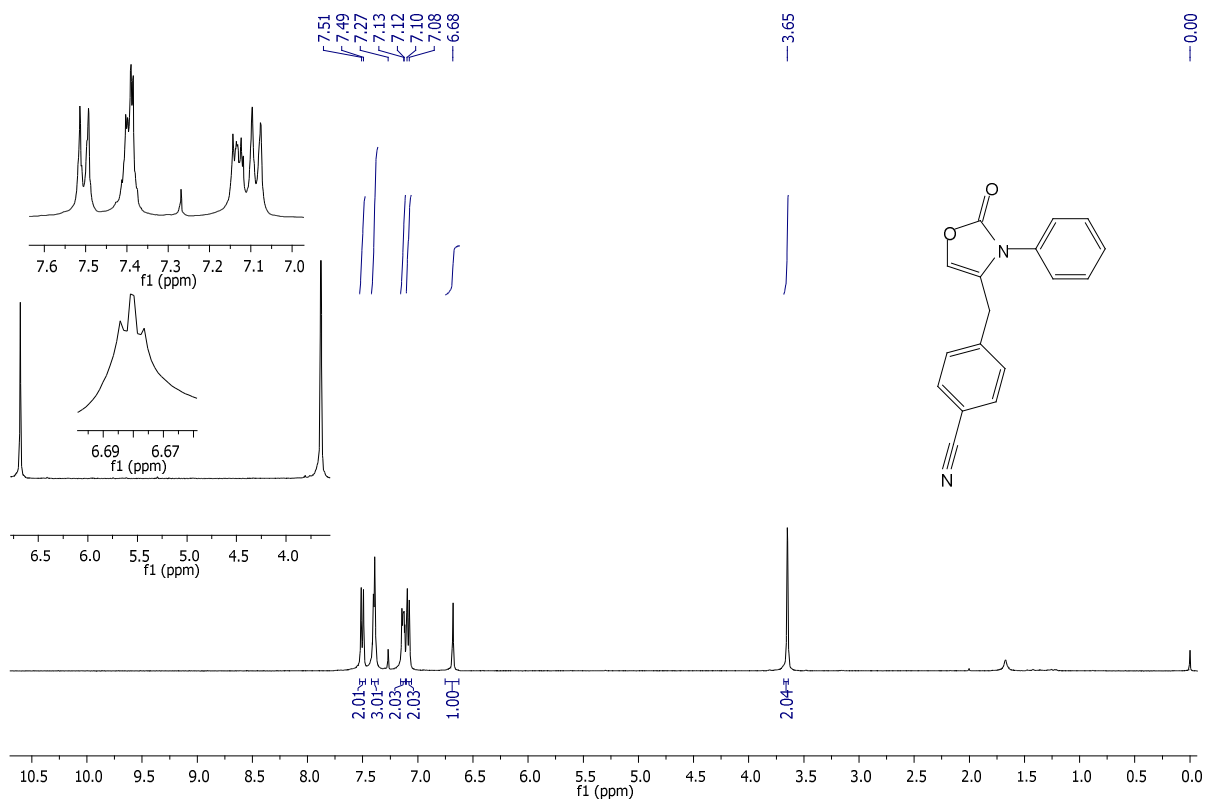












Abstract:

During this work, we first synthesized a number of yne and ene-carbamates directly from internal/terminal propargyl alcohols and allylic alcohols with commercial isocyanate or indirectly by generating in situ the isocyanates from the corresponding Cbz-protected amines.

In a second step, the carbamates underwent a nucleophilic intramolecular cyclization in presence of CsOH.H₂O as base catalyst under conventional and ultrasound irradiation conditions to furnish substituted 4-methylene-2-oxazolidinones in good to excellent yields. The results reported in this work seem to indicate that the application of ultrasound irradiation provides these oxazolidin-2-ones with a remarkable improved yield and an important reduction on the reaction times as compared with the conventional method.

The reaction was highly stereoselective in some cases and led to (Z)-oxazolidinone as single stereoisomer. Finally, a series of biological tests were performed to evaluate the inhibitory potential of all synthesized compounds against some protein kinases.

Key words: oxazolidin-2-ones, carbamate, intramolecular cyclization, protein kinases, heterocyclic compounds, CsOH.H₂O, isocyanate, Z isomere, endo isomere, ultrasound irradiation.

Résumé:

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé dans un premier temps une série de yne- et d'ène-carbamates par deux méthodes différentes, basées sur l'utilisation des isocyanates, la première a été décrite par Hee-Kwon Kima et Anna Lee où les isocyanates sont générés in situ au cours de la réaction. La deuxième a été faite directement à partir d'isocyanates commerciales.

Dans un second temps, les carbamates ont subi une cyclisation intramoléculaire nucléophile en présence de CsOH.H₂O. Les réactions sont réalisées par la voie conventionnelle mais également par la voie non conventionnelle en utilisant l'irradiation ultrasonique, une étude comparative entre les deux voies est effectuée. Les résultats rapportés dans ce travail montrent que l'application de l'irradiation aux ultrasons conduit à des oxazolidin-2-ones avec une amélioration remarquable du rendement et une réduction importante des temps de réaction par rapport à la méthode conventionnelle.

Dans certains cas, la réaction est stéréosélective et conduit à la (Z) –oxazolidin-2-one avec un rendement élevé. Enfin, une série de tests biologiques a été effectuée pour évaluer le potentiel inhibiteur de tous les composés synthétisés contre certaines protéines kinases.

Mots clés: oxazolidin-2-ones, carbamate, cyclisation intramoléculaire, protéines kinases, composés hétérocycliques, CsOH.H₂O, isocyanate, isomere, endo isomere, ultrasound irradiation.

ملخص :

خلال هذا العمل، قمنا أولاً بتوليف عدد من الكربامات بطريقة مباشرة من خلال مفاعلة كحول البروبارجيل الداخلي / الطرفي والكحوليات الأليلية مع الإيزوسيانات التجارية أو بشكل غير مباشر عن طريق إنتاج الإيزوسيانات في الموقع بوجود الأمينات المحمية بـ Cbz.

في الخطوة الثانية، خضعت هذه الكربامات لعملية تدوير حلقي جزئي بوجود هيدروكسيد السيزيوم مونوهيدرات كمحفز قاعدي باستعمال الطريقة الكلاسيكية أو باستعمال الموجات فوق الصوتية لتوليف بدائل ميثيلين أوكسازوليدينون مع الحصول على انتاجية جيدة الى ممتازة. النتائج التي حصلنا عليها في هذا العمل تشير إلى أن تطبيق الموجات فوق الصوتية يؤدي إلى إنتاج هذه المركبات مع تحسن ملحوظ في العائد بالإضافة الى ملاحظة انخفاض مهم على أوقات رد الفعل بالمقارنة مع الطريقة التقليدية.

كان التفاعل انتقائي للغاية في بعض الحالات و أدى الى تشكيل المتماكب (Z) كمركبات فردية. وفي الأخير تم اجراء سلسلة من الاختبارات البيولوجية لتقييم الامكانيات المثبطة لجميع المركبات ضد بعض كينازات البروتين.

كلمات مفتاحية: أوكسازوليدينون، كربامات، تدوير حلقي داخلي، كينازات البروتين، مركبات حلقة غير متجانسة، المتماكب Z ، هيدروكسيد السيزيوم، إيزوسيانات ، أشعة الموجات فوق الصوتية، endo. المتماكب.

Comparison between Conventional and Nonconventional Methods for the Synthesis of Some 2-Oxazolidinone Derivatives and Preliminary Investigation of Their Inhibitory Activity Against Certain Protein Kinases

S. Ziane^{a,*}, M. M. Mazari^a, A. M. Safer^a, A. Sad El Hachemi Amar^a, S. Ruchaud^b,
B. Baratte^b, and S. Bach^b

^a Université Oran 1 Ahmed Ben Bella, Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Département de Chimie,
Faculté des sciences exactes et appliquées, Oran, Algeria
*e-mail: saidaz37@yahoo.com

^b Station biologique de Roscoff, Roscoff, France

Received January 27, 2019; revised March 23, 2019; accepted May 16, 2019

Abstract—A series of propargyl and allyl carbamates were prepared directly from propargyl and allyl alcohols and phenyl or cyclohexyl isocyanate or indirectly by generating the isocyanates *in situ* from the corresponding Cbz-protected amines. The obtained carbamates underwent intramolecular nucleophilic cyclization in presence of cesium hydroxide monohydrate as a base catalyst under conventional and ultrasonic irradiation conditions to give the corresponding substituted 4-(benzylidene)methylidene-2-oxazolidinones in good to excellent yields. The use of ultrasonic irradiation provided remarkably improved yield of the cyclization products and significant shortening of the reaction time. In some cases the reaction was highly stereoselective, and (*Z*)-4-benzylideneoxazolidinones were formed as a single stereoisomer. A series of biological tests were performed to evaluate the inhibitory potential of all synthesized compounds against some protein kinases.

Keywords: Propargyl carbamates, allyl carbamates, isocyanates, intramolecular cyclization, 3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-ones, ultrasonic activation, protein kinase inhibition.

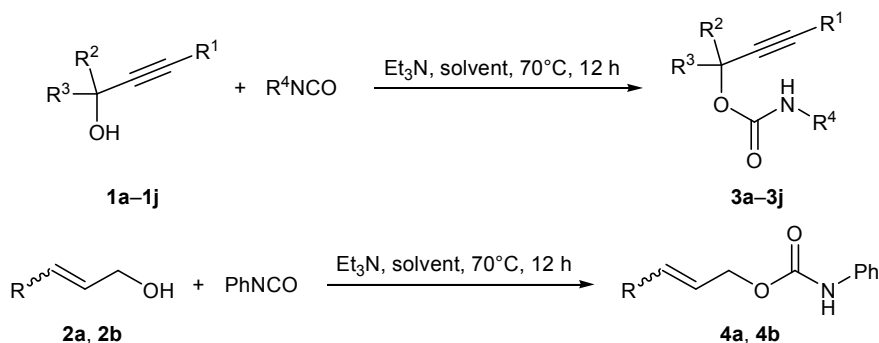
DOI: 10.1134/S1070428019070248

Oxazolidinones represent an important class of widely used organic compounds with a wide variety of applications in many fields, including agriculture [1, 2], organic synthesis [3–5], and medicinal chemistry [6]. Oxazolidinone derivatives have received significant attention due to their broad spectrum of biological activities like antimicrobial [7], anti-inflammatory [8], antifungal [9], anticonvulsant [10], anti-tubercular [11], and anticancer [12]. Various methods are available for the synthesis of methylidene-1,3-oxazolidin-2-ones, such as base-catalyzed cyclization of vinyl or propargyl carbamates, and only a limited number of publications on the synthesis of 4-methylideneoxazolidinones have been reported. In recent years, the use of ultrasound has become more widespread and has been used more and more frequently in organic synthesis. The use of ultrasound allows good dispersion of the reactants into the reaction solution, thus ensuring optimal interaction between them [13].

In fact, reactions carried out under ultrasonic irradiation often ensure higher yields, better selectivity, and shorter reaction times in comparison with traditional stirring methods [14, 15]. In order to extend the application scope of ultrasound irradiation in the synthesis of heterocyclic compounds, herein we report the synthesis of 4-methylidene(benzylidene)oxazolidinones from the corresponding carbamates starting from internal acetylenic alcohols as potential substrates in presence of cesium hydroxide monohydrate as a base catalyst under conventional and ultrasonic irradiation conditions. A series of biological tests were performed to evaluate the inhibitory potential of all synthesized compounds against some protein kinases.

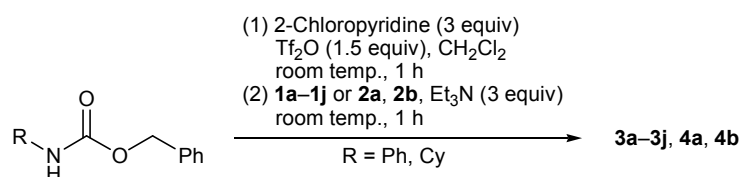
Initially, a number of propargyl and allyl carbamates were synthesized according to reported procedures [16–18]. Propargyl alcohols **1a–1j** and allyl alcohols **2a** and **2b** reacted with commercially available phenyl or cyclohexyl isocyanate in THF containing

Scheme 1.



1, 3, $R^1 = \text{H}$ (**a**, **b**, **j**), **Ph** (**c**), 4- ClC_6H_4 (**d**), 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**e**), 4- FC_6H_4 (**f**), 4- CNC_6H_4 (**g**), 2,4- $(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**h**), 2- $\text{MeOC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**i**); $R^2 = R^3 = \text{H}$ (**a**, **c-j**), **Me** (**b**); **3**, $R^4 = \text{Ph}$ (**a-i**), **Cy** (**j**); **2, 4**, $R = \text{H}$ (**a**), **Me** (**b**).

Scheme 2.



one or two drops of triethylamine under reflux for 12 h (Scheme 1) to give the corresponding carbamates in good to excellent yields (76–99%; Table 1). Alternatively, the synthesis of carbamates from propargyl

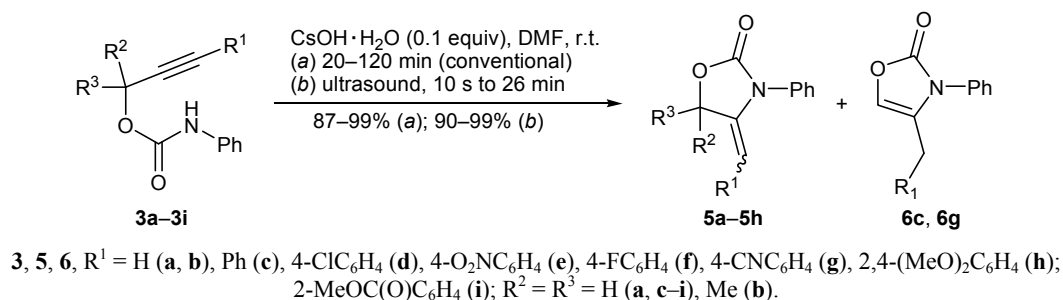
Table 1. Yields of propargyl and allyl carbamates **3a–3j**, **4a**, and **4b** and but-3-yn-1-yl phenylcarbamate directly from the corresponding isocyanates (method *a*) and from Cbz-protected amines (method *b*)

Compound no.	Yield, %	
	method <i>a</i>	method <i>b</i>
3a	99	91
3b	94	80
3c	93	70
3d	90	56
3e	94	63
3f	91	54
3g	93	61
3h	90	50
3i	94	62
3j	88	71
4a	82	66
4b	76	63
But-3-yn-1-yl phenylcarbamate	95	94

alcohols and Cbz-protected amines at room temperature with *in situ* generation of intermediate isocyanates (Scheme 2) afforded moderate yields, in most cases due to incomplete conversion of the alcohol. Furthermore, the products required additional purification; the only exception was the reaction with 3-phenylprop-2-yn-1-ol (**1c**) in which the yield was fairly good. The reaction proceeded quite rapidly (2 h) as compared to the first procedure.

The yields of carbamates **3a**, **3b**, and **3j** (Table 1) were slightly higher due to the high reactivities of terminal propargylic alcohols compared to internal ones [19]. The required internal propargylic alcohols **1c–1i** were prepared by the Sonogashira coupling with the corresponding aryl iodides in the presence of triethylamine [20, 21]. It may be inferred that the presence of an electron-donating group in the benzene ring led to a slight decrease of the yield of carbamates (**3d**, **3f**, **3h**). Propargylic alcohols containing an electron-withdrawing substituent on the benzene were converted into carbamates **5e**, **5g**, and **5i** with relatively higher yields. Allyl carbamates **4a** and **4b** were obtained in good yields (82 and 76%, respectively) by refluxing phenyl isocyanate with allylic alcohols **2a** and **2b** for 12 h (Scheme 1). The reaction of Cbz-protected amines with allylic alcohols in anhydrous methylene chloride (Scheme 2) provided 66% of **4a** and 63% of **4b**. But-3-yn-1-yl phenylcarbamate derived from homopropargylic alcohol was synthesized with an excellent yield (95%).

Scheme 3.



Intramolecular cyclization of carbamates is a well-documented method for the synthesis of oxazolidin-2-one derivatives. Initially, the cyclization of 3-phenylprop-2-yn-1-yl phenylcarbamate (**3c**) was chosen as a model reaction (Scheme 3). The effect of various bases like pyridine, 4-dimethylaminopyridine (DMAP), cesium carbonate, lithium hydroxide monohydrate, and cesium hydroxide monohydrate was thoroughly investigated, and various solvents were screened. A solution of carbamate **3c** in an appropriate solvent was treated with 0.1 equiv of a base, and the progress of the reaction was monitored by TLC. It was found that inorganic bases such as Cs₂CO₃ provided the target product **5c** in a moderate yield (68%) as a mixture of *Z* and *E* isomers (reaction time 18 h). In the presence of LiOH·H₂O, the yield of **5c** was 82%. Organic bases such as pyridine and DMAP were found to be ineffective. Cesium hydroxide monohydrate proved to be the most active base catalyst ensuring an excellent yield of 4-benzylidene-3-phenyloxazolidin-2-one (**5c**, up to 93%); the reaction was accompanied by the formation of isomeric 2,3-dihydrooxazole **6c** with the endocyclic double bond. Furthermore, the reaction

time in the presence of CsOH·H₂O (2 h) was 9 times shorter than in the presence of Cs₂CO₃ (18 h), and 15 times shorter than in the presence of LiOH·H₂O (30 h). The solvent optimization studies showed that polar aprotic solvents were the most suitable for the cyclization. Having optimized the conditions for the synthesis of **5c**, we next investigated the synthesis of a variety of 4-methylene(benzylidene)oxazolidinones (Scheme 3, Table 2).

In general, propargyl carbamates **3a–3h** were smoothly converted to the corresponding oxazolidin-2-ones in very good to excellent yields (Table 2). However, the cyclization of **3i** was an exception, and no reaction occurred because of its steric hindrances even under severe conditions (DMF, 90°C, 72 h); the use of excess CsOH·H₂O resulted in the hydrolysis of **3i** to the corresponding amine. Carbamates derived from terminal propargylic alcohols **3a** and **3b** underwent complete cyclization within 30 min to provide the desired 4-methylidene-3-phenyloxazolidin-2-one (**5a**) and 5,5-dimethyl-4-methylidene-3-phenyloxazolidin-2-one (**5b**) in 99 and 87% yield, respectively. Carbamates **3d** and **3f** having an electron-donating group on

Table 2. Synthesis of 4-methylidene(benzylidene)oxazolidin-2-ones under conventional and ultrasound irradiation conditions

Compound no.	Reaction time, min		Yield, ^a % (ratio <i>E</i> -5/ <i>Z</i> -5/ <i>6</i>)	
	conventional method	ultrasonic irradiation	conventional method	ultrasonic irradiation
5a	30	10	99	99
5b	30	11	87	94
5c , ^b 6c	120	26	93 (80:20)	94 (0:100:0)
<i>E</i> - 5d , <i>Z</i> - 5d	25	6	92 (58:42:0)	96 (60:40:0)
<i>E</i> - 5e , <i>Z</i> - 5e	20	10 s	90 (50:50:0)	92 (53:47:0)
<i>E</i> - 5f , <i>Z</i> - 5f	22	4	93 (53:47:0)	98 (58:42:0)
<i>E</i> - 5g , <i>Z</i> - 5g , 6g	20	12 s	92 (41:41:18)	92 (42:38:20)
5h	28	12	88 (0:100:0)	90 (0:100:0)
5i	72 h	8 h	—	—

^a Yields of isolated products after column chromatography

^b Isomer mixture, *Z/E* ratio 60:40.

the aromatic ring were successfully converted into *Z/E*-isomeric oxazolidinones **5d** and **5f** with excellent yields (92 and 93%) in 25 and 22 min, respectively. The *Z* and *E* isomers of all compounds **5** were separated and isolated in the pure state; they were identified by the presence of the olefinic C=CH proton signal as a triplet at δ 4.04–5.70 ppm in the case of the *Z* isomers and as a singlet in the case of the *E* isomers. Protons of the two methyl protons on C⁵ resonated as a doublet. Carbamates **3e** and **3g** bearing an electron-withdrawing group reacted slightly faster (in 20 min), but no stereoselectivity was observed, and the desired *Z/E*-oxazolidinones were obtained in excellent yields (90 and 92%, respectively) after column chromatography. In the cyclization of **3g**, we isolated isomer **6g** with the endocyclic double bond as a minor product in 18% yield. 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl phenylcarbamate **3h** yielded the corresponding oxazolidinone **5h** with a very good conversion (88%) and exclusive formation of the *Z* isomer.

The cyclization of carbamates **3a–3i** was also accomplished under ultrasonic (US) irradiation, other conditions being equal. In all cases, the reaction was complete in a shorter time. For example, the cyclization time of **3c** was reduced significantly from 120 min under conventional method to 26 min under US

irradiation conditions, and the *Z* isomer of **5c** was obtained as a single stereoisomer in 94% yield. The reaction time decreased down to 10 and 12 s for carbamates **3e** and **3g**, respectively. We also noticed a slight increase in selectivity toward the more stable *E* isomer. Our efforts to accomplish the cyclization of but-3-yn-1-yl phenylcarbamate were unsuccessful. All isolated compounds were characterized by physical and spectral data, as well as by comparison with authentic samples.

Tyrosine kinase inhibitors belong to a new therapeutic family called “targeted therapy” [22, 23]. Thus targeted therapies have a greater specificity of action toward tumor cells and allow obtaining broader therapeutic indexes and, consequently, less toxicity. Indeed, there are several approaches to targeted therapy, including monoclonal antibodies and tyrosine and serine–threonine kinase inhibitors. In this work, we have been particularly interested in the second approach (tyrosine kinase inhibitors). We conducted a series of biological tests to evaluate the inhibitory potential of all synthesized compounds toward CMGC group kinases like cyclin-dependent kinases Hs_CDK2/CyclinA, Hs_CDK5/p25, Hs_CDK9/CyclinT, Hs_PIM1, Hs_HASPIN, CDK-like kinases (Mm_CLK1), dual-specificity tyrosine phosphoryla-

Table 3. Inhibitory activity (% inhibition) of the synthesized compounds against some protein kinases at a concentration of 10 mM

Comp. no.	CDK2/ CyclinA	CDK5/p26	CDK9/ CyclinT	GSK3 β	PIM1	HASPIN	CLK1	DYRK1A
3a	7	0	17	6	15	0	0	9
3c	0	0	44	75	0	31	58	61
3d	8	16	29	19	0	9	0	6
3e	0	0	28	24	0	23	2	0
3j	10	0	31	19	0	0	5	6
3i	0	0	23	49	40	13	43	43
3g	0	0	21	16	0	16	0	4
4b	0	5	22	41	0	22	0	2
<i>Z</i> - 5c	36	12	11	11	7	0	4	0
6c	0	1	29	35	0	18	5	1
<i>E</i> - 5d	2	0	40	38	15	36	18	5
<i>Z</i> - 5d	0	0	30	40	32	16	8	2
<i>E</i> - 5e	0	5	30	31	12	35	0	0
<i>Z</i> - 5e	37	40	20	36	18	27	0	0
<i>E</i> - 5g	0	9	31	3	0	13	0	0
<i>Z</i> - 5g	0	7	18	24	10	5	0	0
6g	3	9	30	69	21	46	12	7
<i>Z</i> - 5h	0	6	0	49	36	13	11	18

tion-regulated kinase 1A(Hs_ DYRK1A), and glycogen synthase kinase (GSK3 β).

Initially, the synthesized compounds were tested at a final concentration of 10 μ M, and those exhibiting less than 50% inhibition at 10 μ M were considered to be inactive. The results given in Table 3 showed that only two compounds have an inhibitory activity greater than 50%, namely carbamate **3c** toward GSK3 β , CLK1, and DYRK1A and dihydrooxazole **6g** toward GSK3 β . Subsequently, the IC₅₀ values of these two compounds were determined from the dose–response curves using Sigma Plot software (Table 4).

The IC₅₀ values are in the micromolar range for 4-benzyl-3-phenyloxazol-2(3*H*)-one (**6g**, 3.3 μ M) toward GSK3 β and greater than 10 μ M toward PIM1 which gives a selectivity coefficient of 0.463 (Gini coefficient [24] which allows objective ranking of compounds in terms of their overall selectivity at a pharmacologically relevant concentration). Carbamate **3c** is less active toward GSK3 β (IC₅₀ = 9.19) and almost inactive toward PIM1, and it has been shown to be a little more selective (Gini coefficient 0.473). We remind that nonselective inhibitors are characterized by Gini values close to zero and that highly selective compounds exhibit Gini values close to 1.

In conclusion, a number of propargyl and allyl carbamates have been synthesized and shown to readily undergo intramolecular nucleophilic cyclization in the presence of cesium hydroxide monohydrate as a base catalyst under conventional and ultrasonic irradiation conditions to give the corresponding substituted 4-methylene(benzylidene)oxazolidin-2-ones. Ultrasonic irradiation provides a remarkable improvement in the yield of the cyclization products and significant shortening of the reaction times in comparison to the conventional method. The reaction was highly stereoselective in some cases to afford *Z*-isomeric oxazolidinones as a single stereoisomer. Furthermore, the two Gini indices for carbamate **3c** and 4-benzyl-3-phenyloxazol-2(3*H*)-one (**6g**) indicated their moderate kinase selectivity representing an encouraging start-point for further optimization.

EXPERIMENTAL

All chemicals were purchased commercially and were used without further purification. Anhydrous solvents were used for the reactions. Merck silica gel (60–120 and 100–200 mesh) was used for column chromatography. The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Jeol spectrometer at 400 and 100 MHz, respec-

Table 4. IC₅₀ values (μ M) of carbamate **3c** and 4-benzyl-3-phenyl-1,3-oxazol-2(3*H*)-one **6g** against GSK3 β and PIM1 protein kinases

Comp. no.	IC ₅₀ , μ M		Gini coefficient
	Hs_GSK3 β	Hs_PIM1	
3c	9.19	>10	0.473
6g	3.30	>10	0.463

tively. The IR spectra were measured from thin films for liquids and from KBr pellets for solids. Ultrasound-assisted reactions were performed using a T660/H ultrasonic tank with a frequency of 35 kHz. The high-resolution mass spectra were obtained using a Waters Q/Tof Premier micro mass HAB 213 spectrometer with an ESI source. The melting points were measured on a Kofler hot stage.

Initial benzyl phenylcarbamate and benzyl cyclohexylcarbamate were synthesized according to the procedure described in [25].

General procedures for the preparation of carbamates. *a.* Phenyl or cyclohexyl isocyanate (1.1 mmol) was added to a solution of alcohol **1a–1j**, **2a**, or **2b** (1 mmol) in anhydrous THF under a nitrogen atmosphere, and one or two drops of triethylamine were introduced via a syringe. The resulting homogeneous mixture was refluxed for 12 h. The mixture was cooled and extracted with methylene chloride (3 $\times$ 15 mL), the combined extracts were dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography using ethyl acetate–hexane (2 : 8) as eluent.

b. Benzyl phenylcarbamate or benzyl cyclohexylcarbamate (1.0 mmol) and 2-chloropyridine (3.0 mmol) were dissolved in anhydrous methylene chloride (4 mL), and trifluoromethanesulfonic anhydride (1.5 mmol) was added dropwise over a period of 5 min. The mixture was stirred for 1 h at room temperature, alcohol **1a–1j**, **2a**, or **2b** (3.0 mmol) was added, and triethylamine (3.0 mmol) was then added. The mixture was stirred until the reaction was complete and diluted with methylene chloride, and the organic layer was washed with brine and water, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography using ethyl acetate–hexane (1 : 9) as eluent.

3-(4-Chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl phenylcarbamate (3d). Yield 90 (*a*), 56% (*b*); yellow solid, mp 144–147°C. IR spectrum, ν , cm^{–1}: 3307 (N–H), 1696 (C=O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.34–7.40 m

(4H, H_{arom}), 7.25–7.33 m (4H, H_{arom}), 7.05–7.12 t (1H, H_{arom} , $J = 7.07$ Hz), 6.82 s (1H, NH), 4.99 s (1H, CH_2). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 152.82, 137.68, 135.33, 133.36, 129.35, 128.92, 124.04, 120.81, 119.02, 85.85, 84.34, 53.69. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 303.0906 (100) $[M + \text{NH}_4]^+$, 308.0451 (18) $[M + \text{Na}]^+$.

3-(4-Nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl phenylcarbamate (3e). Yield 94 (a), 63% (b); white solid, mp 153–155°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3339 (N–H), 1705 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 8.20–8.16 m (2H, H_{arom}), 7.60–7.58 m (2H, H_{arom}), 7.42–7.40 d (2H, H_{arom} , $J = 7.41$ Hz), 7.34–7.30 t (2H, H_{arom} , $J = 7.32$ Hz), 7.12–7.08 t (1H, H_{arom} , $J = 7.10$ Hz), 6.80 s (1H, NH), 5.04 s (2H, CH_2). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 151.29, 146.25, 136.17, 131.45, 127.98, 127.76, 122.75, 122.39, 117.63, 87.30, 83.38, 51.96. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 297.0892 (45) $[M + \text{H}]^+$, 314.1142 (100) $[M + \text{NH}_4]^+$, 319.0713 (18) $[M + \text{Na}]^+$.

3-(4-Fluorophenyl)prop-2-yn-1-yl phenylcarbamate (3f). Yield 91 (a), 54% (b); yellow solid, mp 119–121°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3319 (N–H), 1698 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.46–7.39 m (4H, H_{arom}), 7.33–7.29 m (2H, H_{arom}), 7.10–7.04 m (1H, H_{arom}), 7.03–6.97 m (2H, H_{arom}), 6.78 s (1H, NH), 5.00 s (2H, CH_2). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 164.23, 161.44, 152.68, 137.55, 133.93, 129.20, 123.87, 118.85, 116.00, 85.68, 82.84, 53.59. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 241.1452 (100) $[M - \text{CO}]^+$, 287.1211 (12) $[M + \text{NH}_4]^+$, 292.0757 (72) $[M + \text{Na}]^+$.

3-(4-Cyanophenyl)prop-2-yn-1-yl phenylcarbamate (3g). Yield 93 (a), 61% (b); white solid, mp 138–140°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3325 (N–H), 1705 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.53–7.51 m (2H, H_{arom}), 7.45–7.43 m (2H, H_{arom}), 7.34–7.32 d (2H, H_{arom} , $J = 7.93$ Hz), 7.33–7.25 t (1H, H_{arom} , $J = 7.35$ Hz), 6.82 s (1H, NH), 4.96 s (1H, CH_2). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 151.45, 136.35, 131.34, 131.01, 128.12, 125.99, 122.88, 117.78, 117.27, 111.17, 86.62, 83.77, 52.14. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 294.1244 (64) $[M + \text{NH}_4]^+$, 299.0798 (88) $[M + \text{Na}]^+$, 575.1694 (100) $[2M + \text{Na}]^+$.

3-(2,4-Dimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl phenylcarbamate (3h). Yield 90 (a), 50% (b); pale yellow solid, mp 163–165°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3301 (N–H), 1699 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.40–7.26 m (5H, H_{arom}), 7.09–7.05 t (1H, H_{arom} , $J = 7.02$ Hz), 6.74 s (1H, NH), 6.45–6.43 d (2H, H_{arom} , $J = 10.43$ Hz), 5.05 s (2H, CH_2), 3.85–3.81 (6H, OCH_3). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 161.86, 161.79, 152.19, 137.68, 134.98, 129.31, 123.86, 118.94, 105.04,

104.02, 98.59, 85.78, 83.32, 56.03, 55.68, 54.13. Mass spectrum, m/z : 329.1502 $[M + \text{NH}_4]^+$, 334.1059 $[M + \text{Na}]^+$. Calculated: $M + \text{NH}_4$ 329.1358, $M + \text{Na}$ 334.1156.

Methyl 2-[3-(phenylcarbamoyloxy)prop-2-yn-1-yl]benzoate (3i). Yield 94 (a), 62% (b); pale greenish solid, mp 60–62°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3331 (N–H), 1716 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.95–7.93 d.d (1H, H_{arom} , $J = 7.83$, 1.29 Hz), 7.57–7.55 d.d (1H, H_{arom} , $J = 7.65$, 0.96 Hz), 7.46–7.35 m (4H, H_{arom}), 7.32–7.28 t (2H, H_{arom} , $J = 8.47$ Hz), 7.08–7.05 t (1H, H_{arom} , $J = 7.55$ Hz), 6.98 s (1H, NH), 5.06 s (2H, CH_2), 3.90 s (3H, CH_3). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 167.08, 152.82, 137.73, 134.07, 132.08, 131.74, 130.46, 129.14, 128.48, 123.73, 122.78, 118.87, 88.26, 85.30, 53.78, 52.31. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 310.1087 (100) $[M + \text{H}]^+$, 332.0902 (79.5) $[M + \text{Na}]^+$.

Prop-2-yn-1-yl cyclohexylcarbamate (3j). Yield 88 (a), 71% (b); yellow solid, mp 69–61°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3284 (N–H), 1704 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 4.71 s (1H), 4.67 d (1H, $J = 2.25$ Hz), 3.56–3.45 m (1H), 2.48–2.63 t (1H, $J = 2.27$ Hz), 1.96–1.91 m (2H), 1.73–1.57 m (3H), 1.42–1.11 m (5H). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 154.53, 78.36, 74.49, 52.05, 50.02, 33.31, 25.58, 24.74.

But-2-en-1-yl phenylcarbamate (4a). Yield 76 (a), 63% (b); white solid, mp 78–80°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 3301 (N–H), 1721 (C=O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.42–7.39 d (2H, H_{arom} , $J = 8.52$ Hz), 7.11–7.05 m (1H, H_{arom}), 6.72 s (1H, NH), 5.93–5.82 m and 5.72–5.61 m (1H each, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.64–4.61 d.t (2H, CH_2 , $J = 6.46$, 1.00 Hz), 1.78–1.75 m (3H, CH_3). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 153.45, 137.93, 131.59, 125.22, 123.42, 118.74, 66.00, 17.89. Mass spectrum: m/z 192.0946 $[M + \text{NH}_4]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$. Calculated: $M + \text{NH}_4$ 192.0988.

General procedure for the cyclization of carbamates 3a–3h. *a. Conventional method.* Cesium hydroxide monohydrate (0.1 mmol) was added to a solution of carbamate **3a–3h** (1 mmol) in DMF (2 mL), and the mixture was stirred at room temperature until the initial compound disappeared. The mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with methylene chloride (3×10 mL), the combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated, and the residue was purified by column chromatography.

b. Ultrasonic irradiation method. Carbamate **3a–3h** (1 mmol) was dissolved in DMF (2 mL), $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol) was added to the solution, and the resulting

mixture was irradiated for an appropriate time (TLC). The mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with methylene chloride (3 × 10 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered, the filtrate was rotary evaporated, and the crude product was purified by column chromatography using ethyl acetate–hexane (1:9 for **5a–5g** and 2:8 for **5h**).

4-Benzylidene-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (5c, E/Z). Yield 80% (a), yellow solid, mp 114–116°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1771 (C=O), 1669 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.55–7.38 m (6H, H_{arom}), 7.32–7.28 t (2H, H_{arom}, J = 7.71 Hz), 7.18–7.14 t (2H, H_{arom}, J = 7.41 Hz), 7.06–6.62 m (10H, H_{arom}), 5.69 s (E) and 5.64–5.62 t (Z, J = 2.49 Hz) (1H, =CH), 5.37 d (J = 2.49 Hz) and 5.14 d (J = 2.10 Hz) (2H, CH₂). ¹³C NMR spectrum, δ_c , ppm: 157.20, 155.70, 137.11, 135.14, 134.82, 133.71, 132.51, 129.99, 128.94, 128.42, 128.37, 127.76, 127.22, 127.16, 126.25, 126.13, 125.93, 101.74, 100.07, 68.26, 67.46. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 252.1026 (100) [M + H]⁺, 253.1026 (18) [M + 2H]⁺.

(Z)-4-Benzylidene-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (Z-5c). Yield 94% (b), pale yellow solid, mp 169–161°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1770 (C=O), 1655 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.58–7.53 m (2H, H_{arom}), 7.48–7.39 m (3H, H_{arom}), 7.34–7.29 t (2H, H_{arom}, J = 7.56 Hz), 7.20–7.15 t (1H, H_{arom}, J = 8.06 Hz), 7.00–6.97 m (2H, H_{arom}), 5.66–5.64 t (1H, =CH, J = 2.56 Hz), 5.39 d (2H, CH₂, J = 2.56 Hz). ¹³C NMR spectrum, δ_c , ppm: 155.56, 136.83, 135.07, 133.53, 129.95, 128.89, 127.62, 127.12, 126.08, 101.71, 67.62. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 269.1303 (16.5) [M + NH₄]⁺, 274.0864 (54) [M + Na]⁺, 297.1624 (100) [M + 2Na]⁺.

4-Benzyl-3-phenyl-1,3-oxazol-2(3H)-one (6c). Yield 20% (a), pale yellow solid, mp 64–66°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1750 (C=O), 1598 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.41–7.39 m (3H, H_{arom}), 7.24–7.18 m (5H, H_{arom}), 7.02–7.00 m (2H, H_{arom}), 6.56 t (1H, 5-H, J = 1.36 Hz), 3.55 s (2H, 4-CH₂). ¹³C NMR spectrum, δ_c , ppm: 155.20, 134.92, 134.02, 133.40, 129.56, 128.84, 128.73, 128.69, 128.58, 127.51, 127.24, 125.06, 30.48. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 252.1024 (100) [M + H]⁺, 274.0862 (11) [M + Na]⁺.

(E)-4-(4-Chlorobenzylidene)-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (E-5d). Yield 58 (a), 60% (b); white solid, mp 94–96°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1779 (C=O), 1681 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.12–7.09 m (3H, H_{arom}), 7.01–6.97 m (2H, H_{arom}), 6.81–6.80 m (2H,

H_{arom}), 6.55–6.53 m (2H, H_{arom}), 5.60 s (1H, =CH), 5.12 d (2H, CH₂, J = 1.96 Hz). ¹³C NMR spectrum, δ_c , ppm: 155.57, 137.89, 133.88, 133.67, 131.91, 130.19, 129.22, 129.18, 128.43, 122.91, 100.53, 67.44. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 286.0635 (100) [M + H]⁺, 308.0467 (49) [M + Na]⁺.

(Z)-4-(4-Chlorobenzylidene)-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (Z-5d). Yield 42 (a), 40% (b); yellow solid, mp 131–133°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1770 (C=O), 1661 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.57–7.54 m (2H, H_{arom}), 7.49–7.47 m (1H, H_{arom}), 7.41–7.38 d.t (2H, H_{arom}, J = 2.53, 8.59 Hz), 7.30–7.27 d.t (2H, H_{arom}, J = 2.54, 4.41 Hz), 6.93–6.89 t (2H, H_{arom}, J = 2.66 Hz), 5.60 t (1H, =CH, J = 2.55 Hz), 5.36 d (2H, CH₂, J = 2.42 Hz). ¹³C NMR spectrum, δ_c , ppm: 157.01, 134.68, 133.30, 131.74, 131.58, 129.55, 128.63, 127.60, 127.30, 126.21, 98.72, 68.20. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 286.0638 (100) [M + H]⁺, 287.0638 (18) [M + 2H]⁺.

(E)-4-(4-Nitrobenzylidene)-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (E-5e). Yield 50 (a), 53% (b); yellow solid, mp 179–181°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1778 (C=O), 1674 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.72–7.70 d (2H, H_{arom}, J = 8.7 Hz), 7.13–7.11 m (3H, H_{arom}), 7.04–7.01 m (2H, H_{arom}), 6.79–6.77 d (2H, H_{arom}, J = 8.62 Hz), 5.70 s (1H, =CH), 5.20 d (2H, CH₂, J = 1.91 Hz). ¹³C NMR spectrum, δ_c , ppm: 156.66, 145.56, 140.23, 136.09, 134.62, 128.94, 128.83, 128.11, 126.21, 122.37, 97.48, 68.22. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 314.1144 (100) [M + NH₄]⁺, 319.0706 (56) [M + Na]⁺.

(Z)-4-(4-Nitrobenzylidene)-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (Z-5e). Yield 50 (a), 47% (b); yellow solid, mp 198–200°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1782 (C=O), 1656 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 8.17–8.15 m (2H, H_{arom}), 7.59–7.55 m (2H, H_{arom}), 7.51–7.47 m (1H, H_{arom}), 7.39–7.37 m (2H, H_{arom}), 7.08–7.05 m (2H, H_{arom}), 5.68–5.66 t (1H, =CH, J = 2.55 Hz), 5.44 d (2H, CH₂, J = 2.40 Hz). ¹³C NMR spectrum, δ_c , ppm: 155.37, 145.27, 142.44, 141.42, 133.08, 130.05, 129.50, 127.73, 127.51, 124.41, 99.91, 67.39. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 297.0895 (19) [M + H]⁺, 314.1149 (100) [M + NH₄]⁺.

(E)-4-(4-Fluorobenzylidene)-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (E-5f). Yield 53 (a), 58% (b); white solid, mp 109–111°C. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1779 (C=O), 1681 (C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 7.11–7.08 m (3H, H_{arom}), 7.03–6.98 m (2H, H_{arom}), 6.63–6.53 m (4H, H_{arom}), 5.65 s (1H, =CH), 5.15 d (2H, CH₂, J = 2.17 Hz). ¹³C NMR spectrum (CDCl₃), δ_c , ppm:

162.36, 159.93, 155.63, 133.62, 130.02, 128.99, 128.67, 128.59, 127.72, 115.75, 100.81, 67.16. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 270.0935 (100) $[M + H]^+$, 271.0980 (23) $[M + 2H]^+$.

(Z)-4-(4-Fluorobenzylidene)-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (Z-5f). Yield 47 (a), 42% (b); white solid, mp 129–131°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1774 (C=O), 1674 (C=C). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.56–7.52 m (2H, H_{arom}), 7.48–7.45 m (1H, H_{arom}), 7.40–7.39 m (2H, H_{arom}), 7.04–6.95 m (4H, H_{arom}), 5.62–5.60 t (1H, =CH, $J = 2.67$ Hz), 5.35 d (2H, CH_2 , $J = 2.66$). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 162.34, 159.83, 157.06, 132.72, 132.64, 129.84, 128.56, 127.57, 126.06, 114.07, 98.90, 68.28. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 241.1452 (100) $[M - \text{CO}]^+$, 292.0757 (72.5) $[M + \text{Na}]^+$.

(E)-4-[(2-Oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-4-ylidene)methyl]benzonitrile (E-5g). Yield 41 (a), 42% (b); yellow solid, mp 128–130°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1781 (C=O), 1673 (C=C). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.15–7.09 m (5H, H_{arom}), 7.01–6.99 m (2H, H_{arom}), 6.74–6.72 d (2H, H_{arom} , $J = 8.22$ Hz), 5.67 s (1H, =CH), 5.18 d (2H, CH_2 , $J = 2.12$ Hz). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 156.52, 138.11, 135.21, 134.45, 132.66, 130.68, 128.83, 128.00, 126.19, 119.21, 109.08, 97.89, 68.17. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 277.0977 (100) $[M + H]^+$, 294.1234 (24.8) $[M + \text{NH}_4]^+$, 299.0812 (13) $[M + \text{Na}]^+$.

(Z)-4-[(2-Oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-4-ylidene)methyl]benzonitrile (Z-5g). Yield 41 (a), 38% (b); pale orange solid, mp 181–183°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1760 (C=O), 1655 (C=C). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.59–7.55 t (4H, H_{arom} , $J = 8.06$ Hz), 7.51–7.47 m (1H, H_{arom}), 7.39 d (2H, H_{arom} , $J = 8.37$ Hz), 5.63 t (1H, =CH, $J = 2.38$ Hz), 5.18 d (2H, CH_2 , $J = 2.41$ Hz). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 155.02, 140.20, 139.89, 132.99, 132.51, 129.93, 127.49, 127.21, 118.68, 108.90, 99.92, 67.14, 68.17. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 277.0982 (74) $[M + H]^+$, 294.1255 (50) $[M + \text{NH}_4]^+$, 299.0799 (100) $[M + \text{Na}]^+$.

4-[(2-Oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1,3-oxazol-4-yl)methyl]benzonitrile (6g). Yield 18 (a), 20% (b); orange solid, mp 73–75°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1755 (C=O), 1597 (C=C). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.51–7.49 d (2H, H_{arom} , $J = 8.25$ Hz), 7.40 m (3H, H_{arom}), 7.13–7.10 m (2H, H_{arom}), 7.08 d (2H, H_{arom} , $J = 8.08$ Hz), 6.68 t (1H, 5-H, $J = 1.34$ Hz), 3.65 s (2H, 4- CH_2). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 154.97, 140.20, 132.42, 129.72, 129.45, 129.14, 127.44, 118.52, 111.32, 30.45. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 277.0982 (100) $[M + H]^+$, 299.0800 (32) $[M + \text{Na}]^+$.

(Z)-4-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-3-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (5h). Yield 88 (a), 90% (b), white solid, mp 111–113°C. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1771 (C=O), 1685 (C=C). ^1H NMR spectrum, δ , ppm: 7.26–6.94 m (5H, H_{arom}), 6.37–6.34 d (1H, H_{arom} , $J = 8.44$ Hz), 6.09 d (1H, H_{arom} , $J = 2.38$ Hz), 5.95–5.91 d.d (2H, H_{arom} , $J = 2.38$, 8.44 Hz), 5.60 t (1H, =CH, $J = 2.33$ Hz), 5.17 d (2H, CH_2 , $J = 2.19$ Hz), 3.66–3.64 (6H, OCH_3). ^{13}C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 159.77, 157.42, 156.92, 134.59, 132.13, 130.42, 127.89, 126.96, 125.85, 114.89, 103.43, 97.50, 95.49, 68.31, 55.41, 55.14. Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 312.1239 (100) $[M + H]^+$, 234.1063 (13.5) $[M + \text{Na}]^+$.

Kinase preparations and assays. Kinase activities were assayed in buffer A (10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 50 $\mu\text{g/mL}$ heparin, 30°C) at a final ATP concentration of 15 μM . Blank values were subtracted and the activities were expressed in percent of the maximal activity, i.e., in the absence of inhibitors. Controls were performed with appropriate dilutions of DMSO. The kinase peptide substrates were obtained from Proteogenix (Oberhausbergen, France).

The protein kinase DYRK1A (rat recombinant, expressed in *Escherichia coli* as a GST fusion proteins) was purified by affinity chromatography on glutathione-agarose and assayed in buffer A (+0.15 mg/mL BSA) using Woodtide synthetic protein (KKISGRSLSPIMTEQ, 1.5 mg per assay) as a substrate in the presence of 15 mM [g-33P] ATP (3000 Ci $\times$ mmol $^{-1}$; 10 mCi/mL) in a final volume of 30 mL. After incubation for 30 min at 30°C, the reaction was stopped by harvesting onto P81 phosphocellulose paper (Whatman) using a Filter Mate harvester (Packard), and samples were washed with 1% phosphoric acid. Scintillation fluid was added, and the radioactivity was measured in a Packard counter. CLK1 kinase (mouse recombinant, expressed in *E. coli* as GST fusion proteins) was assayed in buffer A (+0.15 mg/mL BSA) with RS peptide (GRSRSRSRSR) (1 mg per assay). GSK-3 α/β was prepared as described previously [26]. CDK5/p25 (human recombinant) was prepared as described in [27], and the kinase activity was assayed in buffer C [10 mM MgCl_2 , 1 mM ethylene glycol bis(2-aminoethyl) ether-*N,N,N',N'*-tetraacetic acid (EGTA), 1 mM dithiothreitol (DTT), 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 50 $\mu\text{g/mL}$ heparin), with 1 mg/mL histone H1. Haspin kinase domain (HsHaspin-kdaa 470 to 798) encoding cDNA obtained by RT-PCR was cloned into pGex-

6P-3. The fusion protein was expressed in *Escherichia coli* strain BL21-KRX (Promega, Madison, WI, USA) and purified by affinity chromatography on glutathione-agarose beads (Sigma). CDK2/CyclinA activity was assayed with 3 μ M Histone H3 (1-21) peptide, a specific Haspin substrate, (ARTKQTARKS TGGKAPRKQLA), in buffer E (25 mM MOPS, pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$). CDK9/CyclinT (human, recombinant) was prepared as described in [27]; its kinase activity was assayed in buffer B (50 mM $MgCl_2$, 90 mM NaCl, 30 mM Tris-HCl, pH 7.4) and buffer D (25 mM MOPS, pH 7.2, 12.5 mM β -glycerophosphate, 25 mM $MgCl_2$, 5 mM EGTA, 2 mM EDTA, 0.25 mM DTT) with 1 mg/mL histone H1. HsPIM1 (human proto-oncogene, recombinant, expressed in bacteria) was assayed in buffer B with 0.8 μ g/ μ L of histone H1 (Sigma) as substrate.

FUNDING

This study was performed under financial support by the Ministry of Higher Education and Scientific Research of Algeria (grant no. 571/PNE/Doctorant/India/2016-2017).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Prof. Dr. Ramesh Ramapanicker (Indian Institute of Technology, Kanpur, India) for providing laboratory facilities.

CONFLICT OF INTERESTS

No conflict of interests is declared by the authors.

REFERENCES

1. Douglas, B.J., Robert, S.L., John, J.B., Keith, E.D., Stephen, O.P., Michael, A.P., Rand, S.S., Jeffrey, A.S., and Xiao, S.T., *Pestic Sci.*, 1999, vol. 55, p. 197.
2. Antonio, M.O., Jamil, C., Rubem, S.O., Alberto, L.L., Carlos, C.E., Naiara, G., and Hudson, K.T., *Rev. Braz. Herb.*, 2015, vol. 14, p. 210.
3. Jo, K.A., Maheswara, M., Yoon, E., Lee, Y.Y., Yun, H., and Kang, E.J., *J. Org. Chem.*, 2012, vol. 77, p. 2924.
4. Evans, D. and Gage, J., *Org Synth.*, 1990, vol. 68, p. 83.
5. Kim, W.S., Yoon, E.Y., Jo, K.A., and Kang, E.J., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2011, vol. 32, p. 3158.
6. Yewon, C., Sang, W., Anhye, K., Kyungho, J., Heesook, N., Young, L., Kyung-Sang, Y., In-Jin, J., and Jae-Yong, C., *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 73, p. 183.
7. Kuo, H.C., Ayer, M.B., Chakravarty, P.K., Meinke, P.T., Parsons, W.H., and Tyagarajan, S., US Patent no. 7348348 B2, 2008.
8. Welstead, W.J., Helsley, G.C., Taylor, C.R., Turnbull, L.B., Da Vanzo, J.P., Funderburk, W.H., and Alphin, R.S., *J. Med. Chem.*, 1973, vol. 16, p. 1129.
9. Sternberg, J.A., Geffken, D., Adams, J.B., Pöstages, R., Sternberg, C.G., Campbell, C.L., and Moberg, W.K., *Pest Manage. Sci.*, 2001, vol. 57, p. 143.
10. Edafiogho, I.O., Phillips, O.A., Udo, E.E., Samuel, S., and Rethish, B., *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, vol. 44, p. 967.
11. Vera-Cabrera, L., Gonzalez, E., Rendon, A., Ocampo-Candiani, J., Welsh, O., Velazquez-Moreno, V.M., Choi, S.H., and Molina-Torres, C., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, p. 3170.
12. Naresh, A., Venkateswara Rao, M., Kotapalli, S.S., Ummanni, R., and Venkateswara Rao, B., *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, vol. 80, p. 295.
13. Ambulgekar, G.V., Samant, S.D., and Pandit, A.B., *Ultrason. Sonochem.*, 2005, vol. 12, p. 85.
14. Jadhav, S.A., Sarkate, A.P., Farooqui, M., and Shinde, D.B., *Synth. Commun.*, 2017, vol. 47, p. 1676.
15. Xu, H., Liao, W.M., and Li, H.F., *Ultrason. Sonochem.*, 2007, vol. 14, p. 779.
16. Shachat, N. and Bagnell, J.J., *J. Org. Chem.*, 1963, vol. 28, p. 991.
17. Kim, H.-K. and Lee, A., *Org. Biomol. Chem.*, 2016, vol. 14, p. 7345.
18. Newton, R. and Savage, G., *Aust. J. Chem.*, 2008, vol. 61, p. 432.
19. Jiang, H.-F. and Zhao, J.W., *Tetrahedron Lett.*, 2009, vol. 50, p. 60.
20. Ying, M., Smentek, M.G., Ma, R., Day, C.S., Torti, S.V., and Welker, M.E., *Lett. Org. Chem.*, 2009, vol. 6, p. 242.
21. Jammi, S., Mouysset, D., Siri, D., Bertrand, M.P., and Feray, L., *J. Org. Chem.*, 2013, vol. 78, p. 1589.
22. Steeghs, N. and Nortier, J.W.R., *Ann. Surg. Oncol.*, 2007, vol. 14, p. 942.
23. Arora, A., and Scholar, E.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, vol. 315, p. 971.
24. Graczyk, P.P., *J. Med. Chem.*, 2007, vol. 50, p. 5773.
25. Grega, K.C., Barbachyn, M.R., Brickner, S.J., and Mizsak, S.A., *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 60, p. 5255.
26. Primot, A., Baratte, B., Gompel, M., Borgne, A., Liabeuf, S., Romette, J.L., Jho, E., Costantini, F., and Meijer, L., *Protein Expression Purif.*, 2000, vol. 20, p. 394.
27. Leclerc, S., Garnier, M., Hoessel, R., Marko, D., Bibb, J.A., Snyder, G.L., Greengard, P., Biernat, J., Wu, Y.Z., and Mandelkow, E.M., *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, p. 25.

Résumé:

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé dans un premier temps une série de yne- et d'ène-carbamates par deux méthodes différentes, basées sur l'utilisation des isocyanates, la première a été décrite par Hee-Kwon Kima et Anna Lee où les isocyanates sont générés in situ au cours de la réaction. La deuxième a été faite directement à partir d'isocyanates commerciales.

Dans un second temps, les carbamates ont subi une cyclisation intramoléculaire nucléophile en présence de $\text{CsOH.H}_2\text{O}$. Les réactions sont réalisées par la voie conventionnelle mais également par la voie non conventionnelle en utilisant l'irradiation ultrasonique, une étude comparative entre les deux voies est effectuée. Les résultats rapportés dans ce travail montrent que l'application de l'irradiation aux ultrasons conduit à des oxazolidin-2-ones avec une amélioration remarquable du rendement et une réduction importante des temps de réaction par rapport à la méthode conventionnelle.

Dans certains cas, la réaction est stéréosélective et conduit à la (Z) –oxazolidin-2-one avec un rendement élevé. Enfin, une série de tests biologiques a été effectuée pour évaluer le potentiel inhibiteur de tous les composés synthétisés contre certaines protéines kinases.

Mots clés:

Oxazolidin-2-ones, carbamate, cyclisation intramoléculaire, protéines kinases, composés hétérocycliques, $\text{CsOH.H}_2\text{O}$, isocyanate, Z isomère, endo isomère, ultrasound irradiation.

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé dans un premier temps une série de yne- et d'ène-carbamates par deux méthodes différentes, basées sur l'utilisation des isocyanates, la première a été décrite par Hee-Kwon Kima et Anna Lee où les isocyanates sont générés in situ au cours de la réaction. La deuxième a été faite directement à partir d'isocyanates commerciales. Dans un second temps, les carbamates ont subi une cyclisation intramoléculaire nucléophile en présence de CsOH.H₂O. Les réactions sont réalisées par la voie conventionnelle mais également par la voie non conventionnelle en utilisant l'irradiation ultrasonique, une étude comparative entre les deux voies est effectuée. Les résultats rapportés dans ce travail montrent que l'application de l'irradiation aux ultrasons conduit à des oxazolidin-2-ones avec une amélioration remarquable du rendement et une réduction importante des temps de réaction par rapport à la méthode conventionnelle. Dans certains cas, la réaction est stéréosélective et conduit à la (Z) –oxazolidin-2-one avec un rendement élevé. Enfin, une série de tests biologiques a été effectuée pour évaluer le potentiel inhibiteur de tous les composés synthétisés contre certaines protéines kinases.

Mots clés:

Oxazolidin-2-ones; Carbamate; Cyclisation intramoléculaire; Protéines kinases; Composés hétérocycliques; CsOH.H₂O; Isocyanate; Isomère; Endo isomère; Ultrasound irradiation.