

Dédicace

À l'aide de DIEU, tout-puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail que je dédie à :

À ma très chère mère Meriem et à mon très cher père Abdelkader, pour leur encouragement, la tendresse et le soutien durant mes études.

À mes très chers frères : mohamed, khaled

À Ma chère sœur nadjet

À Mon cher mari mourad

À mes chères cousines

À tous mes amis

À toute ma famille, ma belle famille.

À Tous mes professeurs

À Mes meilleurs amies

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été effectué au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Tlemcen, sous la direction Monsieur, Ziani-Cherif Chewki, Professeur à l'Université de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour sa bonne humeur, son enthousiasme, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail, et surtout l'aide précieuse qu'il m'a apportée pour la réalisation de ce manuscrit. Je n'oublie pas la totale confiance qu'il m'a accordée à de nombreuses reprises.

Tout d'abord, j'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le directeur du laboratoire CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique.

Ma plus sincère gratitude s'adresse en premier lieu aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à *B.MOSTEFA-KARA, Professeur à l'Université de Tlemcen*, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, de m'avoir suivie tout au long de ces années. Leur confiance m'a donné l'occasion d'avancer dans mon travail avec une autonomie agréable. Leurs nombreux conseils scientifiques m'ont permis d'évoluer et de progresser dans mon travail

Mes sincères remerciements sont adressés à *Monsieur, Gilles Hanquet, docteur à l'Université de Strasbourg* qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'accueil chaleureux qu'il m'a réservé dans son laboratoire. Je n'oublie pas ses conseils et son aide constante et efficace durant mes séjours à Strasbourg France

Je remercie également Madame *SAIDI-BESBES Salima, Professeur à l'Université d'Oran I*, qui a porté un intérêt considérable à ce travail et qui n'a pas hésité à participer au jury de cette thèse.

Je tiens à remercier Monsieur *Atmani Abdelkrim, Professeur à l'Université de Tlemcen*, qu'elle trouve ici ma profonde reconnaissance et gratitude pour sa présence au jury de cette thèse.

Je remercie également Monsieur *Hacini Salih, Professeur à l'Université d'Oran*, pour avoir accepté d'être examinatrice de ce travail. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce manuscrit et pour le temps que vous y avez consacré.

Je voudrais remercier encore Monsieur BACHIR Redouane, Professeur à l'Université de Tlemcen, à l'Université de Tlemcen, pour son aide, ses encouragements et ses conseils. Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tant d'effort pour assurer ma formation.

L'aide précieuse de Mme Mokri Fatima zahra,, Ingénieur de Recherche, a été particulièrement appréciable pour l'analyse des résultats présentés dans ce manuscrit.

Je remercie infiniment Mme Nacer Amina, avec qui j'ai pu travailler sur les tests biologiques dans d'excellentes conditions. Sa formation, son aide et ses précieux conseils

Ma reconnaissance s'adresse également tout le personnel et chercheurs du laboratoire de catalyse et Synthèse en Chimie Organique, qui m'ont accompagné durant ces années de doctorat et plus particulièrement AMEUR Nawal , BELHADJ Fatima, BENDEDOUCHE Wahiba , BERRAHOU Ghezlane, BERRICHI Amina, CHAKER Hanane , EL-KORSO Sanaa, Khdidja Khaldi , KIBOU Zahira, NOUALI Fatiha, ZITOUNI Esmâ et aussi Ayyoub Selka, Ibrahim Khettar pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que pour leur bonne humeur, leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire.

Mes sincères remerciements, de tout coeur vont droit à mes très chers parents, pour leur sacrifice et leur soutien inconditionnel durant toutes mes années d'étude. qui m'ont toujours poussé à aller de l'avant et qui savent toujours me remonter le moral. Cette thèse est le résultat de toutes ces années d'efforts que nous avons fourni ensemble. Un grand merci aussi à ma soeur nadjet qui ma toujours soutenue dans mes initiatives.

Enfin, une pensée toute particulière pour tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION GENERALE	4
I. INTRODUCTION :	5
II. PRESENTATION DU SUJET	6
CHAPITRE I: LES ANALOGUES DE LA PRISTINAMYCINE II_B	9
I. INTRODUCTION	10
I.1. Généralités	10
I.2. Structure et classification	11
a. Streptogramines de type A	12
b. Streptogramines de type B	13
I.3. Produits disponibles à usage médical	15
I.4. Mode d'action	17
I.5. Mécanismes de résistance	17
I.6. Conclusion	17
II. LA PRISTINAMYCINE II _B	18
II.1. Synthèses décrites en littératures de la pristinamycines II _B	19
III. PRESENTATION DU PROJET	32
III.1. Rétrosynthèse	33
III.2. Synthèse du fragment 65	35
a. Synthèse du fragment 65a	35
b. Synthèse du fragment 65b	39
c. Synthèse du fragment 65c	40
III.3. Synthèse du fragment 66	42
IV. CONCLUSION :	44

V.	REFERENCES	45
CHAPITRE II : LES ISOXAZOL-5(4H)-ONES.....		48
I.	INTRODUCTION.....	49
II.	PROPRIETES BIOLOGIQUES DES D'ISOXAZOL-5 (4H) – ONES:.....	50
III.	RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :	50
IV.	CONCLUSION	57
V.	NOS SYNTHESSES DES ISOXAZOL-5(4H)-ONES :	58
V.1.	La synthèse des Isoxazol-5(4H)-ones avec le Bromure de lithium :.....	58
V.2.	La synthèse des Isoxazol-5(4H)-ones avec nanocatalyse Au-Fe/ZrO ₂	64
VI.	COMPARAISON ENTRE LES DEUX METHODES ET CONCLUSION	67
VII.	DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE DIFFERENTES MOLECULES SYNTHETISEES.....	68
VII.1.	Choix des souches bactériennes.....	69
VII.2.	Les médicaments standards utilisés	69
VII.3.	Techniques de screening des composés.....	69
VII.1.1.	Principe de la méthode de diffusion en puits.....	69
VII.1.2.	Résultats d'antibiogramme.....	71
VII.4.	Détermination de la CMI et CMB par la méthode du dilution en milieu liquide	73
VIII.	CONCLUSION	74
IX.	REFERENCES.....	75
CHAPITRE III : ANALOGUE DE L'HALICLAMINE A.....		80
I.	INTRODUCTION.....	79
I.1.	Généralité	79
I.2.	Eponges du genre Haliclona sp.....	80
II.	L'HALICLAMINE A.....	83
III.	SYNTHESSES DECRITES EN LITTERATURE.....	83
IV.	NOTRE APPROCHE RETROSYNTHETIQUE DE L'ANALOGUE DE L'HALICLAMINE A.....	90

IV.1. La rétrosynthèse.....	90
IV.2. La synthèse de l'haliclamine A	92
a. Synthèse de (1-allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3- yl)methanol.....	92
b. Synthèse de 7-bromohept-1-ene	92
c. La synthèse de 1-allyl-3-((hept-6-enyloxy)methyl)-1,2,5,6- tetrahydropyridine:	94
d. Réaction de métathèse.....	94
V. CONCLUSION	96
VI. REFERENCE	97
CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE.....	99
MATERIEL ET METHODES	99
PARTIE I : L'ANALOGUE DE LA PRISTINAMYCINE II _B	101
PARTIE II : SYNTHÈSE DES ISOXAZOL-5(4H)-ONES	116
PARTIE III : ANALOGUE DE L'HALICLAMINE A.....	123
CONCLUSION GENERALE	130
ANNEXES.....	132

ABBREVIATIONS

ABREVIATIONS

Unités :

°C : degré Celsius

cm : centimètre

éq : nombre d'équivalents

h : heure

Hz : hertz

mg : milligramme

min : minute

mL : millilitre

mol : mole

ppm : partie par million

Réactifs :

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

DCC : N, N'-dicyclohexylcarbodiimide

Et₃N: Triéthylamine

AlLiH₄ : Tétrahydroaluminat de lithium

NaOH : Hydroxyde de sodium

PPh₃: Triphénylphosphine

LiBH₄: Borohydrure de lithium

PCC : Pyridinium Chlorochromate

NaH : Hydrure de sodium

Solvants :

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : Acide Acétique

CH₂Cl₂, DCM : dichlorométhane

EtOH : éthanol

ACN : Acétonitrile

DMSO : Diméthylsulfoxyde

THF : Tétrahydrofurane

Groupements chimiques :

R : allyle

Ar : aryle

Et : éthyle

Me : méthyle

OAc : acétate

Ph : phényle

Chromatographie et spectroscopie :

CCM : chromatographie sur couche mince

d : doublet

IR : infrarouge

J : constante de couplage

m : multiplet

PF : point de fusion

RMN ¹³C : résonance magnétique nucléaire du carbone 13

RMN ¹H : résonance magnétique nucléaire du proton

Autres :

aq : Aqueux

cat : catalyseur

coll. : collaborateurs

Rdt : rendement

t.a : température ambiante

INTRODUCTION GENERALE

I. INTRODUCTION :

Actuellement, les applications de la chimie organique existent partout dans nos vies quotidiennes: matériaux, produits ménagers, cosmétiques, médicaments, carburants, etc... Par conséquent, durant ces dernières années, la recherche scientifique des chimistes organiciens s'est concentrée sur la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et modulables permettant l'acquisition de nouvelles molécules biologiquement actives.

Dans ce contexte, développer un chemin de synthèse pour une molécule complexe est l'un des défis les plus passionnants pour le chimiste organicien. Ce défi demande beaucoup d'imagination, mais aussi de grandes connaissances et une longue expérience dans ce domaine.

La chimie organique en tant que discipline scientifique a introduit plusieurs nouvelles technologies, et plusieurs nouvelles techniques telles que la synthèse organique sous micro-onde, pour accélérer la découverte de nouveaux processus et de nouvelles molécules.

La chimie organique est utilisée dans de très nombreux domaines tels que les sciences pharmaceutiques (synthèse de médicaments), la cosmétique, les sciences agroalimentaires, la conception de matériaux innovants, etc...

Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autres que le carbone (hétéroatomes). L'hétéroatome peut être un azote, oxygène, soufre,

La chimie des hétérocycles est un domaine vaste et important de la chimie organique. Les hétérocycles existent à l'état naturel, par exemple dans les acides nucléiques et les alcaloïdes indoliques. Les hétérocycles de synthèse sont largement utilisés comme herbicides, fongicides, insecticides, colorants, et aussi, comme produits pharmacologiquement actifs.

II- PRESENTATION DU SUJET

Ce manuscrit s'articulera autour de quatre parties. Dans **le premier chapitre**, nous étudierons les streptogramines, plus particulièrement la pristinamycine II_B.

La composition complexe de l'état naturel des streptogramines, ainsi que l'absence d'une forme soluble, ont limité leur développement clinique. Récemment, le développement de nouveaux streptogramines injectables, telle que la synergid, a permis de réévaluer l'utilisation de cette classe d'antibiotiques,

L'objectif de notre équipe et en collaboration avec le Laboratoire de Synthèse et Catalyse (UMR CNRS 7509), Université de Strasbourg, France est de synthétiser trois analogues diversement substitués de la pristinamycine II_B telle que X, Y, Z (**Figure 1**) afin d'augmenter sa solubilité dans l'eau et sa stabilité vis-à-vis du pH acide et basique, et d'améliorer l'activité antibactérienne.

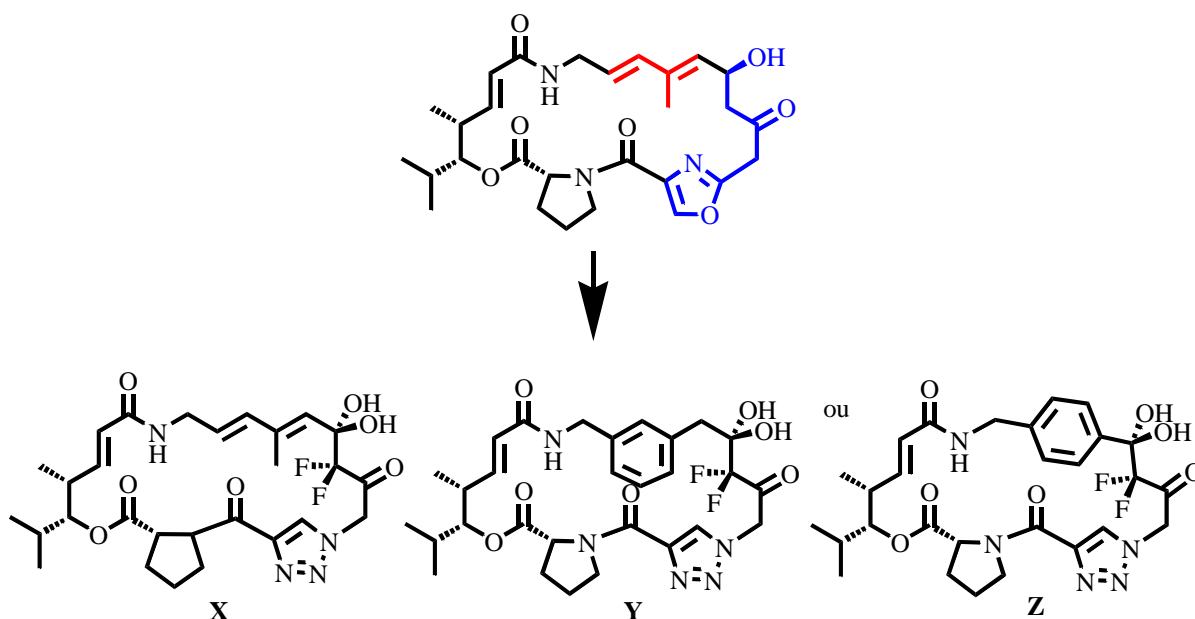


Figure 1 : Structure des trois analogues de la pristinamycine II_B

Dans ce travail, nous présenterons l'initiation de ce projet et la synthèse des fragments **65** et **66** (**Figure 2**). Ces molécules sont considérées comme précurseurs pour la synthèse de ces analogues sus-mentionnés. Ce projet est encore en-cours de réalisation avec l'aide de Mr. Selka Ayyoub, autre doctorant dans notre équipe, et toujours en collaboration avec le Laboratoire de Synthèse et Catalyze (UMR CNRS 7509).

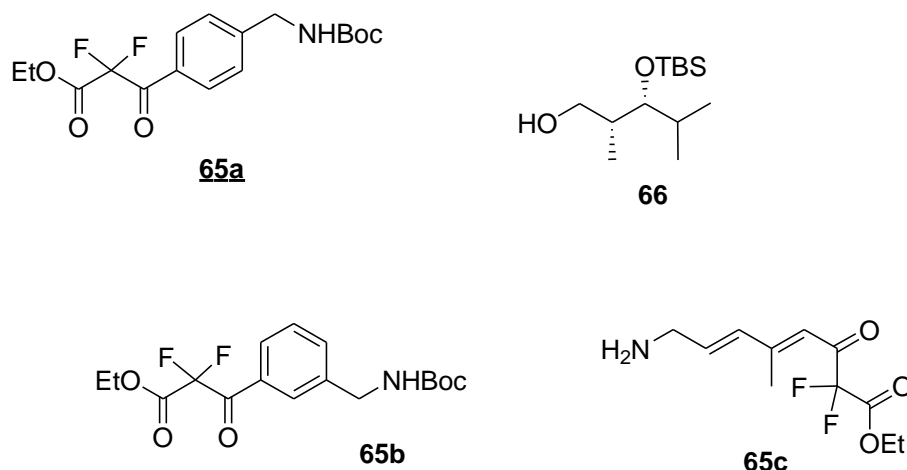


Figure 2 : Synthèse de 65 et 66

Dans le **deuxième chapitre**, nous nous sommes intéressés à la synthèse des isoxazol-5(4H)-ones. Ces motifs constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés et oxygénés, issus de plusieurs composés naturels aux activités biologiques très variées. De

notre côté, nous avons développé deux nouvelles méthodes de synthèse faciles et efficaces pour la préparation des isoxazol-5(4H)-ones. La première méthode est basée sur l'utilisation d'un catalyseur homogène ; la seconde repose sur l'utilisation d'un catalyseur hétérogène (**Schéma 1**). Par la suite, nous avons étudié l'activité antibactérienne des dérivés synthétisés dans ce contexte.

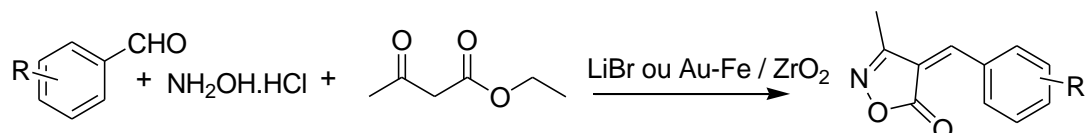


Schéma 1 : la synthèse des dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones

Dans le **troisième chapitre**, nous discuterons l'haliclamine A qui est un alcaloïde diamine macrocyclique, constitué de deux tétrahydropyridines reliées par des chaînes alkyles. Ces composés sont responsables d'activités biologiques et thérapeutiques intéressantes et très variées. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale d'un analogue de l'haliclamine A, ce travail aussi considéré comme initiateur à tout un projet de développement d'analogues et hybrides entre l'haliclamine A et la pristinamycine, la finalité étant de découvrir de nouvelles molécules à effet thérapeutique souhaité (**Figure 3**).

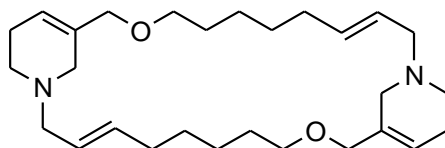


Figure 3 : Analogue de l'haliclamine A

Dans le **quatrième et dernier chapitre**, nous présenterons tous les modes opératoires de toutes les molécules synthétisées avec leurs différentes caractéristiques et analyses spectroscopiques.

Enfin, nous concluons sur l'efficacité et la simplicité des méthodes développées et sur la diversité des structures obtenues et non connues dans la littérature. Et nous terminerons par une proposition de quelques perspectives liées à ce travail.

CHAPITRE I
LES ANALOGUES DE LA
PRISTINAMYCINE II_B

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités

Les streptogramines sont des antibiotiques naturels découverts il y a environ quarante ans[1]. Récemment, elles sont devenues un sujet de grand intérêt pour leur rôle important dans le traitement des infections bactériennes. Elles sont issues du métabolisme secondaire de différentes espèces, le plus souvent de type *Streptomyces*[2, 3] (figure 1). Les streptogramines agissent en inhibant la synthèse protéinique se déroulant dans les ribosomes bactériens. Les organismes Gram positifs sont sensibles aux streptogramines, tandis que la plupart des Gram négatifs sont intrinsèquement résistants[3].

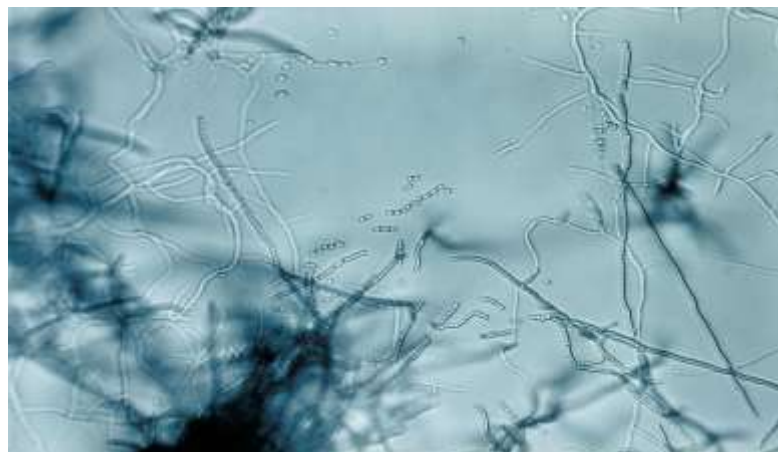


Figure 4 : *Streptomyces*

Les streptogramines sont constituées d'un mélange de deux groupes de composés, un de type macrolide nommé A, l'autre de type polypeptidique nommé B[1, 3, 4].

Les deux groupes agissent en synergie pour devenir bactéricides alors qu'individuellement, chacun n'est que bactériostatique[1, 4]. D'autres composés de type streptogramine ont été isolés par différents laboratoires, comme la pristinamycine en 1955 issue des cultures de *Streptomyces pristinaespiralis*, et ont souvent été utilisés dans un premier temps comme facteur de croissance animale ou comme additif antimicrobien dans l'alimentation d'animaux d'élevages, notamment en Europe et aux Etats-Unis[5]. Les streptogramines restent des médicaments très actifs, en particulier vis-à-vis du staphylocoque et des maladies ostéo-articulaires, et bien tolérés par les malades. La pristinamycine (pyostacineND) et la virginiamycine (staphylomycineND) sont les seules actuellement commercialisées en France sous forme orale[6]. En fait, l'utilisation de ces antibiotiques est limitée à cause de leur faible solubilité dans l'eau[7]. Récemment, un nouvel antibiotique à hydro-solubilité légèrement améliorée, a été développé : Synercid^{N [1]} (Figure 5). Cependant, cela n'a pas résolu les problèmes généraux posés par les pristinamycines.

I.2. Structure et classification

Les principaux groupes A et B des streptogramines sont produits simultanément retrouvés dans les bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces*[8]. Des organismes représentatifs et leurs produits streptogramines sont mentionnés en Table 1[1, 5]

Streptogramines	Microorganismes producteurs	Composants	
		Groupe A	Groupe B
Streptogramine	<i>S. diastaticus</i>	Streptogramine A	Streptogramine B
Synergistines	<i>S. olivaceus</i>	Synergistines A ₁ et A ₂	Synergistines B ₁ , B ₂ et B ₃
Virginiamycine staphylomycine ^{MD}	<i>S. virginioe</i> <i>Streptomyces</i> <i>S. olivaceus</i>	Virginiamycine M ₁ (Staphylomycine M ₁) Virginiamycine M ₂ (Staphylomycine M _g)	Virginiamycine S ₁ (Staphylomycine S) Virginiamycine S ₂ à S ₅
Pristinamycine Pyostacine ^{MD}	<i>S. pristinaespiralis</i>	Pristinamycine II _A à II _G	Pristinamycine I _A à I ₂
Madumycine	<i>Nocardioavis flava</i> <i>Acrinomodura flava</i>	Madumycine II	Madumycine I
Griséoviridine/ Viridogriséine	<i>S. griseoviridis</i> <i>S. griseus</i>	Griséoviridine I	Viridogriséine Viridogriséine II
Ostréogrycines	<i>Ostréogriseus</i>	Ostréogrycines A, C, D, R, Q	Ostréogrycines B ₁ , B ₂ et B ₃

Tableau 1 : produits streptogramine

a. Streptogramines de type A

Les composés de ce groupe sont des macrocycles à 23 chaînons contenant un polyène, un noyau oxazole, amide, et ester[9]. La diversité structurale de ces molécules est représentée par une désaturation du noyau de la proline, donnant la déshydroproline, et par une

substitution de la (D)-proline par la (D)-alanine (madurnycines II) ou la (D)-cystéine (griséoviridine I)[1]. (Figure 5).

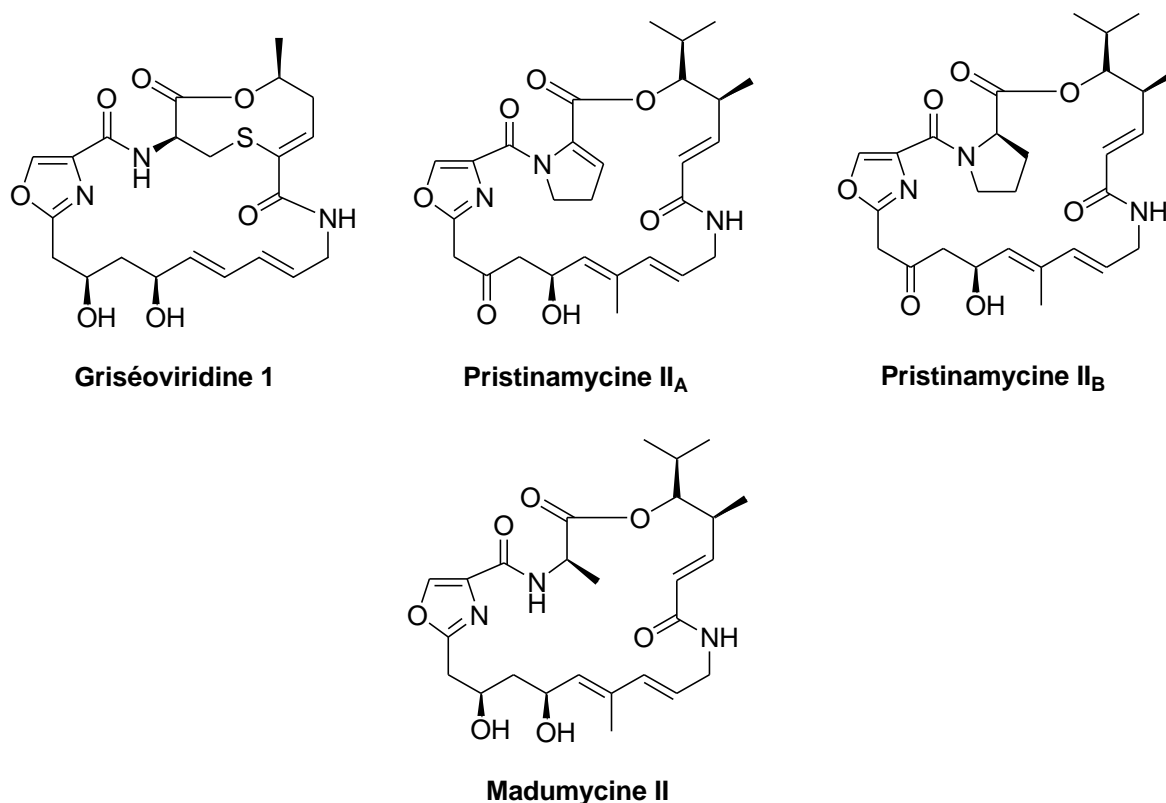


Figure 5 : Streptogramines de type A

b. Streptogramines de type B

Les Streptogramines de type B sont des hexadepsipeptides cycliques (type B_I) et des heptadepsipeptides cycliques (type B_{II}), qui sont cyclisés par un ester entre le groupe carboxyle de la phénylglycine et le groupe hydroxyle de la thréonine. Les antibiotiques streptogramines de ce type sont souvent constitués des acides aminés suivants : (L)-thréonine, l'acide (D)-aminobutyrique, la (D)-proline, la (L)-phénylalanine, l'acide 4-oxo-pipécolique, et la (L)-phénylglycine, et se terminent en position N-terminale avec un groupe acide 3-hydroxypicolinique[1]. Seules douze molécules ont été décrites (Tableau 2), se différenciant par les modifications suivantes:

1. des substitutions différentes en R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ (Figure 6).

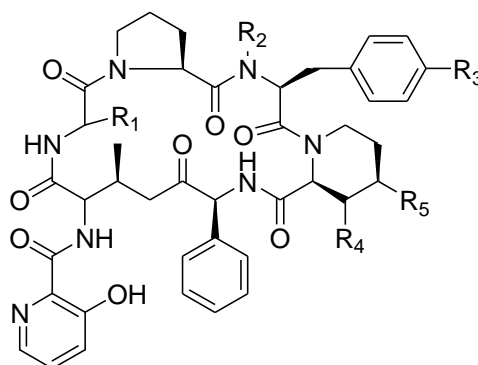


Figure 6 : formule générale des Streptogramines de type B

<i>Streptogramines B</i>	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>	<i>R4</i>	<i>R5</i>
Patricine A	Et	Me	H	(1)	(1)
Patricine B	Et	Me	H	H	H
Virginiamycine S1	Et	Me	H	H	=O
Virginiamycine S2	Et	H	H	H	OH
Virginiamycine S3	Et	Me	H	OH	=O
Virginiamycine S4	Me	Me	H	H	=O
Pristinamycine I _A	Et	Me	N(Me) ₂	=O	=O
Pristinamycine I _B	Et	Me	NHMe	H	=O
Pristinamycine I _C	Me	Me	N(Me) ₂	H	=O
Ostréogrycine B3	Et	Me	N(Me) ₂	OH	=O
Vernamycine B δ	Me	Me	NHMe	H	=O
Vernamycine C	Et	Me	N(Me) ₂	(1)	(2)

(1) : remplacement de l'acide pipécolique par une proline

(2) : remplacement de l'acide pépécolique par un acide aspartique

Tableau 2 : Streptogramines de type B

- remplacement du dérivé pipécolique par un acide aspartique (pour la vernamycine C) ou une proline (pour la patricine A)
- remplacement d'autres acides aminés dans la viridogriséine. Cette molécule appartient aux sous-groupe B_{II} contenant une unité peptidique supplémentaire contrairement à toutes les autres molécules dites B_I[5]. Les deux composés principaux dans ce groupe sont la pristinamycine I_A et la virginiamycine S₁[10] (Figure 7)

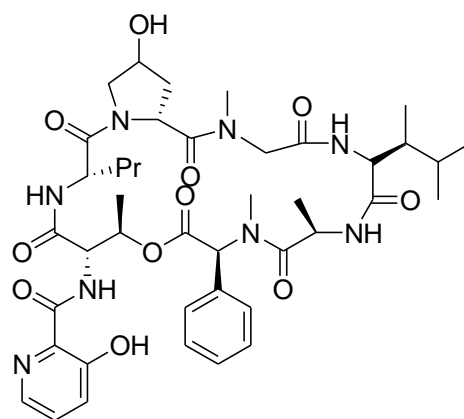


Figure 7 : Viridogriséine

I.3. Produits disponibles à usage médical

Des nombreuses streptogramines ont été obtenues dans des laboratoires divers. Seuls quelques composés ont été développés commercialement, tel que le *Synercid* qui a été introduit sur le marché par Aventis en 1999. Cet antibiotique est composé d'un mélange de deux antibiotiques, 30% de la *dalfopristine*, dérivé de la pristinamycine II (streptogramine du groupe A) et 70% de la *quinupristine*, dérivé de la pristinamycine I (streptogramine du groupe B) [5, 10-12]. (Figure 8)

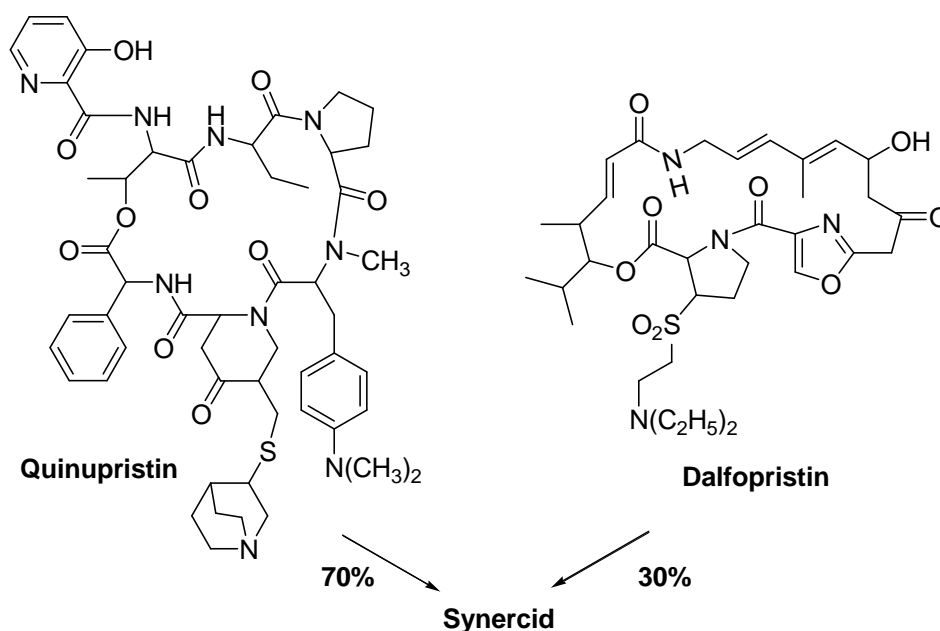


Figure 8 : Structure du Synercid

Un autre mélange de streptogramines, le RPR 106972[13] (Figure 9) est une association d'un cocrystallat de deux métabolites minoritaires de streptomyces pristinaespiralis : 45 % de la RPR 112808 (pristinamycine I_B) et 55% de la RPR 106950 (pristinamycine II_B). Cette nouvelle mise au point a permis les traitements d'infections respiratoires.

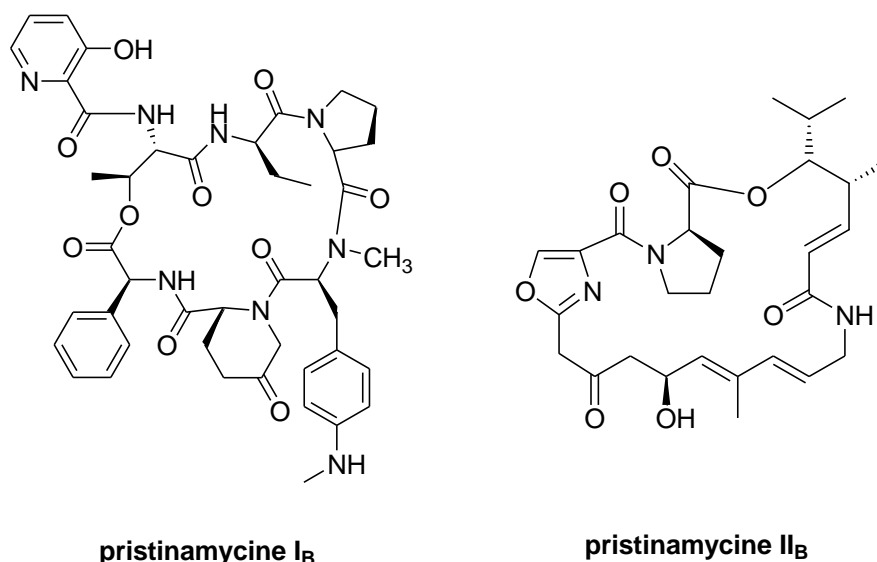


Figure 9 : Structure du RPR 106972

Plus récemment, NXL-103 (aussi nommé XRP 2868), composé de Flopristine et de Linopristine (Figure 10) a été développé par Novexel, Romainville (France) et Aventis. Des rapports préliminaires ont montré que NXL-103 était 4 fois plus puissant que Synercid et 2 fois plus puissant que la pristinamycine II_B[14, 15]. Mais depuis, aucun autre rapport n'a été enregistré, ce qui suggère que même le NXL-103 n'a pas produit le résultat escompté.

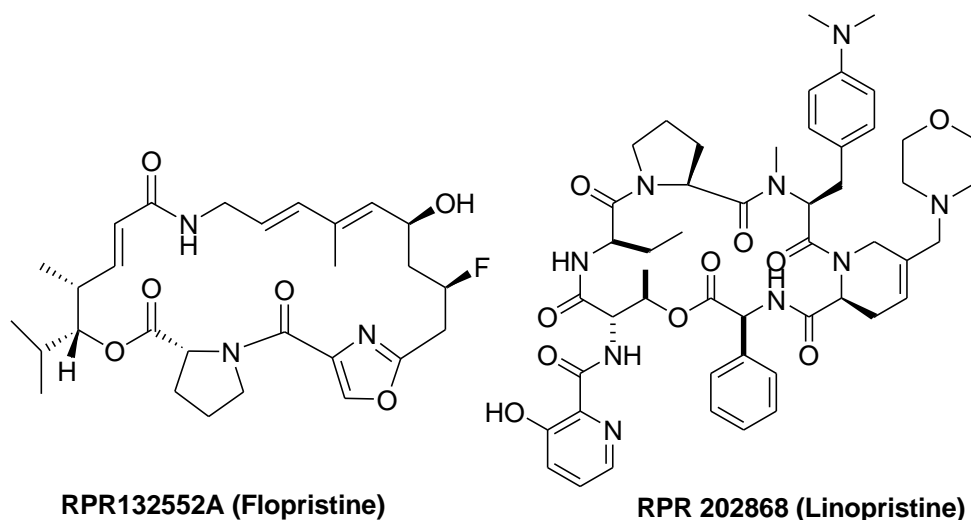


Figure 10 : NXL-103

I.4. Mode d'action

Les antibiotiques streptogramines A et B empêchent la synthèse de protéines dans des bactéries Gram-positives précisément au niveau de la sous-unité du ribosome 50s, [9, 10, 16] où s'effectuent les différentes étapes d'élongation des chaînes peptidiques. Bien que cette inhibition est réversible pour un composé du groupe A ou du groupe B, elle devient irréversible par association des groupes A et B [5]. Cet effet synergique multiplie l'activité antibiotique jusqu'à 100 fois. Cet effet est optimal dans le cas de *Synercid* pour des proportions streptogramine A /streptogramine B allant de 9 : 1 à 1 : 9 [17]

I.5. Mécanismes de résistance [1, 5, 10, 12, 18, 19]

Les streptogramines A et B étant chimiquement et structurellement différentes, il n'est pas surprenant que les mécanismes de résistance vis-à-vis de ces deux composés soient différents. De plus, la résistance au mélange des synergistines est plus associée à la résistance aux composés du groupe A qu'à celle du groupe B.

Plusieurs mécanismes de résistance aux streptogramines ont été développés. Les trois principaux mécanismes de résistance comprennent :

- ❖ La résistance par modification de la cible ribosomique.
- ❖ La résistance par inactivation de l'antibiotique.
- ❖ La résistance par efflux.

I.6. Conclusion

La composition complexe de l'état naturel des streptogramines, ainsi que l'absence de la forme soluble, ont limité leur développement clinique. Récemment, le développement des nouvelles streptogramines injectables, telle que *Synercid*, a permis de réévaluer l'utilisation de cette classe d'antibiotiques.

De notre côté, on s'est lancé dans un programme de synthèse de nouveaux analogues de la Pristinamycine II_B plus hydrosolubles et plus stables vis-à-vis du pH.

Dans la suite dans ce chapitre, après une brève description structurale de la Pristinamycine II_B et leurs différentes voies de synthèse totale décrites dans la littérature, nous présenterons en détail nos résultats obtenus.

II. LA PRISTINAMYCINE II_B

La **pristinamycine II_B** (Figure 11) est un antibiotique de la classe streptogramine de type A. Elle a été isolée à partir de *Streptomyces pristinaespiralis*. Ce composé est un macrolide cyclique à 23 chaînons qui possède un motif oxazole 2,4-disubstitué, un diène - (E,E) trisubstitué, une lactame α,β insaturée, un résidu d'acide aminé proline, une sous-unité de β -hydroxy-cétone, et quatre centres stéréogènes, dont deux sont proches l'un de l'autre. Les deux autres centres stéréogènes sont constitués de l'acide aminé D-proline et une β -hydroxycétone allylique[20]. Cette substance a été isolée par Todd et ses collaborateurs en 1966, et sa structure confirmée par analyse aux rayons X en 1974[21].

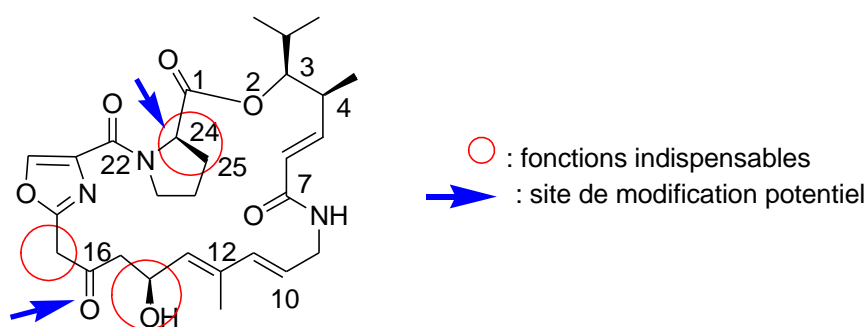


Figure 11 : Pristinamycine II_B

Les propriétés biologiques importantes de la pristinamycine II_B et la structure difficile des composés du groupe A, ainsi que la conception d'une synthèse convergente ont permis les études de relations structure-activité (SAR) suivantes :

- La présence de l'azote en position 8 (**Figure 11**) est très importante de part son état d'hybridation sp^3 provoqué par les contraintes conformationnelles du macrocycle, qui contribue à la conformation de la molécule, et donc à son activité biologique [5, 22, 23].
- la présence du diène en position C₁₀-C₁₃ est aussi importante pour l'activité ; elle peut théoriquement être remplacée par un diyne. Par contre, la saturation de la chaîne carbonée conduit à une perte totale d'activité[5, 22, 23]
- L'existence de la fonction hydroxyle en position C₁₄ est nécessaire. Toute protection, oxydation, ou déshydratation conduit à une perte totale de l'activité [5, 22, 23]

- La réduction de la fonction cétone en position C₁₆ n'affecte pas l'activité, mais à condition que l'alcool obtenu ne soit pas protégé[24]. D'autre part, la substitution par un halogène, sans le changement de la configuration absolue donne des produits actifs. ce cas est montré dans la floprisine[14, 15].
- Le groupe méthylène en C₁₇ est indispensable, soit comme tel, soit pour permettre à la cétone d'être sous forme énolique. Toute substitution dans cette position entraîne une chute d'activité.[5, 22, 23]
- La configuration du C₂₄ doit nécessairement être **R** dans le noyau pyrrolidinique, ce qui correspond à la D-proline.[5, 22, 23]
- la substitution en C₂₅ du noyau pyrrolidinique ne change pas l'activité *in vivo*. Par contre, l'activité *in vitro* est presque nulle s'il est substitué par un dérivé sulfure, sulfoxyde ou sulfone, tandis qu'elle donne une bonne synergie avec les streptogramines type B, par exemple le développement du synergidND par l'introduction en C₂₅ d'une chaîne diéthylaminosulfone[5, 22, 23].

II.1. Synthèses décrites en littératures de la pristinamycines II_B

Compte tenu de l'importance de cet antibiotique, à ce jour plusieurs approches de synthèse de la pristinamycines II_B et ces analogues ont été décrites afin d'améliorer sa salubrité ainsi que sa stabilité telles que :

La stratégie de R. H. Schlessinger *et coll* en 1996[20] pour la construction de macrocycles repose sur la préparation des fragments **23** et **24** (Schéma 2). Le fragment **23** est préparé par estérification de l'hydroxyl aldéhyde **25** avec la N-((2,2,2-trichloroéthoxy)-carbonyl)-D-proline pour donner l'aldéhyde **26** qui est oxydé en utilisant les conditions de Lindgren[25]. L'amine **24** est obtenue par alkylation du buténolide **27** avec du bromoacétate isobutylique, suivie de quelques réactions classiques, conduisant à l'amine allylique **24**.

Le couplage des fragments **24** et **25** dans les conditions de Mukaiyama[26] offre l'amide correspondante **29**. Cette amide est convertie en aldéhyde en deux étapes après une déprotection de l'alcool primaire suivie par une oxydation en utilisant le periodinane de Dess-Martin. Une réaction de Reformatsky sur l'aldéhyde **30** suivie d'une silylation donne un mélange de deux diastéréoisomères de l'alcool secondaire **31**.

Finalement, une élimination du groupe N-((2,2,2-trichloroéthoxy)carbonyle) du résidu proline suivi d'une saponification sélective avec LiOH de l'ester méthylique porté par le cycle oxazole et d'une macrocyclisation du fragment **31** résultant dans les conditions de Mukaiyama donne le précurseur **32**.

Finalement la pristinamycine II_B est obtenue par traitement de **32** avec de l'acide acétique afin d'éliminer le groupe TES suivi d'une oxydation de l'alcool résultant dans les conditions de Dess-Martin et d'une désilylation avec HF. pyridine.

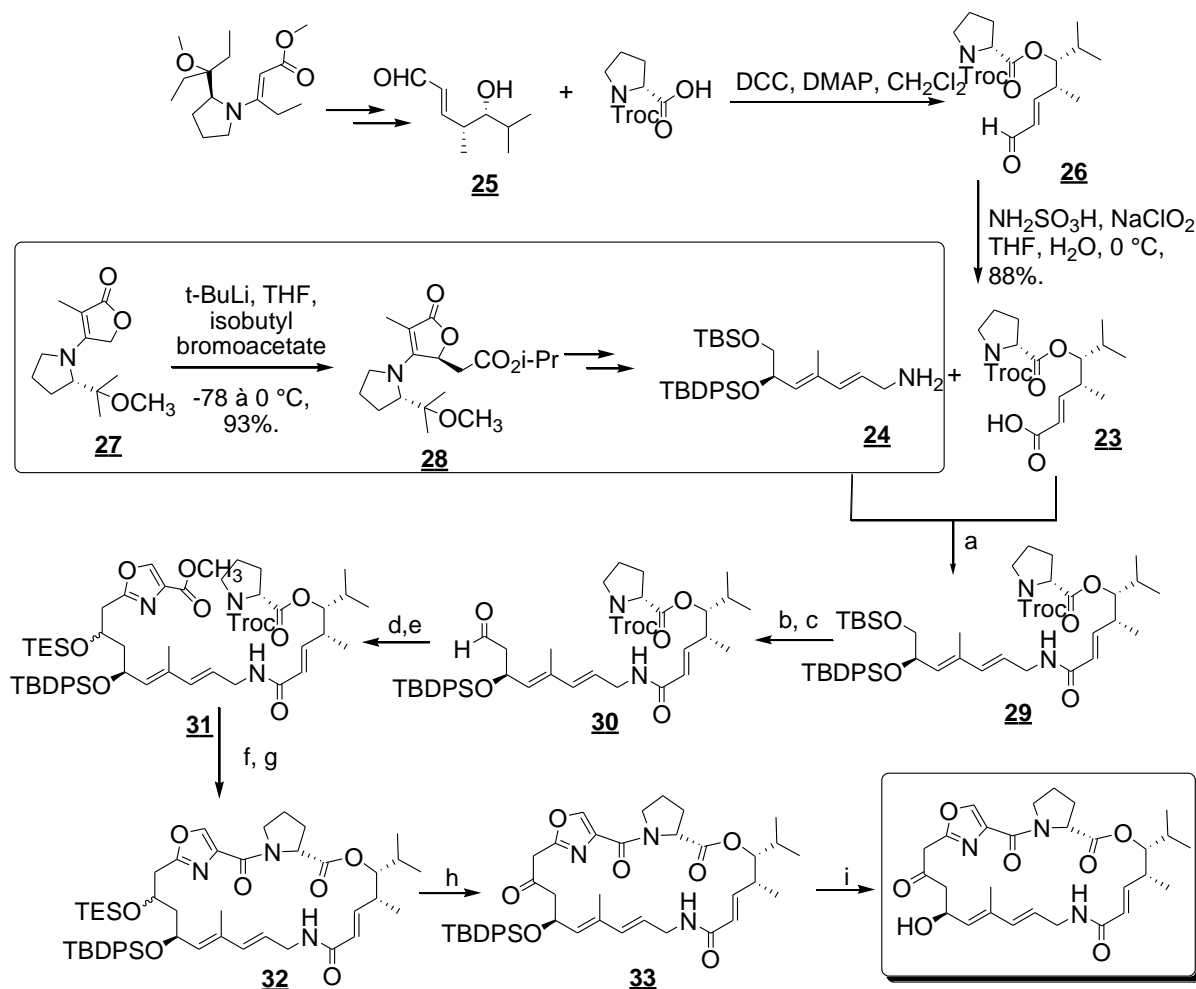


Schéma 2. Approche synthétique de Schlessinger. (a) 2-chloro-1-méthylpyridinium iodide, n-Bu₃N, CH₂Cl₂, t.a, 89%. (b) 70% HF, pyridine, THF, 0 °C, 82%. (c) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, t.a, 87%. (d) methyl 2-bromomethyl-5-oxazolecarboxylate, Zn dust, Et₂AlCl, t.a à 35 °C, 67%. (e) TESOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C, 83%. (f) Zn dust, aq NH₄OAc, THF, 92%. (g) LiOH, THF/ H₂O, 2-chloro-1-méthylpyridinium iodide, n-Bu₃N, CH₂Cl₂, 0.001N, t.a (h) THF, AcOH, H₂O, (10/4/1). Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, (i) HF.pyridine, CH₂Cl₂, r.t, 78%.

Dans le cadre de la synthèse de l'analogue déhydroxylé de la pristinamycine II_B réalisée par A. David. *et coll* 1998,[27] une aldolisation entre l'oxazolindin-2-one et l'isobutyraldéhyde en présence de dibutylboron triflate diisopropylamine a été réalisée afin de préparer le premier diastéroisomer *syn* **46**. Ce dernier a été réduit avec le sodium (2-méthoxyéthoxy) hydrure d'aluminium et l'aldéhyde **47** résultant a été soumis à une réaction de Wadsworth-Emmons avec le tritethylphosphonoacetate pour donner l'ester insaturé **48**. Par la suite, les auteurs ont réalisé une protection puis une réaction de Weinreb avec la propargylamine en présence de triméthylaluminium, pour produire l'amide **49**. Une déprotection de l'alcool secondaire suivie d'une acetylation et d'un traitement avec un stannylcuprate a conduit exclusivement au composé stannylque **50**. Finalement, une saponification, une réaction avec la N-trifluoroacétate (R) –proline et enfin une hydrolyse a conduit à la proline substituée **52** (Schéma 3).

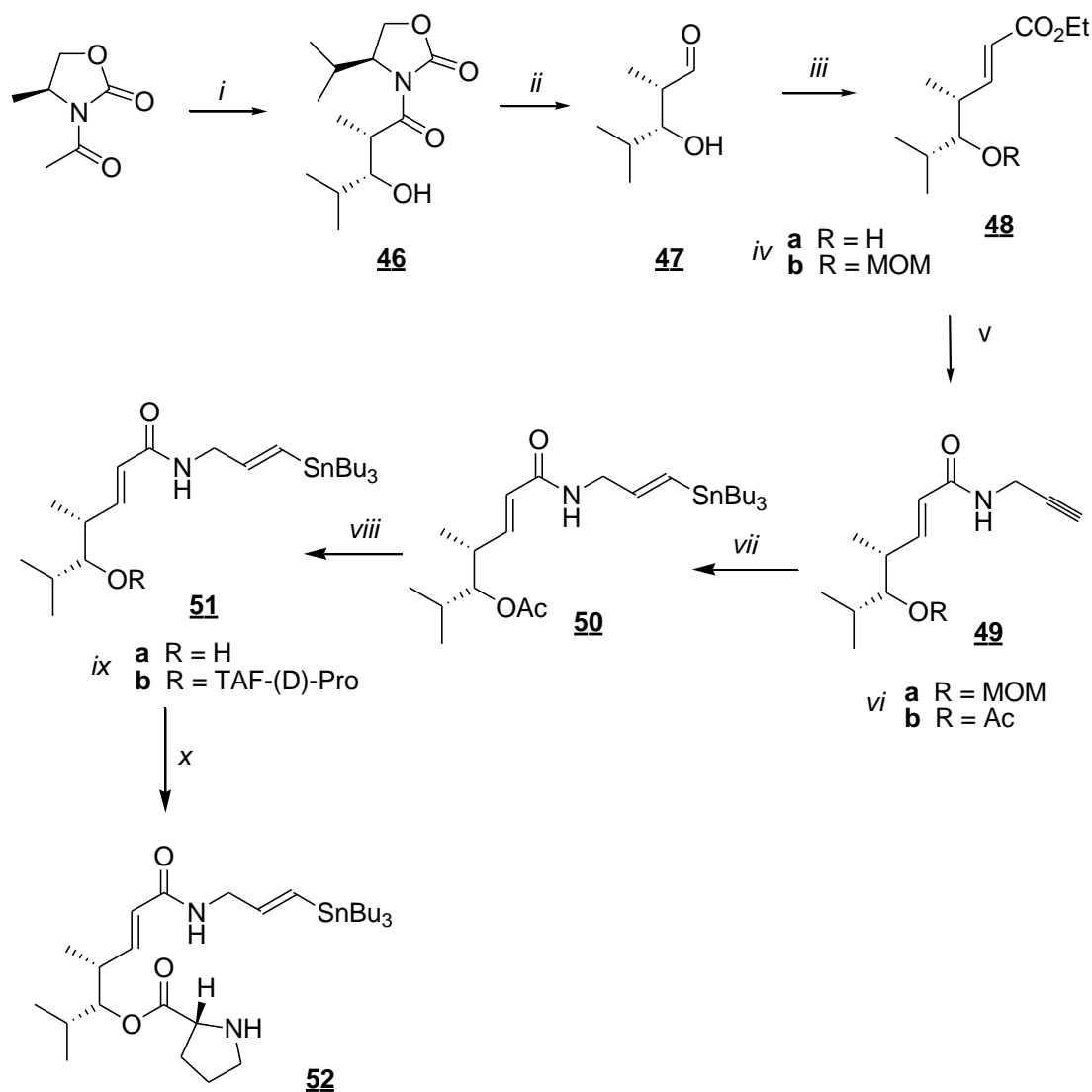


Schéma 3 : La synthèse synthétique de David. A. (1/3) i) $\text{Bu}_2\text{BOTf}/(\text{Pr-}i)_2\text{EtN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, then $i\text{-PrCHO}$, 80%; ii) RedAl/THF ; iii) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}/\text{KOBu-t}/\text{THF}$; iv) $(\text{Pr-}i)_2\text{NEt}$,

MOMCl, CH₂Cl₂, reflux, 85%; v) HC=CCH₂NH₂/Me₃Al/CH₂Cl₂, 80%; vi) a.BrSiMe₃/CH₂Cl₂, b.AcCl/Py/DMAP/CH₂Cl₂,95%; vii) Bu₃SnH/BuLi/CuCN/THF, 70%; viii) KOH/MeOH/H₂O,98%; ix) TFA-(D)-Pro/DCC/DMAP/CH₂Cl₂, 61%; x) K₂CO₃/MeOH/H₂O, 95%

Par ailleurs, A. David. *et coll* ont abordé la synthèse du fragment **59** comme suit : L'acide 4-oxazole carboxylique **53** a été soumis à une oxydation puis à une réaction de Wadsworth–Emmons, pour produire l'amide **54** (Schéma 4). Cette dernière a été réduite en aldéhyde correspondant **55**, qui a été ensuite condensé avec l'anion lithié de l'oxazole **56**, pour produire le diol **57**. Après deux oxydations successives, l'acide 4-oxazole carboxylique **59** est obtenu avec un rendement global de 50 %

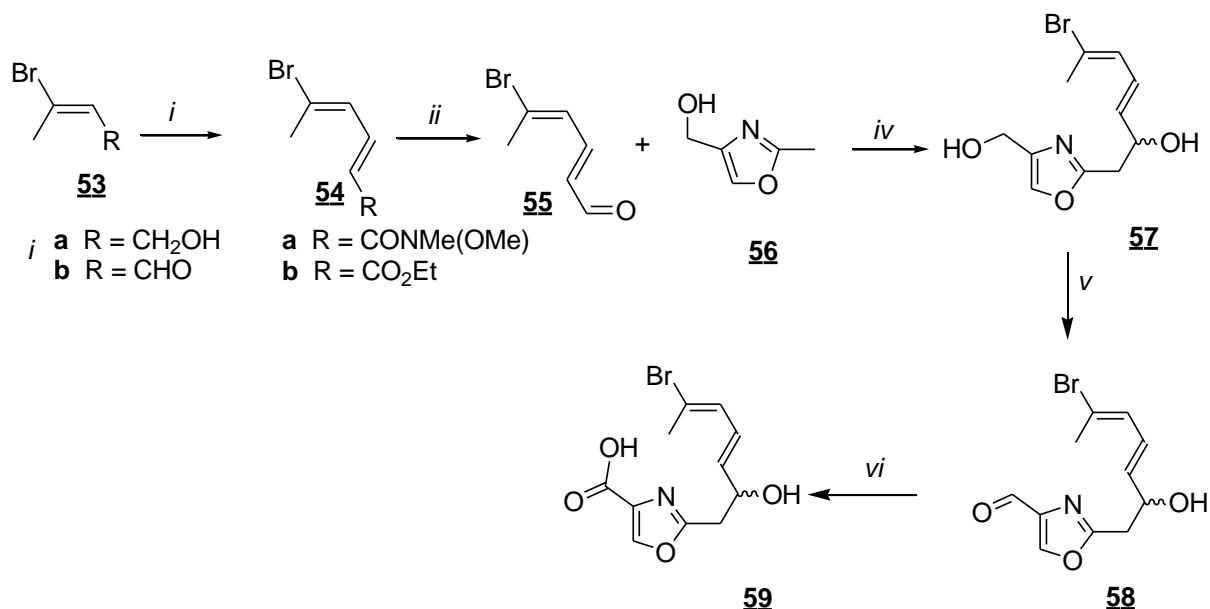


Schéma 4 : La synthèse de David A (2/3) i) MnO₂/CH₂Cl₂, 95%; ii) R = CONMe(OMe): (EtO)₂P(O)CH₂CONMe(OMe)/KOBu-t/THF, 80%; R = CO₂Et: (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et/KOBu-t/THF, 68%; iii) R = CONMe(OMe): DIBAL/CH₂Cl₂, 90%; R= CO₂Et: a.DIBAL/CH₂Cl₂, 98%, b. MnO₂/CH₂Cl₂, 80%; iv) BuLi/THF, 45%; v) MnO₂/CH₂Cl₂, 70%; vi) NaClO₂/2-methylpent-2-ene/KH₂PO₄,80%

Finalement, la 13,14-déhydropristinamycine II_B est obtenue après un couplage entre les intermédiaires **52** et **59**, en présence de l'EDC et de HOBT, produisant le bromure de vinyle stannique **60** qui est macrocyclisé en **61** par couplage sp²-sp² utilisant le triphénylarsine et le Palladium (0) dibenzylidèneacétone dimérique dans le THF à 100 ° C avec 30% de rendement et oxydé par le periodinane de Dess-Martin (Schéma 5).

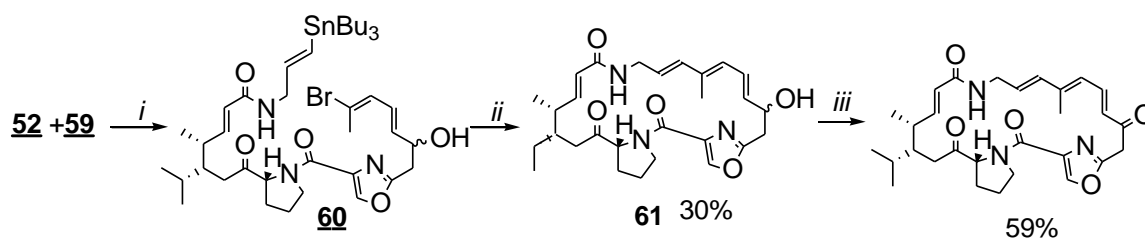


Schéma 5 : La synthèse de David A (3/3) i) EDC/HOBT/Et₃N/CH₂Cl₂, 61%; ii) Pd₂(dba)₃/Ph₃As/DMF, 100°C, 30%; iii) Dess-Martin periodinane/CH₂Cl₂,

P. Breuilles et D. Uguen en 1998[28, 29] ont examiné la préparation stéréosélective du précurseur **22** de la pristinamycine II_B à partir de l'hydroxy-ester **18** qui a été lui-même préparé par désymétrisation du *méso*-triol **16** correspondant suivie par des transformations classiques des groupes fonctionnels afin de préparer le composé **19**. D'autre part, le fragment C₆/C₁₆ **20** a été obtenu stéréosélectivement par un nombre raisonnable d'étapes à partir de l'acide (*S*)-malique. Finalement, la condensation des deux composés préparés a donné le fragment acyclique **21** qui soumis à une réaction de cyclisation en présence de CrCl₃, a offert la pristinamycine II_B protégée. (**Schéma 6**).

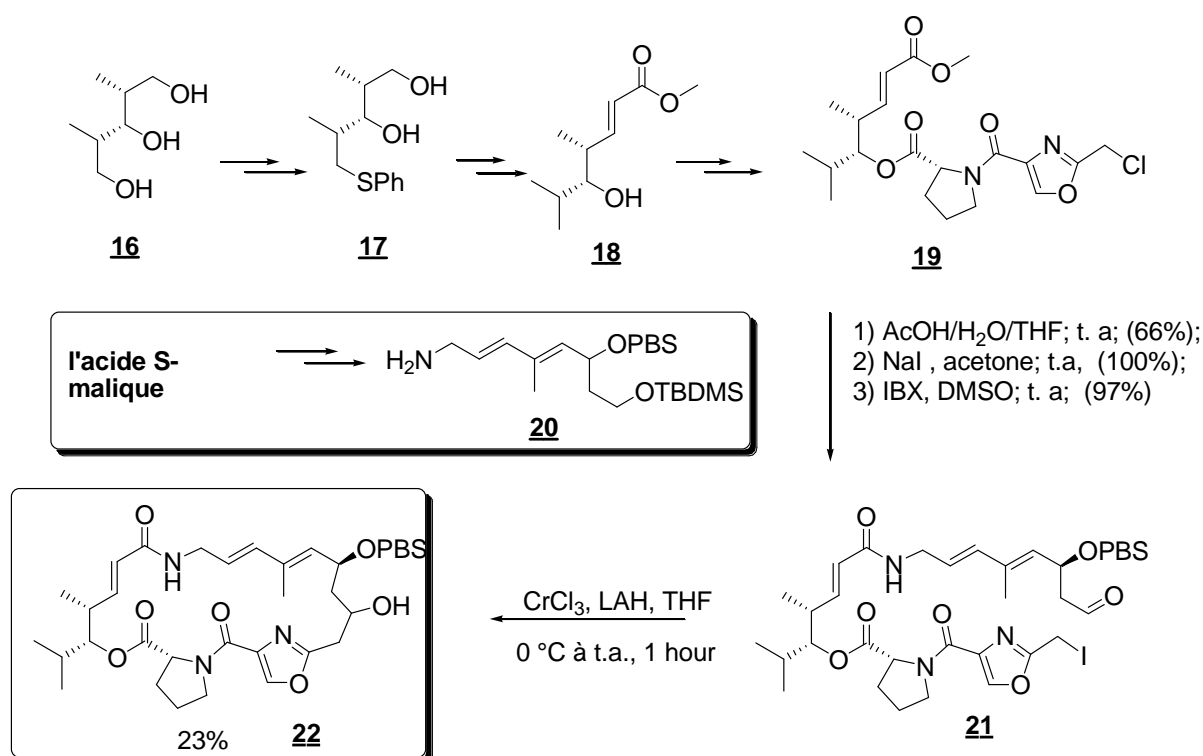


Schéma 6. Approche synthétique de P. Breuilles et D. Uguen

La semi-synthèse d'un analogue de la pristinamycine II_B est particulièrement difficile, en raison de plusieurs fonctions sensibles telles que la β -hydroxy cétone, l'alcool allylique, la lactone, la position 17-CH₂ très acide. De plus, elles sont stables dans une gamme très étroite de pH de 4 à 6[30, 31]. Baptiste Ronan *et al.* en 2003[24] ont de même identifié d'autres analogues de la PII_B, à partir d'une réduction de la pristinamycine II_B au niveau de groupe carbonyle avec du NaCNBH₃ dans un mélange MeOH / AcOH, ce qui a produit un mélange de diols *syn/anti* avec des rapports variables entre **40** et **41** (**Schéma 7**).

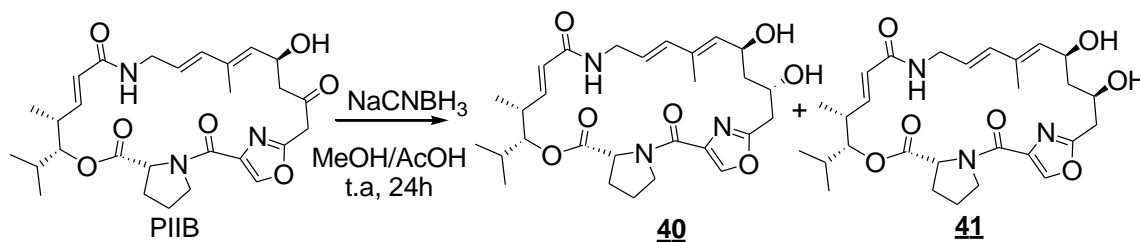


Schéma 7 : La synthèse de Baptiste Ronan

Ils ont examiné par la suite une réaction de PII_B et de ces diols **40** et **41** avec du DDQ dans le CH₂Cl₂ à température ambiante. Alors que tous les diols ont subi l'oxydation allylique classique de la 14-hydroxy pour donner les cétones **42** et **43**, aucune réaction n'a été observée à partir de PII_B; ils ont remarqué dans la série diol que les isomères *anti*- donnent systématiquement des cétones avec des rendements plus élevés que leurs homologues *syn*- (**Schéma 8**).

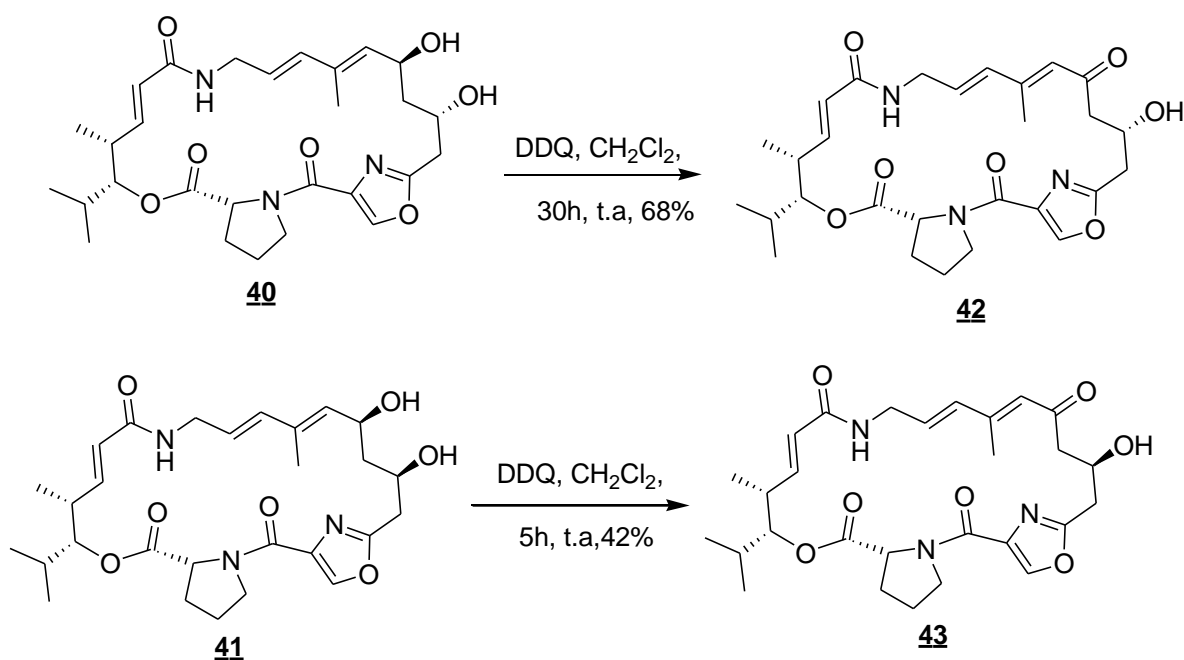


Schéma 8.

L'oxydation de ces 14-oxo PII_B avec le DMP dans CH₂Cl₂ à température ambiante conduit au 14,36 -didéhydro-PII_B avec des rendements modestes (15-17%), ce dernier étant isolé sous forme d'un mélange 1/1 entre les forme dicéto **44** et de la forme énoil **44'**. (**Schéma 9**).

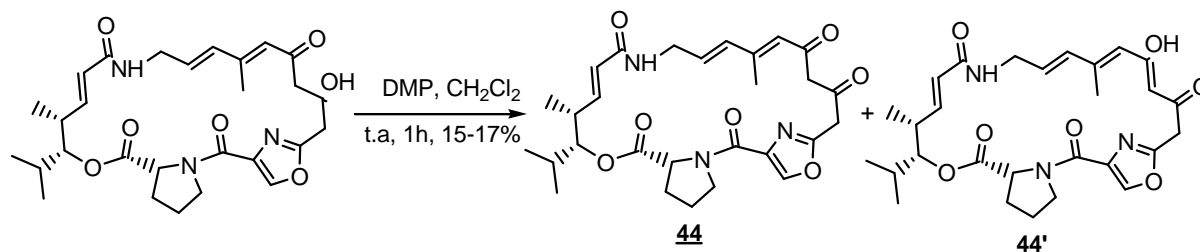


Schéma 9 : L'oxydation de Ces 14-oxo PII_B

D'autre part, les auteurs ont préparé aussi les fragments **44** et **44'** à partir de l'éther d'énoil silylé **45**, ce dernier étant synthétisé par traitement de la PII_B avec du chlorure de diméthylsilyle t-butyle (TBDMSCl) en présence de diisopropyléthylamine (DIEA) dans du dichlorométhane à température ambiante. Lorsque l'éther d'énoil silylé **45** a été soumis à une oxydation avec du DMP, puis désilylé avec du TBAF dans le THF en présence de l'acide acétique à température ambiante, le fragment **44** a été obtenu toujours sous forme d'un mélange 1/1 de la forme dicéto **44** et de la forme énoil **44'** (**Schéma 10**).

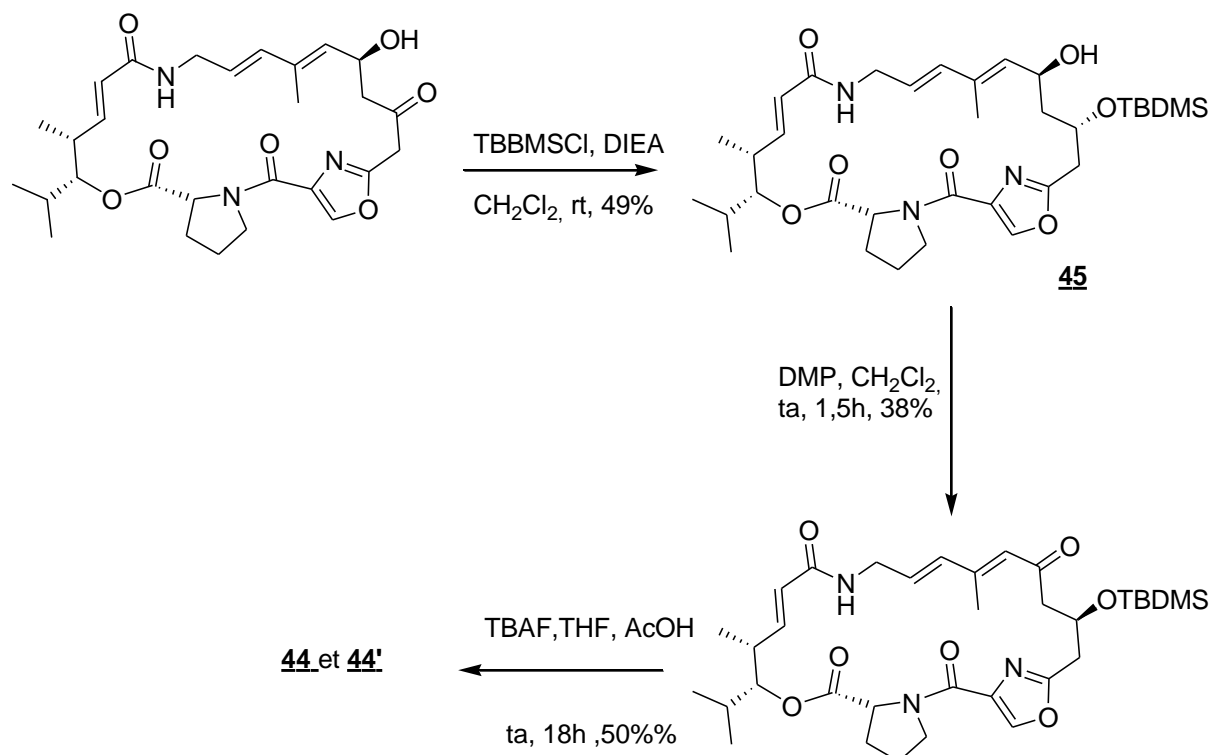


Schéma 10 : La synthèse synthétique de fragments 44 et 44'

Dans ce cadre, les efforts de Baptiste Ronan *et al* en 2004[7] ont permis d'identifier de nouveaux analogues des streptogramines. En effet, il a réalisé que la position C₁₇ de PII_B était une position très intéressante prête à une grande variété des modifications semi-synthétiques en raison de la présence des hydrogènes acides. En particulier, il a envisagé de préparer le 17-diazo-Pristinamycine II_B **34** (Schéma 11). La diazo-cétone obtenue est stabilisée par le carbonyle en position 16 et le cycle oxazole, et offre un accès pratique à une variété de dérivés PII_B originaux.

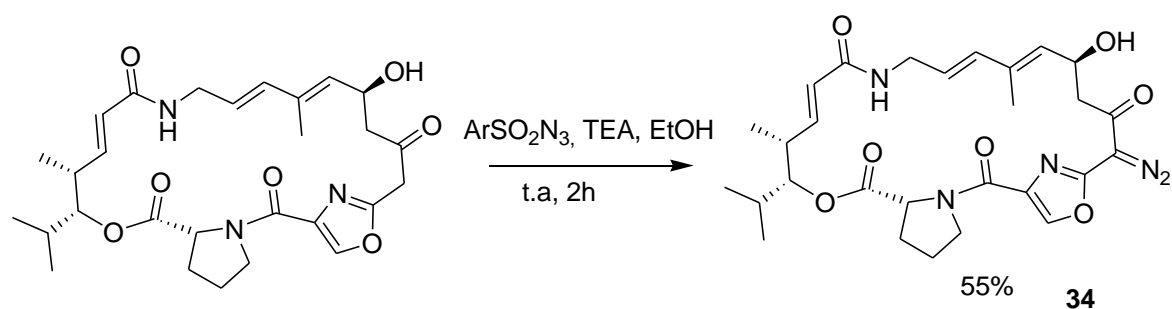


Schéma 11 : La synthèse de 17- diazo Pristinamycine II_B

Les composés α -diazo-carbonyles sont des intermédiaires polyvalents, actuellement utilisés dans la synthèse organique en raison de leur transformation efficace de carbènes / carbénoïdes correspondant dans des conditions thermiques ou lors de la catalyse par les métaux de transition tels que le Rhodium II. Ces carbènes / carbénoïdes donnent lieu à diverses réactions telles que réarrangement de Wolff ou des insertions dans des liaisons O-H.

La décomposition du composé **34** catalysée par l'acétate dimère de rhodium (II) (pureté 99.99%), dans un mélange de dichlorométhane et de toluène conduit à l'insertion intramoléculaire du carbénoïde intermédiaire dans la liaison 14-O-H pour donner la furanone **35** avec un rendement de 39% (Schéma 12).

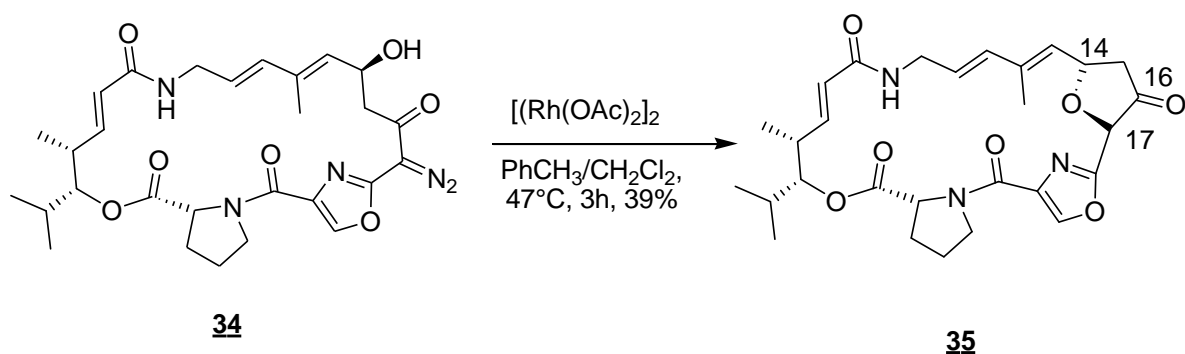
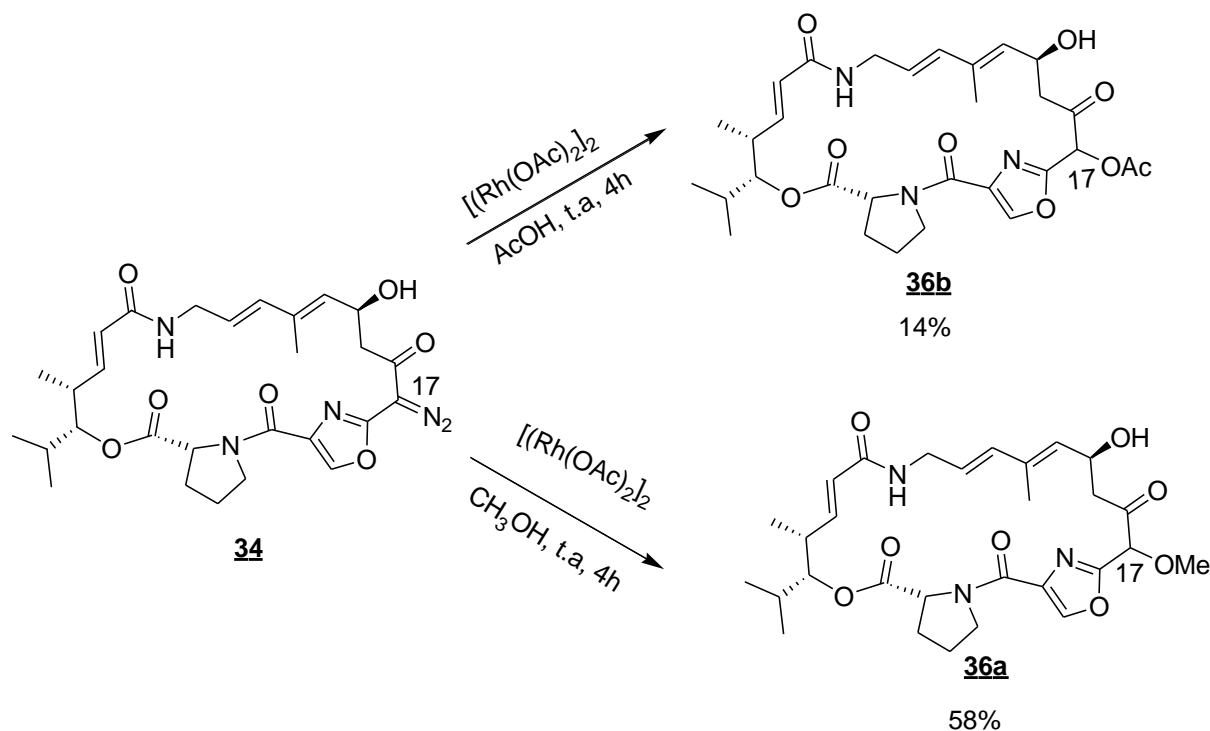
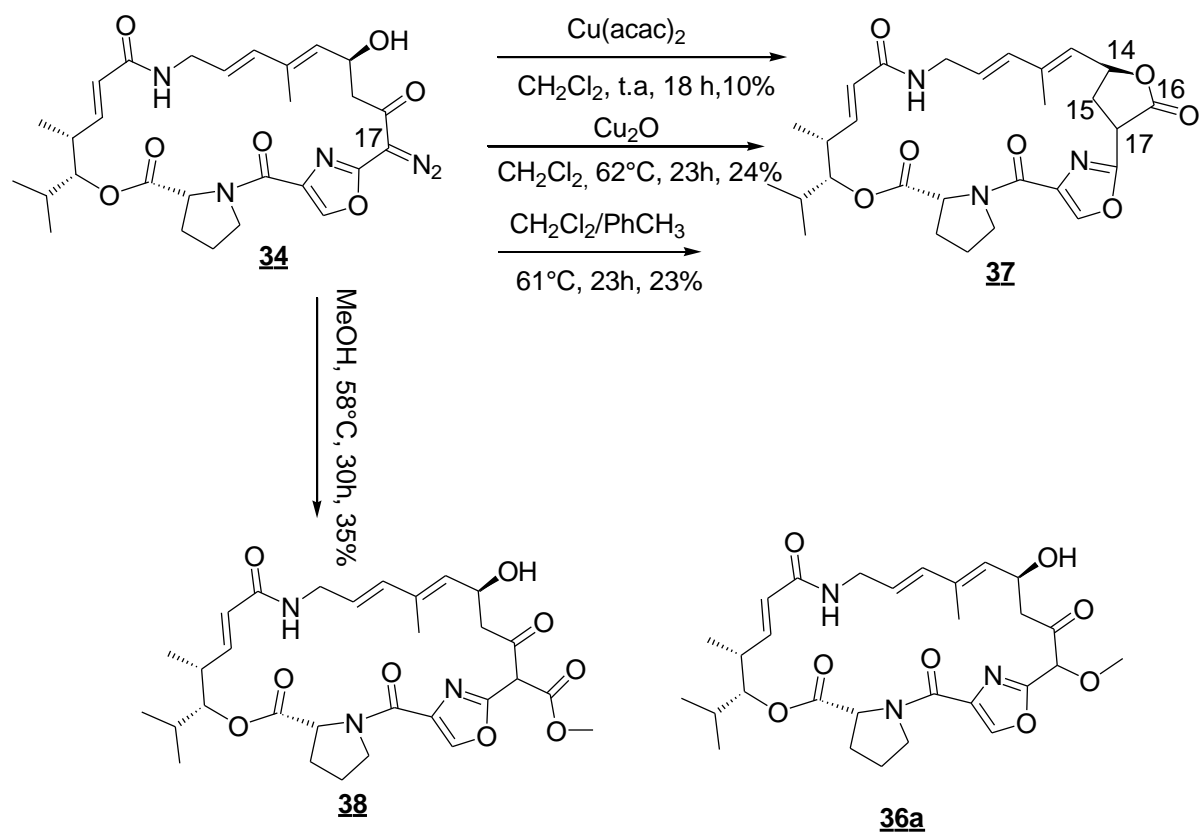


Schéma 12 : La synthèse de furanone **35**

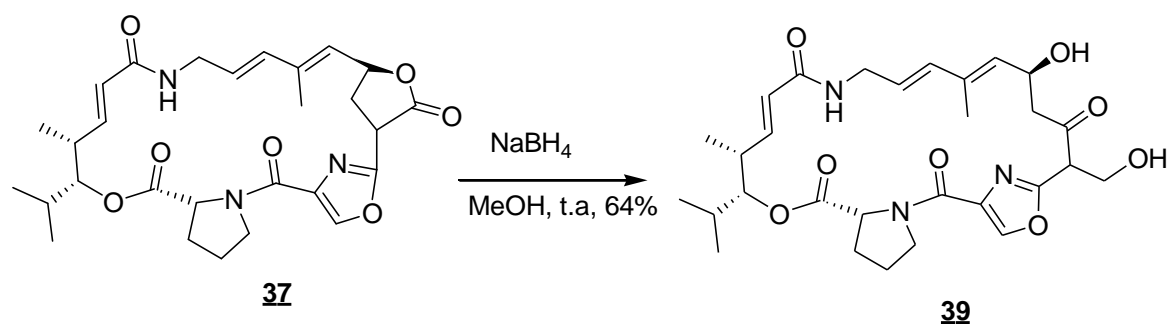
D'autre part, la décomposition du composé **34** en présence d'acétate de Rhodium (II) (99.99%) dans le méthanol ou l'acide acétique à température ambiante, a conduit respectivement aux composés **36a** (R=Me) ou **36b** (R=Ac) avec de faibles rendements. En effet, les insertions intermoléculaires du carbénoïde étaient clairement plus efficaces que l'insertion intramoléculaire dans le lien 14-O-H (**Schéma 13**).

**Schéma 13** : la décomposition du composé 2 en présence de $[(Rh(OAc)_2)_2]$

Par ailleurs, l'utilisation du cuivre (I) ou (II) comme catalyseur ou même les conditions thermiques simples donnent seulement le produit de réarrangement de Wolff **37** avec de faibles rendements. Lorsque la réaction a été réalisée dans le méthanol, l'interception du cétène intermédiaire par le méthanol a donné le composé **36a** avec un rendement de 35% au lieu du composé **38** attendu et obtenu lorsque le catalyseur à base de Rhodium est utilisé. L'analogue **38** été le premier analogue de la pristinamycine II B avec un carbone moins dans le cycle macrolide (**Schéma 14**).

**Schéma 14.**

D'autre part la réduction de la lactone du fragment **37** par le borohydrure de sodium dans le THF à température ambiante permet de régénérer la fonction hydroxyle en position 14 qui est très importante pour l'activité biologique et de générer en parallèle un groupe hydroxyméthyle ; le diol **39** est ainsi obtenu avec un rendement 64% (**Schéma 15**).

**Schéma 15:** La réduction de la lactone **37**

Cependant, tous les analogues de la pristinamycine II_B préparés dans les travaux cités ci-dessus sont thérapeutiquement non-intéressants, ce qui suggère que l'intégrité de la base structurale est importante pour l'activité antibactérienne de pristinamycine II_B.

L'approche de S. Matthew *et coll* en 2007[32] a été réalisée à partir de l'oxazole **15** et le diène **14**. Ils ont envisagé dans leur stratégie de préparer ce diène **14** à partir de l'amine allylique **13** et un acide α,β -insaturée **12**, ces deux derniers sont préparés eux même à travers des séquences de réactions utilisant une réaction de dihydroxylation asymétrique de SHARPLESS afin d'insérer les centres asymétriques des fragments **12** et **13** (Schéma 16)

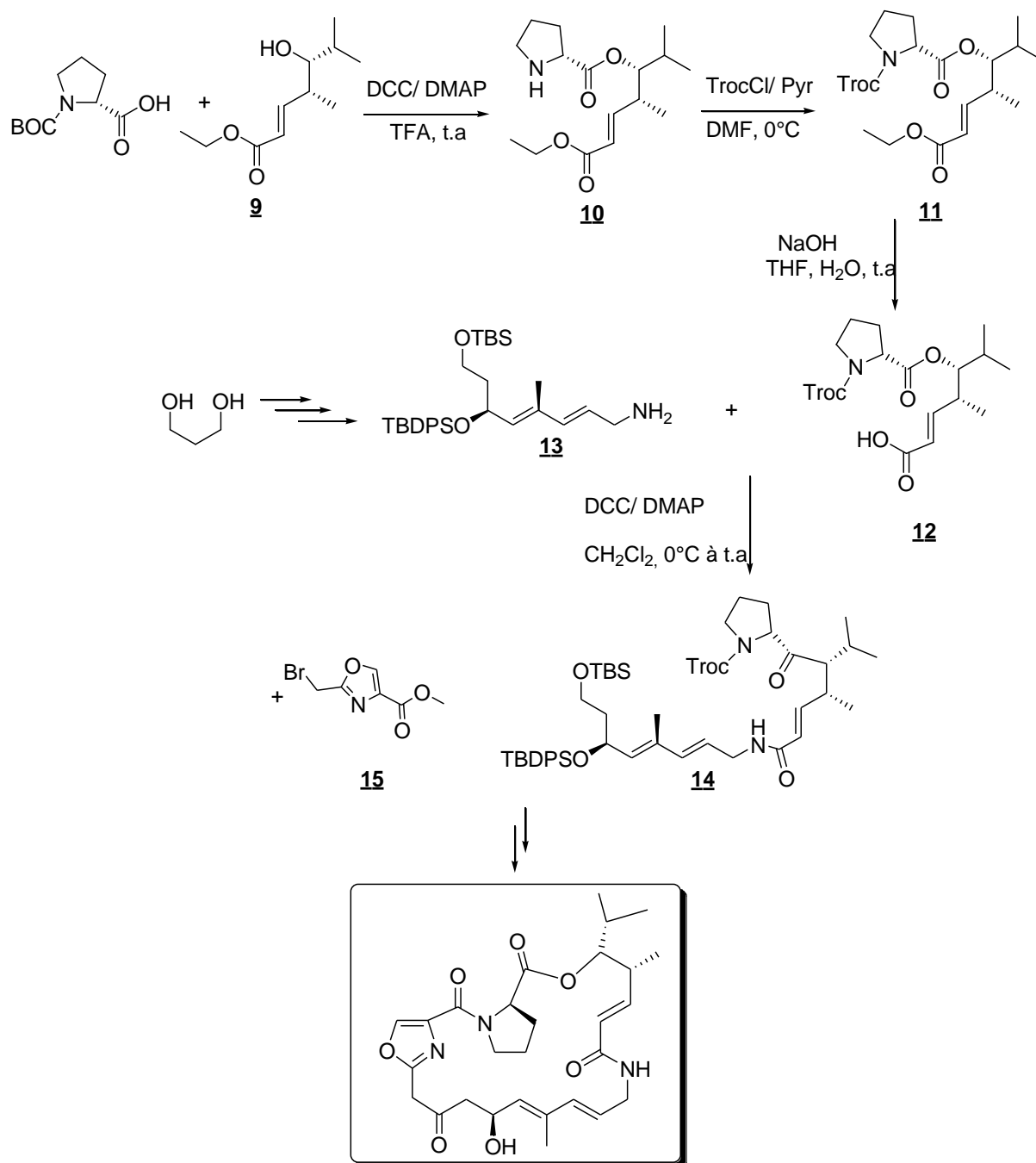


Schéma 16. Approche synthétique de Matthew

Une synthèse stéréo-sélective de l'antibiotique la pristinamycine II_B est décrite par James S. Panek en 2011[21] (**Schéma 17**). Cette stratégie a été mise au point à partir de l'énantiomère silané **1** presque pur. Ce réactif lui-même a été préparé facilement par une réaction d'insertion Si-H avec un α - diazoester catalysé par Rh (II) - ou Cu (I), et a été utilisé pour contrôler la géométrie (*E*) de la double liaison et la configuration absolue (*S*) du centre stéréogène en C4 dans la sous-unité **2**. Un couplage de Negishi croisé et un couplage réductif utilisant un complexe de titane entre l'alcool propargylique **3** et l'alcyne terminal **2** préparé précédemment, permet d'accéder au fragment **4**. Après une réaction d'estérification entre ce dernier et l'intermédiaire **5** (N-acyloxazolyl proline), le fragment acyclique **6** est obtenu. Une macrocyclisation intramoléculaire de type Reformatsky/Barbier en utilisant le SmI₂ a été utilisée pour construire le macrocycle à 23 chaînons. Finalement, la pristinamycine II_B(1) est obtenue par oxydation et déprotection de l'éther silylé **7** ²²

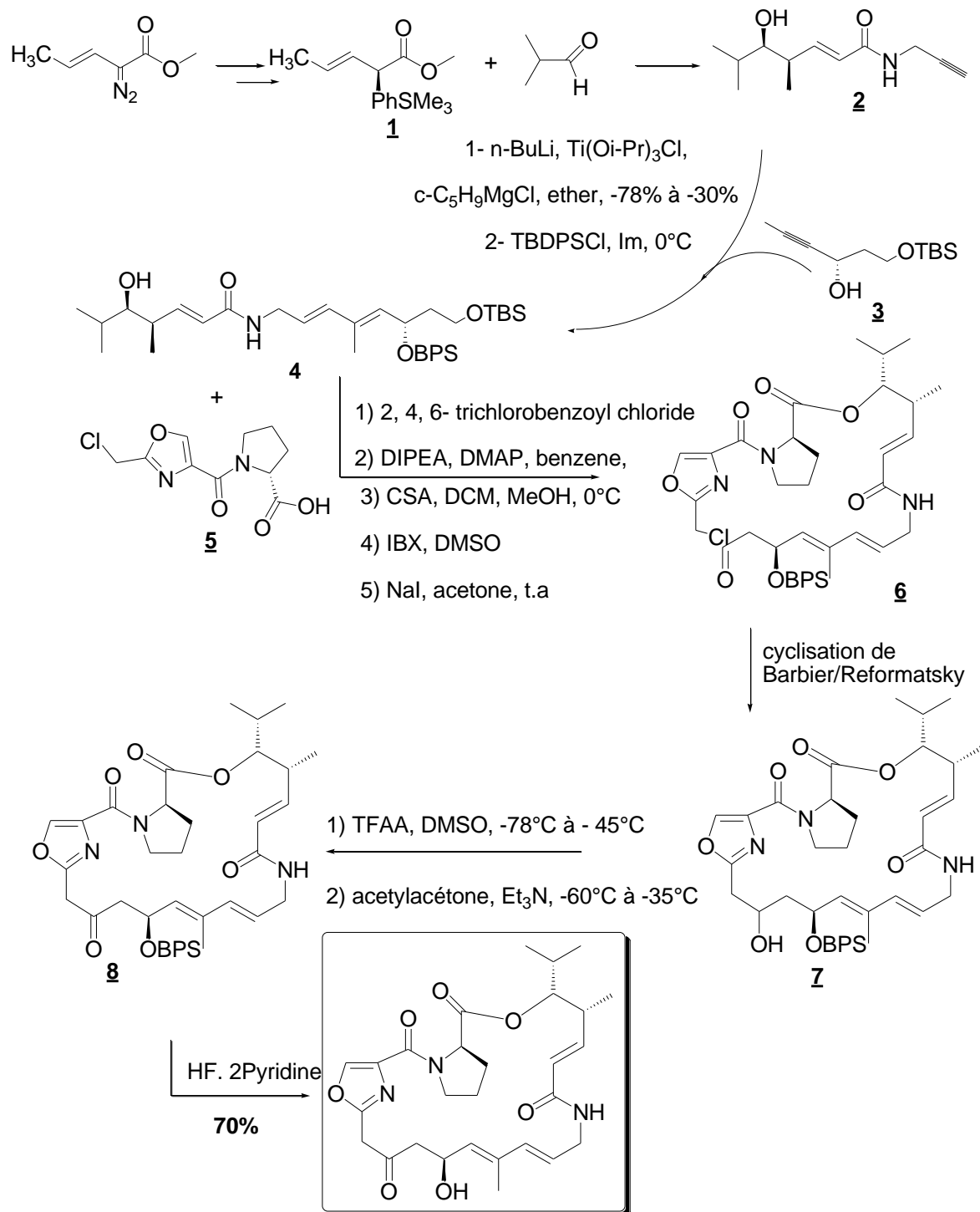


Schéma 17. Approche synthétique de Panek

En conclusion nous pouvons affirmer que, malgré les différentes synthèses décrites dans la littérature de la pristinamycine II_B, il n'existe aucune molécule qui ne réponde aux problèmes posés par la molécule mère, à savoir l'insolubilité dans l'eau et l'instabilité vis-à-vis des variations de pH.

L'objectif de notre équipe et en collaboration avec le Laboratoire de Synthèse et Catalyse (UMR CNRS 7042), Université de Strasbourg, France est d'introduire des modifications afin d'augmenter la solubilité dans l'eau et la stabilité vis-à-vis de pH acide et basique de la pristinamycine II_B. De plus, il est souhaité qu'à travers ses modifications, l'on pourra améliorer l'activité antibactérienne. De ce fait, on a dans un premier temps conçu l'**analogue X**, ou un système gem di-fluores a été introduit (**Figure 12**). L'idée derrière cela est d'incorporer un hydrate en position 14. Cet hydrate servirait non seulement à augmenter la solubilité dans l'eau, mais aussi à contourner le problème de l'acétylation par la bactérie, ce qui est considéré comme un des mécanismes les plus rencontrés lors de la résistance bactérienne. Par ailleurs, une seconde modification a été introduite, consistant au remplacement de la fonction oxazole par la fonction triazole. Ceci permet d'incorporer deux azotes supplémentaires, ce qui augmente légèrement la basicité, facteur qui en général joue contre les bactéries, mais aussi ajoute au paramètre de solubilité. Par la suite, on a aussi considéré remplacer le diène par un phényle, ce qui augmente en richesse électronique, mais ajoute à la rigidité du cycle dans sa globalité. Cette nouvelle modification s'est traduite en la conception des analogues Y, Z.

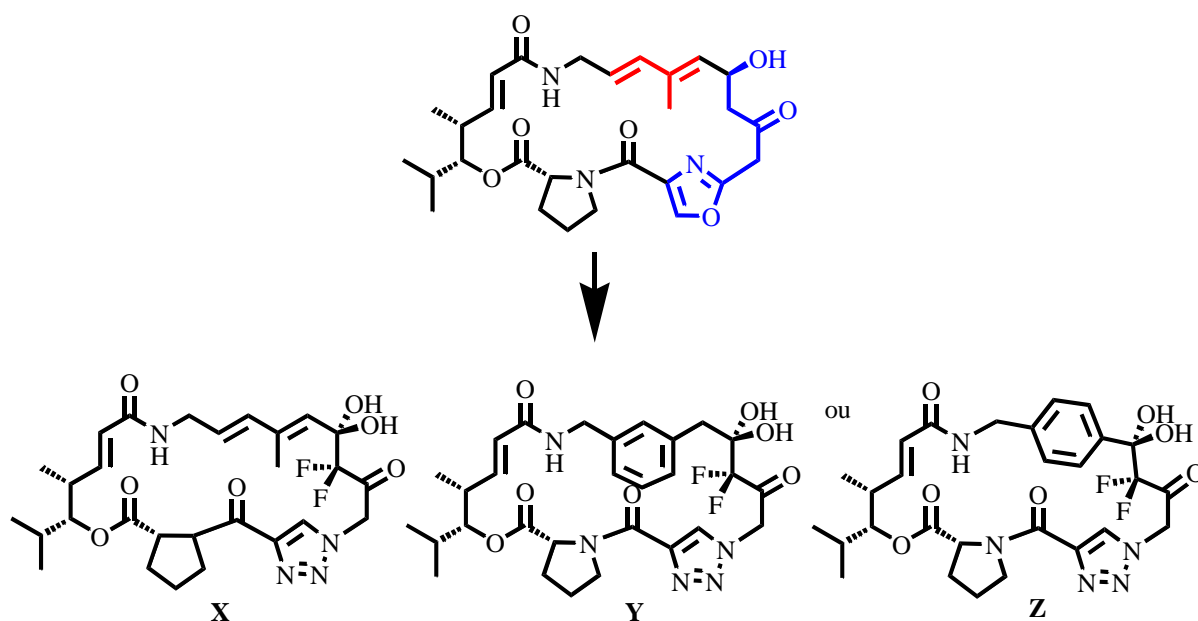


Figure 12: Structure des trois analogues conçus de la pristinamycine II_B

III. PRESENTATION DU PROJET

Comme mentionné et introduit plus haut, nous avons suggéré un certain nombre de modifications qui ont conduit à la conception des trois analogues **X**, **Y**, **Z** qui sont schématisées ci-dessus (**Figure 12**). L'argumentation de ces modifications s'en suit :

1- Echange oxazole/triazole

L'échange du noyau oxazole par un noyau triazole est régit par les avantages suivants :

- ❖ La simplicité de préparer ce noyau par une cycloaddition [3+2]
- ❖ un poids moléculaire très proche.
- ❖ une différence d'activité et de sélectivité probable (un triazole est plus basique et possède plus d'atomes susceptibles d'entrer en liaisons hydrogène qu'un oxazole).
- ❖ la présence d'un HC= à la place de l'atome d'oxygène de l'oxazole va donner différentes propriétés stériques.
- ❖ le noyau triazole est métaboliquement plus stable que le noyau oxazole.
- ❖ le noyau triazole présente une meilleure solubilité dans les conditions physiologiques.

Wolfe a montré que la cétone d'une α,α -difluoro, β -cétoamide était sous forme d'hydrate, même sous forme pure, ce qui est dû à la présence des deux fluors[5] . Le phénomène est accentué en milieu aqueux. Ceci a été aussi noté par d'autres auteurs. Dans notre cas, l'introduction d'un bis-fluor géminé en position **15** devrait aussi produire un hydrate stable, tout en gardant la stéréochimie d'un OH en avant du plan. L'interaction de ce dernier ne sera donc pas supprimée. De plus, la présence de ce système difluor/hydrate devrait augmenter sensiblement la solubilité, en gardant les mêmes interactions avec la cible ribosomale. Par ailleurs, ce même système devrait rendre le système hydroxycétone (C14-C16) très stable aux variations de pH, car il bloque complètement la possibilité d'une rétroaldolisation/crotonisation, ce qui était le cas dans la molécule originale.

D'autre part, la présence de cet hydrate en position **14** devrait conduire à une inhibition de l'acétylation du OH et donc inhiber le mécanisme de résistance bactérienne par acétylation.

La chute d'activité de l'analogue de pristinamycine II_B possédant une chaîne C₁₀-C₁₄ saturée comparée au produit naturel et à l'analogue possédant une séquence diynique en cette même position laisse penser qu'une certaine rigidité pourrait améliorer l'activité de la molécule.

Ainsi, la substitution de cette séquence diénique par un phényle 1,3 ou un phényle 1,4 permettrait en plus la simplification de la synthèse et permettrait en outre d'introduire des substituants pour moduler le rapport lipophilicité/hydrophobicité.

III.1. Rétrosynthèse

Sur un plan rétrosynthétique, la synthèse du squelette de cette molécule du groupe A a été envisagée de la façon suivante (**Figure 13**) :

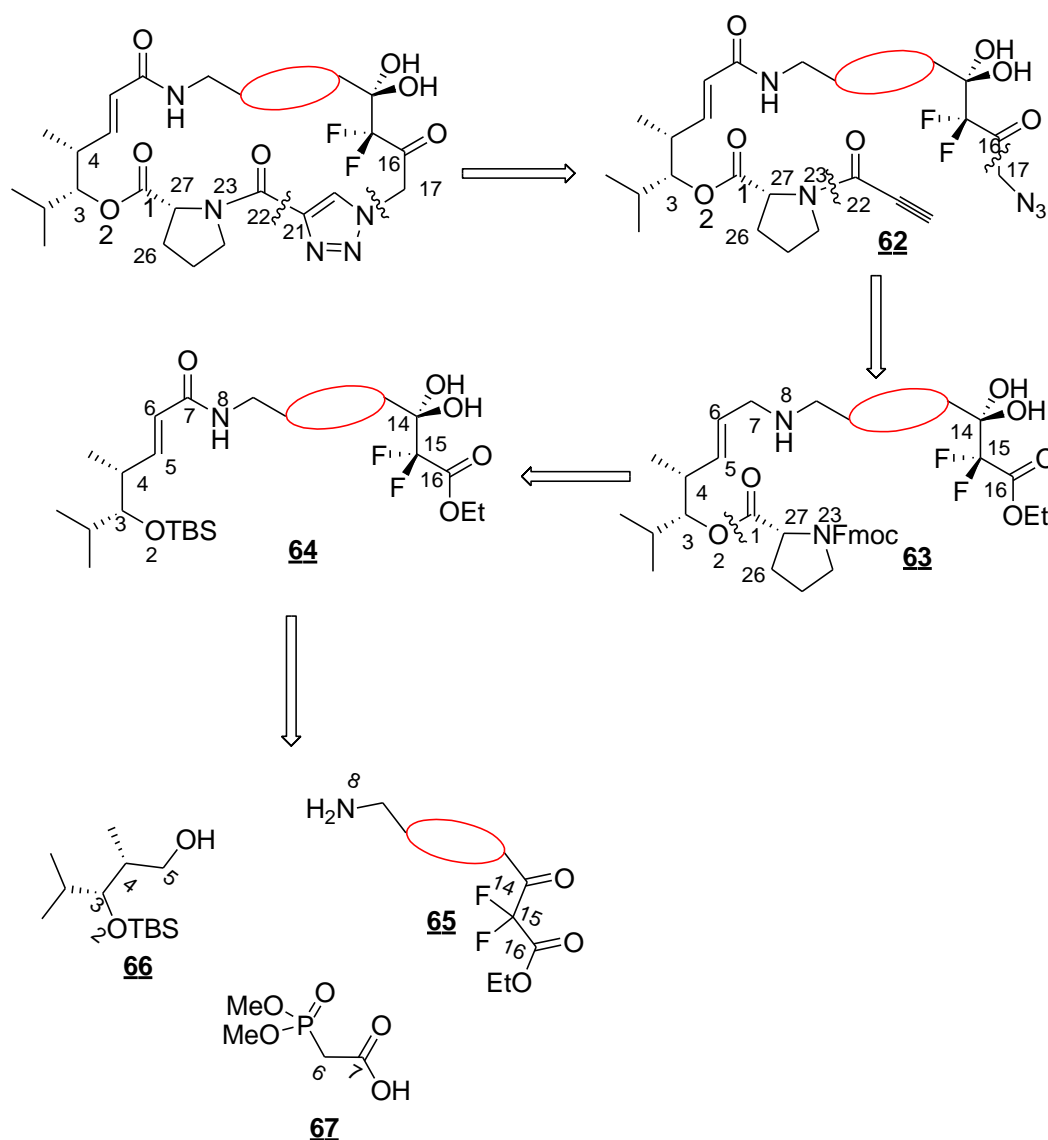


Figure 13: Retrosynthèse de la pristinamycines II_B

Les analogues de la pristinamycine II_B sont découpés au niveau de la liaison C₂₂-C₂₁ et la liaison N₁₈-C₁₇ en précurseur de cyclisation **62** qui serait assemblé par une *réaction de type*

Click (Click Chemistry) intramoléculaire impliquant une fonction alcyne terminale et l'azide du fragment **62** lui-même préparé à partir du fragment **63**.

La Déconnection du précurseur **63** au niveau de la liaison C₇-N₈ et entre C₆-C₅ nous a donné trois fragments principaux qui seraient ensuite couplés entre eux : l'ester insaturé **65**, l'aldéhyde **66** contenant les deux groupes alkyle chiraux adjacents C₃ et C₄, et le fragment **67**.

Dans cette partie, nous discuterons de la synthèse des différents fragments réalisés au cours de cette thèse donc le plan sera le suivant :

- Première Partie : Synthèse du fragment **65**
- Seconde Partie : Synthèse du fragment **66**

III.2. Synthèse du fragment **65**

La **Figure 14** suivante présente les différents intermédiaires **65** synthétisés dans cette partie :

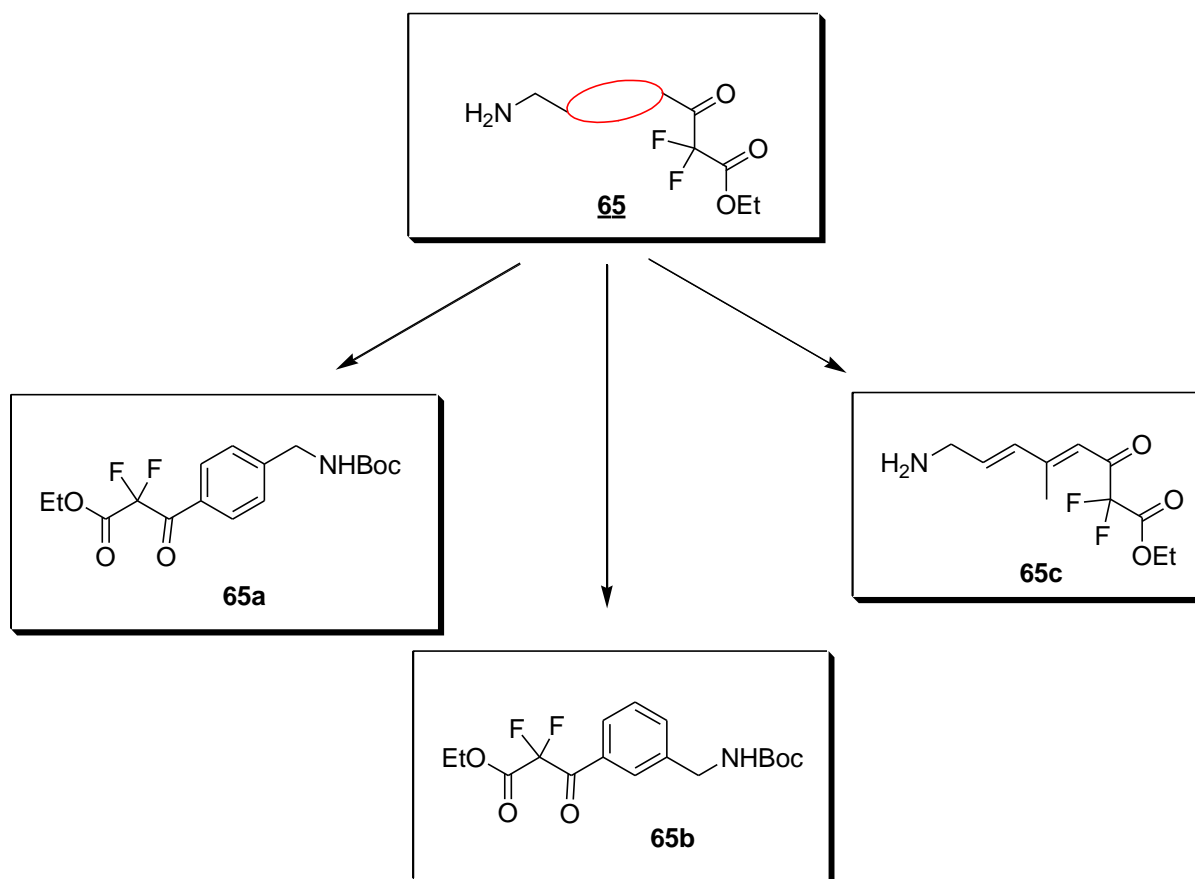


Figure 14 : Structure de la molécule **65**

a. Synthèse du 3-(4-((tert-butoxycarbonyl)méthyl)phényl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle **65a**

La synthèse de la partie céto-ester aromatique **65a** est détaillée ci-dessous. Le schéma rétrosynthétique suivant explique le chemin synthétique à suivre pour ces fragments (**Figure 15**).

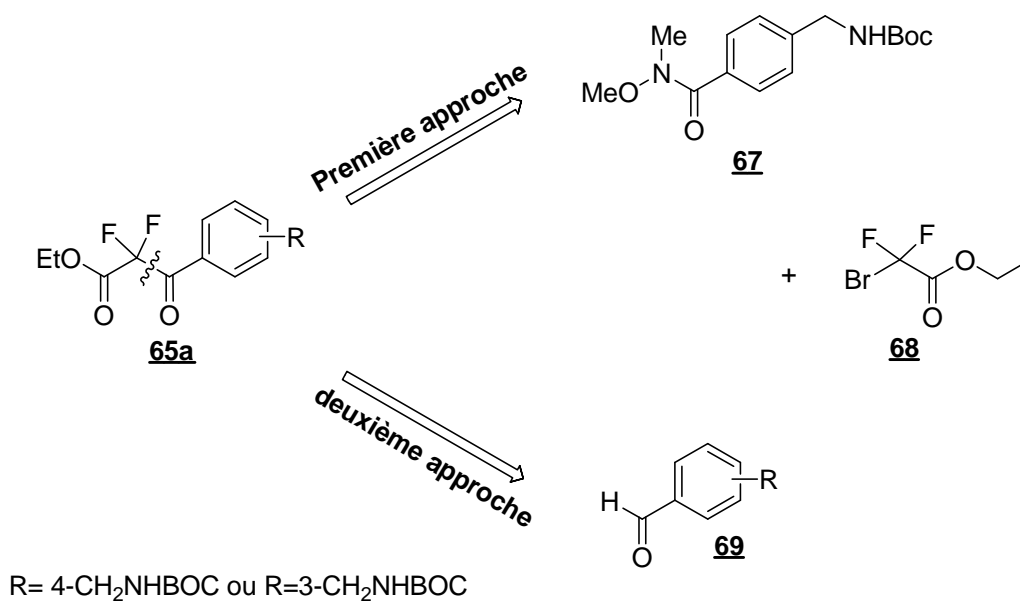


Figure 15 : Rétrosynthèse du fragment **65a**.

- *Première approche*

- ❖ *La synthèse de l'amide* : L'amide **67** a été synthétisé en deux étapes à partir de l'acide 4-(aminométhyl) benzoïque **70**. D'abord une protection avec le dicarbonate de di-tert-butyle puis une amidation avec l'amide de Wienreb a conduit à l'intermédiaire souhaité **67**. (Schéma 18)

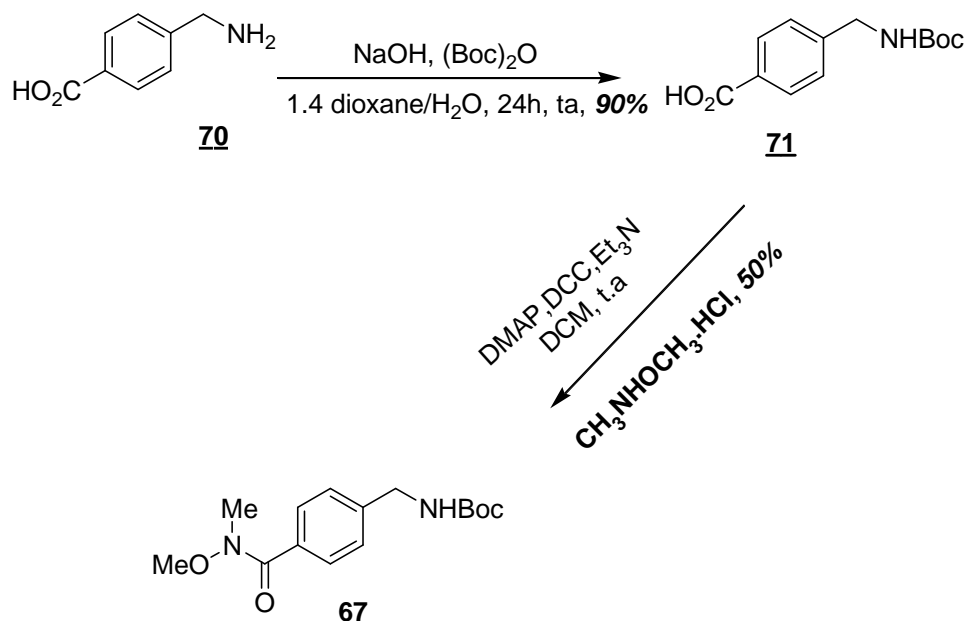


Schéma 18: Synthèse de tert-butyl 4-(méthoxy(méthyl)carbamoyl)benzylcarbamate

❖ La synthèse de 3-(4-((tert-butoxycarbonyl)méthyl)phényl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle **65a** : La synthèse de cette molécule à partir de l'amide de Weinreb **67** en présence de 2-bromo-2,2-difluoroacétate d'éthyle **68**. Malheureusement les conditions mises au point n'ont pas donné le résultat espéré, mais par contre ont conduit à une condensation de l'organozincique sur la fonction BOC, chose intéressante mais inattendue étant donné que c'est une première dans la littérature à notre avis (**Schéma 19**)

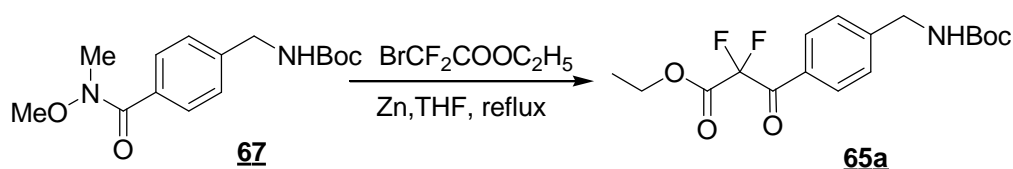


Schéma 19 : Synthèse de 3-(4-((tert-butoxycarbonyl)méthyl)phényl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle

- De ce fait et dans une *deuxième approche*, nous avons donc décidé de réduire l'amide **67** (**Schéma 20**) en aldéhyde **72** d'abord, ensuite de la condenser avec l'organozincique puis refaire une oxydation. Cette approche a donc été initiée en utilisant le AlLiH_4 à température ambiante ce qui a permis de réduire l'amide **67** en l'aldéhyde **72** avec un rendement de 90%. Par la suite, une réaction de Reformatsky[33] entre l'aldéhyde **72** et le 2-bromo-2,2-difluoroacétate d'éthyle **68** en présence de Zinc métallique activé selon la méthode de Smith[34] a été réalisée. Cette réaction est très connue en chimie organique

utilisée comme moyenne pour créer des nouvelles liaisons carbone-carbone. Elle porte le nom de réaction de Reformatsky en l'honneur du chercheur l'ayant mis au point[35]. Cette réaction clé dans notre synthèse et aussi utilisée dans la chimie médicinale pour introduire les groupes fluorés[36, 37]. Le difluoro-alcool **73** obtenu après huit heures de réaction avec un rendement obtenu est de 40% qu'on n'a pas pu améliorer, malgré les divers essais et les efforts par le doctorant SELKA ayyoub.

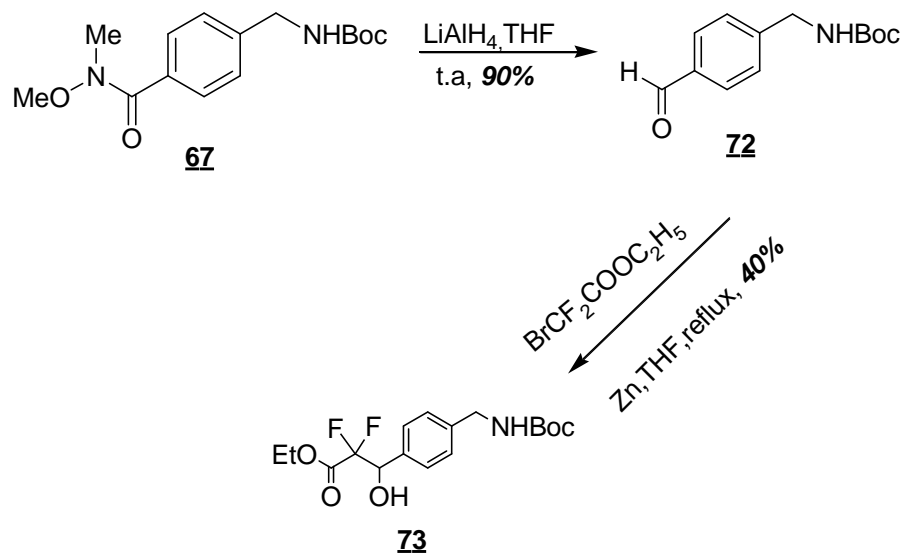


Schéma 20 : Synthèse de 3-(4-((tert-butoxycarbonyl)methyl)phenyl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle

Finalement, différentes conditions d'oxydation de l'alcool ont été essayées pour obtenir la molécule souhaité **65a** (Tableau 3, Schéma 21). Comme illustré plus bas, les meilleures conditions d'oxydation ont été avec le periodinane de Dess-Martin. Il est cependant intéressant de remarquer que l'oxydation de Swern n'a pas abouti aux meilleurs résultats, malgré qu'elle soit connue pour son efficacité en général, et aussi pour le dioxyde de manganèse connu pour sa sélectivité pour les alcools benzyliques.

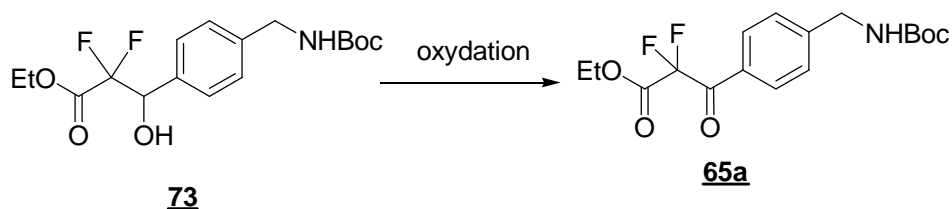


Schéma 21: oxydation de **73**

oxydant	Solvent	Rendement
Dess-Martin oxidation	CH ₂ Cl ₂	88%
MnO ₂	CH ₂ Cl ₂	0%
Swern oxidation	CH ₂ Cl ₂	39%

Tableau 3 : Oxydation de l'alcool.

b. Synthèse du 3-(3-((tert-butoxycarbonyl)méthyl)phényl)-2,2 difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle **65b**

En nous basant sur les résultats obtenus précédemment, nous avons procédé à la préparation de l'intermédiaire **65b** à partir de l'aldéhyde **69** (Figure 15)

La synthèse a débuté par la formation de l'amide **75** à partir du chlorure de benzoyle **74**, réaction qui a été réalisée avec 85% de rendement. Suite à cela, une séquence de quatre étapes a permis l'obtention du composé **76**. Ainsi, on a commencé par la substitution du chlore par l'azidure dans un mélange d'acétonitrile et de DMSO. La réduction ensuite de l'azidure et la protection de l'amine obtenue par le BOC et finalement la réduction de l'amide **65** a conduit au composé **76** avec un rendement global de 68% (Schéma 22).

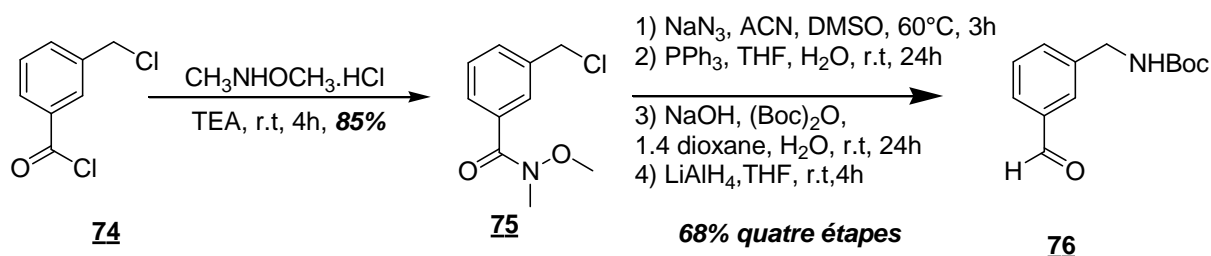


Schéma 22 : Synthèse de tert-butyl 3-formylbenzylcarbamate

Une fois la molécule **76** obtenue, nous avons pu faire la réaction de reformatsky[33] (Schéma 23) entre l'aldéhyde **76** et l'organozincique du 2-bromo-2,2-difluoroacetate d'éthyle **68**. Cela a permis d'obtenir l'hydroxyester **77** avec un rendement de 42%. De nouveau, différentes conditions d'oxydation de l'alcool ont été testées afin d'obtenir la molécule souhaité **65a**, et comme précédemment, les meilleures conditions ont été obtenues avec le periodinane de Dess-Martin (Tableau 4).

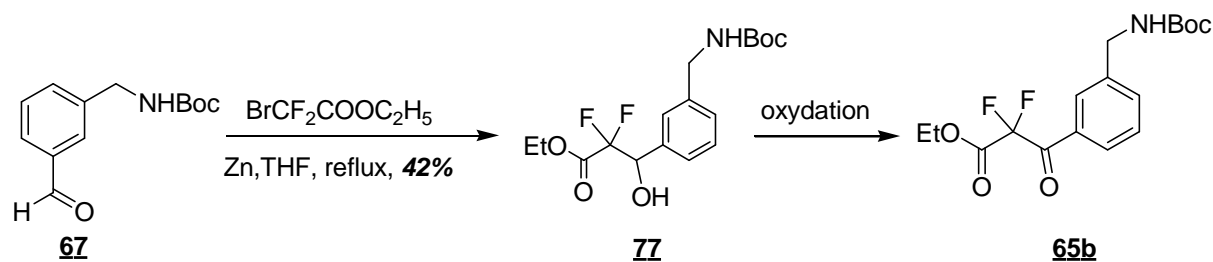


Schéma 23 Synthèse de 3-(3-((tert-butoxycarbonyl)méthyl)phényl)-2,2 difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle

oxydant	Solvent	Rendement
Dess-Martin oxidation	CH ₂ Cl ₂	75%
MnO ₂	CH ₂ Cl ₂	0%
Swern oxidation	CH ₂ Cl ₂	32%

Tableau 4 : oxydation de l'alcool.

c. Synthèse du fragment **65c**

Dans notre conception initiale, nous avons entrepris la synthèse de la partie diène **65c** par une réaction de reformatsky entre l'amino aldéhyde **78** et le 2-bromo-2,2-difluoroacetate d'éthyle **68** (Figure 16).

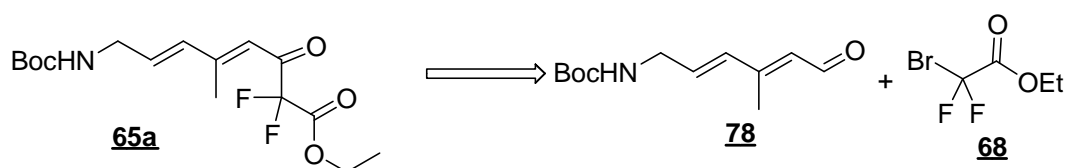


Figure 16 : Rétrosynthèse du fragment **65c**.

Ainsi, l'aldéhyde **78** a été synthétisé à partir d'un couplage yne-yne entre la N-Boc propargylamine **79** et le 2-butynoate d'éthyle **80**. La réaction de couplage est une transformation en chimie organique par un catalyseur contenant un métal de transition ; c'est une réaction qui permet de réunir deux molécules avec des liaisons carbone-carbone. Le développement de la chimie des métaux de transition a mis un grand nombre de nouvelle réaction importante à la disposition des chimistes travaillant dans le domaine de la chimie organique grâce à sa capacité exceptionnelle. Le palladium avec des ligands riches en

électron tel que Pd(OAc)₂ est le plus utilisé dans presque toutes les applications. Trost et coll[38] ont développé une réaction en utilisant des alcynes un accepteur et l'autre donneur.

La préparation de l'alcyne désiré **81** est synthétisé par une réaction de couplage entre les alcynes commerciales **79** et **80** catalysé par le Pd(OAc)₂ en présence de triphénylphosphine comme dans le THF et à température ambiante, Nous avons obtenu l'alcène **trans** avec 80% de rendement (**Schéma 24**).

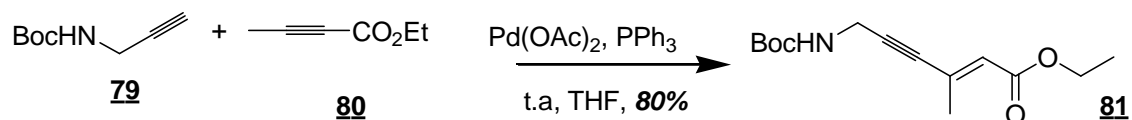


Schéma 24 : Synthèse de (E)-6-(tert-butoxycarbonyl)-3-méthylhex-2-en-4-ynoate d'éthyle.

La réduction de la triple liaison et l'ester a ensuite été testée sous différentes conditions telle que un équivalent, deux équivalents ou en excès de LiAlH₄ par rapport au (E)-6-(tert-butoxycarbonyl)-3-méthylhex-2-en-4-ynoate d'éthyle **81** à température ambiante. Malheureusement les conditions mises au point n'ont pas donné le résultat espéré sur notre intermédiaire **82**, et nous avons obtenu uniquement un mélange de produits (Schéma 25).

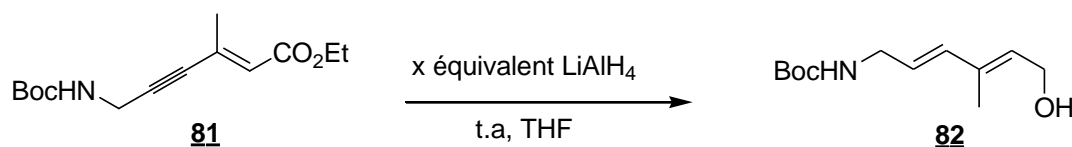


Schéma 25 : Synthèse de tert-butyl (2E,4E)-6-hydroxy-4-méthylhexa-2,4-dienylcarbamate

Une deuxième alternative pour l'obtention de ce fragment **82** à travers toujours une réaction de réduction a été testée. Dans ce cadre, nous avons ajouté goutte à goutte une solution de LiAlH₄ à -78°C. La réaction a été soumise à une agitation pendant deux heures à 4°C, ensuite à température ambiante pendant 24 heures (**Schéma 26**). L'alcool a été obtenu avec un rendement de 60% presque pur, car nous n'avons pas pu le purifier complètement.

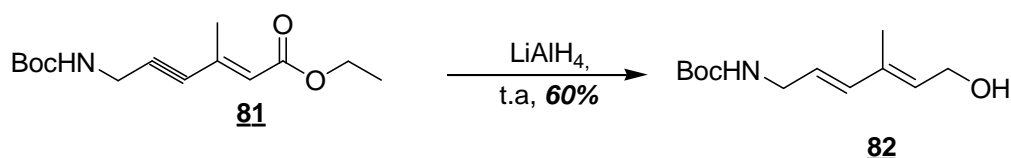


Schéma 26 : Synthèse de tert-butyl (4E)-6-hydroxy-4-méthylhexa-2,4-dienylcarbamate

L'alcool **82** a été ensuite engagé dans une étape d'oxydation de Swern, ce qui a permis l'obtention de l'aldéhyde **78** avec 80% de rendement. Ce dernier a ensuite été soumis à une réaction de Réformatsky en utilisant le $\text{BrZnCH}_2\text{COOEt}$ **68**. Après le traitement du mélange réactionnel et purification du résidu brut par chromatographie sur gel de silice, le produit désiré **83** fut obtenu avec un rendement de 17% malheureusement. Finalement, une oxydation de Dess-Martin a été réalisée afin d'obtenir le produit **65c** avec un rendement de 23% (Schéma 27)

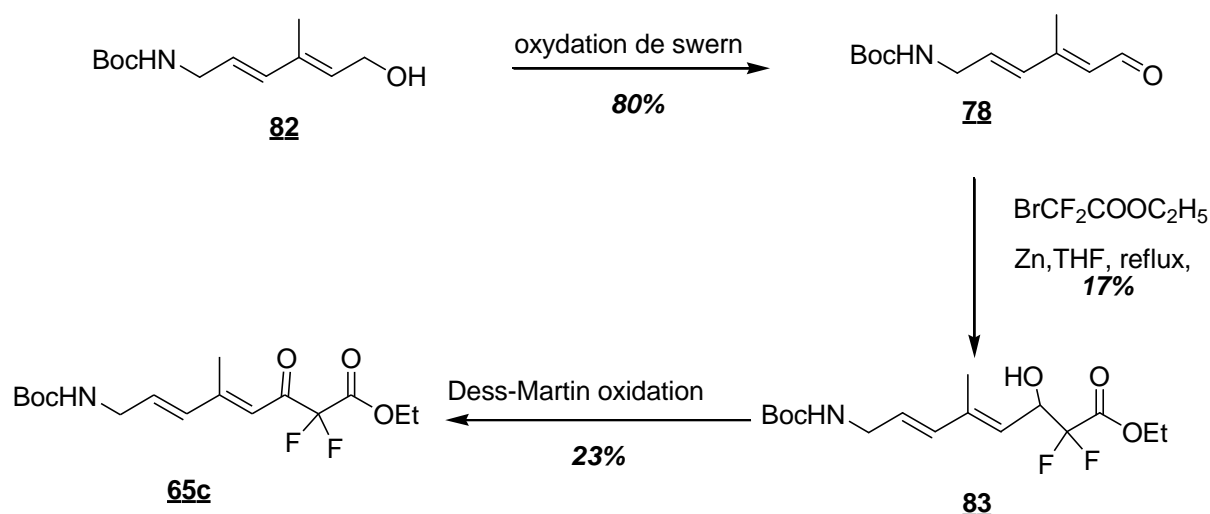


Schéma 27 : Synthèse du (4E,6E)- 8-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-difluoro-5-méthyl-3-oxoocta-4,6-dienoate d'éthyle **65c**

III.3. Synthèse du fragment **66**

Le fragment **66** comporte deux centres asymétriques vicinaux en géométrie *syn*. Une brève recherche bibliographique montre que l'oxazolidine-2-one décrite par D. A. Evans[39] comme auxiliaire chiral serait le moyen le plus rapide et le plus efficace pour créer le centre asymétrique *syn*.

Ainsi, dans une première étape, l'amide **85** fut préparée avec 82% par réaction entre l'auxiliaire chiral **84** et le chlorure de propionyle, tous deux commerciaux, en présence $n\text{-BuLi}$ comme base à -78°C (Schéma 28).

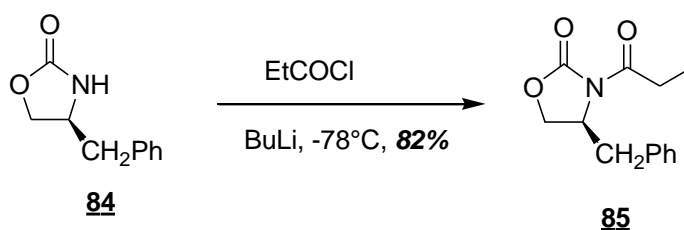


Schéma 28 : Synthèse de (S)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one

La seconde étape réalisée est une réaction d'aldolisation d'Evans, cette réaction est devenue l'une des méthodes les plus courantes de la synthèse organique moderne. La molécule souhaitée **86** est préparée par une aldolisation entre le composé, le propionaldéhyde, et sulfonate de dibutylboryltrifluorométhane (n-Bu₂BOTf) en présence de la triéthylamine dans DCM à -78°C (**schéma 29**).

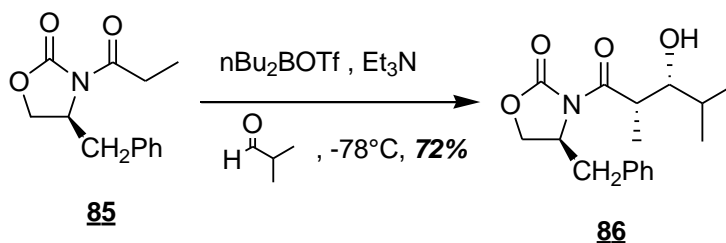
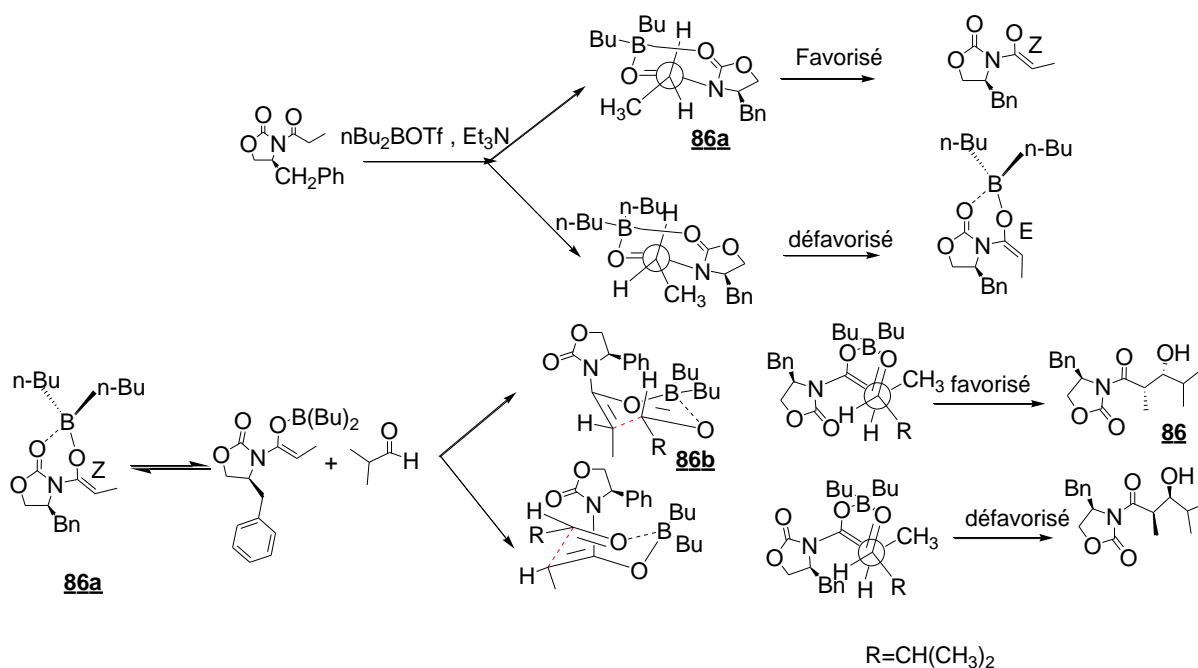


Schéma 29: Synthèse de (S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-2,4-diméthylpentanoyl)oxazolidin-2-one

Le bore utilisé est chélaté avec les deux groupements carbonyles de l'oxazolidinone, mais dès que l'aldéhyde est approché le chélate **86a** se rompt et un chélate **86b** se forme entre l'aldéhyde et le groupement carbonyle. Ce modèle chélaté s'éloigne le plus possible du groupe carbonyle de l'oxazolidinone dont la forme anti est favorisé afin d'obtenir le produit *syn*-Evans **86** avec un rendement de 72% (Schéma 30).

Schéma 30: Synthèse de l'alcool syn **86**

La dernière étape a consisté en une protection de l'alcool suivie d'une réduction avec le LiBH₄ afin de préparer l'alcool (Schéma 31).

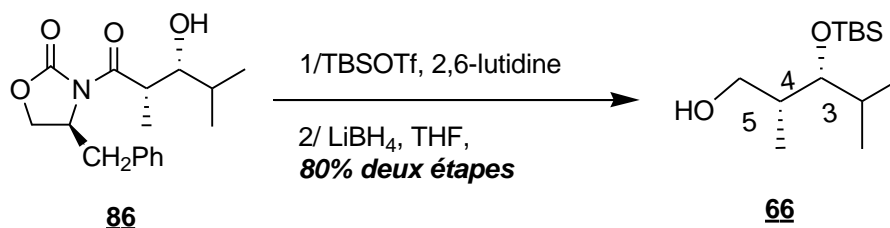


Schéma 31 : Synthèse de (2R, 3R)-3-(tert-butyl diméthylsilyloxy)-2,4-diméthylpentan-1-ol

IV. CONCLUSION :

Dans ce chapitre, nous avons réussi la mise au point de départ de la synthèse des analogues de la pristinamycine (X, Y, Z). Nous avons synthétisé avec des rendements acceptables les parties Est, à savoir les intermédiaires **65**, ainsi que l'intermédiaire **66**.

Il est clair que ce projet ambitieux est trop grand pour être réalisé rapidement. De ce fait, il est encore en réalisation, et l'on espère comme perspectives de pouvoir terminer ces synthèses totales et notamment faire les tests biologiques.

V. REFERENCES

- [1] N.J. Johnston, T.A. Mukhtar and G.D. Wright, *Current Drug Targets*, 3 (2002) 335.
- [2] F. Soriano, *Antibiotic and Chemotherapy (Ninth Edition)*, Content Repository Only!, London, 2010, p. 334.
- [3] A. Seoane and J.M.G. Lobo, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44 (2000) 905.
- [4] D. Vazquez, *Microbiology*, 42 (1966) 93.
- [5] G. Chaume, *Vers la synthèse totale de la griséoviridine, antibiotique de type streptogramine*, Université de Cergy-Pontoise, 2003.
- [6] G. Aubert and F. Lucht, *Concours médical*, 111 (1989) 3796.
- [7] B. Ronan, E. Bacqué and J.-C. Barrière, *Tetrahedron*, 60 (2004) 3819.
- [8] R. Bouillon, *INFLUENCES DU GLYCEROL SUR LA PRODUCTION DE SPIRAMYCINE. CONSEQUENCES SUR LES PROPORTIONS DE SPIRAMYCINE I, II, III ET SUR LA DIFFERENCIATION DE STREPTOMYCES AMBOFACIENS. VALORISATION DE SOUS-PRODUITS INDUSTRIELS ISSUS DE LA FILIERE DIESTER-CARBURANT*, 1997.
- [9] F. Ahmed and W.A. Donaldson, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 4 (2007) 159.
- [10] J.-C. Pechère, *Drugs*, 51 (1996) 13.
- [11] M. SAADAOU, *La fréquence des bactéries multi résistante a l'hôpital Hassan ii de Settat*, 2008.
- [12] T.A. Mukhtar and G.D. Wright, *Chemical reviews*, 105 (2005) 529.
- [13] S. Spangler, M. Jacobs and P. Appelbaum, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 40 (1996) 481.
- [14] Y. Mast and W. Wohlleben, *International Journal of Medical Microbiology*, 304 (2014) 44.
- [15] A.D. Politano and R.G. Sawyer, *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 11 (2010) 225.
- [16] C. Cocito, M. Di Giambattista, E. Nyssen and P. Vannuffel, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 39 (1997) 7.
- [17] P. Vannuffel and C. Cocito, *Drugs*, 51 (1996) 2030.
- [18] J. Quincampoix and J. Mainardi, *Réanimation*, 10 (2001) 267.
- [19] S. Mendes, *Etude des variants métaboliques dans le genre Staphylococcus: caractérisation in vitro et étude prospective in vivo*, 2005.

- [20] R. Schlessinger and Y.-J. Li, *Journal of the American Chemical Society*, 118 (1996) 3301.
- [21] J. Wu and J.S. Panek, *The Journal of organic chemistry*, 76 (2011) 9900.
- [22] J. Barriere, N. Berthaud, D. Beyer, S. Dutka-Malen, J. Paris and J. Desnottes, *Current pharmaceutical design*, 4 (1998) 155.
- [23] J. Paris, J. Barriere, C. Smith and P. Bost, *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Springer, 1990, p. 183.
- [24] B. Ronan, E. Bacqué, J.-C. Barrière and S. Sablé, *Tetrahedron*, 59 (2003) 2929.
- [25] B.O. Lindgren and T. Nilsson, *ChemInform*, 4 (1973).
- [26] E. Bald, K. Saigo and T. Mukaiyama, *Chemistry Letters*, 4 (1975) 1163.
- [27] D.A. Entwistle, *Synthesis*, 1998 (1998) 603.
- [28] P. Breuilles and D. Uguen, *Tetrahedron letters*, 39 (1998) 3149.
- [29] P. Breuilles and D. Uguen, *Tetrahedron letters*, 39 (1998) 3145.
- [30] K. Nott, S. Dufour, F. Gosselé, S. Heilporn, P. Gerbaux, P. Rollin, A. Tatibouët, G. Lognay, B. Wathelet and M. Paquot, *Tetrahedron letters*, 46 (2005) 7377.
- [31] M.A. GUYONVARCH, *Etude du métabolisme carboné chez Streptomyces pristinaespiralis*, INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, 2006.
- [32] M.S. Mortensen, J.M. Osbourn and G.A. O'Doherty, *Organic letters*, 9 (2007) 3105.
- [33] M.S. Wolfe, M. Citron, T.S. Diehl, W. Xia, I.O. Donkor and D.J. Selkoe, *Journal of medicinal chemistry*, 41 (1998) 6.
- [34] C.R. Smith, *Synlett*, 2009 (2009) 1522.
- [35] M.W. Rathke, *Organic reactions*, (1975).
- [36] K. Murata, S. Kaneko and T. Kitazume, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 3 (1993) 2685.
- [37] T. Tsukamoto, T. Yoshiyama and T. Kitazume, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2 (1991) 759.
- [38] B.M. Trost, M.T. Sorum, C. Chan and G. Rühler, *Journal of the American Chemical Society*, 119 (1997) 698.
- [39] J.G. D. Evans, *Organic Syntheses*, 68 (1990) 83.

CHAPITRE II
LES ISOXAZOL-5(4H)-ONES

I. INTRODUCTION

Les composés hétérocycliques prennent de plus en plus d'importance ces dernières années en raison de leurs activités pharmacologiques[1]. Ces Composés hétérocycliques contenant Azote, Soufre, Oxygène occupent une place importante dans le domaine de la chimie médicinale[2, 3]. Parmi ces composés hétérocycliques, l'on peut retrouver la classes des isoxazol-5(4H)-ones qui ont permis de mettre en évidence un large éventail d'activités biologiques. L'isoxazol-5(4H)-one est un cycle d'ester oxime, portant un atome d'oxygène et un atome d'azote en positions adjacentes. Sa réactivité et ses propriétés tautomères ont été étudiées depuis le début du Vingtième Siècle et utilisées dans de nombreuses études concernant la synthèse d'autres hétérocycles comme les pyridopyrimidines, 1,3-oxazin-6-ones, les dihydropyrrolones, les imidazoles, les tétrahydropyridines [4-7] (**Figure 17**).

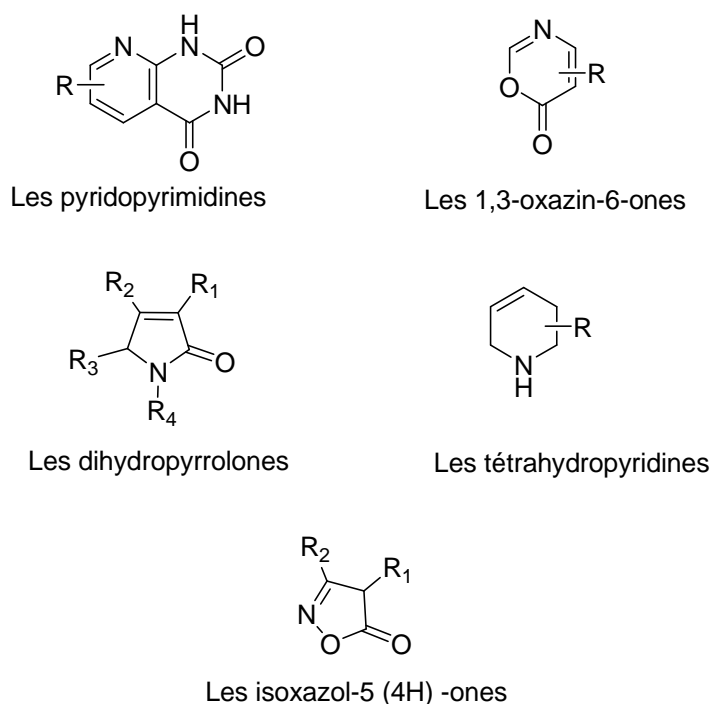


Figure 17: Structures des hétérocycliques

II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES D'ISOXAZOL-5 (4H) – ONES:

les dérivés d'isoxazol-5 (4H) -ones ont suscité un intérêt très important en raison de leurs propriétés pharmaceutiques et thérapeutiques importantes[8, 9], telles que les activités hypoglycémiques, immunosuppressives, anti-inflammatoires, antibactériennes et antifongiques[1, 10-17]; une activité anti-androgénique[8], et inhibiteurs puissants de PTP1B[18].

Quelques exemples d'activités biologiques des d'isoxazol-5(4H)-ones rapportés dans la littérature, et des structures être actif en tant que médicaments potentiels[8] sont résumés dans la **Figure 18** :

- Les composés d'arylidène **1** sont actifs comme inhibiteurs de la PKS et dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de la maladie du greffon contre l'hôte[19].
- Les composés **2** présentent une activité fongicide *in vitro* et une faible activité bactéricide[20].
- Les arylhydrazones **3** ont été testés et suggérées comme agents antibactériens et anticonvulsifs[21].
- Les composés **4** présentent une activité antifongique[22-25]

- Les dérivés azolés, parmi lesquels les composés **5**, présentent une activité antidiabétique en abaissant le glucose plasmatique[26].
- Les composés **6** ont montré une affinité pour le récepteur GABA-A[27].
- Les composés **7** ont démontré une activité anti-androgène[8].
- Finalement, les composés **8** agissent comme inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale-alpha[13, 28]

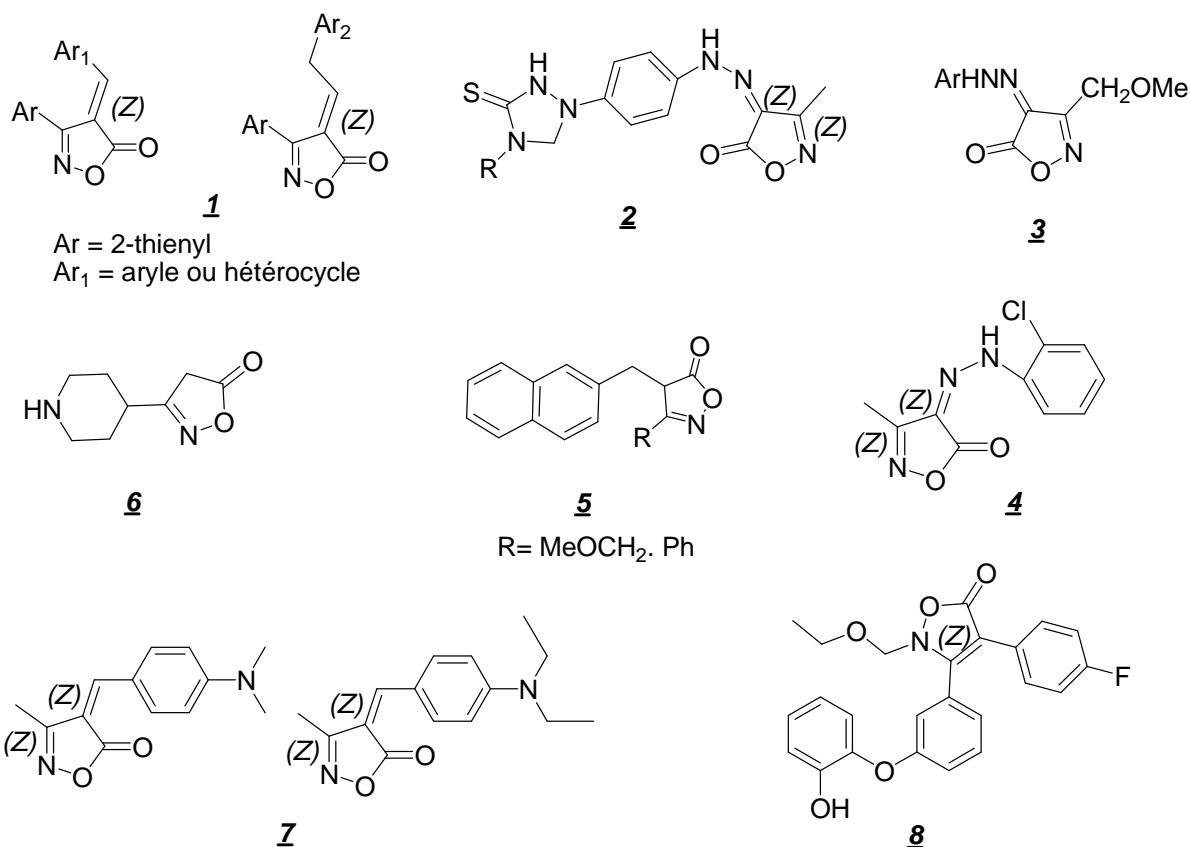


Figure 18 : Structures des dérivés d'isoxazol-5(4H)-one

Dans ce qui suit, nous présenterons une première partie consacrée à la production scientifique rapportée dans la littérature concernant les isoxazol-5(4H)-ones. Ensuite, dans une seconde partie, nous décrirons les travaux réalisés dans le laboratoire LCSCO concernant la synthèse des dérivés du 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-one. Enfin, les résultats obtenus seront présentés dans une troisième partie.

III. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES :

Parmi les développements rapportés à ce jour concernant les réactions permettant de synthétiser des dérivés isoxazol-5(4H)-ones, une cycloaddition [3 + 2] d'oxydes de nitrile qui peuvent être synthétisés *in situ* avec des esters[5, 29] (**Schéma 32**).

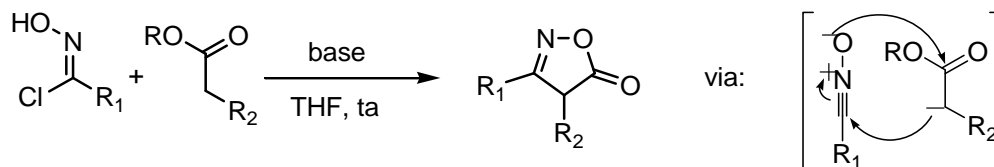


Schéma 32: Synthèse de Jurberg

Une autre méthode décrite par Nakamura consiste en une cyclisation d'O- propionyl oximes catalysé par l'or[30] (**Schéma 33**).

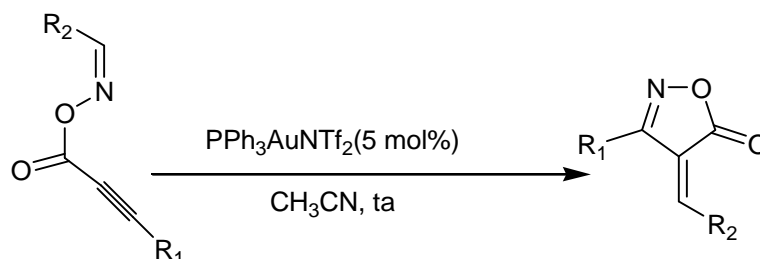


Schéma 33: Synthèse de Nakamura

D'autres méthodes de synthèse similaires des dérivés des Isoxazol-5(4H)-ones ont été réalisées à partir d'acétoesters, de Hydroxylamine hydrochloride, et d'aldéhydes. Nous exposerons dans ce qui suit, quelques voies d'accès à ce type (**Schéma 34**). Il est à noter que ces stratégies de synthèse sont plus respectueuses de l'environnement, moins coûteuses, plus sélectives, et compatibles avec d'autres groupements fonctionnels, une caractéristique qui reste importante.

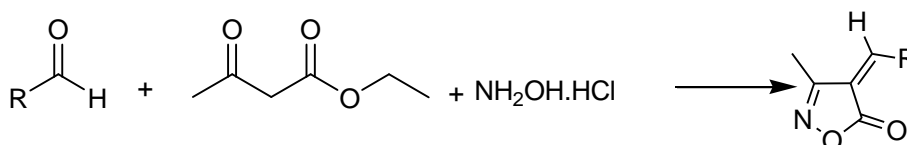


Schéma 34 : Synthèse de dérivés d'isoxazol-5(4H)-ones en one pote

La synthèse traditionnelle des dérivés des 3-méthyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones ont été effectuées en deux étapes[31, 32] : la première est la synthèse de l'oxime par une réaction entre l'acétoacétate d'éthyle et le chlorure de l'hydroxylamine, représentant une

cyclisation qui conduit au produit 3-méthyl- isoxazol-5(4H)-one. La seconde étape est une réaction de Knoevenagel entre ce dernier et des aldéhydes aromatiques, conduisant au produit désiré 3-méthyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones (**Schéma 35**).

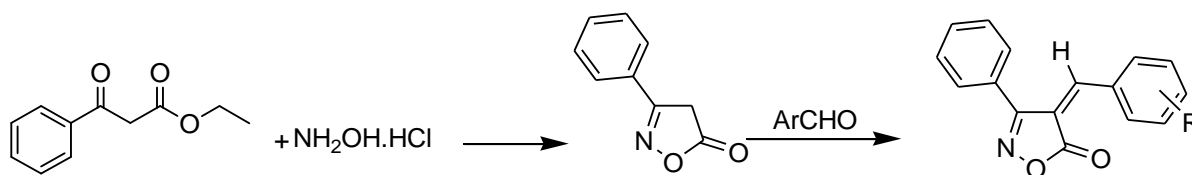


Schéma 35: synthèse traditionnelle de 3-phenyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones

Récemment, plusieurs méthodologies de la chimie verte ont été développées dans le cadre de la synthèse de fragment isoxazol-5(4H)-one en raison de la large importance dans la chimie médicinale et chimie industrielle et dans les domaines de la chimie organique. Plusieurs méthodes existent pour synthétiser des dérivés 3-méthyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones. Parmi celles-ci nous citerons celle de:

Keyume Ablajan *et coll* en 2011[33], qui ont décrit la synthèse des dérivés de 3-phenyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones en faisant réagir en one pote le 3-oxo-3-phenylpropanoate d'éthyle, le chlorhydrate d'hydroxylamine et des aldéhydes aromatiques dans l'éthanol et en présence de pyridine (**Schéma 36**). Les rendements obtenus sont de l'ordre de 59% à 87%.

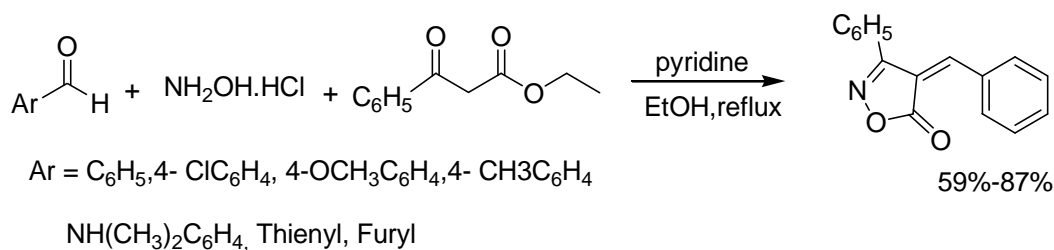
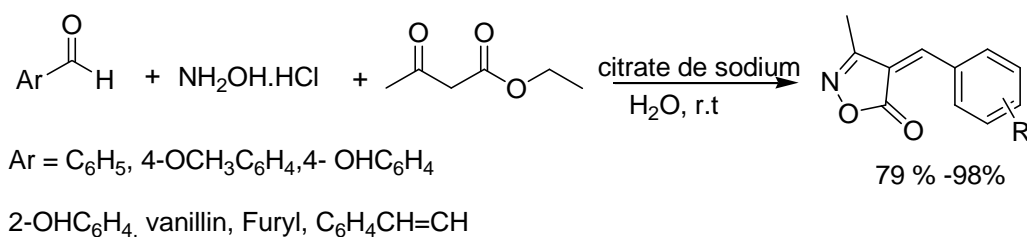
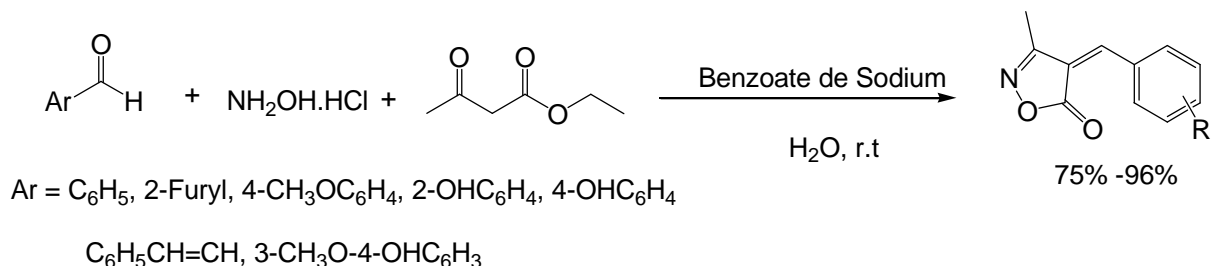


Schéma 36: Synthèse de Keyume Ablajan

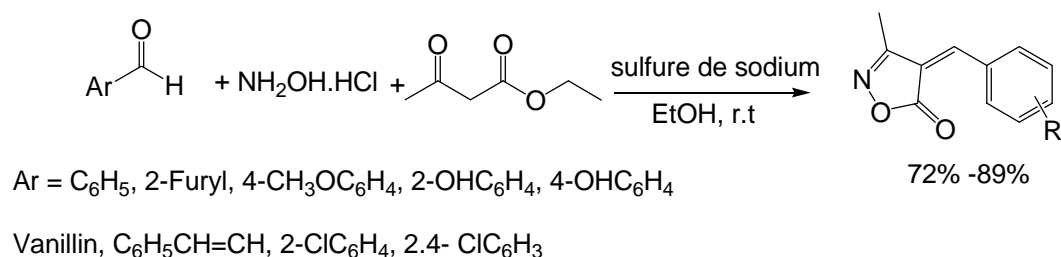
Une autre procédure a été développée par Qing Liu et Ren-Tao Wu en 2011 pour la synthèse des dérivés de 3-méthyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones (**Schéma 37**)[34]. Dans leur approche qui est similaire à celle de Keyume, les auteurs utilisent une catalyse par le silicate de sodium dans l'eau à température ambiante; les rendements obtenus sont de l'ordre 79 % et 98%.

**Schéma 37** : Synthèse de Qing Liu *et coll*

De même, Qing Liu et Ya-Nan Zhang en 2011 ont préparé les Isoxazol-5(4H)-ones en utilisant le Benzoate de Sodium comme catalyseur[35]. La réaction se déroule en l'eau à température ambiante (**Schéma 38**). Les rendements obtenus sont de l'ordre de 75% à 96%

**Schéma 38**: Synthèse Qing Liu

Les dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones ont aussi été synthétisés en 2012 par Qing Liu et Xianming Hou[36], par une réaction en une potée de l'acétoacétate d'éthyle, le Hydroxylamine hydrochloride, et des aldéhydes aromatiques (**Schéma 39**). La réaction fut catalysée par le sulfure de sodium en présence d'éthanol à température ambiante, les rendements obtenus étant de 72% à 89%.

**Schéma 39**: Synthèse de Qing Liu

En 2013, Hamzeh Kiyani et Fatemeh Ghorbani[37] ont préparé les dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones à partir des mêmes réactifs en utilisant le citrate de sodium comme catalyseur. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 85% à 92% (**Schéma 40**).

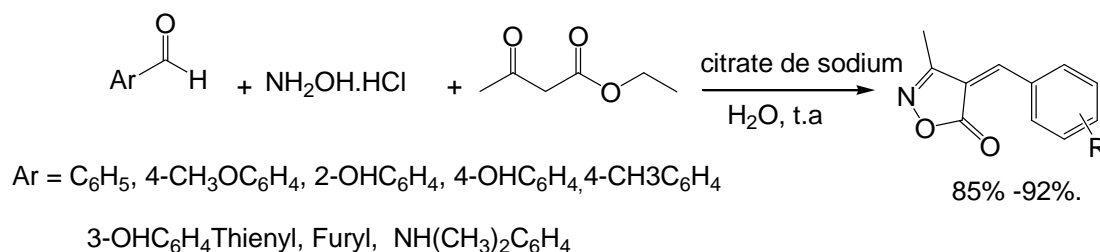


Schéma 40 : Synthèse de Hamzeh Kiyani

Successivement à cela, ces mêmes auteurs ont rapporté dans la même année deux autres types de catalyseurs ; le premier est le sel de sodium de la Saccharine[38] (**Schéma 41**), le second étant le Phthalimide de potassium (**Schéma 42**), conduisant aux dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones avec d'excellents rendements[39].

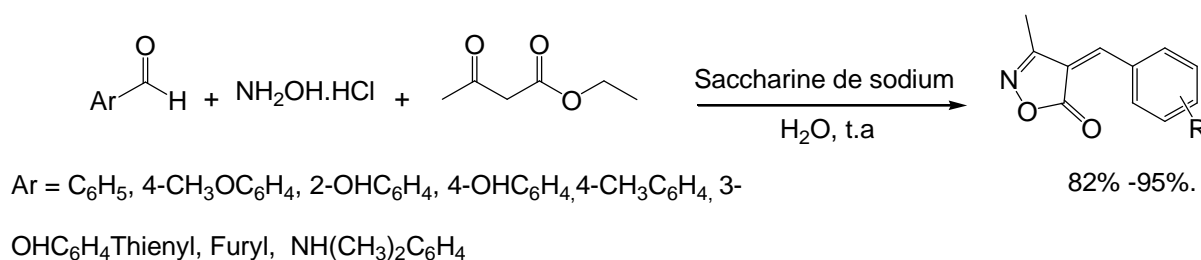


Schéma 41: Synthèse de Hamzeh Kiyani

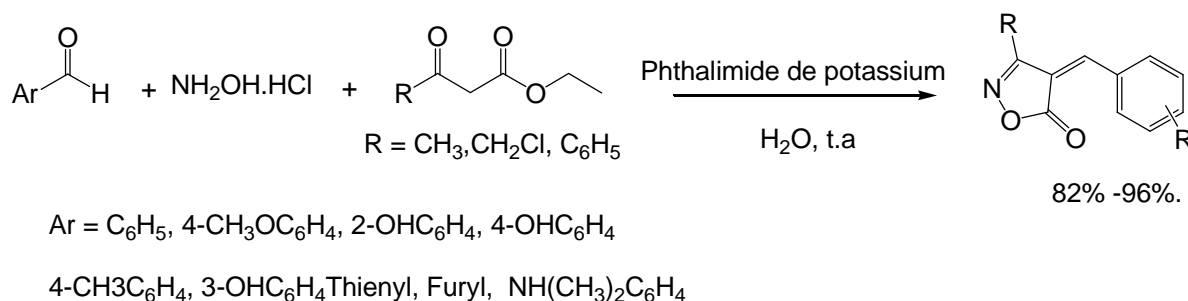


Schéma 42: Synthèse de Hamzeh Kiyani

Dans la même année, Forid Saikh *et coll*[40] ont réalisé ce type de réaction en utilisant l'acétate de sodium en présence de la lumière visible, ce qui induit ces composés avec des rendements acceptables (**Schéma 43**).

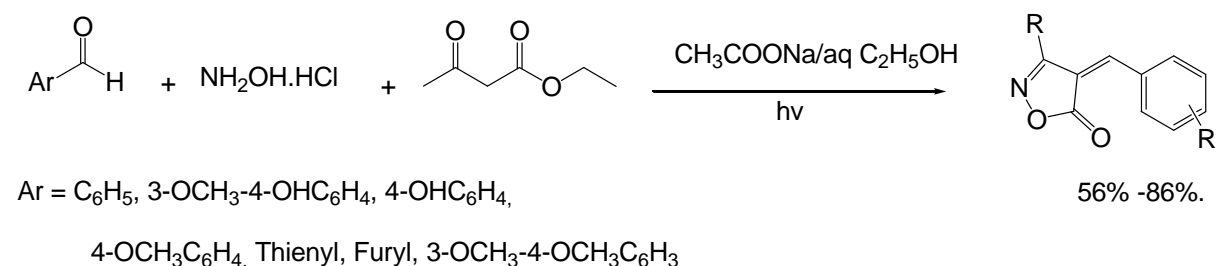


Schéma 43 : Synthèse de Forid saikh

En 2014, Hamzeh Kiyani *et coll*[41] ont de nouveau décrit cette réaction, avec le 2-HSBA comme catalyseur, dans l'eau et à température ambiante. Les rendements sont excellents, variant entre 87% et 96%. En 2015, ils rapportent l'utilisation de l'acide borique comme catalyseur, avec des rendements toujours aussi acceptables⁴³.

En 2015, Khandebharad Amol U *et coll*[42] ont réagi en une pote l'acétoacétate, d'éthyle hydroxylamine hydrochlorure et des aldéhydes aromatiques en présence de DL- acide tartrique comme catalyseur dans l'eau (**Schéma 44**) ; ils ont obtenu les dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones avec des rendements variant entre 78% et 88%.

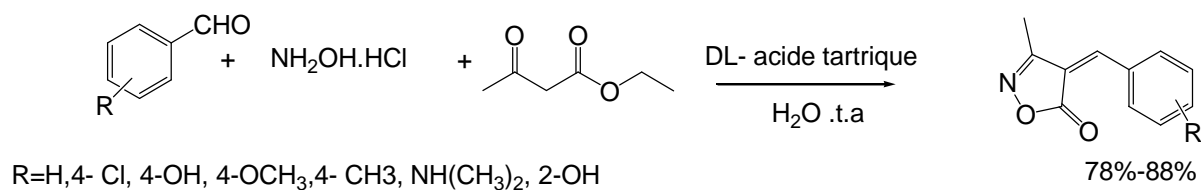


Schéma 44 : Synthèse de Khandebharad Amol U

IV. CONCLUSION

La littérature rapporte beaucoup de stratégies similaires pour la synthèse des dérivés 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-one, le tableau ci-dessous résume quelques réactions dans ce cadre.

Entrées	Auteurs	Catalyseurs Utilisés	Echelles de Rendements	Références
1.	Keyume Ablajan	Pyridine/éthanol Reflux	59% à 87%	33
2.	Qing Liu et Ren-Tao Wu	silicate de sodium /H ₂ O à température ambiante	79 % et 98%.	34
3.	Qing Liu et Ya- Nan Zhang	Benzoate de Sodium /H ₂ O à température ambiante	75% à 96%	35
4.	Qing Liu et Xianming Hou	sulfure de sodium /EtOH à température ambiante	72% à 89%.	36
5.	Hamzeh Kiyani et Fatemeh Ghorbani	citrate de sodium / H ₂ O à température ambiante	85% à 92%	37
6.	Hamzeh Kiyani	sodium de la Saccharine / H ₂ O à température ambiante	82% à 95%	38
7.	Hamzeh Kiyani	Phthalimide de potassium/ H ₂ O à température ambiante	82% à 96%	39
8.	Forid Saikh	CH ₃ COONa/aqCH ₃ CH ₂ OH	56% à 86%	40
9.	Hamzeh Kiyani	2-HSBA dans l'eau et à température ambiante	87% et 96%	41
10.	Khandebharad Amol U	DL- acide tartrique/ H ₂ O à température ambiante	78% et 88%.	43

Tableau 5 : Synthèses des dérivées Isoxazol-5(4H)-one décrites dans la littérature

Dans notre cas, nous avons préparé les dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-one en une potée de l'acétoacétate d'éthyle, le chlorhydrate d'hydroxylamine et des aldéhydes aromatiques dans de l'eau à température ambiante. Dans un premier temps nous avons utilisé un catalyseur homogène *LiBr*, le bromure de lithium est un acide de Lewis doux utilisé dans diverses transformations organiques. et dans un second nous avons utilisé un nouvel catalyseur hétérogène préparé dans notre laboratoire *Au-Fe/ZrO₂*. Les résultats obtenus sont mis au point dans la deuxième partie de ce chapitre.

La suite de ce chapitre est consacrée aux tests biologiques réalisés sur les molécules synthétisées.

V. NOS SYNTHÈSES DES ISOXAZOL-5(4H)-ONES :

V.1. La synthèse des Isoxazol-5(4H)-ones avec le Bromure de lithium :

Une réaction en une potée d'acétoacétate d'éthyle, de Hydroxylamine hydrochloride et de divers aldéhydes, catalysée par le bromure de lithium dans l'eau à température ambiante a été réalisée.

1. Optimisation des conditions de la réaction :

Afin de déterminer les conditions optimales, une réaction en une potée a été réalisée en utilisant une quantité équimolaire en acétoacétate d'éthyle, Hydroxylamine hydrochloride et p-Tolualdéhyde. (Schéma 45)

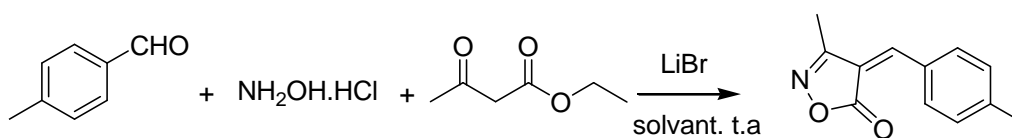


Schéma 45: Conditions opératoires pour la synthèse des dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones catalysés par *LiBr*

Dans un premier temps, la réaction a été réalisée dans l'eau à température ambiante et différentes quantités de Bromure de lithium ont été testées. Quand la réaction a été réalisée en absence de catalyseur, l'isoxazol-5(4H)-one **87** fut obtenu avec un rendement de 49%

(Tableau 6, entrée 1). En utilisant 1% mol de LiBr, on obtient un rendement de 60% (Tableau 6, entrée 2). En augmentant le catalyseur à 1,5 puis 5% mol, le rendement de produit désiré augmente à 80% et 90% respectivement (Tableau 6, entrées 3 et 4). Lorsque la réaction est réalisée avec 10% de LiBr, le 4-(4-méthylbenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one est obtenu avec un rendement de 98% (Tableau 6, entrée 5). Une augmentation de la quantité de catalyseur jusqu'à 15% puis à 20% (Tableau 6, entrées 6-7) n'améliore pas le rendement. Cependant, Sur cette base la quantité de 10mol % de LiBr est choisie comme condition optimale pour la suite des expériences.

Entrés	Catalyseur (mol %)	Temp. (°c)	temps	rendement(%)
1	-	t.a=23	4h	49
2	1	t.a	2h30min	60
3	2.5	t.a	2h30min	80
4	5	t.a	2h	90
5	10	t.a	1h30min	98
6	15	t.a	1h30min	98
7	20	t.a	1h30min	96

Tableau 6 : Effet de la quantité du catalyseur sur le rendement du (Z)-4-(4-méthylbenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one

Afin de déterminer le meilleur solvant pour cette réaction et vu que la littérature a rapporté l'utilisation de divers solvants, nous avons réalisé cette réaction dans des solvants différents tels que, EtOH, Acetone 1,4 Dioxane, pentane, CH₂Cl₂, et la DMF. Le mélange d'éthanol-eau à divers rapports a aussi été considéré (Tableau 7, entrées 1-9). Remarquons que le meilleur rendement est obtenu quand on utilise l'eau comme solvant de réaction.

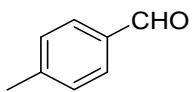
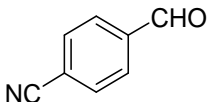
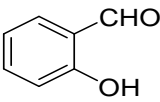
Entrées	Solvants	temps	rendement (%)
1	H ₂ O	1h30min	98
2	EtOH	1h30min	80
3	Acetone	1h30min	30
4	1,4-Dioxane	1h30min	45
5	pentane	1h30min	44

6	CH ₂ Cl ₂	1h30min	60
7	DMF	1h30min	65
8	EtOH-H ₂ O 1:1	1h30min	86
9	EtOH-H ₂ O 1:2	1h30min	92

Tableau 7 : Effet de solvant sur la synthèse du (Z)-4-(4-méthylbenzylidene)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one

2. Résultats et discussions

Les résultats satisfaisants nous ont conduit à synthétiser des dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones. Les divers réactifs (l'acétoacétate d'éthyle, hydroxylamine hydrochloride et différents aldéhydes aromatiques) sont tous mis dans un seul récipient, puis on ajoute 10% de Bromure de lithium dans l'eau et on agite à température ambiante. Dans un premier temps, nous avons utilisé les aldéhydes aromatiques substitués avec des groupements donneurs tels que 4-CH₃, 3-CH₃, 4-OCH₃, 4-N(CH₃)₂, 4-Cl, , 2-F, 4-F (**Tableau 8 entrées 1, 3-5, et 7-11**). Les produits finaux sont obtenus avec d'excellents rendements ; avec les groupements hydroxyle comme 2,4-OH, 2-OH, les dérivés de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones sont obtenus avec des bons rendements, à savoir 90%, 91% respectivement. Les aldéhydes aromatiques substitués avec des groupements attracteurs sont également testés dans ce type de réaction, comme le 4-CN, 4-NO₂, ce qui a conduit aux dérivés isoxazol-5(4H)-ones correspondants toujours avec de bons rendements ; (**Tableau 8, entrées 2,6**)

Entrées	Aldéhydes	Produits	Temps	rendements (%)
1		87	1h30min	98
2		88	2h30min	87
3		89	1h30min	91

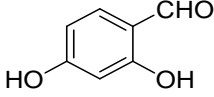
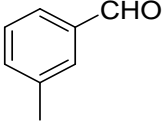
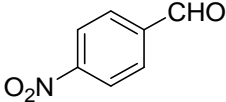
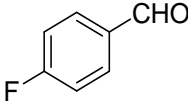
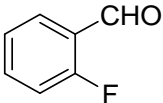
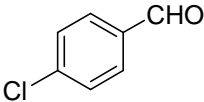
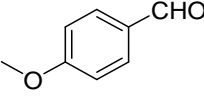
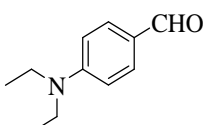
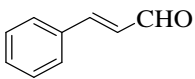
4		90	1h30min	90
5		91	1h30min	97
6		92	2h30min	70
7		93	2h30min	86
8		94	2h30min	85
9		95	2h30min	87
10		96	1h30min	98
11		97	1h30min	80
12		98	1h30min	70

Tableau 8 : synthèse dérivées de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones 4

Enfin, nous avons examiné l'impact de la récupération et du recyclage du milieu réactionnel ; puisque tous les composés synthétisés étaient de nature cristalline. Ainsi, après avoir effectué la synthèse sur une échelle de 12,4 g (0,1 mole) des réactifs, le composé **88** est filtré (rendement de 85%), et le filtrat obtenu est directement réutilisé dans autre synthèse du produit **88**.

Les conditions opératoires sont maintenues identiques aux précédentes, ce qui permet d'isoler le composé **88** avec un rendement de 83% dans le second essai. Une fois de plus, le filtrat a été réutilisé une troisième fois, toujours en utilisant les mêmes conditions et quantités, ce qui a donné un autre rendement de 85%. Nous pensons donc que ces conditions opératoires

peuvent être très pratiques et d'un grand intérêt pour un usage industriel, en raison de la possibilité de recyclage moyen.

3. Mécanisme proposé de formation des 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones :

Le mécanisme de cette réaction est représenté en **Figure 19**. L'oxime intermédiaire **A** est formée par une addition 1,2 d'acétoacétate d'éthyle et d'hydroxylamine dans un milieu aqueux à température ambiante, catalysée par LiBr. Suivi par une condensation de Knoevenagel de ce dernier sur l'aldéhyde pour donner l'alcène **B**, et en fin une étape une cyclisation intramoléculaire pour donner le composé désiré.

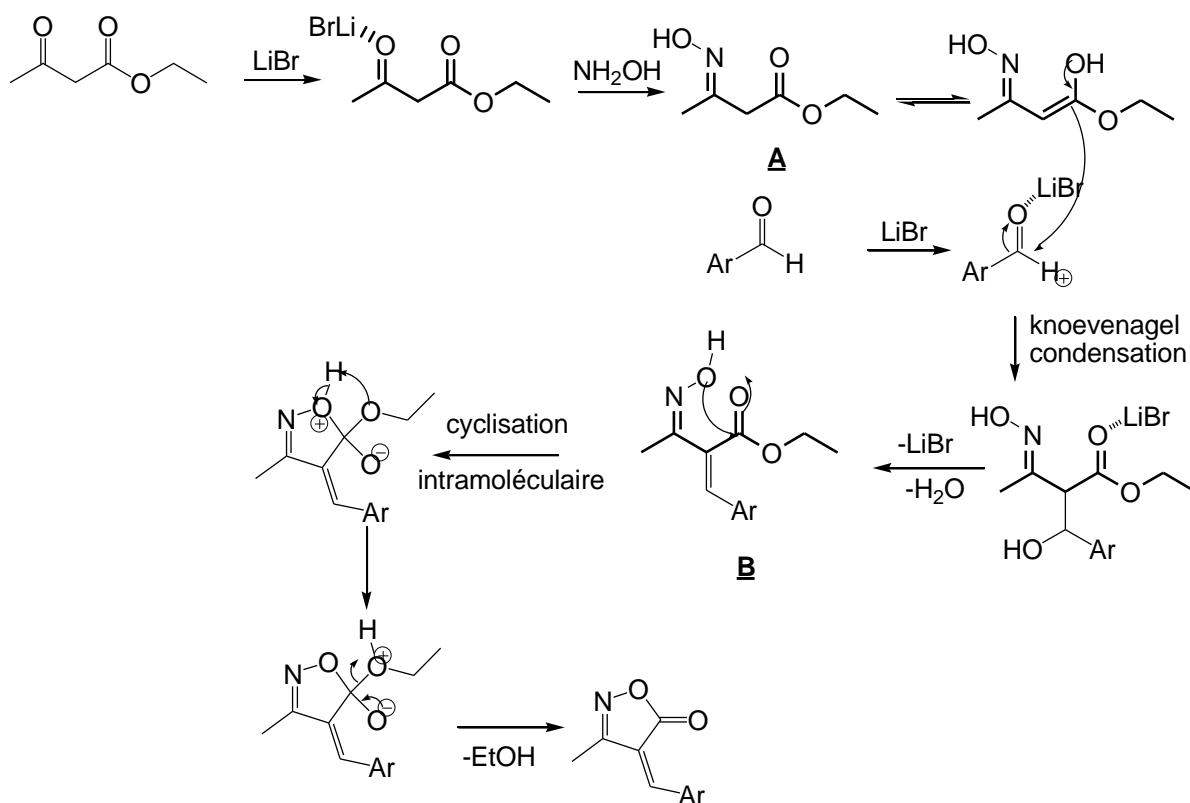


Figure 19 : Mécanisme **1** de formation des isoxazol-5(4H)-ones

V.2. La synthèse des Isoxazol-5(4H)-ones avec nanocatalyse Au-Fe/ZrO₂

La même méthode de synthèse des isoxazol-5-(4H)-ones à trois composants en utilisant un nouveau catalyseur hétérogène, le Au-Fe / ZrO₂ en milieu aqueux, a été testée (**Schéma 46**). Le catalyseur bimétallique or-fer supporté sur dioxyde de zirconium a été préparé par le Dr Ameer Nawal en utilisant la méthode dépôt sous potentiel (UPD)[43]. La caractérisation du catalyseur a été réalisée en utilisant un plasma couplé inductivement (ICP), et identifié par spectroscopie à dispersion d'énergie (EDS), spectroscopie visible par rayonnement ultraviolet, et la microscopie électronique à transmission (TEM). Les avantages notables de notre méthode simple, qui se produisent dans l'efficacité, la simplicité, les conditions propres (vertes et douces), le traitement facile et donnent différents isoxazol-5-(4H) -ones avec des rendements bons à élevés (66-78%). et le recyclage du catalyseur permet un procédé **écologique** valable.

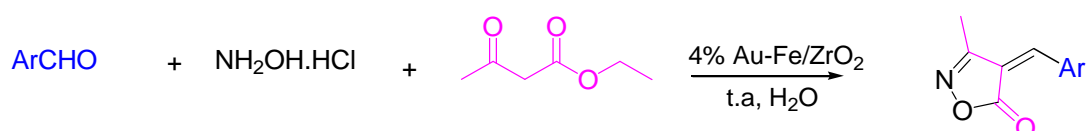


Schéma 46 : la synthèse des dérivées de 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones catalysé par Au-Fe/ZrO₂

1. Résultats et discussion

Le matériel préparé a été testé dans la synthèse d'isoxazol-5-(4H) -ones par une réaction de couplage à trois composants d'aldéhydes aromatiques, d'acétoacétate d'éthyle et de Hydroxylamine hydrochloride, à température ambiante dans un milieu aqueux.

Le **tableau 9** rapporte les résultats obtenus. Tous les produits sont préparés dans des conditions douces, pendant une durée de réaction relativement courte avec des rendements appréciables. Cependant, notons que les produits sont obtenus suite à une simple filtration et sans autre purification.

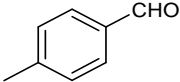
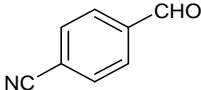
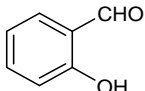
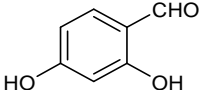
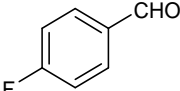
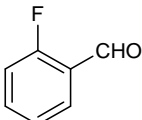
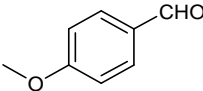
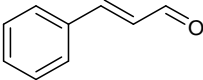
Entry	Aldehyde	Product	Time	Yield(%) ^a
1		87	3h	79%
2		88	4h	66%
3		89	3h	78%
4		90	3h	77%
5		93	4h	70%
6		94	4h	75%
7		96	3h	83%
8		98	4h	69%

Tableau 9 : Synthèse des dérivés de l'isoxazol-5 (4H) -one en utilisant divers aldéhydes

2. Mécanisme proposé de formation des 3-méthyl-4-arylméthylène-isoxazol-5(4H)-ones :

Pour la synthèse des isoxazol-5(4H)-ones , nous proposons le mécanisme réactionnel suivant (**Figure 20**).

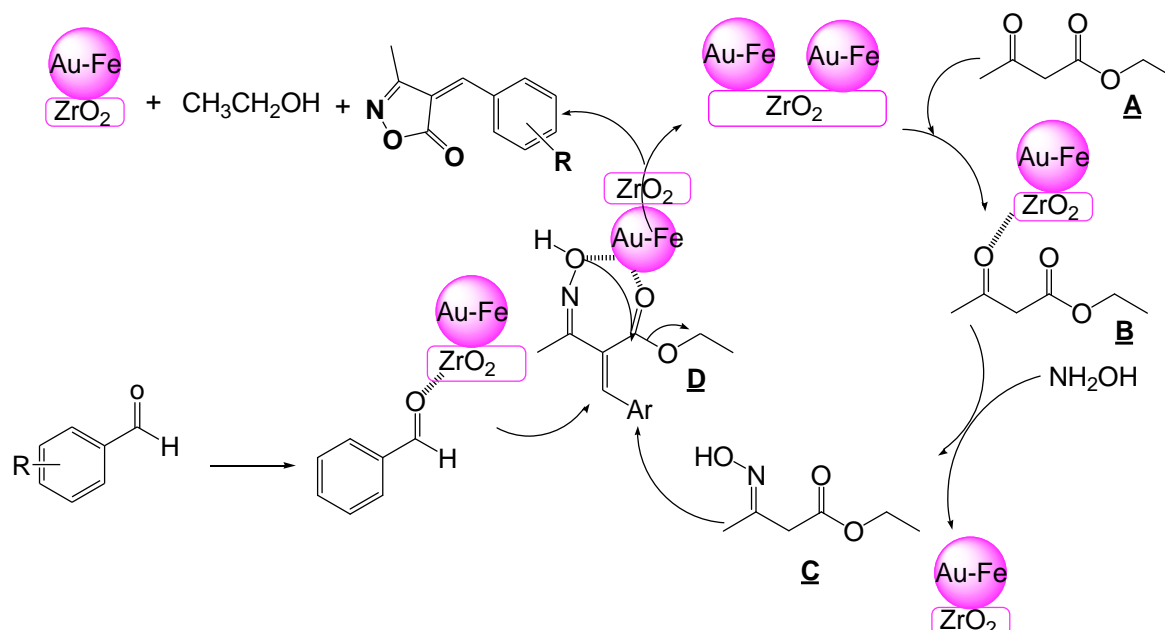


Figure 20 : Mécanisme **2** de formation des isoxazol-5(4H)-ones

Nous avons, en premier lieu, la formation l'oxime **C** par une addition 1,2 d'éthylacétoacétate et d'hydroxylamine en milieu aqueux à température ambiante, en présence du **Au-Fe / ZrO₂**. La réaction de Knoevenagel de ce dernier sur l'aldéhyde s'en suit pour former l'alcène **D**, et enfin une cyclisation intermoléculaire pour obtenir l' isoxazol-5(4H)-one désirée.

3. Etude de la Stabilité du catalyseur

Le recyclage d'un catalyseur est important d'un point de vue économique et industriel. Afin d'évaluer la stabilité et réutilisabilité du catalyseur **Au-Fe / ZrO₂**, un test catalytique a été réalisé. Ainsi, après un temps de réaction de 3 heures, filtration, lavage plusieurs fois avec de l'acétone, puis séchage, le catalyseur a été testé dans cycle suivant de meme réaction. Les résultats indiqués dans le **Tableau 10** montrent que le catalyseur peut être récupéré et réutilisé plusieurs fois sans perte d'activité.

cycles	Rendements (%)
1	87
2	87
3	86

Tableau 10: Recyclage du 4% **Au-Fe/ZrO₂** dans la synthèse du **87**

VI. COMPARAISON ENTRE LES DEUX METHODES ET CONCLUSION

En conclusion, nous avons développé deux procédés simples et verts pour accéder aux isoxazol-5 (4H) -ones substitués en utilisant deux catalyseurs, un homogène et l'autre hétérogène, dans l'eau à température ambiante. La méthode qui utilise LiBr comme catalyseur a permis de synthétiser les isoxazol-5(4H)-ones avec d'excellents rendements et en un temps réduit. La deuxième méthode utilise le Au-Fe/ZrO₂ comme catalyseur hétérogène, conduisant aussi à des isoxazol-5(4H)-ones avec de bons rendements.

Les deux méthodes utilisées sont respectueuses de l'environnement, et présentent de nombreux avantages, en l'occurrence l'absence de solvants organiques dangereux, la récupération de toutes petites quantités de déchets, la facilité d'isolation du produit, l'efficacité, le faible coût, les conditions douces et vertes. Plus que cela, ces deux méthodes permettent l'utilisation même d'aldéhydes désactivés.

L'importance du recyclage des catalyseurs dans le concept de la chimie organique, rendre le catalyseur hétérogène Au-Fe/ZrO₂ plus efficace, La réutilisation du catalyseur montre que ce catalyseur peut être utilisé jusqu'à trois cycles, sans aucun changement dans le rendement des produits.

Cependant, certaines méthodes décrites dans la littérature présentent des inconvénients, tels que des temps de réaction longs, l'utilisation de réactifs et de catalyseurs coûteux, des rendements plus faibles, des conditions réactionnelles dures, une pollution des effluents et des procédures de traitement fastidieuses. De ce fait, nous pensons que nos deux nouveaux protocoles, rapides, efficaces et qui conduisent à de bons jusqu'à excellents rendements, sont un meilleur choix.

De plus, aucune autre méthode n'a été capable de générer ce type de rendement dans le cas de substituants électroattractifs, alors que nos conditions l'ont permises. Certains auteurs ont en effet testé l'utilisation des substituants électroattractifs, mais n'ont obtenu que des traces de composés souhaités[40, 41, 44].

VII. DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE DIFFERENTES MOLECULES SYNTHETISEES.

La détermination du pouvoir antibactérien des composés synthétisés (**Figure 21**) fait appel à plusieurs techniques expérimentales en milieu liquide ou solide : diffusion sur disque, en puits ou en solution, etc... La première étape pour la détermination du pouvoir antibactérien de nos produits synthétisés consiste à faire un «*Screening*» ou une sélection des produits ayant un effet antibactérien potentiel en comparaison avec différents antibiotiques qui sont utilisés comme un control positif dans l'expérimentation. Il s'agit d'une étude préliminaire qualitative. Une seconde étape consiste à calculer quantitativement le degré d'activité antibactérienne des produits sélectionnés, et ce en déterminant la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) de ces composés. La CMI est définie comme étant la concentration la plus faible d'un agent antimicrobien qui inhibe la croissance visible d'un micro-organisme après incubation, et la CMB comme la plus faible concentration d'antimicrobien qui tue 99,9% des microorganismes[45].

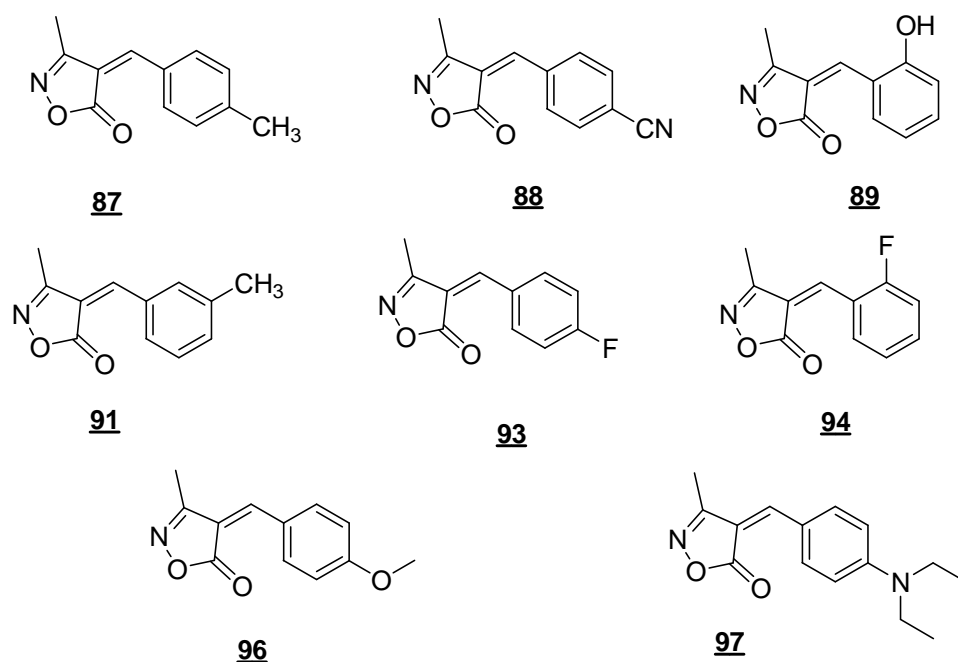


Figure 21 : Présentation des échantillons des produits étudiés.

VII.1. Choix des souches bactériennes

Pour tester l'efficacité antibactérienne des produits, nous avons utilisé des souches de bactéries pathogènes en culture jeune (de 24 h), responsables des toxi-infections alimentaires. Ces souches de bactéries, conservées dans le glycérol, sont obtenues à partir de la collection de cultures du laboratoire de Recherche en l'Université de Sidi Bel Abbes, qui proviennent elle-mêmes de l'American type culture collection (ATCC).

Les bactéries pathogènes sélectionnées pour l'experimentation sont :

Gram+: *Clostridium perfringens* [CECT 486]

Gram-: *Escherichia coli* [CECT 515], *Enterococcus faecium* [DSM 20477]

VII.2. Les médicaments standards utilisés

L'antibiogramme a été réalisé avec *l'Ampicilline* (AM 50) et *la Gentamycine* (CN 120) pour le contrôle des souches tout en suivant les recommandations du (NCCLS)[46, 47]. L'antibiogramme nous a permis de vérifier la conformité de nos souches de référence, et la validité de nos manipulations et des techniques utilisées.

Le choix de ces deux antibiotiques était basé sur leur disponibilité dans le commerce ainsi que sur leur utilisation comme référence dans plusieurs travaux récents[48, 49].

VII.3. Techniques de screening des composés

Pour évaluer la capacité antibactérienne des composés, nous avons utilisé la méthode de diffusion en puits[50]. Elle est réalisée par dépôt de différents produits à une concentration de 100% (p/v) dans des puits creusés dans la gélose Muller-Hinton à l'aide d'une pipette pasteur stérile. Cette technique assure une diffusion totale de composé à partir de puits en donnant une zone d'inhibition claire proportionnelle à la Sensibilité bactérienne à l'agent antibactérien présent dans le puit avec un diamètre facilement mesurable sur géloseensemencée par une suspension bactérienne.

VII.3.1. Principe de la méthode de diffusion en puits

Elle est basée sur le fait qu'un agent antimicrobien, déposé sur une géloseensemencée va diffuser suivant un gradient de concentration. Le germeensemencé ne se développera pas

pour les concentrations supérieures ou égales à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Il y aura une zone d'inhibition autour de l'agent antimicrobien, plus ou moins grande suivant la sensibilité de la souche bactérienne[51] (**Figure 22**).

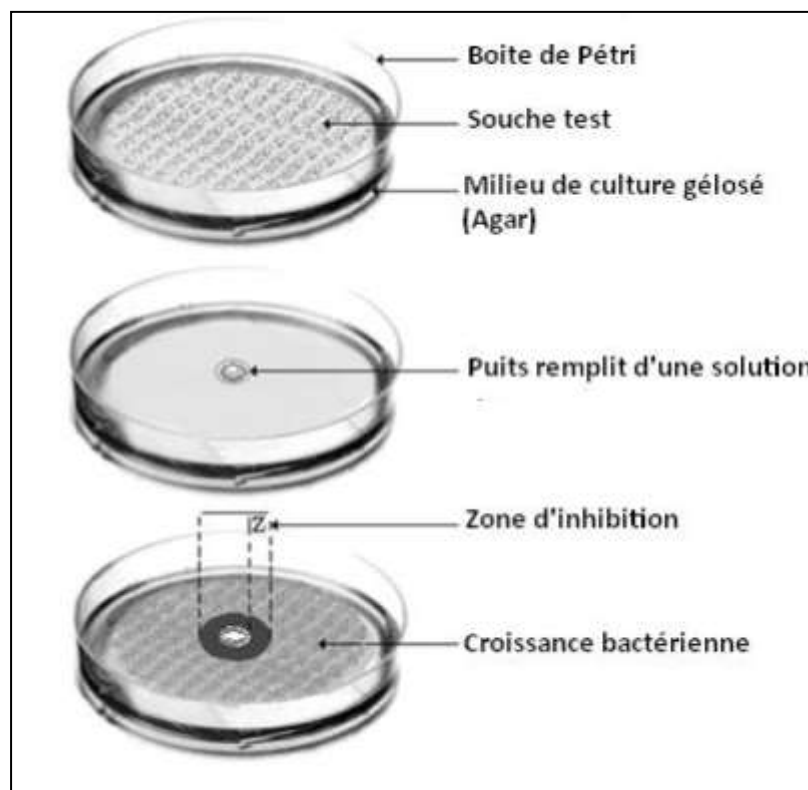


Figure 22: Principe de la méthode de diffusion en gélose

VII.3.2. Résultats d'antibiogramme

L'évaluation de l'activité antibactérienne *in vitro* de nos composés a été réalisée par la méthode de **diffusion en puits**[52], sur la base des recommandations du Comité national des normes pour laboratoires cliniques (NCCLS)[46, 47]. Les souches de bactéries pathogènes utilisées sont responsables de maladies d'origine alimentaire : *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* et sont classées en fonction du diamètre inhibiteur. La gentamicine (CN 120) et l'ampicilline (AM 50) ont été utilisées comme médicaments standard pour comparer l'activité antibactérienne. Le Mueller-Hinton stérilisé a été versé dans des boîtes de Pétri et laissé se solidifier sur la surface du milieu ; des suspensions microbiennes ont été étalées et des cavités ont été creusées à l'aide d'un cylindre de verre de 6 mm de diamètre (pré-stérilisé) et d'une micropipette. Cinquante microlitres de chacun des composés synthétisés (avec une concentration finale de 1000 ug / ml) ont été placés en série dans les

cavités pour diffuser, avec du diméthylsulfoxyde (DMSO) comme solvant pour tous les composés. Ces boîtes de Pétri ont été incubées à 37 ° C pendant 24 h. La zone d'inhibition a été observée autour des cavités après incubation et mesurée.

Les différentes bactéries testées sont classées en fonction du diamètre de leur destruction: *Sensibles* si la zone d'inhibition est supérieure à 12 mm, *Modérément Sensibles* si la zone d'inhibition est comprise entre 6 et 11 mm, *Résistantes* si la zone d'inhibition est égale à 6 mm

L'évaluation de l'activité antibactérienne des différents échantillons de produit testés vis à-vis des trois souches bactériennes montre que la totalité des produits présente une activité antibactérienne. Les valeurs des diamètres des zones d'inhibition de la croissance des souches bactériennes sont représentées dans le **Tableau 11**.

Composés	CECT 515	CECT 486	DSM 20477
87	20	20	25
88	15	(-) R	15
89	15	20	20
91	15	20	(-) R
93	30	20	25
94	(-) R	(-) R	20
96	(-) R	15	(-) R
97	(-) R	(-) R	(-) R
(CN120)	25	26	30
(AM50)	20	12	15

Tableau 11 : Résultats de l'antibiogramme (Diamètre de la zone d'inhibition en mm, R : Bactérie résistante).

En vue des résultats, les trois bactéries testées sont toutes sensibles ou modérément sensibles aux différents produits testés, les composés **93**, **87** et **89** ont montré une très bonne activité antibactérienne contre toutes les souches utilisées. Ils ont également montré une meilleure activité par rapport au médicament standard (CN120) et AM50. Le reste des composés présentait une activité antibactérienne modérée à bonne, à l'exception du **97** qui présentait une résistance complète à toutes les souches. Le composé **88** a montré la même activité antibactérienne contre *E. coli* et *E. faecium*, tandis que les composés **94** et **96** se sont révélés efficaces contre une seule souche (*E. faecium* et *C. perfringens*, respectivement).

VII.4. Détermination de la CMI et CMB par la méthode du dilution en milieu liquide

La concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration bactéricide minimale (CMB) ont été déterminées dans un milieu liquide dans du bouillon de Mueller-Hinton[53] sur des composés inhibant la croissance d'un ou plusieurs microorganismes testés dans la méthode de **diffusion en puits**.

La technique consiste à inoculer la même quantité de bactéries dans une série de tubes remplis des composés testés dissous dans du DMSO puis dilués dans du bouillon de Mueller-Hinton et à des concentrations allant de 50 à 1000 µg / mL. Après 24 h d'incubation à 37°C, le premier tube dans lequel aucune croissance microbienne n'est observée donne par définition la CMI en µg / mL. Le MBC a été déterminé en prélevant des échantillons dans les tubes sans croissance visible, qui ont ensuite étéensemencés dans un milieu gélosé après 24 h d'incubation à 37°C. Les données relatives à la concentration minimale inhibitrice (CMI) et concentration minimale bactéricide (CMB) des composés vis à vis de chaque souche bactérienne sont présentées dans le **Tableau 12**.

Nos résultats montrent que les différentes variétés de produits semblent avoir une activité antibactérienne sur les trois souches testées à partir d'une concentration faible de 25% soient 250 µg/mL. La concentration minimale inhibitrice pour la plupart des produits est proche ou égale à 50%, alors que la concentration minimale bactéricide est établie avec des concentrations fortes en isoxazol-5(4H)-one, soit 90% et 100%. Le composé **93** présente un large spectre antimicrobien avec une CMI de 250 µg / mL et une MBC de 900 µg / mL.

		CECT 515	CECT 486	DSM
87	MIC	700	250	500
	CMB	1000	700	900
88	MIC	500	---	500
	CMB	900	---	900
89	MIC	700	500	700
	CMB	1000	900	1000
91	MIC	500	500	---
	CMB	900	900	---
93	MIC	250	250	250
	CMB	900	900	900
94	MIC	---	---	900
	CMB	---	---	500
96	MIC	---	900	---
	CMB	---	500	---

Tableau 12 : Concentrations minimales inhibitrices (CMI) et concentrations minimales bactéricides (CMB) des composés vis-à-vis de chaque souche bactérienne ($\mu\text{g} / \text{mL}$)

VIII. CONCLUSION

Nous avons développé deux procédés simples, verts et faciles permettant l'accès aux des isoxazol-5 (4H) -ones en une seule en utilisant le bromure de lithium ou Au-Fe/ZrO₂ comme catalyseur dans l'eau, les deux méthodes ont permis de synthétiser les isoxazol-5 (4H) -ones avec de très bons rendements. En même temps, les activités antibactériennes de ces composés ont été évaluées contre trois souches bactériennes ; ces composés ont montré une bonne activité. Sachant que le composé **93** présente un large spectre d'activité antimicrobien avec une CMI de 250 $\mu\text{g} / \text{ml}$ et une MBC de 900 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

IX. REFERENCES

- [1] M. Aaglawe, D. SS, B. SS, W. PS and S. DB, *Journal of the Korean Chemical Society*, 47 (2003) 133.
- [2] S. Paul, P. Nanda, R. Gupta and A. Loupy, *Tetrahedron Letters*, 45 (2004) 425.
- [3] M.A. Mesaik, S. Rahat, K.M. Khan, M.I. Choudhary, S. Murad, Z. Ismail and A. Ahmad, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12 (2004) 2049.
- [4] G. Abbiati, E.M. Beccalli, G. Brogginini and C. Zoni, *Tetrahedron*, 59 (2003) 9887.
- [5] I. Jurberg, *Synthesis of Alkynes and New Transformations Catalyzed by Gold (I) Complexes*, Ecole Polytechnique X, 2010.
- [6] S. Tu, J. Zhang, R. Jia, B. Jiang, Y. Zhang and H. Jiang, *Organic & biomolecular chemistry*, 5 (2007) 1450.
- [7] F. Risitano, G. Grassi, F. Foti and R. Romeo, *Synthesis*, 2002 (2002) 0116.
- [8] T. Ishioka, A. Kubo, Y. Koiso, K. Nagasawa, A. Itai and Y. Hashimoto, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 10 (2002) 1555.
- [9] G. Koeckelberghs, L. De Groof, J. Pérez-Moreno, I. Asselberghs, K. Clays, T. Verbiest and C. Samyn, *Tetrahedron*, 64 (2008) 3772.
- [10] M. Tang, S. Odejinmi, Y. Allette, H. Vankayalapati and K. Lai, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19 (2011) 5886.
- [11] M.S. Chande, R.S. Verma, P.A. Barve, R.R. Khanwelkar, R. Vaidya and K. Ajaikumar, *European journal of medicinal chemistry*, 40 (2005) 1143.
- [12] S.A. Laufer and S. Margutti, *Journal of medicinal chemistry*, 51 (2008) 2580.
- [13] S.K. Laughlin, M.P. Clark, J.F. Djung, A. Golebiowski, T.A. Brugel, M. Sabat, R.G. Bookland, M.J. Laufersweiler, J.C. VanRens and J.A. Townes, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15 (2005) 2399.
- [14] S.K. Singh and L.A. Summers, *Journal of heterocyclic chemistry*, 22 (1985) 457.
- [15] K. Lehtonen, L. Summers and G. Carter, *Pest Management Science*, 3 (1972) 357.
- [16] I. Eckhard, K. Lehtonen, T. Staub and L. Summers, *Australian Journal of Chemistry*, 26 (1973) 2705.
- [17] M. Gordaliza, G.T. Faircloth, M.A. Castro, J.M. Miguel del Corral, M.L. López-Vázquez and A. San Feliciano, *Journal of medicinal chemistry*, 39 (1996) 2865.
- [18] B. Kafle and H. Cho, *Bull. Korean Chem. Soc*, 33 (2012) 275.

- [19] J.P. Demers, W.E. Hageman, S.G. Johnson, D.H. Klaubert, R.A. Look and J.B. Moore, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 4 (1994) 2451.
- [20] Ş. Kömürcü, S. Rollas, N. Yilmaz and A. Çevikbaş, *Drug metabolism and drug interactions*, 12 (1995) 161.
- [21] N. Ergenç, G. Çapan and G. Ötük, *Pharmazie*, 48 (1993) 780.
- [22] L. Summers, R. Byrde and E. Hislop, *Annals of Applied Biology*, 62 (1968) 45.
- [23] G. Matolcsy, M. Nádasz and V. Andriska, *Pesticide chemistry*, Elsevier, 1989.
- [24] J. Akbuà, (2011).
- [25] T. Miyake, Y. Yagasaki and S. Kagabu, *Journal of Pesticide Science*, 37 (2012) 89.
- [26] K.L. Kees, T.J. Caggiano, K.E. Steiner, J.J. Fitzgerald Jr, M.J. Kates, T.E. Christos, J.M. Kulishoff, R.D. Moore and M.L. McCaleb, *Journal of medicinal chemistry*, 38 (1995) 617.
- [27] B. Frolund, U. Kristiansen, L. Brehm, A.B. Hansen, P. Krogsgaard-Larsen and E. Falch, *Journal of medicinal chemistry*, 38 (1995) 3287.
- [28] M.P. Clark, *ChemInform*, 36 (2005).
- [29] G. Dannhardt, S. Laufer and I. Obergrusberger, *Synthesis*, 1989 (1989) 275.
- [30] I. Nakamura, M. Okamoto and M. Terada, *Organic letters*, 12 (2010) 2453.
- [31] M. Cocivera, A. Effio, H.E. Chen and S. Vaish, *Journal of the American Chemical Society*, 98 (1976) 7362.
- [32] D. Villemin, B. Martin and B. Garrigues, *Synthetic communications*, 23 (1993) 2251.
- [33] K. Ablajan and H. Xiamuxi, *Chinese Chemical Letters*, 22 (2011) 151.
- [34] Q. Liu and R.-T. Wu, *Journal of Chemical Research*, 35 (2011) 598.
- [35] Q. Liu and Y.-N. Zhang, *Bull. Korean Chem. Soc*, 32 (2011) 3559.
- [36] Q. Liu and X. Hou, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 187 (2012) 448.
- [37] H. Kiyani and F. Ghorbani, *Heterocycl. Lett*, 3 (2013) 145.
- [38] H. Kiyani and F. Ghorbani, *Heterocycl. Lett*, 3 (2013) 359.
- [39] H. Kiyani and F. Ghorbani, *Journal of Saudi Chemical Society*, 21 (2017) S112.
- [40] F. Saikh, J. Das and S. Ghosh, *Tetrahedron Letters*, 54 (2013) 4679.
- [41] H. Kiyani, H. Darbandi, A. Mosallanezhad and F. Ghorbani, *Research on Chemical Intermediates*, 41 (2015) 7561.
- [42] A. Khandebharad, C. Gill and B. Agrawal, *Res. J. Chem. Sci*, 5 (2015) 27.
- [43] N. Ameer, A. Berrichi, S. Bedrane and R. Bachir, *Advanced Materials Research* 2014.
- [44] M.S. Patil, C. Mudaliar and G.U. Chaturbhuj, *Tetrahedron Letters*, 58 (2017) 3256.

- [45] L. Lakhdar, Evaluation de l'activite antibacterienne d'huiles essentielles marocaines sur *aggregatibacter actinomycetemcomitans*, 2015.
- [46] P. Villanova, Protection of laboratory workers from infectious, 2 (1990).
- [47] N. Rahmoun, Z. Boucherit-Otmani, K. Boucherit, M. Benabdallah, D. Villemin and N. Choukchou-Braham, *Medecine et maladies infectieuses*, 42 (2012) 270.
- [48] M. Nath, X. Song, G. Eng and A. Kumar, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70 (2008) 766.
- [49] P. Cos, A.J. Vlietinck, D.V. Berghe and L. Maes, *Journal of ethnopharmacology*, 106 (2006) 290.
- [50] J. Tagg and A. McGiven, *Applied microbiology*, 21 (1971) 943.
- [51] N. Marchal and J.L. Bourdon, (1973).
- [52] Y.S. Rao, B. Prathima, S.A. Reddy, K. Madhavi and A.V. Reddy, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 57 (2010) 677.
- [53] A.K. Tyagi and A. Malik, *Food Control*, 22 (2011) 1707.

CHAPITRE III
ANALOGUE DE L'HALICLAMINE A

I. INTRODUCTION

I.1. Généralité[1-5]

Les éponges sont des organismes marins qui vivent dans la mer à diverses profondeurs (0-8000 mètres). Ces organismes sessiles n'ont pas d'organes de défense, mais sont capables d'une survie exceptionnelle. En effet, les plus anciens fossiles d'éponges datent de 760 millions d'années, ce qui indique que ces organismes ont résisté aux grandes crises éteintes du Cambrien et du Crétacé. L'intérêt de ces organismes en chimie vient du fait qu'ils sont capables de synthétiser des molécules complexes et originales qui jouent de nombreux rôles dans leur développement et leur survie.

La communauté internationale des chercheurs intéressés par les éponges reste très limitée, malgré la diversité des techniques et des connaissances utilisées pour mieux comprendre ces organismes par exemple la biologie (biologie moléculaire, microbiologie, ...) et chimie (chimie des substances naturelles, écologie chimique,.....). L'implication importante des éponges dans le cycle des nutriments a été révélée récemment et ne peut être

ignorée. En effet, par leur activité filtrante, les éponges absorbent tous les constituants de l'eau de mer d'une taille inférieure à 20 micromètres et les transforment avant de les expulser par leurs canaux exhalants. Mais il est vrai que ces organismes anciens sont particulièrement complexes à étudier, notamment en raison de la coexistence avec de nombreux autres microorganismes. Les communautés bactériennes symbiotes peuvent représenter jusqu'à 40% du volume total des éponges et sont susceptibles de jouer divers rôles. Elles apportent suppléments en nutriments, contribution à la production de métabolites spécialisés, rigidité accrue du squelette et protection contre les UV. En raison de cette association biologique, définir les contributions de chacun dans le fonctionnement du système éponge-microbiota est un véritable défi.

En particulier, et malgré une véritable passion pour l'étude de la chimie des matériaux naturels depuis le début du 20^{ème} siècle, la compréhension de la chimie des éponges en est encore à ses balbutiements. De nombreuses découvertes marqueront certainement le 21^{ème} siècle en termes de diversité métabolique, en comprenant l'origine de cette chimie ou son rôle dans cet organisme surprenant

IV.2. Eponges du genre *Haliclona* sp

Parmi les spongiaires producteurs de composés d'intérêt, ceux du genre *Haliclona* sp (**Figure 23**) sont particulièrement importants, appartenant à la famille des Chalinidae et distribués en Méditerranée et en Atlantique Nord-Est. Elles produisent une large diversité de métabolites spécialisés d'intérêt dont les principales familles chimiques[6, 7].



Figure 23 : *Haliclona* sp

Différentes molécules originales ont été isolées d'éponges du genre *Haliclona sp* ; on citera quelques exemples ci-dessous.

En 2004, le kendarimide A[8] (**Figure 24**), peptide linéaire, est constitué de 13 unités acides aminés. Il a été prélevé sur les côtes indonésiennes. Avec une concentration de l'ordre micromolaire, cette molécule permet d'inhiber complètement la résistance de cellules carcinomiales au traitement par la colchicine.

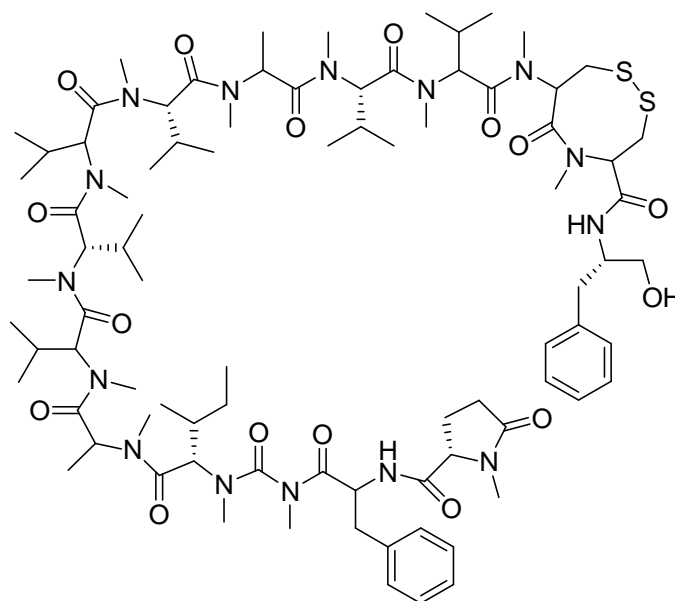


Figure 24 : Structure du kendarimide A isolé de l'éponge *Haliclona sp*

En 1999, de nouveaux composés appelés adosasulfate 2 et 6[9] (**Figure 25**) ont ensuite été décrits comme ayant une activité intéressante par rapport à ces protéines microtubulaires à une concentration de l'ordre micromolaire.

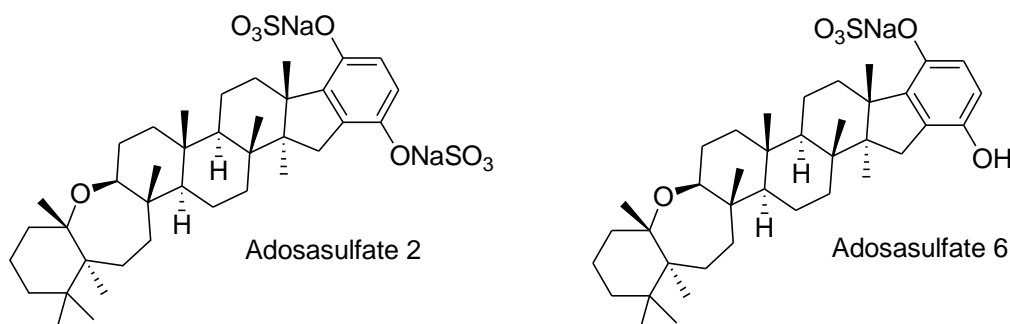


Figure 25 : Structures des adociasulfates 2 et 6.

En 2012, les acides halicloïques A et B[10] (**Figure 26**) ont été isolés dans l'océan Pacifique aux abords des côtes des Philippines. Ces composés ont des concentrations inhibitrices de croissance à 50 % (IC₅₀) de l'ordre de l'ordre micromolaire vis-à-vis de l'indoleamine 2,3-dioxygénase.

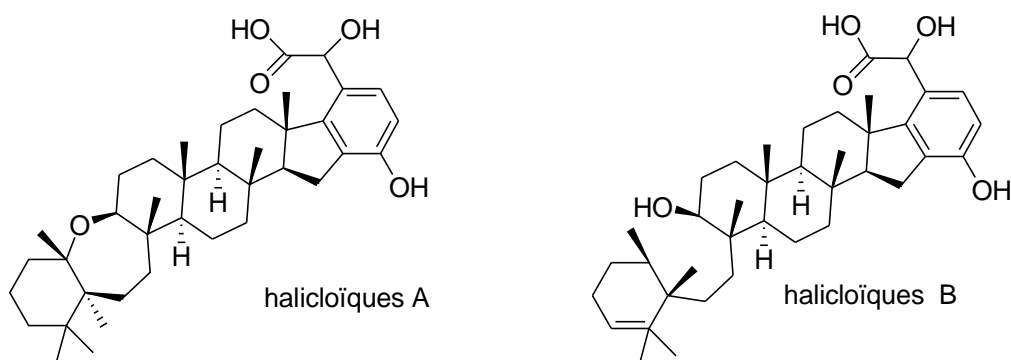


Figure 26 : Structures des acides halicloïques.

En 1986, la manzamine A[11] est isolée à partir de l'éponge du genre *Haliclona sp* prélevée sur les côtes d'Okinawa. Elle présente une CI₅₀ de 0,07 nanomolaire de la croissance de cellules leucémiques (**Figure 27**).

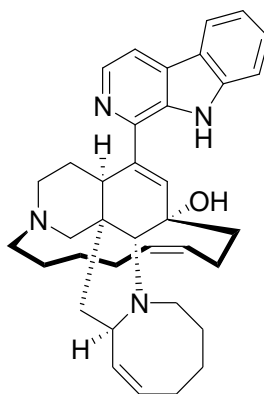


Figure 27 : Structure de la manzamine A.

En 1989, deux nouveaux composés cytotoxiques appelés haliclamines A et B ont été isolés à partir d'éponge du genre *Haliclona sp* prélevée au Japon[12] (**Figure 28**).

En 1994, l'halicyclamine A est isolée à partir d'une éponge du genre *Haliclona sp* prélevée en Indonésie avec une concentration de l'ordre du nanomolaire, et ce macrocycle a une activité inhibitrice de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme impliquée dans la prolifération cellulaire et cible des traitements anti-cancéreux[13] .

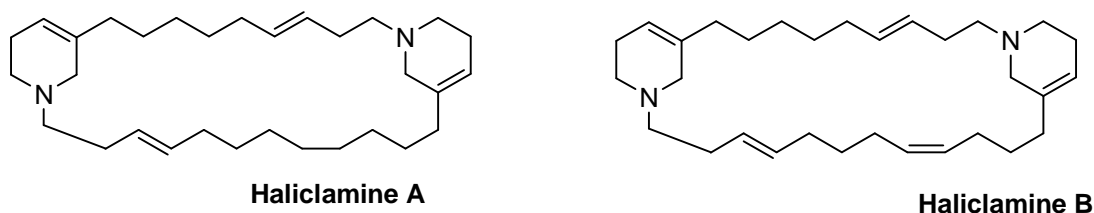


Figure 28 : Structure de l'haliclamine A et l'haliclamine B

Dans la suite de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale d'un analogue de l'haliclamine A afin de les utiliser dans diverses applications. La première partie sera consacrée à l'étude bibliographique sur l'haliclamine A. Dans une seconde partie, on discutera les résultats des synthèses réalisées en vue de synthétiser un analogue de l'haliclamine A.

II. L'HALICLAMINE A

L'Haliclamine A est un alcaloïde diamine macrocyclique, possédant une chaîne carbonée insaturée, constituée de deux tétrahydropyridines reliées par des chaînes alkyles, isolés à partir d'un extrait éthanolique d'éponge du genre *Haliclona* prélevée au Japon[12, 13] (**Figure 29**).

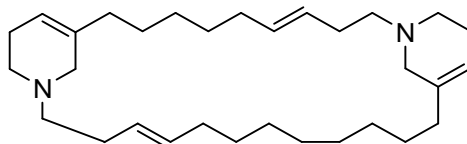


Figure 29: Structure proposée de Haliclamine A

III. SYNTHÈSES DÉCRITES EN LITTÉRATURE

Récemment, un nombre croissant d'alcaloïdes macrocycliques structurellement et bioactivement similaires ont été isolés à partir de différentes éponges marines. Parmi eux, l'éponge du genre *Haliclona* produit une variété d'alcaloïdes tels que l'halitoxine[14], la papuamine[15], haliclonadiamine[16], haliclamine[12], halicylamine A[13], et haliclonacyclamines[17] ainsi que des manzamines[11, 12, 18-20]. Nous présentons dans cette partie les synthèses qui sont en relation avec notre propre travail.

III.1. Synthèse de l'haliclamine A selon Morimoto[21]

La synthèse de l'haliclamine commence par une monoprotection du diol **99** et une méthylation suivie d'une substitution du groupe mésylate (OMs) par iodure (**Schéma 47**). Il s'en suit une réaction d'alkylation, une réduction simultanée de la triple liaison avec déprotection du groupement protecteur, ce qui permet l'obtention de l'oléfine *E* **102**. Ce dernier est transformé en iodure **104** désiré dans des conditions simples. La même séquence de réactions à partir de 1,7 heptanediol donne l'autre iodure souhaitable **108**.

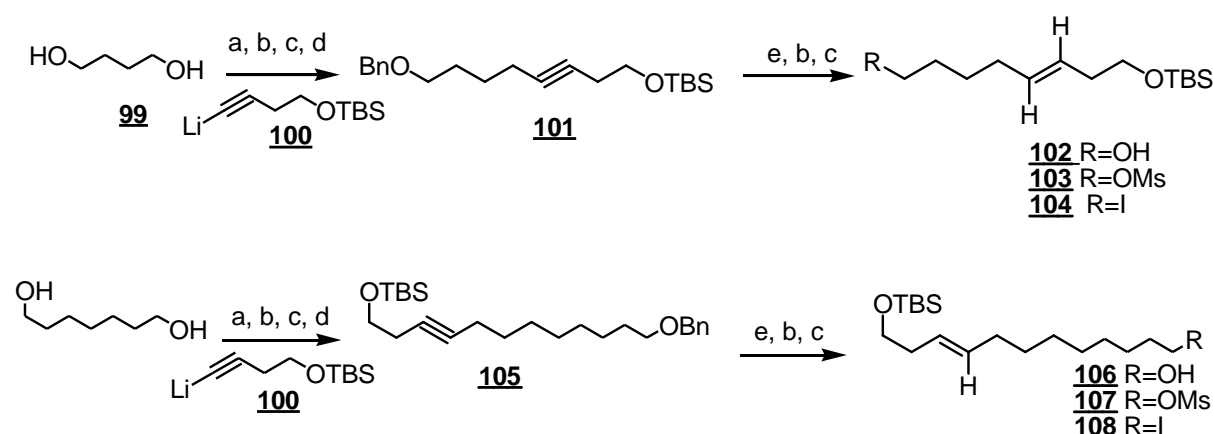


Schéma 47 : Schéma synthétique des fragments 6 et 10 selon Morimoto : a) NaH, BnBr, DMF; b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; c) NaI, acétone; d) DMPU, THF, -15°C; e) Na en excès, t-BuOH, NH₃-Et₂O, -40°C.

la préparation de l'haliclamine consiste en la préparation des dérivés 3-alkylpyridines **111** et **114**, suivie d'une protection de l'azote dans la molécule **111** sous forme de N-oxyde **112**. Ce dernier subit une alkylation intermoléculaire avec l'intermédiaire **114**, pour produire le composé **115**. Une méthylation de nouveau suivie d'une condensation produit le macrocycle bispyridinium **116** qui est finalement réduit en Haliclamine A (**Schéma 48**).

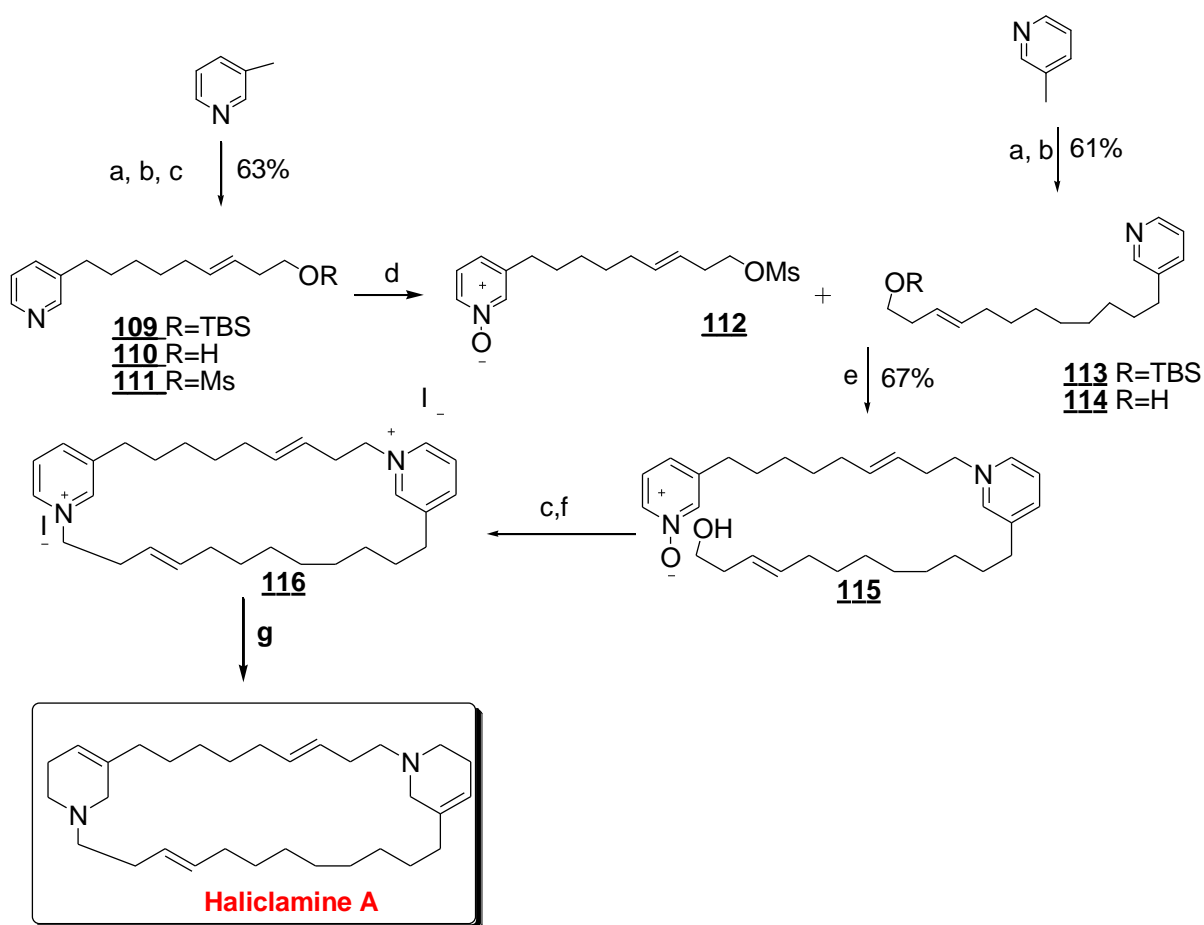


Schéma 48: Réactifs et conditions : a) LDA, 3-picoline, THF, -78°C , 30 min, ensuite **6** ou **10**, 78°C -T.A, 5-6hr ; b) AcOH- H_2O , TA, 2hr ; c) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1hr ; d) m-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 2hr, TA ; e) KI, CH_3CN , reflux; f) KI, 1 mM de **24** dans CH_3CN , reflux; g) NaBH_4 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 0°C , TA, 11hr.

III.2. Synthèse de l'haliclamine A selon Michelliza[22]:

Cette synthèse commence par la synthèse des monomères 3-alkylpyridine **120** et **121** à partir d'un intermédiaire thiophène **117** et des pyridines **118** ou **119** (Figure 30).

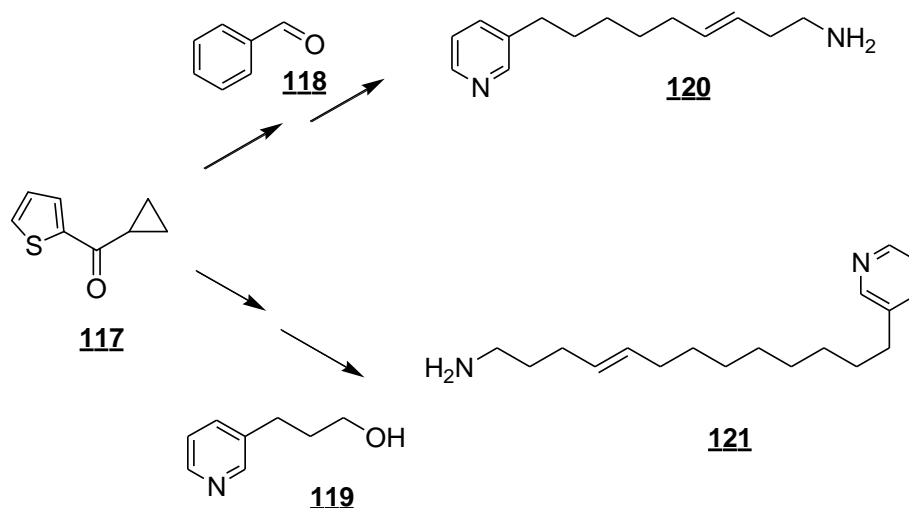


Figure 30: Synthèse des monomères 3-alkylpyridine **120** et **121**

L'étape suivante est la synthèse du macrocycle bis-pyridinium **127** à partir des dérivés du 3-alkylamino pyridine utilisant les séquences des réactions chimiques suivantes : le dérivé protégé par le Boc **122** est d'abord mis en réaction avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène pour donner le sel de Zincke **123**. Ce sel, lorsqu'il est traité avec l'amine **120** dans du n-butanol à reflux, donne facilement le sel de pyridinium **124**. Après une nouvelle activation du cycle pyridine **124** sous la forme du sel de Zincke **125**, la déprotection de l'amine en milieu acide fournit le sel d'ammonium **126**. Ensuite, une cyclisation avec la triméthylamine à reflux dans le n-butanol pendant 45 min donne comme prévu, le macrocycle bis-pyridinium **127** avec un rendement de 71%. Finalement, la réduction du sel **127** par le tétrahydruroborate de sodium produit l'haliclamine A avec un rendement de 68% (**Schéma 49**).

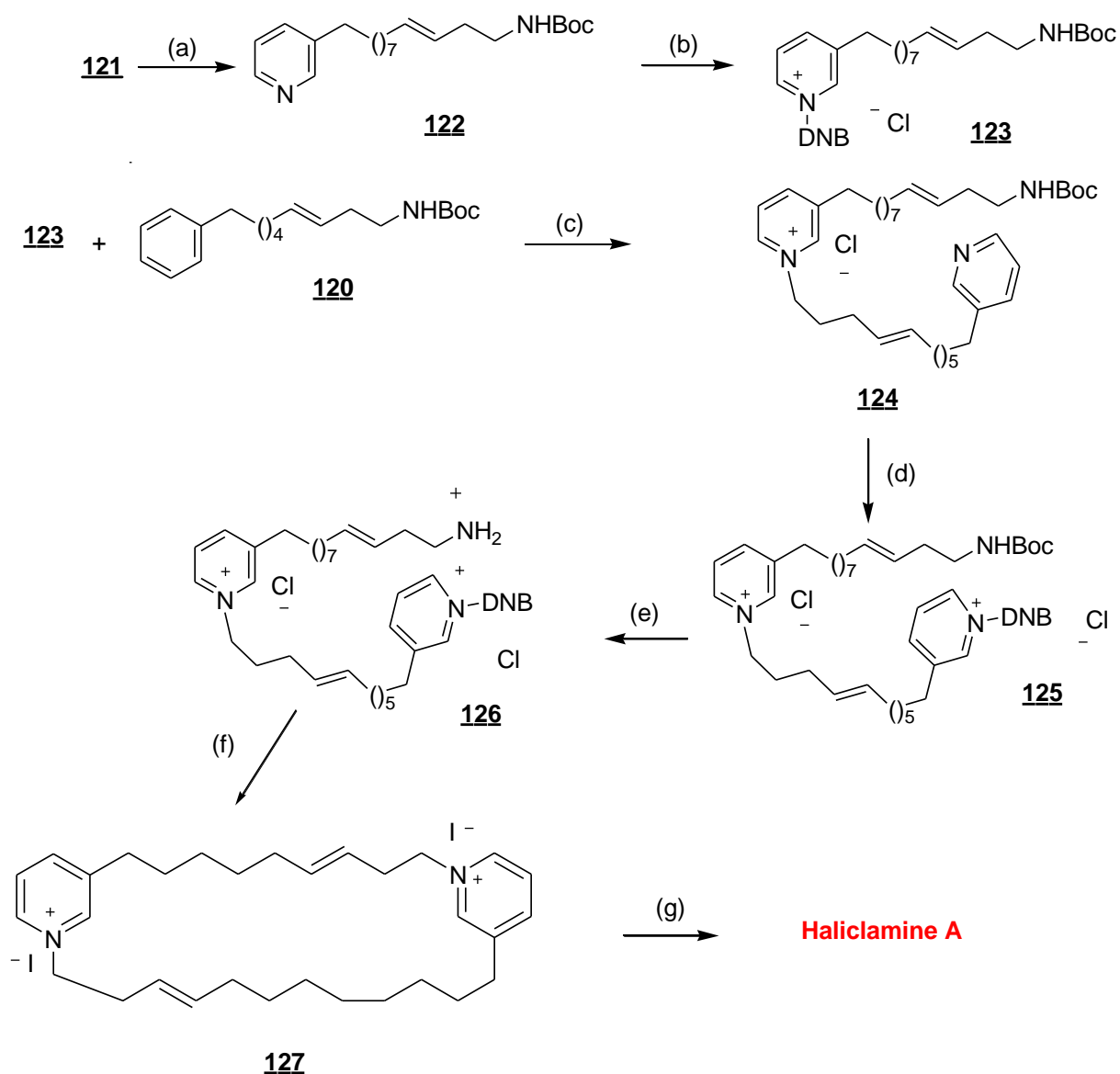


Schéma 49 : Réactifs et conditions: (a) Boc_2O , 93%; (b) 2,4-DNBCl, 3-equiv, MeOH, 48 h (80%); (c) *n*-BuOH, 15 min (88%); (d) 2,4-DNBCl, 3 equiv, MeOH, 48 h (74%); (e) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 1 equiv, CH_2Cl_2 , 1 h (100%); (f) Et_3N , *n*-BuOH, (71%); (g) NaBH_4 , MeOH/ H_2O (68%).

III.3. Synthèse de l'haliclamine A selon Baldwin[23]

La synthèse totale de l'Haliclamine A rapporté par Morimoto et coll[21], Elle est obtenue à partir des précurseurs **110** et **114**. Baldwin *et coll* ont étudié une synthèse alternative de ces composés **110** et **114** par l'utilisation d'un intermédiaire préparé **132**. (Figure 31).

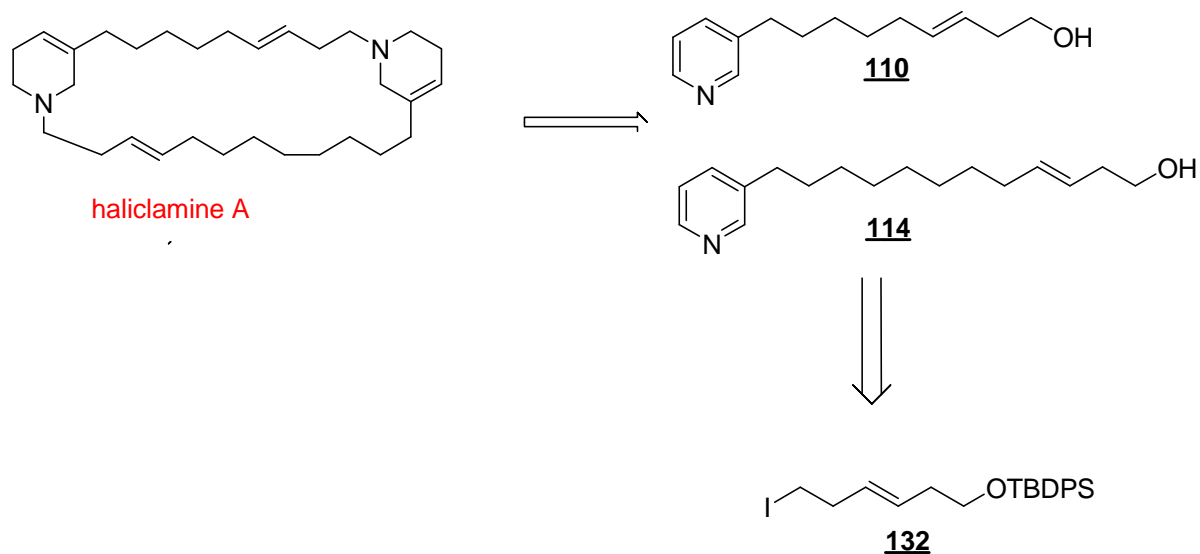


Figure 32: Rétrosynthèse de l' Haliclamines A selon Baldwin

La synthèse du 3-alkylpyridine commence par l'estérification de l'acide trans- β -hydromuconique pour donner le diester **129**. La réduction par du LiAlH_4 en diol suivie d'une mono-protection du diol **130** avec le TBDMSCl fournit le mono-alcool correspondant **131**. Ce dernier est transformé en iodure **132** en présence de $\text{PPh}_3/\text{I}_2/\text{imidazole}/\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (Schéma 50).

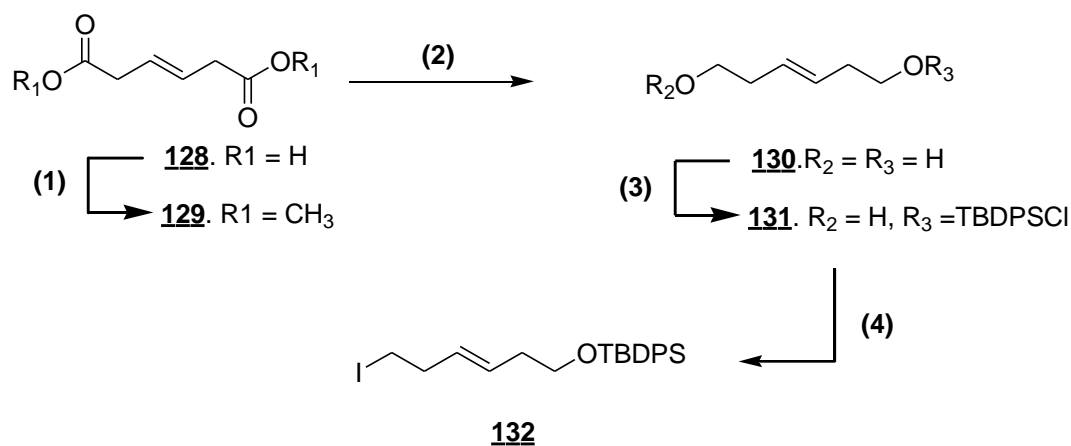


Schéma 50 : Synthèse du fragment **132** selon Baldwin. Réactifs et conditions : (1) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$; (2) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$; (3) (a) NaH/THF , (b) TBDPSCI ; (4) $\text{PPh}_3/\text{I}_2/\text{imidazole}/\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$

Un couplage catalysé avec du Li_2CuCl_4 entre l'iodure **6** avec le Grignard d'allyle pour donner le diène **133** suivie par d'une hydroboration sélective avec la 9-BBN puis un couplage de Suzuki de l'alkylborane avec de la 3-bromopyridine fourni le composé **134**. La déprotection de ce dernier avec du fluorure d'ammonium dans le méthanol produit le composé **110** (Schéma 51).

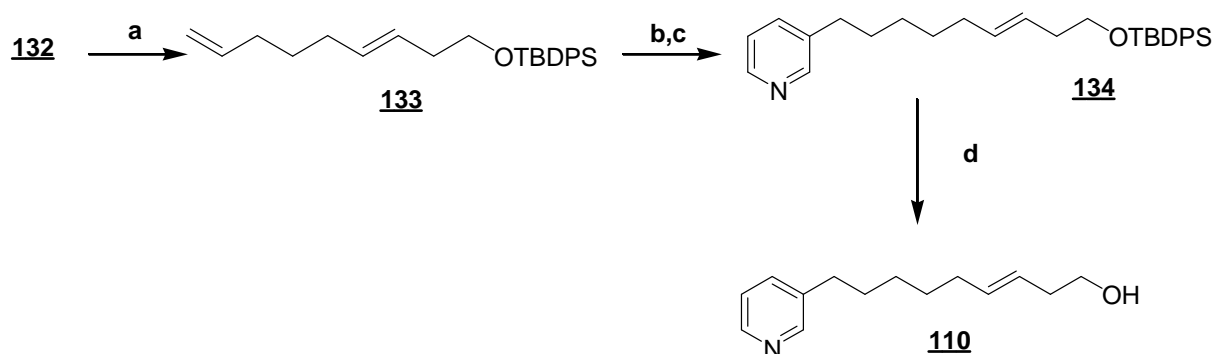


Schéma 51: Synthèse du fragment **110** selon Baldwin . Réactifs et conditions: (a) Allylmagnesium chloride/ Li_2CuCl_4 /THF; (b) 9-BBN/THF/ultrasound, (c) 3-bromopyridine/ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / $\text{K}_3\text{PO}_4(\text{aq.})$ /THF; (d) $\text{NH}_4\text{F}/\text{MeOH}$

Pour synthétiser le composé **144**, l'intermédiaire **132** est couplé avec l'iodure de 6-chlorohexylmagnésium en présence de tétrachlorocuprate de lithium (II) pour donner le chlorure **135**. La transformation de ce dernier en iodure **136** suivie d'une transmétallation avec du tert-butyllithium et une addition du 9-méthoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonane génère le boronate correspondant *in situ*. Le couplage de Suzuki de ce dernier avec la 3-bromopyridine produit le composé **137**. Finalement, la déprotection de cette molécule donne le produit désiré **114** (Schéma 52)

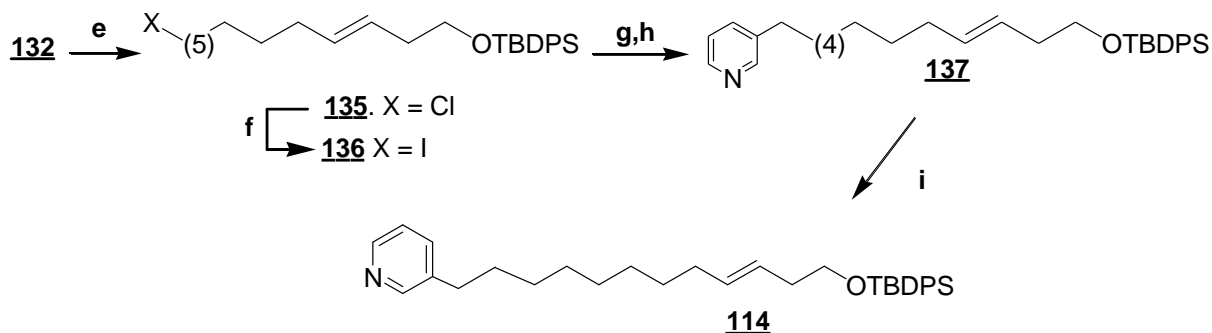


Schéma 52: Synthèse du fragment **114** selon Baldwin. Réactifs et conditions : (e) $\text{Cl}(\text{CH}_2)_6\text{MgI}/\text{Li}_2\text{CuCl}_4/\text{THF}$; (f) $\text{NaI}/\text{acetone}/\text{reflux}$; (g) $t\text{BuLi}$, Et_2O , (h) 9-BBN-OMe, 3-bromopyridine/ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{K}_3\text{PO}_4(\text{aq.})/\text{THF}$; (i) $\text{NH}_4\text{F}/\text{MeOH}$.

Dans cette partie, nous avons passé en revue les différentes synthèses décrites dans la littérature de l'haliclamine A ; nous remarquons que la plupart de ces synthèses utilisent des réactifs et des catalyseurs particuliers et coûteux et des solvants toxiques. Notons aussi que ces synthèses sont trop longues, dans notre cas nous essayons de synthétiser avec de minimums étapes un analogue de l'haliclamine avec de minimums étapes. Par la suite discuteront les résultats obtenus.

IV. NOTRE APPROCHE RETROSYNTHETIQUE DE L'ANALOGUE DE L'HALICLAMINE A

IV.1. La rétrosynthèse

L'analyse rétrosynthétique est décrite. La coupure des liaisons $\text{C}_3\text{-C}_4$ dans la molécule **138** peut envisager à un dérivé de 3-alkylpyridine **139** comme précurseur. Il était prévu que le macrocycle **138** serait construit par une réaction de la métathèse de dérivé de 3-alkylpyridine **139**. Les autres coupures aux positions indiquées en **139** mènent directement aux unités commerciaux **140**, **141**, **142** (Schéma 53).

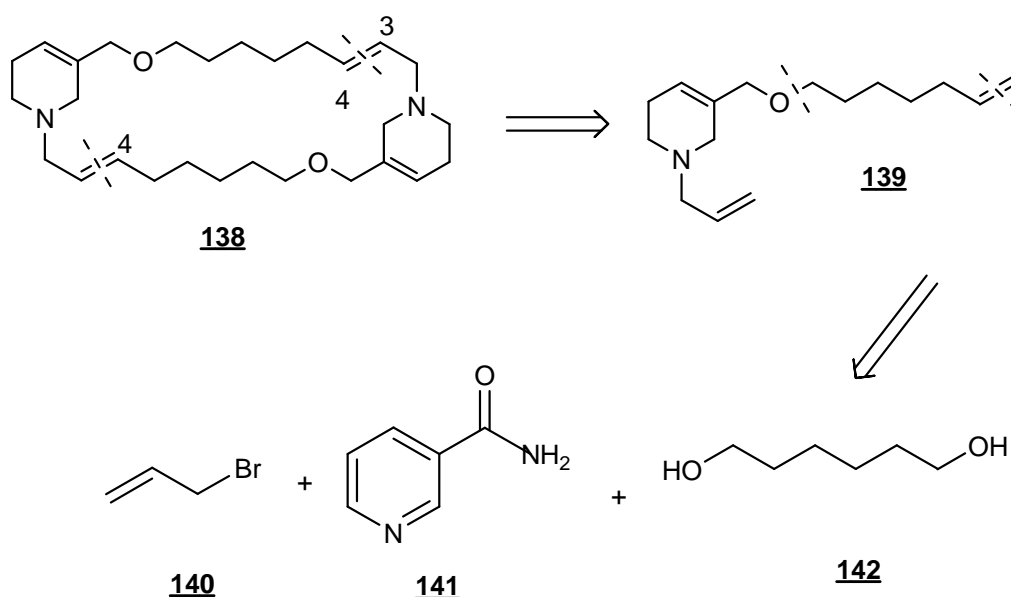


Schéma 53: Approche rétrosynthétique de l'analogue de l'haliclamine A **138**.

IV.2. La synthèse de l'haliclamine A **138**a. Synthèse de (1-allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methanol **143**

La synthèse (1-allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methanol débute par une réaction entre la nicotinamide **140** et méthanol afin de préparer l'ester, le nicotinate de méthyle obtenu avec un rendement de 65% (**Schéma 54**), l'étape suivante est une réduction de l'ester pour former l'alcool correspondant avec un rendement de 50%.

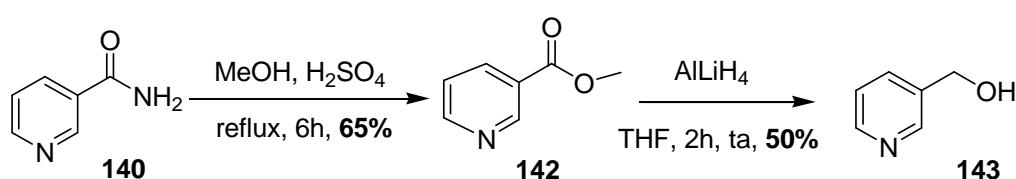


Schéma 54 : Synthèse de (1-allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methanol **143**

Le sel pyridinium **144** est préparé à partir de la pyridine méthanol et bromure d'allyle dans l'acétone. Finalement, une réduction du sel par le tétrahydruroborate de sodium a donné la molécule désirée **145** avec un rendement de 78% (**Schéma 55**)

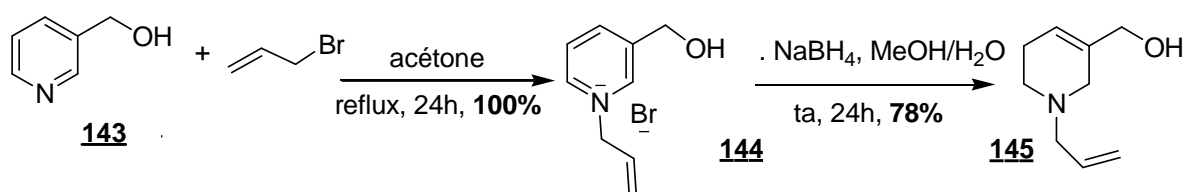


Schéma 55: synthèse de (1-allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methanol **145**

b. Synthèse de 7-bromohept-1-ene **149**

La synthèse de la molécule désirée commence par une protection de hexane-1,6-diol **142** a été effectuée avec de l'anhydride acétique dans du DCM à température ambiante, après une chromatographie sur colonne afin d'obtenir le produit **146** avec un rendement de 69% (**Schéma 56**)

c. *La synthèse de 1-allyl-3-((hept-6-ényloxy)méthyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine 139:*

La O-alkylation intermoléculaire de **145** avec la molécule **148** en présence l'hydrure de sodium dans le THF à température ambiante conduit à un dérivé de 3-alkylpyridine **139** avec un rendement de 55% (**Schéma 59**).

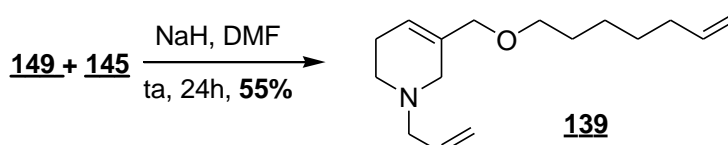


Schéma 59: synthèse de 1-allyl-3-((hept-6-ényloxy)méthyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine **139**

d. *Réaction de métathèse*

La formation de liaisons carbone-carbone constitue un sujet de recherche primordial en chimie organique[24]. Parmi toutes les techniques actuelles, la métathèse d'oléfines a conduit à une véritable révolution, elle constitue une méthode attrayante, permettant d'atteindre rapidement une large variété de structures[25].

La métathèse des oléfines au cours de la dernière décennie est devenue un outil essentiel pour la synthèse organique moderne. Cette croissance a été rendue possible par le développement de catalyseurs efficaces, faciles d'utilisation. Parmi les plus utilisés, figurent les catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} et 2^{ème} génération, de Grubbs-Hoveyda, dont les structures sont représentées[25, 26] (**Figure 32**).

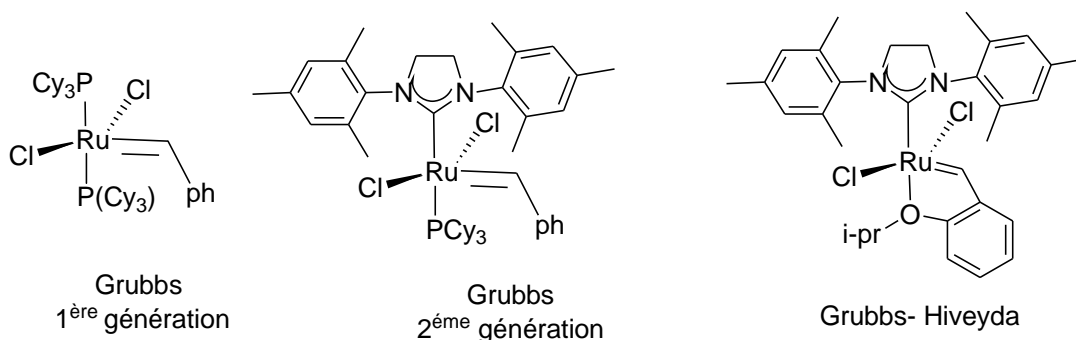


Figure 32: Structure des catalyseur de Grubbs de 1^{ère} et 1^{ème} génération, et Grubbs- hoveyda

Dans notre cas nous avons appliqué la réaction de métathèse sur notre molécule afin de préparer la molécule souhaité (l'analogue de l'Haliclamine A **138**) (**Schéma 60**), on a utilisé le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération dans le DCM, le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante (**Schéma 60**)

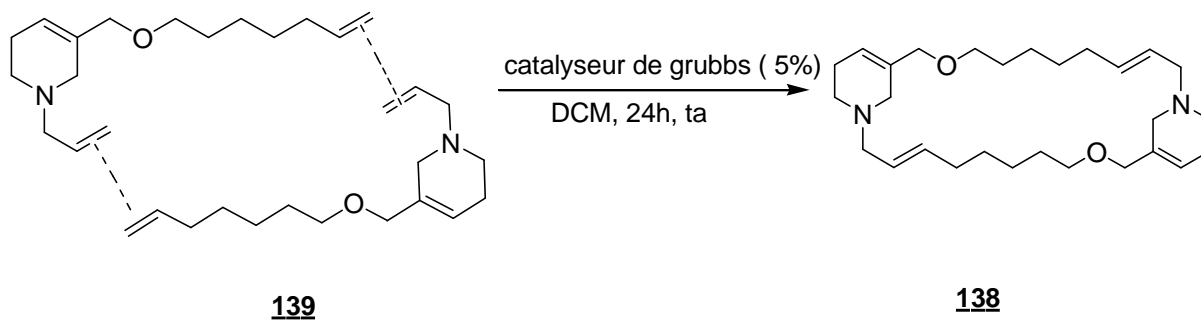


Schéma 60: la réaction de métathèse

Malheureusement, la réaction de métathèse menée avec ce composé **139** n'a pas donné de meilleurs résultats (**Schéma 61**), la réaction a fourni un mélange complexe de produits probablement être les molécules homodimères et de produits de couplage (**Schéma 61**)

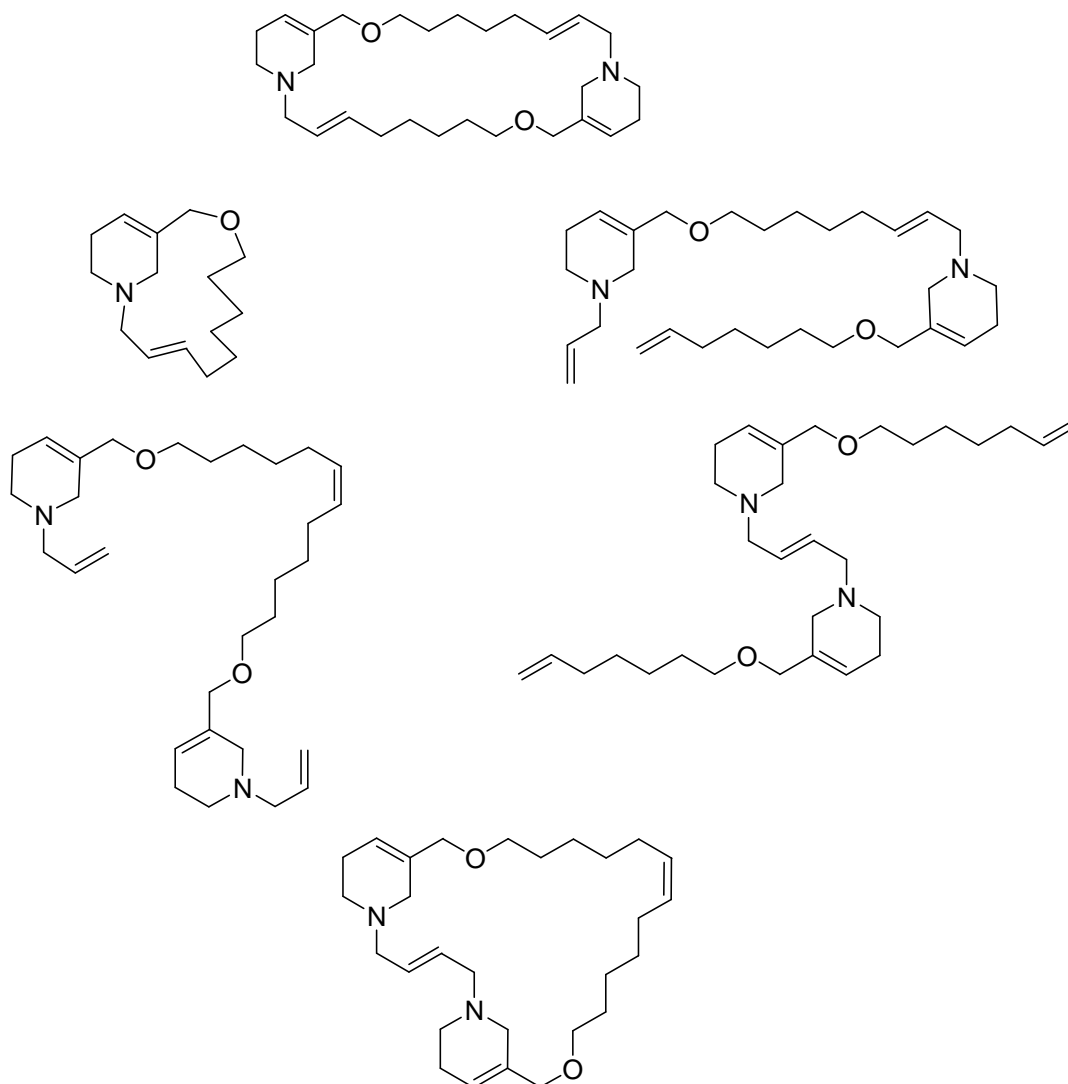


Schéma 61: Produits pouvant être obtenus à l'issue d'une réaction de métathèse

V. CONCLUSION

L'objectif principal de ces travaux était la synthèse de molécules potentiellement d'intérêt biologique par application de la réaction de métathèse d'oléfines, avec minimum d'étapes par rapport aux réactions décrites dans la littérature.

La synthèse de l'Haliclamine A n'a malheureusement pas été achevée, nous avons obtenu un mélange complexe de produits difficilement séparés.

VI. REFERENCE

- [1] C.-W. Li, J.-Y. Chen and T.-E. Hua, *Science*, 279 (1998) 879.
- [2] M. Maldonado, M. Ribes and F.C. van Duyl, *Advances in marine biology*, Vol. 62, Elsevier, 2012, p. 113.
- [3] J.M. De Goeij, D. Van Oevelen, M.J. Vermeij, R. Osinga, J.J. Middelburg, A.F. de Goeij and W. Admiraal, *Science*, 342 (2013) 108.
- [4] P.J. Tréguer and C.L. De La Rocha, *Annual review of marine science*, 5 (2013) 477.
- [5] R.W. Thacker and C.J. Freeman, *Advances in Marine Biology*, Vol. 62, Elsevier, 2012, p. 57.
- [6] R. Van Soest, N. Boury-Esnault, J. Hooper, K. Rützler, N. De Voogd, B. Alvarez de Glasby, E. Hajdu, A. Pisera, R. Manconi and C. Schoenberg, Режим доступа: <http://www.marinespecies.org/porifera>, (2015).
- [7] P. Cárdenas, T. Pérez and N. Boury-Esnault, *Advances in marine biology*, Vol. 61, Elsevier, 2012, p. 79.
- [8] S. Aoki, L. Cao, K. Matsui, R. Rachmat, S.-i. Akiyama and M. Kobayashi, *Tetrahedron*, 60 (2004) 7053.
- [9] C.L. Blackburn, C. Hopmann, R. Sakowicz, M.S. Berdelis, L.S. Goldstein and D.J. Faulkner, *The Journal of organic chemistry*, 64 (1999) 5565.
- [10] D.E. Williams, A. Steinø, N.J. de Voogd, A.G. Mauk and R.J. Andersen, *Journal of natural products*, 75 (2012) 1451.
- [11] R. Sakai, T. Higa, C.W. Jefford and G. Bernardinelli, *Journal of the American Chemical Society*, 108 (1986) 6404.
- [12] N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga and H. Hirota, *Tetrahedron letters*, 30 (1989) 6891.
- [13] M. Jaspars, V. Pasupathy and P. Crews, *The Journal of organic chemistry*, 59 (1994) 3253.
- [14] F.J. Schmitz, K.H. Hollenbeak and D.C. Campbell, *The Journal of organic chemistry*, 43 (1978) 3916.
- [15] B.J. Baker, P.J. Scheuer and J.N. Shoolery, *Journal of the American Chemical Society*, 110 (1988) 965.
- [16] E. Fahy, T.F. Molinski, M.K. Harper, B.W. Sullivan, D.J. Faulkner, L. Parkanyi and J. Clardy, *Tetrahedron letters*, 29 (1988) 3427.

- [17] R.D. Charan, M.J. Garson, I.M. Brereton, A.C. Willis and J.N. Hooper, *Tetrahedron*, 52 (1996) 9111.
- [18] R. Sakai, S. Kohmoto, T. Higa, C.W. Jefford and G. Bernardinelli, *Tetrahedron letters*, 28 (1987) 5493.
- [19] M. Kobayashi, Y.-J. Chen, S. Aoki, Y. In, T. Ishida and I. Kitagawa, *Tetrahedron*, 51 (1995) 3727.
- [20] J. Baldwin and R. Whitehead, *Tetrahedron letters*, 33 (1992) 2059.
- [21] Y. Morimoto and C. Yokoe, *Tetrahedron letters*, 38 (1997) 8981.
- [22] S. Michelliza, A. Al-Mourabit, A. Gateau-Olesker and C. Marazano, *The Journal of organic chemistry*, 67 (2002) 6474.
- [23] J.E. Baldwin, D.A. James and V. Lee, *Tetrahedron letters*, 41 (2000) 733.
- [24] M. Usman, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang and Z.-H. Guan, *Synthesis*, 49 (2017) 1419.
- [25] N. Mukherjee, S. Planer and K. Grela, *Organic Chemistry Frontiers*, (2018).
- [26] H.-K. Lee and T.-L. Choi, *ACS Macro Letters*, 7 (2018) 531.

CHAPITRE IV
PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES

Purification des solvants et réactifs:

- ✓ Les solvants, quand la réaction se fait en conditions inertes, sont distillés avant usage
- ✓ Les mélanges des différents solvants ou les éluants sont sous-entendus en rapport volume/volume.
- ✓ le zinc a été lavé avec une solution de 2 M d'acide chlorhydrique, ensuite rincé avec l'eau, l'acétone. La poudre fine obtenue a ensuite été séchée pendant une nuit sous vide à 120 °C.
- ✓ Pour les réactions sous atmosphère inerte (argon, azote), la verrerie a été séchée à l'étuve et refroidie sous argon avant utilisation.

Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400 ; Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl₃), ou le diméthylsulfoxyde (DMSO) deutérié avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s ; singulet ; d ; doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ou multiplet.

Les spectres RMN ¹³C ont été enregistrés à 100,6 MHz avec découplage ¹H en large bande sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl₃); le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Infra-rouge :

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum One équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm⁻¹. Seuls les pics significatifs sont listés.

Points de fusion :

Les points de fusion (Pf) ont été déterminés au moyen d'un Banc Kofler HEIZBANK™ type WME 50-260°C, et ne sont pas corrigés.

Chromatographie

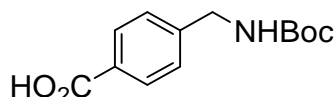
Les chromatographies sur colonne ont été effectuées dans une colonne en verre utilisant gel de silice Merck 60 (40-63 μm).

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.

PARTIE I :

L'ANALOGUE DE LA PRISTINAMYCINE II_B

Acide 4-((tert-butoxycarbonyl)méthyl)benzoïque 71



Méthode A

De l'acide 4-(aminométhyl)benzoïque (5,01 g; 33,1 mmol, 1 éq) est dissout dans du dioxane (80 mL) et de l'eau (40 mL) à température ambiante, sur lequel du NaOH (40 mL; 40 mmol; 2,84 g, 1,2 éq) est ajouté. La solution est refroidie à 0 °C dans un bain de glace. Du dicarbonate de di-tert-butyle (7,97 g; 36,5 mmol; 1,1 éq) est ajouté et la solution est agitée pendant 24 heures à température ambiante. Le dioxane est éliminé sous pression réduite et la solution aqueuse restante est acidifiée jusqu'à pH 2 avec du bisulfate de potassium à 10% puis extraite avec de l'EtOAc. Les extraits organiques combinés sont séchés sur MgSO₄ et évaporés pour donner le produit sous la forme d'un solide blanc (90%).

Méthode B

Le protocole précédent est suivi en utilisant du NaHCO₃ (0,071 mol; 5,96 g) à la place de la soude. Un solide blanc est obtenu avec 80%.

Aspect : solide blanc

Rendement : 90 % (A) ; 80 % (B)

Formule brute : C₁₃H₁₇NO₄

Masse molaire : 251,28 g/mol

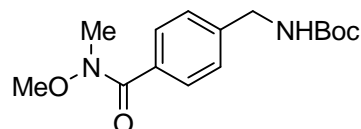
Pf = 169°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δppm: 1,39 (s, 9H, C (CH₃)₃); 4,20-4,19 (d, J= 6,00 Hz, 2H, CH₂NH); 7,35-7,33 (d, J= 8,00 Hz, 2H_{arom}); 7,48-7,44 (m, 1H, NH); 7,91-7,89 (d, J= 8,00 Hz, 2H_{arom}) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 28,67 (C- (CH₃)₃); 43,68 (Ar-CH₂-N); 78,40 (C-(CH₃)₃); 127,30 (CH_{arom}); 129,79(CH_{arom}); 130,06 (CH_{arom}-COOH); (CH_{arom}-CH₂-N); 156,29 (COOC (CH₃)₃); 167,79 (COOH) ppm

IR v_{max} cm⁻¹: NH (3358); c=o (1691); COOH (2989) .

Tert-butyl 4-(méthoxy(méthyl)carbamoyl)benzylcarbamate 67



Du Boc-Amb-OH (0,5 g, 21 mmol, 1 éq) est dissout dans du DCM (25 mL) et le chlorure de N, O-diméthylhydroxylamine (0,22 g, 23 mmol, 1,15 éq), la triéthylamine (0,22 g, 0,29 mL, 22 mmol, 1,1 éq), le DCC (0,41 g, 21 mmol, 1 éq) et la p-(diméthylamino)pyridine (DMAP) (0,12 g, 10,24 mmol) ont été ajoutés successivement. La solution est agitée pendant une nuit à température ambiante, puis le DCU est séparé par filtration et les solvants évaporés. Le résidu est dissout dans de l'EtOAc et lavé avec une solution saturée de NaHCO₃, une solution à 10% d'acide citrique et finalement une solution aqueuse saturée de NaCl. Après séparation, la couche organique est séchée sur du MgSO₄ anhydre, filtrée puis évaporée. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour produire 50% d'une huile incolore.

Aspect : Huile visqueuse

Rendement : 50%

Formule brute : C₁₅H₂₂N₂O₄

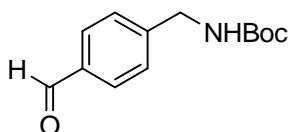
Masse molaire : 294,16g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 7,596-7,575 (d, J= 8,4 Hz, 2H_{arom}); 7,253-7,232 (d, J= 8,4 Hz 2H_{arom}); 4,85 (s, NH); 4,296-4,282 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂-N); 3,47 (s, 3H, O-CH₃); 3,28 (s, 3H, N-CH₃); 1,39 (s, 9H, C (CH₃)₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 169,62 (CO); 155,92 (COOC (CH₃)₃); 141,68 (CH_{arom}-CH₂-N); 133,03 (CH_{arom}-CO-N-CH₃); 128,60 (CH_{arom}); 126,87 (CH_{arom}); 78,40 (C-(CH₃)₃); 61,055 (OCH₃); 44,34 (Ar-CH₂-N); 33,74 (N-CH₃); 28,67 (C- (CH₃)₃) ppm

IR v_{max} cm⁻¹: NH (3348); c=o (1661); C-N (1469); C-O (1180)

Tert-butyl 4-formyl benzyl carbamate 72



A une solution de tert-butyl-4-(méthoxy(méthyl)carbamoyl)benzylcarbamate (0,5 g; 1,7 mmol; 1 éq) dans du THF fraîchement distillé à 0 ° C, on ajoute du LiAlH₄ (1,7 mmol; 0,03 g; 1 éq) et la solution est agitée pendant quatre heures. Une solution aqueuse de KHSO₄ (0,23 g; 1,7 mmol) est ensuite ajoutée lentement à 0 ° C. Le mélange obtenu est filtré sur Celite. Le filtrat est lavé successivement avec du HCl 1N (10 ML), du Na₂CO₃ saturé (20 mL) puis une solution saturée de NaCl (20 mL). Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation, l'aldéhyde est obtenue sous la forme d'un solide blanc avec 92% de rendement.

Aspect : solide blanc

Rendement : 90 %

Formule brute : C₁₃H₁₇NO₃

Masse molaire : 235,12g/mol

Pf = 86°C

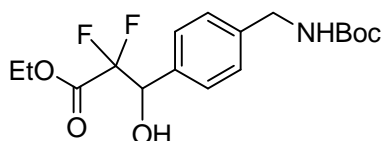
RMN¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,402 (s, 9H, C (CH₃)₃); 4,342-4,327 (d, J= 6Hz, 2H, CH₂-N); 4,885 (s, 1H, NH); 7,389-7,369 (d, J= 8,4Hz, 2H, 2H_{arom}); 7,794-7,773 (d, J= 8,4Hz, 2H, 2H_{arom}); 9,93 (S, 1H, CHO) ppm

RMN¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 28,37 (C- (CH₃)₃); 44,39 (Ar-CH₂-N); 79,95 (C-(CH₃)₃); 127,72 (CH_{arom}); 130,10 (CH_{arom}); 135,58 (CH_{arom}-CHO); 146,11 (CH_{arom}-CH₂-N); 155,87 (COOC (CH₃)₃); 191,85 (CHO).

IR v_{max} cm⁻¹: NH (3348); C=O (1693)

3-(4-((tert-butoxycarbonyl)méthyl)phényl)-2,2-difluoro-3-hydroxypropanoate d'éthyle

73



A une suspension agitée de Zn fraîchement activé (0,3 g; 4,58 mmoles) dans du THF anhydre (5 mL), on ajoute le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,49 mL; 3,82 mmoles). Le mélange est porté à reflux. Ensuite on introduit l'aldéhyde **72** (1,6 mmoles; 0,38g) dans THF gout a gout. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est encore chauffé à reflux pendant huit heures. Après refroidissement, 10mL du KHSO₄ à 10% est ajouté, le mélange obtenu est agité pendant 15 min. Après filtration, 20 mL de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20mL) puis avec une solution saturée de NaCl (20 mL), séchées sur Na₂S₄, filtrées et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (5-50 % : EtOAc/Cyclohexane) pour obtenir une huile incolore visqueuse.

Aspect : Huile incolore visqueuse

Rendement : 40 %

Formule brute : C₁₇H₂₃F₂NO₅

Masse molaire : 359,37g/mol

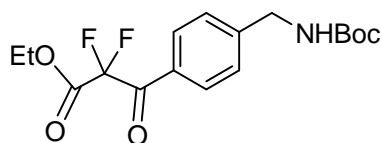
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 7,37 (d, 2H, J= 8,0Hz); 7,20 (d, 2H, J= 8,0Hz); 5,11 (dd, 1H, J=16,4Hz, 7,6Hz); 4,99 (br s, 1H); 4,27 (q, 2H, J= 14,2Hz, 7,2Hz); 4,21 (d, 2H, J=5,6Hz); 1,41 (s, 9H); 1,27 (t, 3H, J= 7,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 163,74 (t, J=32,0Hz); 156,17; 139,86; 128,12; 127,34; 116,54; 114,00 (d, J = 6,1Hz); 111,44; 79,83; 73,35 (dd, J=24,5Hz, J = 3,7Hz); 49,14; 44,28; 28,44; 13,93.

RMN ¹⁹F (367 MHz, CDCl₃); δ_{ppm} : dd, -112,72; -113,41; -120,85; -121,54.

IR ν_{max} cm⁻¹: 3659,69; 1769,69; 1453,96

3-(4-((tert-butoxycarbonyl)methyl)phenyl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle **65a**



L'alcool **73** (0,28 mmole; 0,1g) est ajouté à une solution de périodine Dess-Martin (1 mmol, 0,42g) dans du DCM (10 mL). La réaction est agitée pendant 3 heures à température ambiante. Après refroidissement à 0°C, une solution de thiosulfate de sodium (1,5g dans 20mL de l'eau) et une solution saturée de NaHCO₃ (20mL) sont ajoutés. Après agitation pendant 10 minutes., 20 mL de l'éther diéthylique sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir diacétone déséré.

Aspect : Huile incolore visqueuse

Rendement : 88 %

Formule brute : C₁₇H₂₁F₂NO₅

Masse molaire : 357,14g/mol

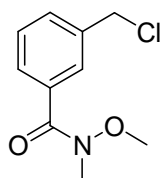
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 8,04 (d, 2H, J=8Hz); 7,42 (d, 2H, J = 8,3Hz); 4,40 (m, 4H); 1,49 (s, 9H); 1,31 (t, 3H, J = 7,1Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 185,10 (t, J = 27Hz); 161,95 (t, J = 28,5Hz); 156,01; 147,11; 130,47; 127,60; 112,53; 109,90; 80,17; 63,92; 44,39; 28,50; 13,97.

RMN F¹⁹ (CDCl₃) δppm : -107,66.

IR v_{max} cm⁻¹:1796,69; 1698,36; 1386,69

3-(chlorométhyl)-N-méthoxy-N-méthylbenzamide **75**



Du chlorure de benzoyle (2,5 g, 13,22 mmol, 1 éq) est ajouté lentement à une solution de chlorure de N, O-diméthylhydroxylamine (1,29 g, 13,22 mmol, 1 mL) et de

triméthylamine (4 mL, 14,55 mmol, 2,1 éq) dans du DCM (20 mL) à 0 °C. Le mélange est agité à température ambiante. Après 4 heures, 20 mL de DCM sont ajoutés au mélange. Après séparation des deux phases, celle organique est lavée deux fois avec 30 mL de H₂O puis par 30 mL de solution saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour obtenir une huile incolore.

Aspect : huile incolore

Rendement : 85 %

Formule brute : C₁₀H₁₂ClNO₂

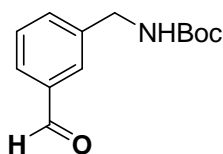
Masse molaire : 213,06g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 7,62-7,575 (m, 2H^{arom}); 7,395-7,373 (m, 2H^{arom}); 4,296-4,337 (s, 2H, CH₂Cl); 3,505 (s, 3H, O-CH₃); 3,321 (s, 3H, N-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 168,00 (CO); 138,68 (CH^{arom}-CH₂-Cl); 134,4 (CH^{arom}-CO-N-CH₃); 132,60 (CH^{arom}); 129,87; (CH^{arom}); 127,5 (CH^{arom}); 127,4(CH^{arom}); 61,90 (OCH₃); 47,34 (Ar-CH₂-Cl); 33,70 (N-CH₃).

IR ν_{max} cm⁻¹: NH (3338); C=O (1671); C-N (1469); C-O (1185)

tert-butyl 3-formylbenzylcarbamate 76



L'amide de Weinreb précédente (2,26 g, 10,60 mmol, 1 éq) est ajoutée à un mélange d'acétonitrile et de diméthylsulfoxyde (1/1, 20 mL) suivi de l'addition d'une solution d'azote de sodium (1,03 g, 15,90 mmol, 1,5 éq). La réaction est agitée à 60 °C pendant trois heures. L'ACN est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est dilué avec 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée avec de l'eau (2 × 10 mL), séchée sur du sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est éliminé sous pression réduite et le solide résultant est utilisé tel que dans l'étape suivante.

A une solution d'azote précédent dans du THF (50 mL) et de l'eau (5 mL), on ajoute la triphénylphosphine (5,56 g, 21,2 mmol, 2 équivalents). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures et les substances volatiles sont éliminées sous vide. Le solide résultant est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

A l'amine obtenue ci-dessus, dissoute dans 10 mL de méthanol, on ajoute le (Boc)₂O (3,47 g, 15,9 mmol,) et NaOH (20 mmol; 0,8g) . Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit (24h). Le solvant est éliminé sous pression réduite pour conduire à un solide qui sera utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

Du Boc-Amb-N(OMe)Me (0,5 g, 1,7 mmol, 1 éq) est dissout dans du THF (20 mL) et refroidi à 0 °C. Tétrahydruroaluminate de lithium (1,7 mmol; 0,03 g; 1 éq) est ajouté et la solution est agitée pendant quatre heures à température ambiante. Une solution aqueuse de KHSO₄ (0,23 g; 1,7 mmol) est ensuite lentement ajoutée à 0 °C. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite. Le filtrat est lavé successivement avec du HCl 1N (10mL), du Na₂CO₃ saturé (20 mL) et finalement une solution saturée en NaCl. Un séchage sur MgSO₄ suivi d'une filtration et évaporation a conduit à l'aldéhyde sous forme d'un solide (68%).

Aspect : solide blanc

Rendement : 68 %

Formule brute : C₁₃H₁₇ClNO₃

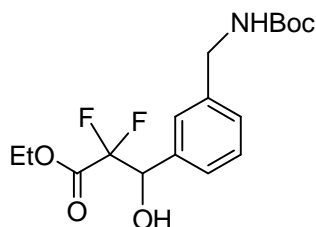
Masse molaire : 235,12g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 1,401 (s, 9H, C (CH₃)₃); 4,262-4,276 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂-N), 4,45 (s, 1H, NH), 7,572-7,553 (d, J = 8,4Hz, 2H, 2H^{ph}), 7,797-7,776 (d, J = 8,4Hz, 2H, 2H_{arom}); 10,000 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 28,30 (C- (CH₃)₃); 44,39 (Ar-CH₂-N); 79,95 (C-(CH₃)₃); 127,72 (CH_{arom}); 128,10 (CH_{arom}); 135,58 (CH_{arom}-CHO); 143,11 (CH_{arom}-CH₂-N); 155,87 (COOC (CH₃)₃); 193,85 (CHO).

IR ν_{max} cm⁻¹: NH (3348); C=O (1698)

3-(3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)méthyl)phényl)-2,2-difluoro-3-hydroxypropanoate d'éthyle 77



A une suspension agitée de Zn fraîchement activé (0,3 g; 4,58 mmoles) dans du THF anhydre (5 mL), on ajoute le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,49 mL; 3,82 mmoles). Le mélange est porté à reflux. Ensuite on introduit l'aldéhyde 76 (1.6 mmol, 0,38g) dans THF

gout a gout. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est encore chauffé à reflux pendant huit heures. Après refroidissement, 10mL du KHSO₄ à 10% est ajouté, le mélange obtenu est agité pendant 15 min. Après filtration, 20 mL de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3× 20mL) puis avec une solution saturée de NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (5-50 % : EtOAc/Cyclohexane) pour obtenir une huile incolore visqueuse.

Aspect : Huile visqueuse

Rendement : 42 %

Formule brute : C₁₇H₂₃F₂NO₅

Masse molaire : 359,37g/mol

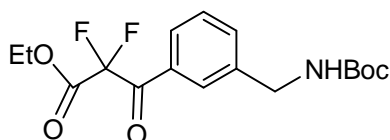
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 7,34 (m , 4H); 5,15 (dd, 1H, J = 7,6Hz); 4,88 (br s, 1H); 4,33 (m, 4H); 1,46 (s, 9H); 1,30 (t, 3H, J= 7,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 163,66 (t, J = 31,7Hz); 156,09; 139,32; 135,23; 128,80; 128,37; 116,41; 113,88; 113,83; 111,31; 79,86; 73,74 (dd, J = 24,6Hz, 3,3Hz); 63,26; 44,59; 28,51; 14,02.

RMN ¹⁹F (CDCl₃) δppm: -112,88; -113,57; -120,58; -121,27.

IR ν_{max} cm⁻¹: 3649,69; 1799,69; 1463,96

3-(3-((tert-butoxycarbonyl)methyl)phenyl)-2,2-difluoro-3-oxopropanoate d'éthyle **65b**



L'alcool **77** (0,28 mmol; 0.1g) est ajouté à une solution de périodine Dess-Martin (1 mmol, 0,42g) dans du DCM (10 mL). La réaction est agitée pendant 3 heures à température ambiante. Après refroidissement à 0°C, une solution de thiosulfate de sodium (1.6g dans 20 mL de l'eau) et une solution saturée de NaHCO₃ (20mL) sont ajoutés. Après agitation pendant 10 minutes., 20 mL de l'éther diéthylique sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir diacétone déséré.

Aspect : Huile visqueuse

Rendement : 75 %

Formule brute : C₁₇H₂₁F₂NO₅

Masse molaire : 335,14 g/mol

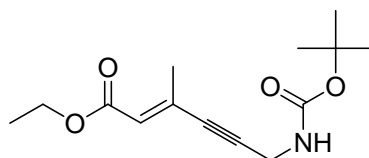
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 7,96 (m, 2H); 7,61 (d, 1H, J = 7,5Hz); 7,48 (t, 1H, J = 8,2Hz); 4,96 (br s, 1H); 4,35 (m, 4H); 1,46 (s, 9H); 1,32 (t, 3H, J = 7,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 185,53 (t, J = 27,8Hz); 161,89 (t, J = 30,2Hz); 156,01; 140,57; 134,18; 131,45; 129,38; 129,0; 128,55; 109,90; 80,08; 63,92; 44,99; 28,50; 13,97.

RMN F¹⁹ (367 MHz, CDCl₃); δ (ppm) = -107,52.

IR v_{max} cm⁻¹: 1799,25; 1696,36; 1396,69

(E)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-méthylhex-2-ène-4-ynoate d'éthyle 81



A une solution agitée de butyl-2-ynoate d'éthyle (2,1 mmol; 0,23 g) dans du THF anhydre (10 mL) sous argon, on ajoute successivement du prop-2-ynylcarbamate de tertibutyle (2,1 mmol; 0,32 g), l'acétate de Palladium II (0,065 mmol, 0,0147 g) et la triphénylphosphine (0,065 mmol; 0,0174 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Après évaporation du THF, le résidu est purifié par Chromatographie éclair sur silice. Un composé est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Aspect : solide blanc

Rendement : 80 %

Formule brute : C₁₄H₂₁NO₄

Masse molaire : 367,15g/mol

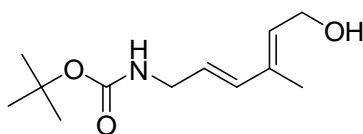
Pf : 66°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 6,01 (s, 1H); 4,73 (br s, 1H); 4,15 (q, 2H, J= 14,3Hz, 7,1Hz); 4,07 (d, 2H, J = 4,5Hz); 2,25 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,26 (t, 3H, J = 7,1Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 165,94; 155,19; 137,18; 124,58; 89,89; 84,91; 80,17; 60,05; 31,10; 28,33; 19,70; 14,23.

IR v_{max} cm⁻¹: 1759,36; 3469,69; 1643,69

Tert-butyl((2E,4E)-6-hydroxy-4-méthylhexa-2,4-diène-1-yl)carbamate 82



A une solution de (E)-6-((tert-butoxycarbonyl) amino)-3-méthylhex-2-ène-4-ynoate d'éthyle **81** (0,2 g; 0,75 mmol) dans du THF (8 mL), on ajoute lentement à -78 °C une solution de LiAlH₄ dans du THF (1 M); le mélange réactionnel est agité à 4 °C pendant 2 heures puis à température ambiante pendant une nuit. La réaction est ensuite neutralisée en ajoutant une solution aqueuse à 10% de bisulfate de potassium (15 mL) puis diluée avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Après filtration sur célite, la phase organique est récupérée et lavée avec une solution saturée de NaCl (2 x 20 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour conduire à une huile visqueuse.

Aspect : huile visqueuse

Rendement brut: 60 %

Formule brute : C₁₂H₂₁NO₃

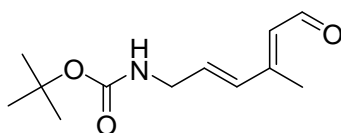
Masse molaire : 227,15g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 6,36 (d, 1H, J = 15,4Hz); 5,55 (td, 1H, J= 6,8Hz, 3,3Hz); 5,38 (t, 1H, J = 6,8Hz); 4,08 (d, 1H, J = 6,2Hz); 3,65 (t, 2H, J = 6,3Hz); 1,67 (s, 3H); 1,29 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 155,87; 135,30; 133,33; 128,81; 127,50; 79,10; 57,65; 42,50; 28,17; 20,19.

IR ν_{max} cm⁻¹: 1659,36; 3696,23

Tert-butyl ((2E, 4E)-4-méthyl-6-oxohexa-2,4-diène-1-yl)carbamate 78



A une solution de chlorure d'oxalyle (0,14 mL; 1,65 mmol) dans du DCM anhydre (5 mL) à -78 °C, on ajoute du DMSO (0,24 mL; 3,33 mmol). La solution est agitée à -78 °C pendant 45 minutes, puis une solution d'alcool **82** (0,15 g; 0,66 mmol) dans du DCM

anhydre (5 mL) est ajoutée. Après agitation pendant 3 h à -78 °C, la triéthylamine (0,9 mL; 6,66 mmol) est ajoutée et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à -78 °C pendant 2 heures. Le mélange est ensuite neutralisé avec de l'eau (2 x 50 mL) à la même température puis laissé réchauffé jusqu'à l'ambiante. Après séparation, la couche organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (EtOAc 0-40 / Cyclohexane) pour finalement produire une huile jaunâtre.

Aspect : huile jaunâtre

Rendement : 80 %

Formule brute : C₁₂H₁₉NO₃

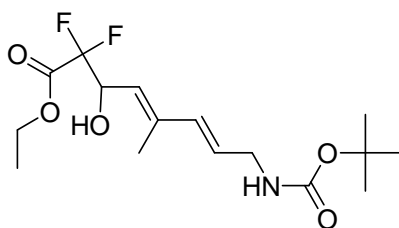
Masse molaire : 225,14g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 10,13 (d, 1H, J = 7,9Hz); 7,16 (d, 1H, J = 15,5Hz); 6,13 (td, 1H, J = 15,5Hz, 5,5Hz); 5,85 (d, 1H, J = 7,9Hz); 4,82 (br s, 1H); 3,91 (t, 2H, J = 5,1Hz); 2,05 (s, 3H); 1,44 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 190,16; 155,83; 153,82; 135,87; 128,67; 125,77 ; 80,01; 42,59; 28,50; 21,47.

IR ν_{max} cm⁻¹ : 3569,26; 1693,36; 1769,36

(4E,6E)-8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,2-difluoro-3-hydroxy-5-méthylocta-4,6-diénoate d'éthyle 83



A une suspension agitée de Zn fraîchement activé (0,3 g; 4,58 mmoles) dans du THF anhydre (5 mL), on ajoute le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,49 mL; 3,82 mmoles). Le mélange est porté à reflux. Ensuite on introduit l'aldéhyde **78** (1.6 mmol, 0,36g) dans THF gout a gout. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est encore chauffé à reflux pendant huit heures. Après refroidissement, 10mL du KHSO₄ à 10% est ajouté, le mélange obtenu est agité pendant 15 min. Après filtration, 20 mL de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3x 20mL) puis avec une solution saturée de NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié

par chromatographie sur colonne de silice (5-50 % EtOAc/Cyclohexane) pour produire une huile jaune.

Aspect : huile jaune

Rendement : 17 %

Formule brute : C₁₆H₂₅F₂NO₅

Masse molaire : 349,17g/mol

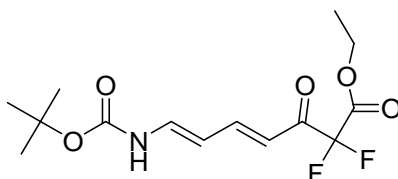
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 6,53 (d, 1H, J = 15,4Hz); 5,86 (td, 1H, J = 15,4Hz, 5,6Hz); 5,42 (d, 1H, J = 8,6Hz); 4,98 (td, 1H, J = 13,7Hz, 8,5Hz); 4,81 (br t, 1H, J = 4,6Hz); 4,34 (q, 2H, J = 14,2Hz, 7,2Hz); 3,90 (br t, 1H, J = 5,0Hz); 1,90 (s, 3H); 1,44 (s, 9H); 1,34 (t, 3H, J = 7,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 163,56 (t, J = 31,1Hz); 156,72; 140,01; 130,35; 127,42; 121,43; 116,81; 114,28; 67,68 (dd, J = 28,3Hz, 3,2Hz); 63,26; 28,47; 20,93; 14,74; 14,06.

RMN F¹⁹ (367 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : -115,11; -115,08; -120,73; -121,43.

IR v_{max} cm⁻¹ : 1729,36; 3656,69; 3269,36; 1639,69

(4E,6E)-éthyl7-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-difluoro-3,3-dihydroxyhepta-4,6-diénoate 65c



L'alcool **73** (0,28 mmol; 1 éq) est ajouté à une solution de périodine Dess-Martin (1 mmol, 0,42g) dans du DCM (10 mL). La réaction est agitée pendant 3 heures à température ambiante. Après refroidissement à 0°C, une solution de thiosulfate de sodium (1.6 g dans 20mL de l'eau) et une solution saturée de NaHCO₃ (20mL) sont ajoutés. Après agitation pendant 10 minutes., 20 mL de l'éther diéthylique sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir diacétone déséré.

Aspect : huile visqueuse

Rendement : 23 %

Formule brute : C₁₄H₁₉F₂NO₅

Masse molaire : 319,12g/mol

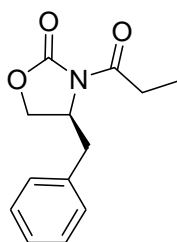
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 6,41 (m, 3H); 4,35 (q, 2H, J = 14,4Hz, 7,2Hz); 3,92 (t, 2H, J = 5,1Hz); 2,33 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,33 (t, 3H, J = 7,2Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 185,77 (t, J = 26Hz); 162,05 (t, 31,2Hz); 159,14; 155,81; 138,02; 133,84; 118,03; 108,87; 80,05; 63,66; 42,45; 28,49; 15,45; 14,01.

RMN F¹⁹ (367 MHz, CDCl₃); δ (ppm) = -113,74.

IR ν_{max} cm⁻¹: 1729,36; 1689,36; 3179,96; 1599,89

(S)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one 85



Dans un ballon à fond rond de 2,0 L muni d'un barreau aimanté, sont introduits sous N₂ à -75°C: (5mmol; 0,88g) de (S)-4-phényloxazolidin-2-one dissoute dans 10 mL de THF; (5,25 mmol; 2,1mL), puis du n-BuLi (2,5 M dans l'hexane). Après de 20 minutes d'agitation à -75°C, (5,5 mmol; 0,5 mL) de propionyl chloride ont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 2,5 heures à -75°C. Après réchauffement à température ambiante, une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée. Le THF est évaporé sous pression réduite et 15 mL de dichloromethane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse à 10% de NaOH (10 mL), de l'eau (15mL), puis une solution saturée en NaCl (15 mL). Un séchage sur MgSO₄ suivi d'une filtration et évaporation sous pression réduite donnent le produit désiré sous forme d'un solide blanc.

Aspect : solide blanc

Rendement : 82 %

Pf : 45°C

Formule brute : C₁₃H₁₅NO₃

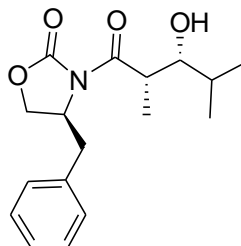
Masse molaire : M = 233,11 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 7,35(m, 2H); 7,29 (m ; 1H); 7,23(m ; 2H); 4,48 (dd ; J = 10,5 ; 7,5; 3,0 ; 3,0 Hz ; 1H); 4,22 (dd ; J = 9,0 ; 7,5 Hz ; 1H); 4,19 (dd ; J = 9,0 ; 3,0 Hz; 1H); 3,31 (dd ; J = 13,5 ; 3,5 Hz ; 1H); 3,09-2,78 (m ; 2H); 2,26 (dd ; J = 13,0 ; 4,5 Hz ; 1H); 1,29 (t ; J = 7,5 Hz ; 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 174,33; 155,71; 135,57; 129,6; 129,14; 127,52; 66,41; 54,34; 39,18; 29,44; 8,54.

IR ν_{max} cm⁻¹: 1779,25 ; 1699,36 ; 1607,69 ; 1497,69

(S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoyl)oxazolidin-2-one 86



Dans un ballon bicol de 25 mL muni d'un barreau aimanté, sont introduits à - 5 °C: (4,8 mL; 4,8 mmol) de n-Bu₂BOTf (*c* = 1 mol/l dans CH₂Cl₂), une solution de l'amide précédente (4 mmol; 0,93 g) dans 10 mL de CH₂Cl₂. Après agitation pendant 5 minutes, la triéthylamine (5,2 mmol 4,7 mL) est ajoutée goutte à goutte. La solution jaune résultante est agitée pendant 10 minutes puis refroidie à -75 °C, puis l'isobutyraldéhyde (4,4 mmol; 0,4 mL) fraîchement distillé est ajouté lentement. Après 1 heure d'agitation, la solution est chauffée à 0 °C et agitée à cette température pendant 1 heure. Ensuite 20 mL de solution aqueuse de tampon phosphate/ MeOH (3/1) et 20 mL de H₂O₂ (30%) / MeOH (1/2) sont ajoutés avec précaution. Après agitation pendant 1 heure, les solvants volatiles sont évaporés sous pression réduite, et 20 mL de Et₂O sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec une solution saturée en NaHCO₃ (20 mL), avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, et finalement filtrée puis évaporée sous pression réduite.

Aspect : solide blanc

Rendement : 72 %

Pf : 59°C

Formule brute : C₁₇H₂₃NO₄

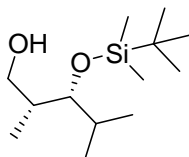
Masse molaire : M = 305,16 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 7,19–7,34 (m ; 5H); 4,65–4,74 (m, 1H); 4,13–4,24 (m, 2H); 3,96 (q, 1H, *J* = 7,0, 2,8 Hz); 3,52–3,59 (m, 1H); 3,23 (d ; 1H ; *J* = 13,4 ; 3,2 Hz); 3,02 (d ; 1H ; *J* = 2,2 Hz); 2,80 (dd ; 1H, *J* = 13,4 ; 9,4 Hz); 1,76 (m ; 1H ; *J* = 6,8 Hz); 1,29 (d ; 3H ; *J* = 6,8 Hz); 1,02 (d ; 3H ; *J* = 6,5 Hz); 0,91 (d ; 3H ; *J* = 6,8 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 177,4; 152,7; 134,9; 129,2; 128,7; 127,2; 76,4; 65,9; 54,9; 39,6; 37,5; 30,6; 18,9; 18,9; 18,7; 9,9.

IR ν_{max} cm^{-1} 3508; 3063; 3030; 2964; 2876; 1780; 1695.

(2R,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylpentan-1-ol 66



Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté, sont introduits à -75°C une solution d'alcool précédent (0,43 g; 1,4 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL), la 2,6-lutidine (0,49 mL; 4,12 mmol; 2,94éq), et du TBSOTf (0,48 mL, 2,06 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 8 h à -75°C . Après addition de 15 mL d'une solution aqueuse de 5% NaHCO_3 , 20mL de CH_2Cl_2 sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (20 mL), l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est utilisé sans purification.

Dans un ballon muni d'un barreau aimanté, sont introduits à 10°C une solution du brut précédent (0,3 g; considéré comme 0,7 mmoles) dans du THF (10 mL), suivi de l' EtOH (10 μl , 1,7 mmoles) et du LiBH_4 (1,7 mL, 1 M dans THF, 1,7 mmoles). Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures. Ensuite une solution de NaOH 1M est ajoutée; l'agitation est continuée pendant 15 minutes. Après évaporation du THF, 15 mL de diethyl ether sont ajoutés; la phase organique est lavée avec de l'eau (2 \times 10mL), de l'eau saturée en NaCl (20mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Une purification par Chromatographie sur colonne (5% Et_2O / CH_2Cl_2) donne l'alcool (1,09 g) comme une huile incolore.

Aspect : une huile visqueuse

Rendement : 80 %

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$

Masse molaire : $M = 246,46 \text{ g/mol}$

RMN¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 3,67 (ddd, 1H, $J = 10,9, 5,8, 4,2$ Hz); 3,58 (dt, 1H, $J = 10,9, 5,8$ Hz); 3,42 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz); 2,66 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz); 1,93 – 1,77 (m, 2H); 0,98 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,96 – 0,87 (m, 15H); 0,11 (s, 3H); 0,08 (s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 82,5; 66,1; 36,9; 33,1; 26,1; 18,9; 18,5; 18,3; 16,6; -4,0; -4,0.

IR ν_{max} cm⁻¹: 3348; 1472; 1387; 1362; 1184; 1092; 1029; 1005 .

PARTIE II : SYNTHÈSE DES ISOXAZOL-5(4H)-ONES

Mode opératoire général :

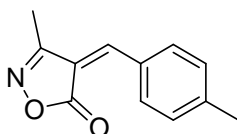
Méthode A

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté on mélange l'acétoacétate d'éthyle (10 mmol; 1,30g), le chlorhydrate d'hydroxylamine (10 mmol; 0,69g), et l'aldéhyde aromatique (10 mmol). 10% de bromure de lithium dans 5 mL d'eau sont ajoutés. L'ensemble est agité à température ambiante et suivi par CCM. Après l'achèvement de la réaction, le solide obtenu est séparé par filtration et lavé avec de l'éther diéthylique; le produit souhaité est isolé avec un rendement élevé sous une forme essentiellement pure.

Méthode B

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté on mélange l'acétoacétate d'éthyle (10 mmol; 1,30g), le chlorhydrate d'hydroxylamine (10 mmol; 0,69g), l'aldéhyde aromatique (10 mmol), et 4% de Au-Fe/ZrO₂ dans 5 mL d'eau. L'ensemble est agité à température ambiante et suivi par CCM. Après l'achèvement de la réaction, le solide obtenu est séparé par filtration et lavé avec de l'éther diéthylique. Le produit souhaité est isolé avec un rendement élevé sous une forme essentiellement pure.

(Z)-4-(4-méthylbenzylidène)-3-méthylisoxazol-5 (4H)-one 87



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,20g) de 4-méthylbenzaldehyde

Formule brute : C₁₂H₁₁NO₂

Rendement : 98 % (A), 79% (B)

Masse molaire : 201,08g/mol

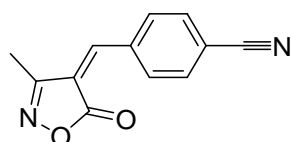
Aspect : solide **Pt :** 133°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 8,21-8,19 (2H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,31 (1H, s, CH); 7,25-7,23 (2H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 2,37 (3H, s, CH₃); 2,21 (3H, s, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 168,22; 161,23; 149,99; 145,73; 2C 134,15; 2 129,89; 22,07; 11,64 ppm.

IR v_{max} cm⁻¹ : 1730,40; 1698,34; 1169,28.

(Z) -4 - ((3-méthyl-5-oxoisoxazol-4 (5H) -ylidène) méthyl) benzonitrile 88



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,31g) de 4-cyanobenzaldehyde

Formule brute : C₁₂H₈N₂O₂

Masse molaire : 212,06 g/mol

Rendement : 87 % (A), 66% (B)

Aspect : solide

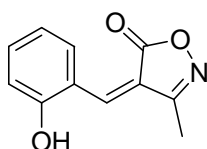
Pf : 194°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 8,46- 8,44 (2H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 8,06-8,04 (3H, t, CH+H_{arom}); 2,31 (3H, s, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 167,73; 162,53; 149,29; 136,56; 133,68 (2×C); 132,92; 130,34; 122,35; 118,73; 115,09; 11,74 ppm.

IR v_{max} cm⁻¹ : 1720,70; 1675,30; 1055,50; 2265,25.

(Z) -4- (2-hydroxybenzylidène) -3-méthylisoxazol-5 (4H) -one 89



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,22g) de 2-hydroxybenzaldehyde.

Formule brute : C₁₁H₉NO₃

Pf : 204°C

Masse molaire : 203,06g/mol

Rendement : 91 % (A) ; 78% (B)

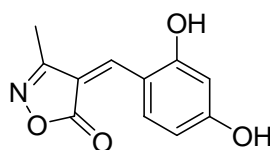
Aspect : solide

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 11,00 (1H, s, OH); 8,75-8,73(1H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 8,07 (1H, s, CH); 7,47-7,51 (1H, t, H_{arom}); 7,02-7,00 (1H, d, H_{arom}); 6,95-6,91 (1H, t, H_{arom}); 2,26 (3H, s, CH₃) ppm,

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 168,73; 162,59; 160,10; 145,45; 137,19; 132,78; 119,9; 119,5; 116,90; 116,61; 11,66 ppm.

IR v_{max} cm⁻¹: 1735,36; 1635,36; 1055,36.

(Z) -4- (2,4-dihydroxybenzylidène) -3-méthylisoxazol-5 (4H) -one 90



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,38g) de 2,4-dihydroxybenzaldehyde

Formule brute : C₁₁H₉NO₄

Aspect : solide

Masse molaire : 219,05g/mol

Pf : 234°C

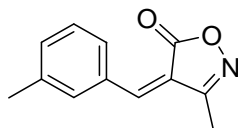
Rendement : 90 % (A), 77%(B)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 11,14 (2H, s, OH); 9,00-8,98 (1H, d, J = 8,00 Hz , H_{arom}); 7,93 (1H, s, CH), 6,45-6,40 (3H, t, H_{arom}); 2,20 (3H, s, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 169,91; 167,13; 163,61; 162,70; 144,42; 135,64; 113,52; 111,05; 109,53; 102,20; 11,66 ppm.

IR v_{max} cm⁻¹: 1719,36; 1673,36; 1055,36.

(Z) -4- (3-méthylbenzylidène) -3-méthylisoxazol-5 (4H) –one 91



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1.20g) de 3-méthylbenzaldehyde

Formule brute : C₁₂H₁₁NO₂ **Masse molaire :** 201,08g/mol

Aspect : solide **Rendement :** 97 %

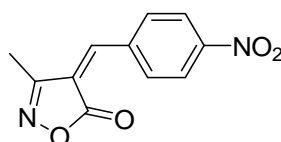
Pf : 142°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 8,13-8,12 (1H, br, H_{arom}); 8,05 (1H, s, CH); 7,32(3H, br, H_{arom}); 2,35 (3H, s, CH₃); 2,21 (3H, s, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 167,94; 161,19; 150,28; 138,83; 135,00; 134,41; 132,32; 131,04; 128,95; 119,35; 21,29; 11,64 ppm.

IR ν_{max} cm⁻¹: 1728,36; 1693,32; 1165,36.

(Z)-3-methyl-4-((E)-3-nitrobenzylidène)isoxazol-5(4H)-one 92



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,51g) de 4-nitrobenzaldehyde

Formule brute : C₁₃H₁₁NO₂ **Aspect :** solide

Masse molaire : 213,08g/mol **Pf :** 164°C

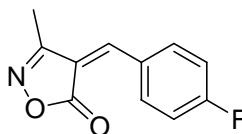
Rendement : 70 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm}: 2,21 (s, 3H); 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,23 (s, 1H); 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 169,21; 164,23; 148,36; 144,23; 142,32; 126,23; 125,36; 118,36; 11,65

IR ν_{max} cm⁻¹: 3111; 1775; 1618; 1594; 1487; 1366; 1341; 1278.

(Z) -4- (4-fluorobenzylidène) -3-méthylisoxazol-5 (4H) -one 93



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,24g) de 4-fluorobenzaldehyde

Formule brute : C₁₁H₈FNO₂

Aspect : solide

Masse molaire : 205,05g/mol

Pf : 140°C

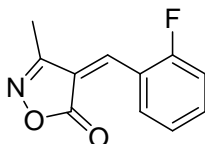
Rendement : 86 % (A), 70% (B)

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 8,38- 8,35 (2H, m, H_{arom}); 7,33 (1H, s, CH); 7,14-7,10 (2H, m, H_{arom}); 2,23 (3H, s, CH₃) ppm,

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 168,03; 167,23; 164,65; 161,10; 148,37; 136,77 (d, J = 36 Hz); 128,87 (d, J = 12 Hz); 119,17 (d, J = 8 Hz); 116,58; 116,36; 11,60 ppm.

IR v_{max} cm⁻¹: 1723,36; 1650,36; 1065,36.

(Z) -4- (2-fluorobenzylidène) -3-méthylisoxazol-5 (4H) -one 94



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,24g) de 2-fluorobenzaldehyde

Formule brute : C₁₁H₈NO₂

Aspect : solide

Masse molaire : 205,05g/mol

Pf : 160°C

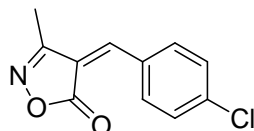
Rendement : 85 % (A), 75% (B)

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 8,22-8,20 (1H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,92-7,90 (1H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,45-7,39 (1H, m, H_{arom}); 7,32 (1H, s, CH); 7,24-7,19 (1H, m, H_{arom}); 2,24 (3H, s, CH₃) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 67,50; 163,76; 161,30; 160,91; 148,11 (d, J= 12 Hz); 134,00 (d, J= 32 Hz); 130,54 (d, J = 32); 129,87 (d, J = 12 Hz); 121,02 (d, J = 84 Hz); 119,7 (d, J=92 Hz); 11.60 ppm.

IR ν_{max} cm^{-1} : 1731,15; 1640,98; 1102,20.

(Z)-4-(4-chlorobenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one 95



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,40g) de 4-chlorobenzaldehyde

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2$

Aspect : solide

Masse molaire : 221,02g/mol

Pf : 128°C

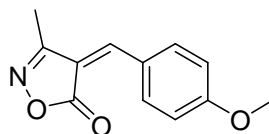
Rendement : 87 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 8.32-8.30 (2H, J = 8.00 Hz, d, H_{arom}); 7.49 (1H, s, CH); 7.49-7.47 (2H, d, J = 8.00 Hz, 2H), 2.30 (1H, s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} 167,83; 161,15; 140,19; 140,49; 135,02; 130,78; 129,49; 129,36; 120,05; 77,03; 11,68 ppm

IR ν_{max} cm^{-1} : 1727,25; 1698,32; 1169,86.

(Z)-4-(4-méthoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one 96



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,36g) de 4-méthoxybenzaldéhyde

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$

Masse molaire : 217,07g/mol

Rendement : 98 % (A), 83% (B)

Aspect : solide

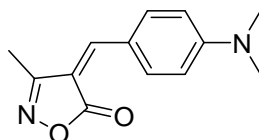
Pf : 176°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 8,37-8,35 (2H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,27 (1H, s, CH); 6,94-6,92 (2H, d, J = 8,00 Hz, H_{arom}); 3,85 (3H, s, OCH₃); 2,21 (3H, s, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 168,78; 164,62; 161,29; 149,37; 136,97(3×C); 125,83; 116,33; 114,67; 55,72; 11,64 ppm.

IR ν_{max} cm⁻¹: 1726,37; 1648,12; 1112,23.

(Z)- 4-(4-(diméthylamino)benzylidene)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one 97



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,49g) de 4-(diméthylamino)benzaldehyde

Formule brute : C₁₃H₁₄N₂O₂

Aspect : solide

Masse molaire : 230,11g/mol

Pf : 226°C

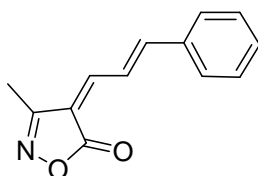
Rendement : 80 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 2,23 (s, 3H, CH₃); 3,15 (6H, s, N(CH₃)₂); 6,71-6,73 (2H, d, J = 8Hz, H_{arom}); 7,21 (s, 1H, CH); 8,39-8,41 (2H, d, J = 8Hz, H_{arom}) ppm

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} 170,25; 162,08; 154,71; 149,10; 127,02; 125,22; 124,71; 111,53; 40,05; 11,64 ppm;

IR ν_{max} cm⁻¹: 1780,25; 1626,36; 1012,36.

(Z)-3-méthyl-4-(E)-3-phénylallylidene)isoxazol-5(4H)-one 98



Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10mmol; 1,32g) de cinnamaldéhyde

Formule brute : C₁₃H₁₁NO₂

Aspect : solide

Masse molaire : 213,08g/mol

Pf : 173°C

Rendement : 70 % (A), 69% (B)

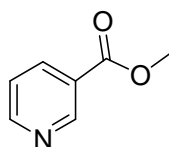
RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm}: 8,35-8,28 (dd, J =12Hz, 1H, CH); 7,66 – 7,64 (2H, m, CH=CH); 7,44-7,43 (3H, m, H_{arom}); 7.32- 8.26 (2H, m, H_{arom}); 2.25 (s, 3H, CH₃)ppm

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} 168,94; 159,78; 151,31; 147,45; 135,00; 131,53; 129,18; 128,93; 122,47; 117,99; 11,15 ppm .

IR v_{max} cm⁻¹: 1735,00; 1670,21.

PARTIE III : ANALOGUE DE L'HALICLAMINE A

nicotinate de méthyle 142



Dans un ballon rodé de 25 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (1,22g, 10 mmol) de nicotinamide dans méthanol 30mL et 6 mL de acide sulfurique concentrée. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 6 heures. Après évaporation sous pression réduite de méthanol, 30 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec solution saturée de NaHCO₃ (3×30mL), l'eau (20mL), puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée sous pression réduite pour obtenir le l'ester désiré.

Formule brute : C₇H₇NO₂

Masse molaire : 137,05g/mol

Rendement : 65 %

Pf : 44°C

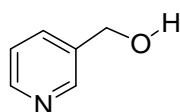
Aspect : solide

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm}: 7,95-7,98 (m, 1H, H_{arom}); 7,51-7,57 (m, 1H, H_{arom}); 7,19-7,25 (m, 2H, H_{arom}) ; 3,95 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 164,62; 151,33; 151,82; 136,92; 125, 95; 121,21; 52,33.

IR ν_{max} cm⁻¹ : 1768,25

pyridin-3-ylmethanol 143



Dans un ballon rodé de 25 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits à 0°C le nicotinate de méthyle (1,37 g, 10 mmol) dans 10 mL de THF, une suspension de LiAlH₄ (0,5 g, 13 mmol) dans du THF (50 mL). Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante ensuite 20 mL de solution saturée de NH₄Cl et 20 mL de DCM sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3×20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir l'alcool correspondant.

Formule brute : C₆H₇NO

Rendement : 50 %

Masse molaire : 109,05g/mol

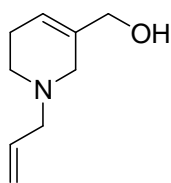
Aspect : huit visqueuse

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm}: 8,37-8,39 (m, 1H, H_{arom}); 8,30-8,32 (m, 1H, H_{arom}); 7,63-7,65 (m, 1H, H_{arom}); 7,17-7,20 (m, 1H, H_{arom}); 4,61 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 148,13; 147,99; 137,17; 135,15; 123,61; 62,01.

IR ν_{max} cm⁻¹ : 3568,32

(1-allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)methanol 145



Dans un ballon rodé de 25 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (1,09g; 0.01 mole) de 3-hydroxyméthanolpyridine **143**, (1,26mL ; 0.01 moles) de bromure d'allyle **140**, puis 30mL d'acétone sont ensuite ajoutées. Le mélange réactionnel est porté sous agitation à reflux pendant 24hr. Après refroidissement, l'acétone est évaporé ensuite le mélange réactionnel est dissous dans 25mL méthanol et 0,458gr de NaBH₄ (0.012 moles) sont ajoutés, la réaction est agitée pendant 24hr à température ambiante. Après évaporation de méthanol, une solution à 10% de NaHCO₃ (25mL), 20 mL d'AcOEt sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3×20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le (1-allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)méthanol.

Formule brute : C₉H₁₅NO

Rendement : 78 %

Masse molaire : 153,12g/mol

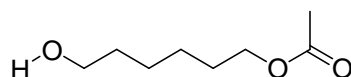
Aspect : huit visqueuse

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm}: 5,80-5,90 (m, 1H,CHCH₂N); 5,63-5,64 (m, 1H, CH=CCH₂); 5,08-5,17 (m, 2H, CH₂=CHCH₂N); 3,93 (s, 2H,CH₂OH); 3,02-3,04 (m, 2H, CH₂N); 2,91-2,93 (m, 2H, NCH₂); 2,45-2,48(m, 2H, NCH₂CH₂) ; 2,13-2,15(m, 2H, NCH₂CH₂CH).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 136,59 ; 134,95 ; 121,23 ; 118,10 ; 65,37 ; 61,51 ; 62,96 ; 49,54 ; 25,64.

IR ν_{max} cm⁻¹ : 3086,25 ;3205,98; 1397,69; 2935 ,65

6-hydroxyhexyl acétate **146**



Dans un ballon rodé de 250 mL muni d'un barreau magnétique sont introduit : 2,4g de 1,6-hexanediol (20 mmole) 2dans 100 mL du DCM, 2,38 mL d'anhydride acétique (1,6 mmole) et 4,3 mL de triéthylamine (3,3 mmole). Le mélange réactionnel est agité à

température ambiante pendant 24 heures. Ensuite une solution à 10% de NaHCO₃ (25 mL) et 30 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3×20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie silice en utilisant (hexane/acétate d'éthyle : 50/50) comme éluant, pour obtenir le produit désiré.

Formule brute : C₈H₁₆O₃

Rendement : 69 %

Masse molaire : 160,11g/mol

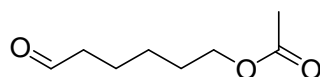
Aspect : huit visqueuse

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm}: 3,40-4,03(t, 2H, CH₂OCOCH₃); 3,55-3,59(t, 2H, CH₂OH) ;2, 32 (s, 1H, OH); 1,99 (s,3H, CH₃); 1,49-1,63 (m, 4H, 2×CH₂); 1,32-1,36(m, 4H, 2×CH₂)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm}: 171,26 ; 64,45 ; 62,48 ; 32,49 ; 28,51 ; 25,66 ; 25,35 ; 20,87.

IR ν_{max} cm⁻¹ : 3374,62; 1737,98 .

6-Acetoxyhexanal 147



- Préparation du PCC (pyridiniumchlorochromate)

Dans un ballon de 50 mL, sont introduit 6g de CrO₃ dissous dans 22 mL d'une solution de HCl à 6N et 4,25g de pyridine sont ajoutés gout a gout à 45°C. Après l'addition complète de la pyridine, le mélange est refroidi à 0°C. Les cristaux jaune-orange formés sur une durée de 30 min sont récupérés par filtration sur Büchner, et séchés pendant une nuit.

Dans un ballon rodé de 50 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits 1,60g d'alcool (10 mmole) dissouts dans 10 mL de chloroforme, (30 mmol ; 6,5 g) de PCC. Le mélange réactionnel est agité pendant 24hr à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré dans un Büchner contenant une petite couche de silice. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour obtenir l'aldéhyde désiré.

Formule brute : C₈H₁₄O₃

Rendement : 75 %

Masse molaire : 158,09g/mol

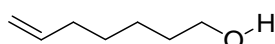
Aspect : huit visqueuse

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 9,90 (t, $J=1.6$, 1H, CHO), 4,10 (t, $J=6.6$, 2H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 2,46 (t, $J=7.31$; 1,62 ; 2H ; CH_2CHO) ; 2,08 (s, 3H, CH_3) ; 1,88–1,55 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$) ; 1,46–1,45 (m ; 2H ; CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 202,31 ; 175,10 ; 64,12 ; 41,7 ; 29,45 ; 25,55 ; 21,68 ; 21,01.

IR ν_{max} cm^{-1} : 2947, 2866, 1730, 1714, 1462.

hept-6-en-1-ol 148



Une solution de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ a été préparée par addition à -10°C de NaH (60% de dispersion dans l'huile minérale), (0,8g, 20 mmole) à une solution de $\text{Ph}_3\text{P}(\text{Me})\text{Br}$ (4,54 g; 8 mmol) dans le DMF anhydre (10 mL), la solution est agitée pendant 1 hr à -10°C sous argon, ensuite l'aldéhyde 147 (1,6g; 10,10 mmoles) dissoute dans 10 mL est ajouté au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. 20 mL de l'acétate d'éthyle sont ajouté. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3×20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite.

L'huile obtenue est dissoute dans du MeOH (25 mL) et mélangée avec du NaOH (0.6 g, 14,4 mmol) dans H_2O (8 mL). Le mélange est agité et chauffé au reflux pendant deux heures. 10 mL de l'acétate d'éthyle sont ajouté. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3×10 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (10 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie silice en utilisant (hexane/acétate d'éthyle : 35/65) comme éluant, pour obtenir le produit désiré.

Formule brute : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$

Rendement : 45 %

Masse molaire : 114,1g/mol

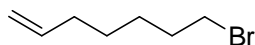
Aspect : huit visqueuse

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 5,89 – 5,66 (m ; 1H ; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,05 – 4,81 (m ; 2H ; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,60 (t ; $J = 6,6$ Hz ; 2H ; CH_2OH) ; 2,03 (q ; $J = 6,8$ Hz ; 2H ; $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$) ; 1,65 (s ; 1H, OH) ; 1,59 – 1,50 (m ; 2H ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ; 1,43 – 1,29 (m ; 4H ; $4\times\text{CH}_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 138,92 ; 114,41, 62,95 ; 38,78 ; 32,64 ; 28,77 ; 25,28

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3569,26 (OH) ; 1698,69(C=C)

7-bromohept-1-ene 149



Dans un ballon rodée on introduit du bromure (0,64 mL, 10 mmoles) lentement à une solution de Ph_3P (3,62 g, 10 mmol) dans CH_2Cl_2 (60 mL), le mélange résultant a été transféré via une canule à une solution d'alcool (1,03 g, 9 mmol) et imidazole (0,75 g, 11 mmol) dans CH_2Cl_2 (80 mL) à 0 ° C. Après agitation pendant 10 minutes à 0°C, l'eau glacée est ajoutée après une heure d'agitation. 20 mL de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie silice en utilisant (hexane/acétate d'éthyle : 35/65) comme éluant, pour obtenir le produit désiré.

Formule brute : $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}$

Rendement : 75 %

Masse molaire : 177,08g/mol

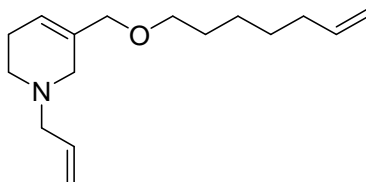
Aspect : huit visqueuse

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 5,67-6,29 (m ; 1 H ; $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,78-5,36 (m ; 2 H ; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,49 (t ; J = 6,8 Hz ; 2 H ; CH_2Br) ; 1,07-2,51 (m ; 8 H ; $4\times\text{CH}_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{ppm} : 137,65; 112,52; 32,82 ($3\times\text{C}$); 28,52 ($2\times\text{C}$)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 695,36; 1563,69

1-allyl-3-((hept-6-enyloxy)methyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine 139



Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant on mélange sous argon: du NaH (0,01 g, 12 mmol), une solution d'alcool (1,53 g, 10 mmol) dans du DMF (20 mL). Le mélange réactionnel et agité pendant deux heures à température ambiante ; ensuite (1,77g, 10 mmol) de 5-bromo-1-pentène dans 10 mL de DMF est ajoutée lentement au mélange réactionnel, après agitation de 20 heures à température ambiante sous argon. (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir la molécule désiré .

Formule brute : C₁₆H₂₇NO

Rendement : 55 %

Masse molaire : 249,21 g/mol

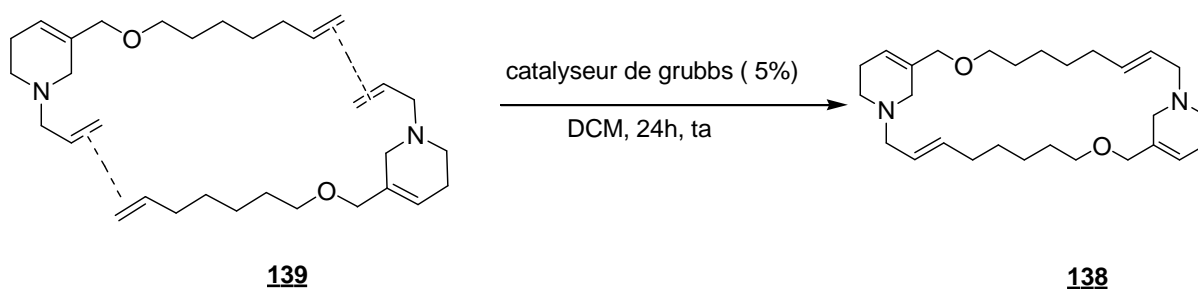
Aspect : huit visqueuse

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{ppm} : 6,70-5,53(m, 3H, CHCH₂N, CH=CCH₂O, CH=CH₂); 5,25-5,20 (m, 2H, CH₂=CHCH₂N); 5,01-5,15 (m, 2H, CH=CH₂), 4,65 (s, 2H, CH₂O), 3,87-3,92 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂CH₂O); 3,40-3,36(m, 2H, CH₂N); 2,63-2,35 (m, 2H, NCH₂); 2,25-2,01 (m, 2H, NCH₂CH₂). 1,82-2,06(m, 4H, CH₂CH₂N, CH₂CH=CH₂); 1.19-1,36 (m, 6H, 3×CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{ppm} : 140,02; 135,01 (2×C); 120, 10; 116,50 (2×C); 75,50; 73,67; 56,15; 52,51; 49,95; 35,15; 31,82 (2×C); 25,20 (2×C)

IR v_{max} cm⁻¹ : 1168,65 ; 1269,96 ; 1596,69

Réaction de méthathèse :



Dans un ballon rodé de 25 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits sous argon : (20 mmol) de 1-allyl-3-((hept-6-enyloxy)méthyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine **139** dans 1 mL de DCM anhydre, 5 mol% de catalyseur de grubbs-II. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures. Ensuite, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Note : La synthèse de l'Haliclamine A n'a malheureusement pas été achevée, nous avons obtenu un mélange complexe de produits difficilement séparés

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de thèse nous a permis de mettre en avant l'objectif principal de notre programme de recherche centré sur la synthèse de nouvelles molécules à activités biologiques intéressantes.

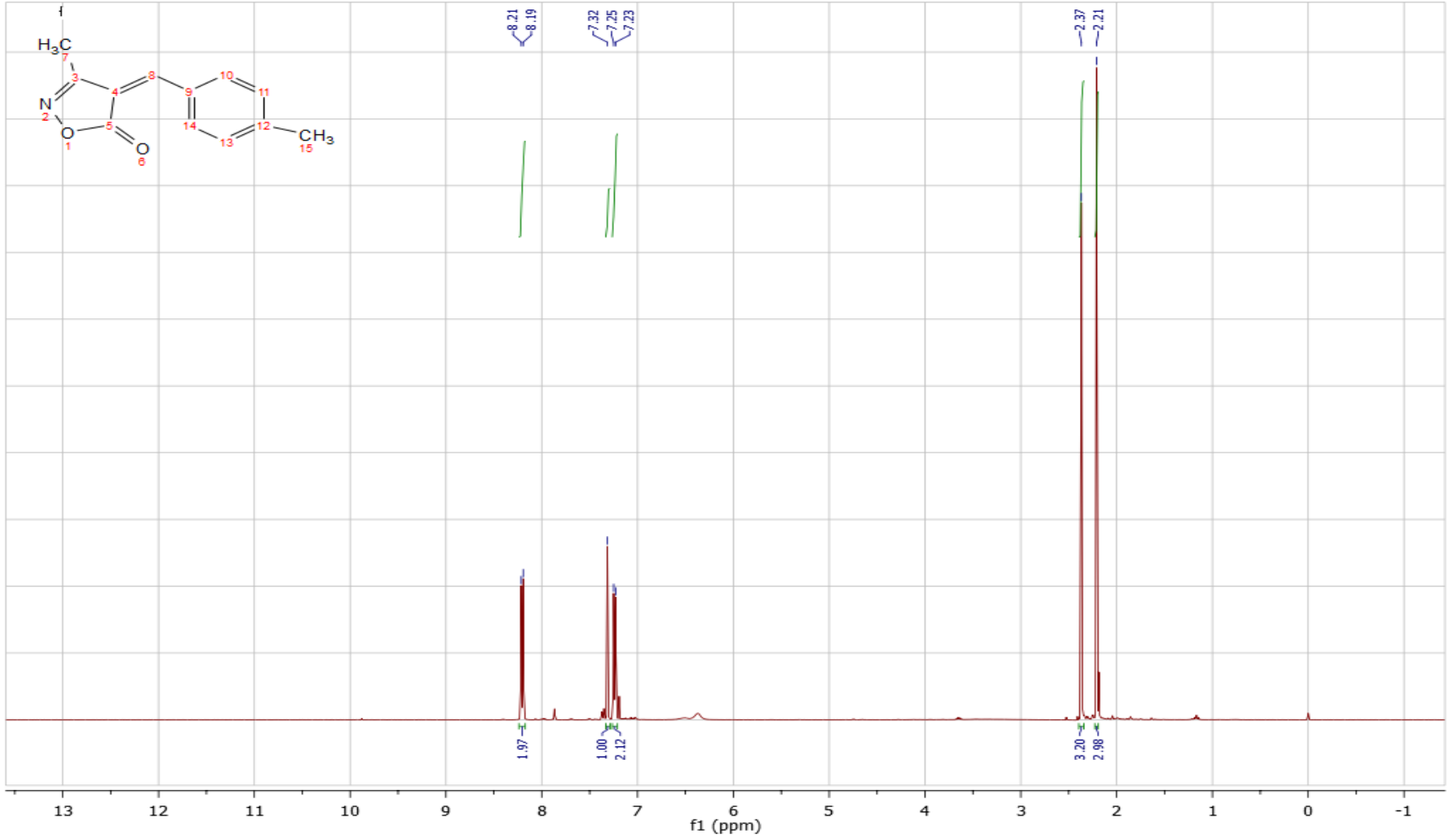
Dans un premier temps, nous avons pu accomplir la synthèse de nouveaux intermédiaires afin de synthétiser des analogues bis-fluorés de la pristinamycine II_B. Ces synthèses nous ont aidé à déterminer les problèmes synthétiques qu'on pourrait rencontrer lors de l'établissement d'une stratégie définitive de synthèse de ce type de molécules complexes.

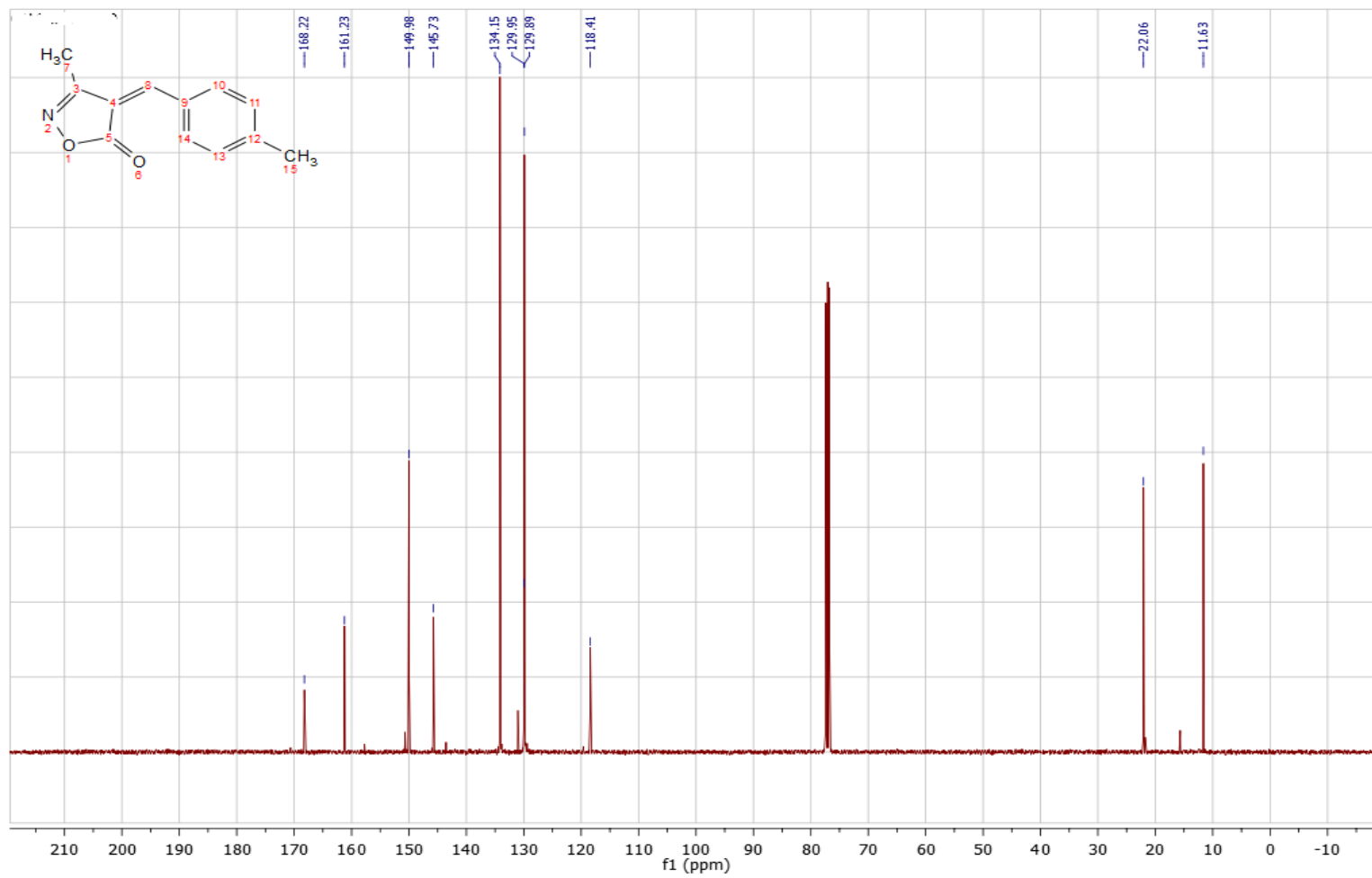
Par ailleurs, nous avons réussi à mettre au point deux nouvelles voies de synthèse efficaces, originales et moins coûteuses pour la préparation de nouveaux hétérocycles azotés-oxygénés : les isoxazol-5 (4 H)-ones. La première méthode est basée sur l'utilisation d'un catalyseur homogène, et la deuxième repose sur l'utilisation d'un catalyseur hétérogène. La facilité de cette méthodologie et la variété des aldéhydes aromatiques utilisés nous ont permis de synthétiser cette famille de composés avec de très bons rendements. Il est important de noter que notre approche a permis pour la première fois d'obtenir de bons rendements à partir d'aldéhydes désactivés. Par la suite nous avons étudié l'activité antibactérienne des dérivés de 3-méthyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones synthétisés.

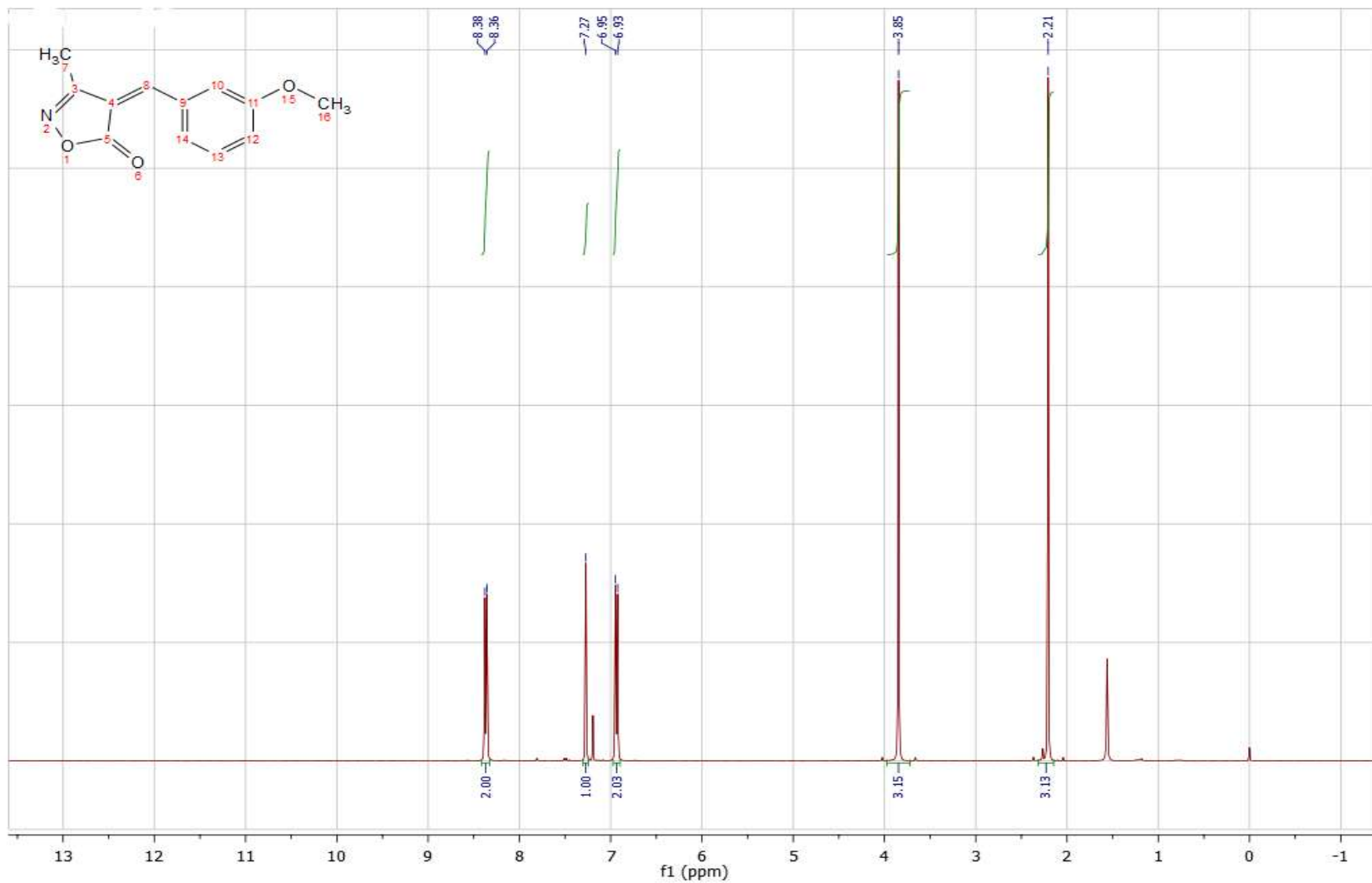
En perspective de cette partie et afin d'approfondir et de valoriser ce travail, nous prévoyons de réaliser le reste des tests biologiques (antifongique, antioxydant,.....)

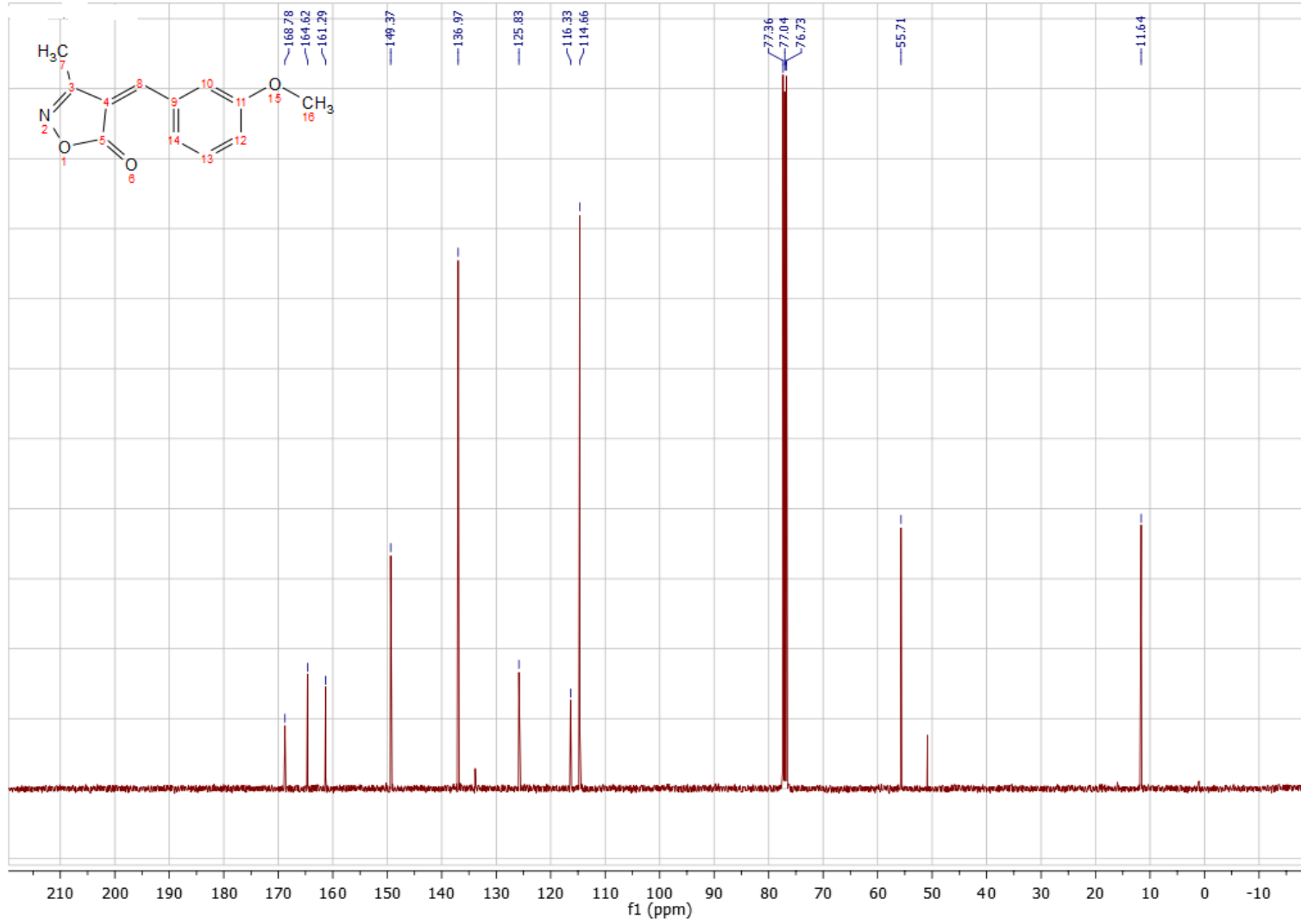
Par la suite, nous avons exploré une nouvelle stratégie de synthèse d'un nouvel analogue de la l'haliclamine A. Nous sommes arrivés à la fin ou nous avons pu obtenir un mélange de produits difficilement séparables car on gérait de très faibles quantités. De ce fait, bien que l'obtention de l'analogue requis n'a pu être fait par faute de quantité de produit de départ qui nous manquait, nous avons clairement démontré la faisabilité de notre approche. Comme perspective dans ce cadre, on va devoir re-synthétiser la totalité des synthons en grande quantité, puis de refaire la métathèse de Grubbs sur une quantité appréciable afin de pouvoir procéder aux séparations nécessaires et isoler le bon produit.

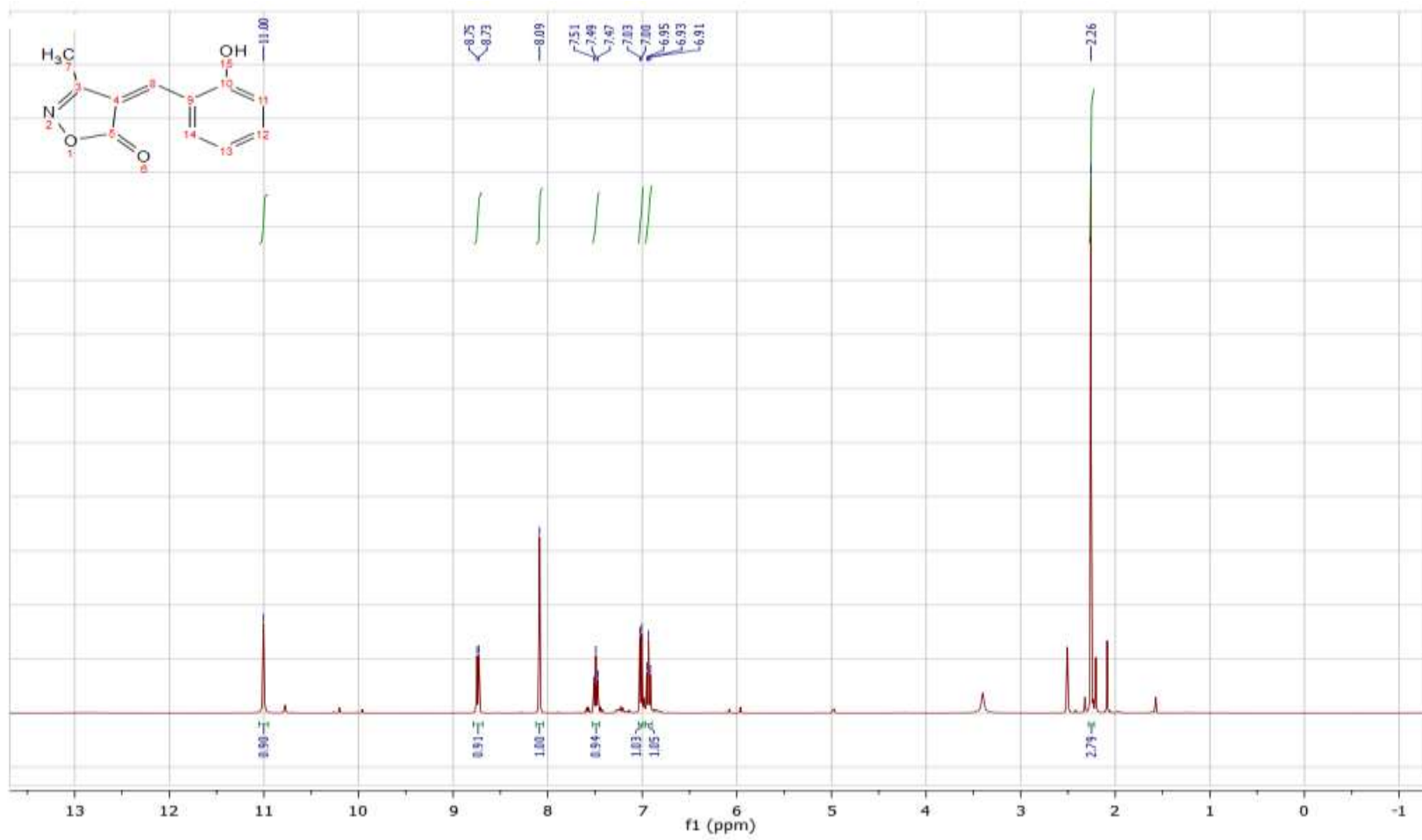
ANNEXES

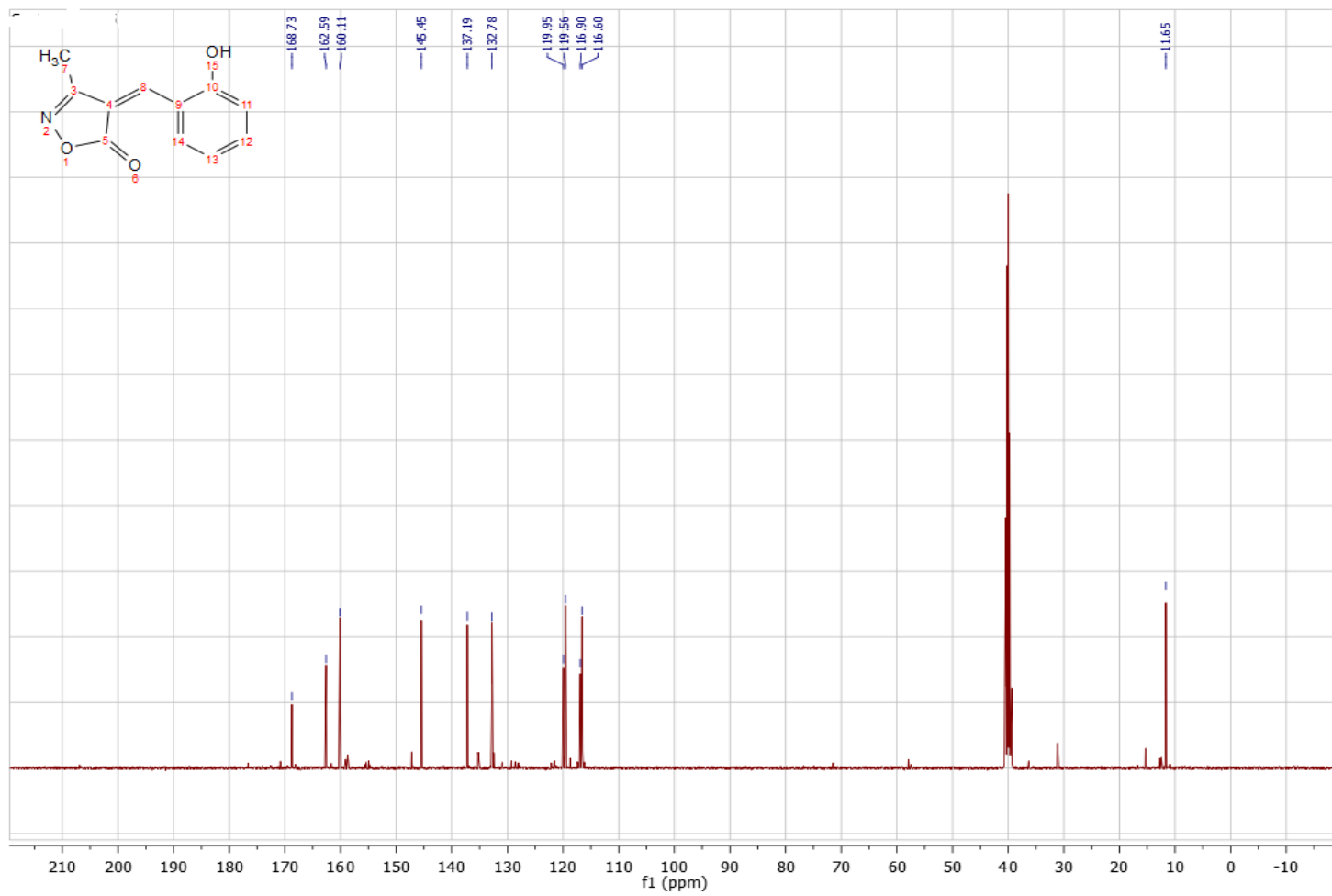


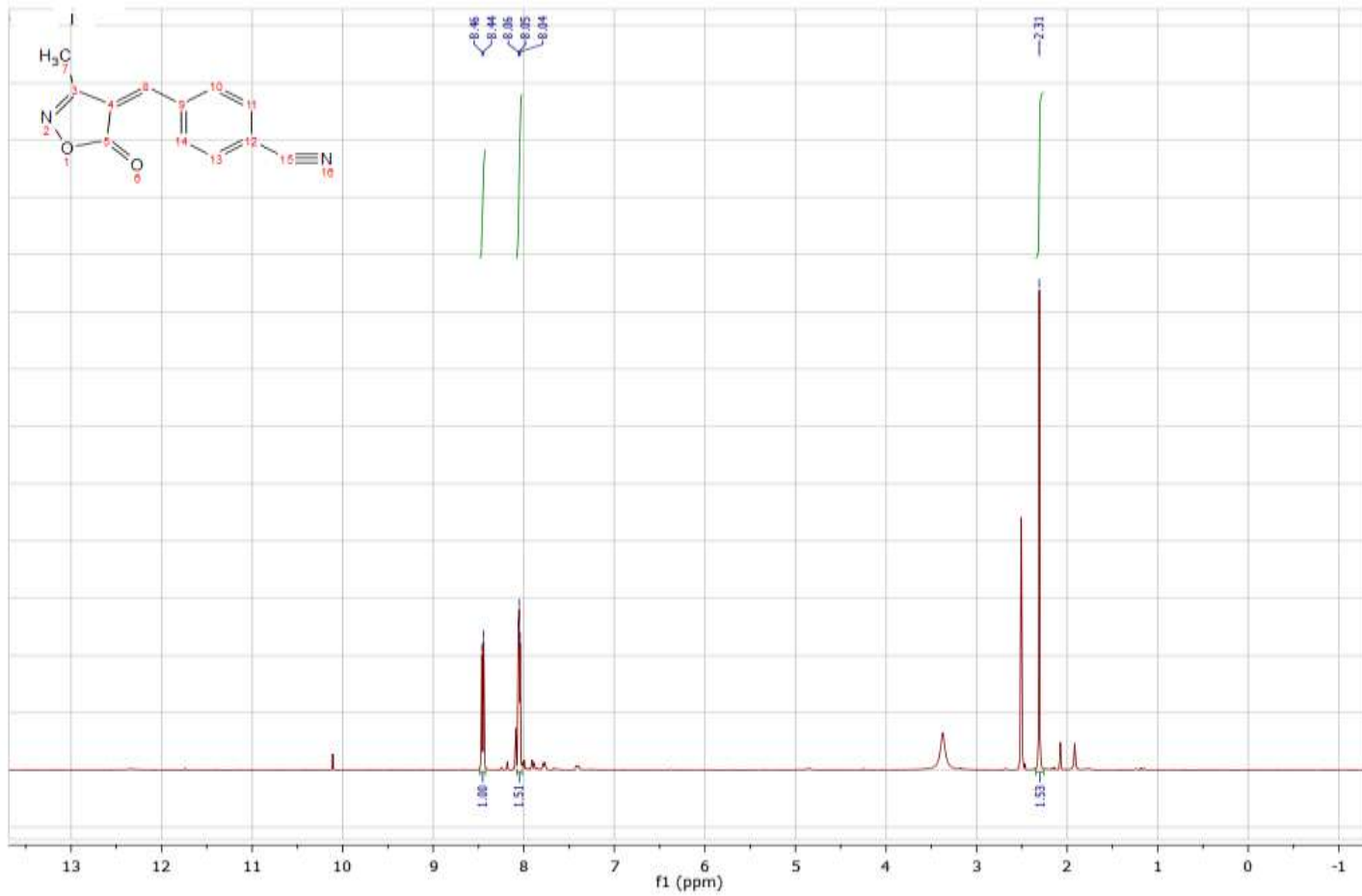


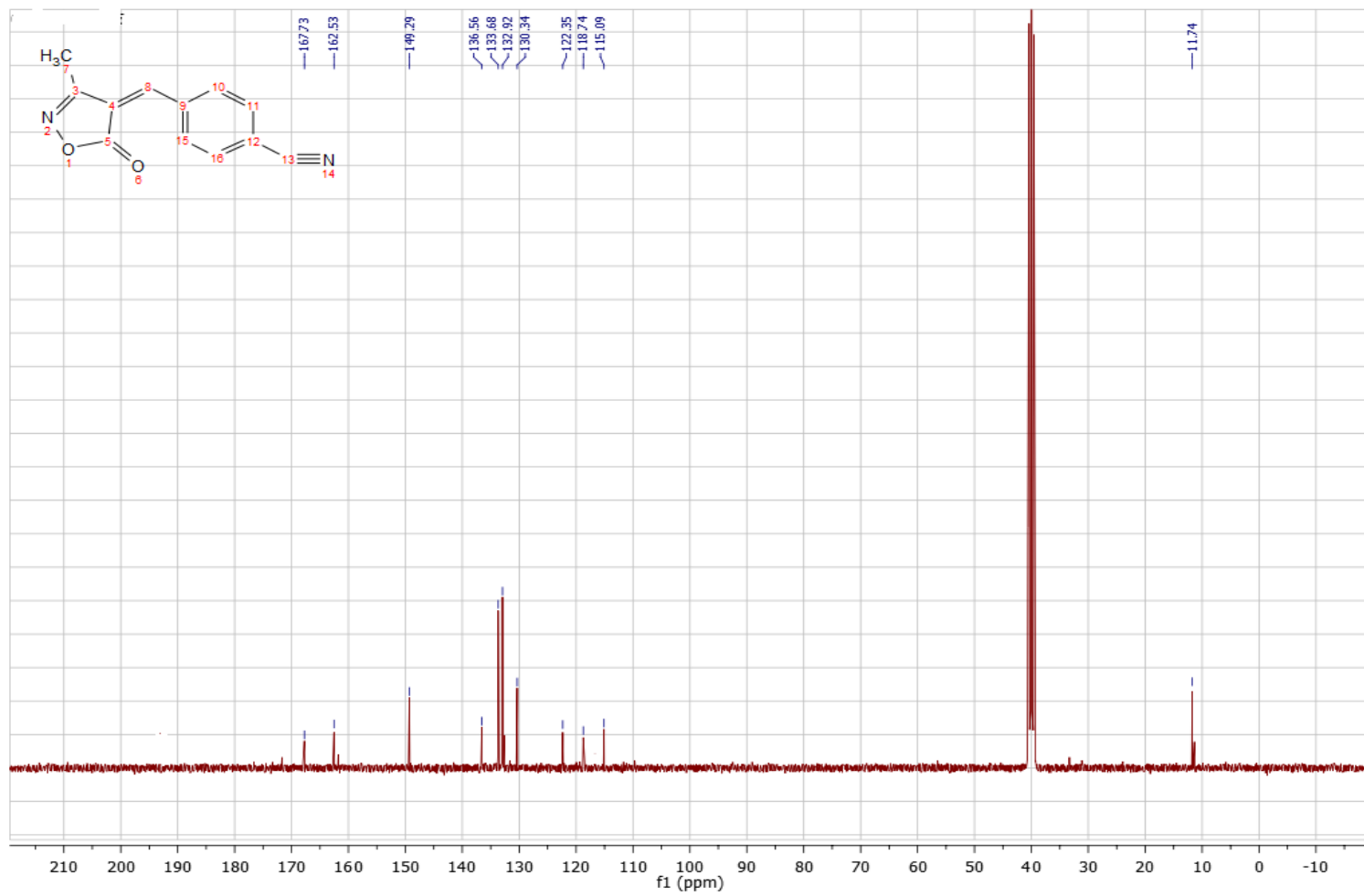


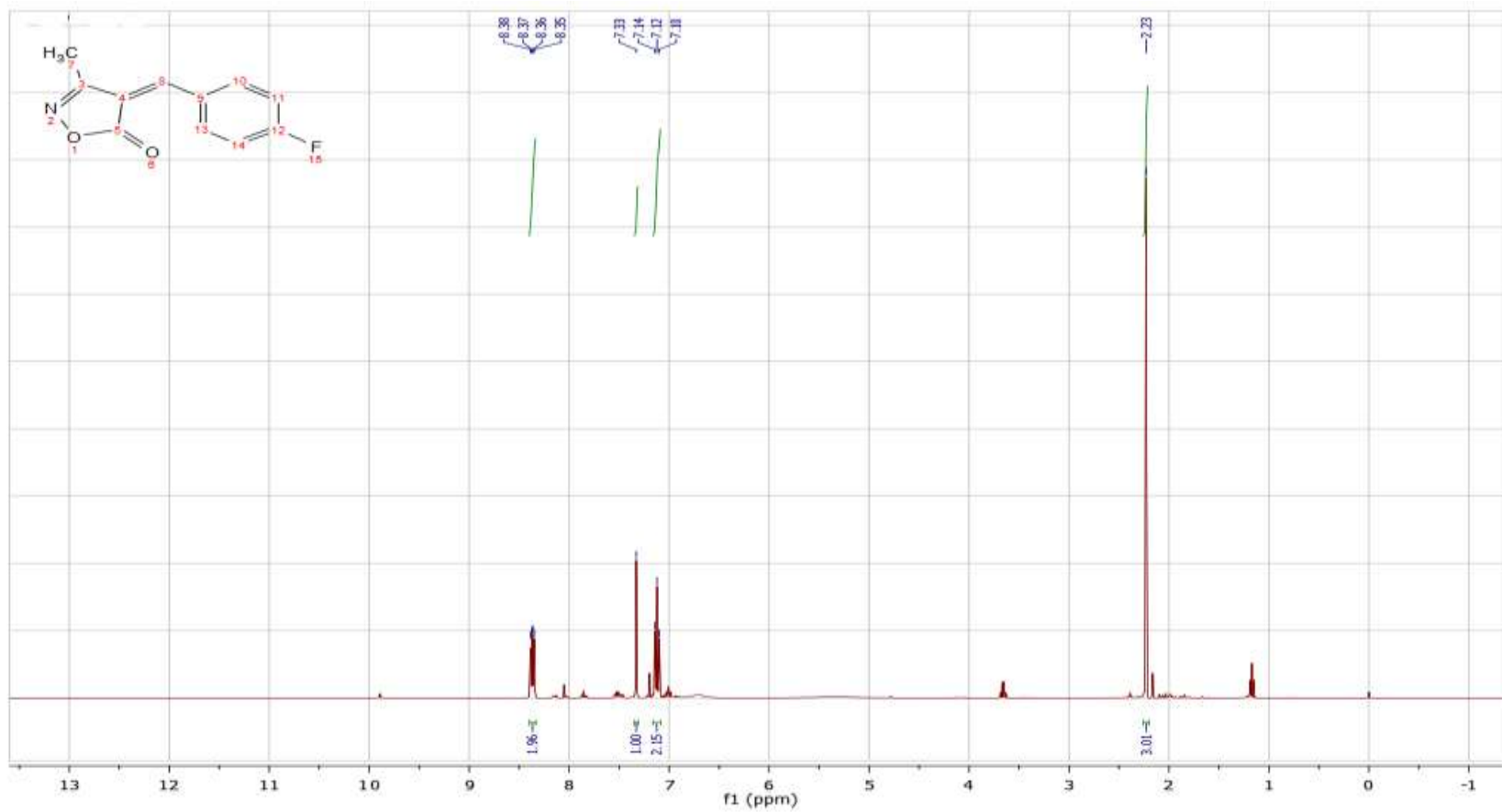


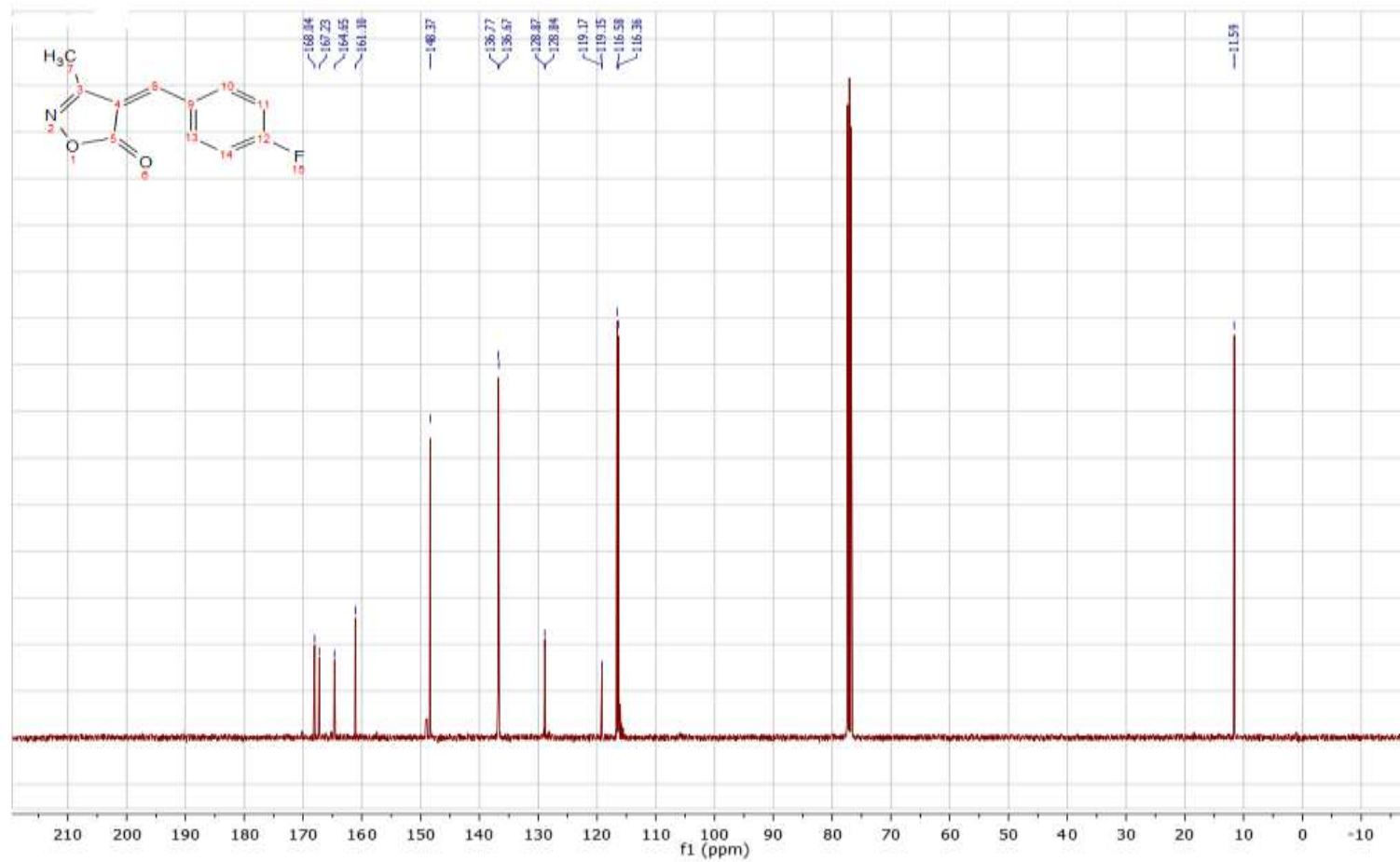


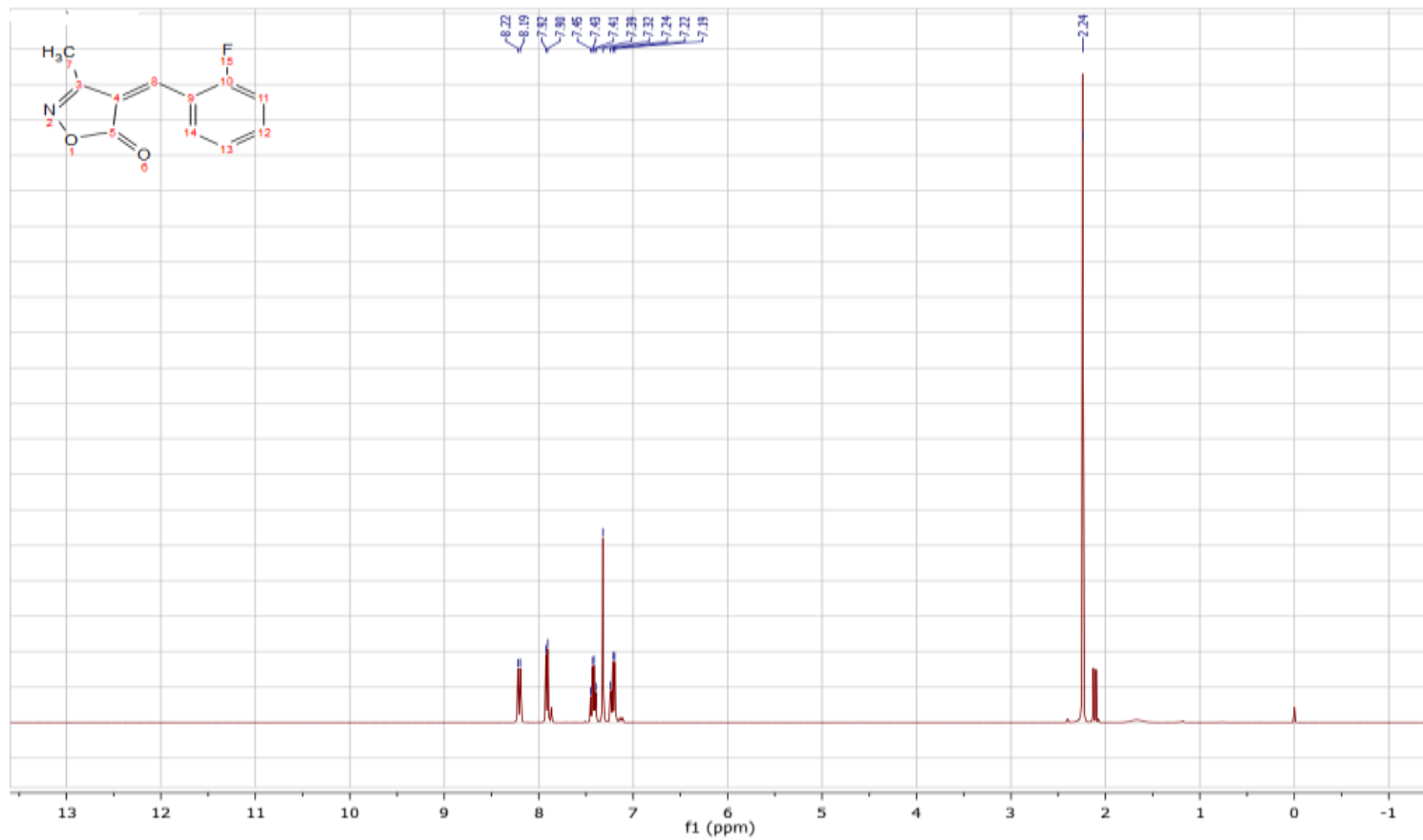


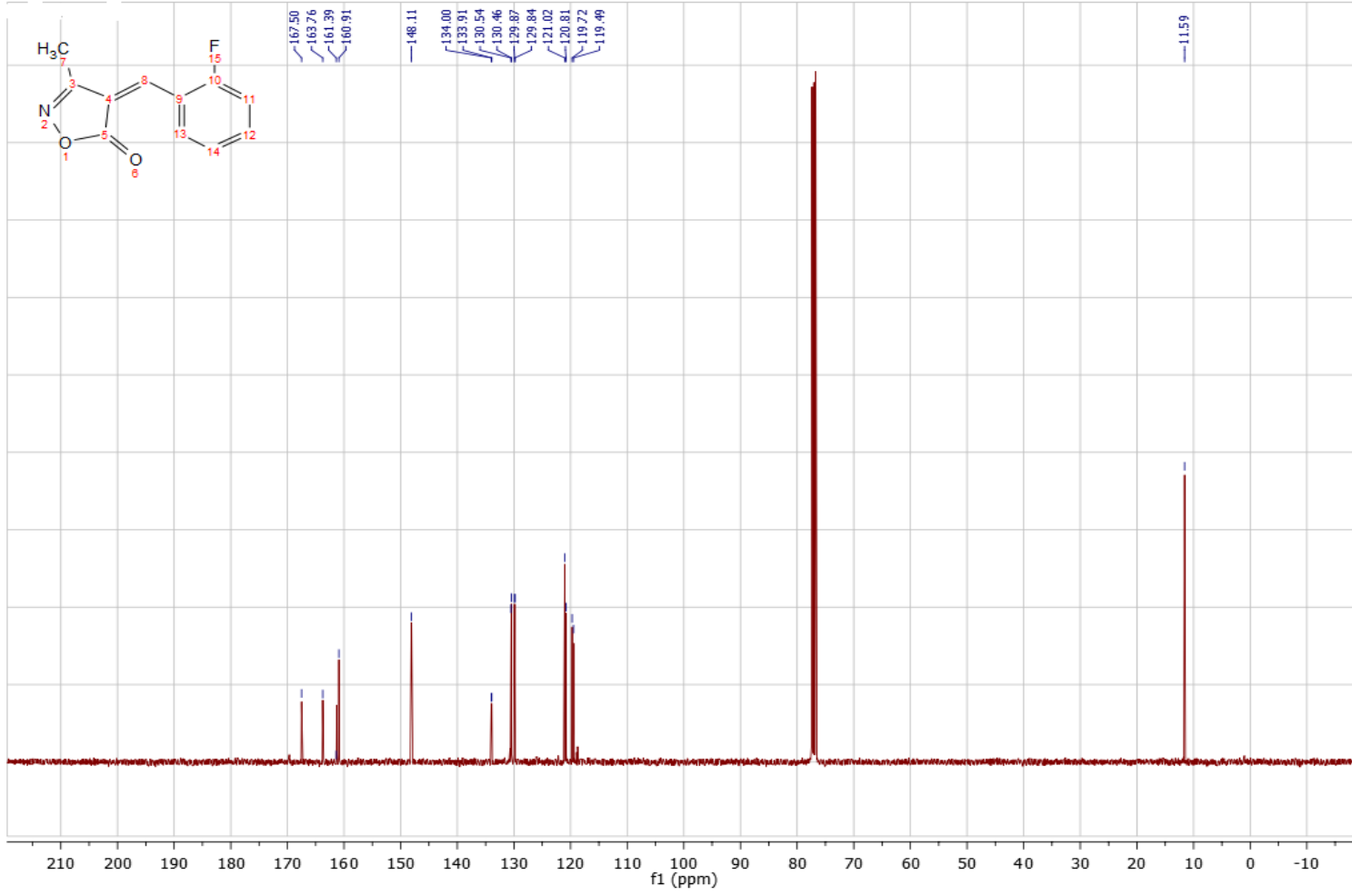


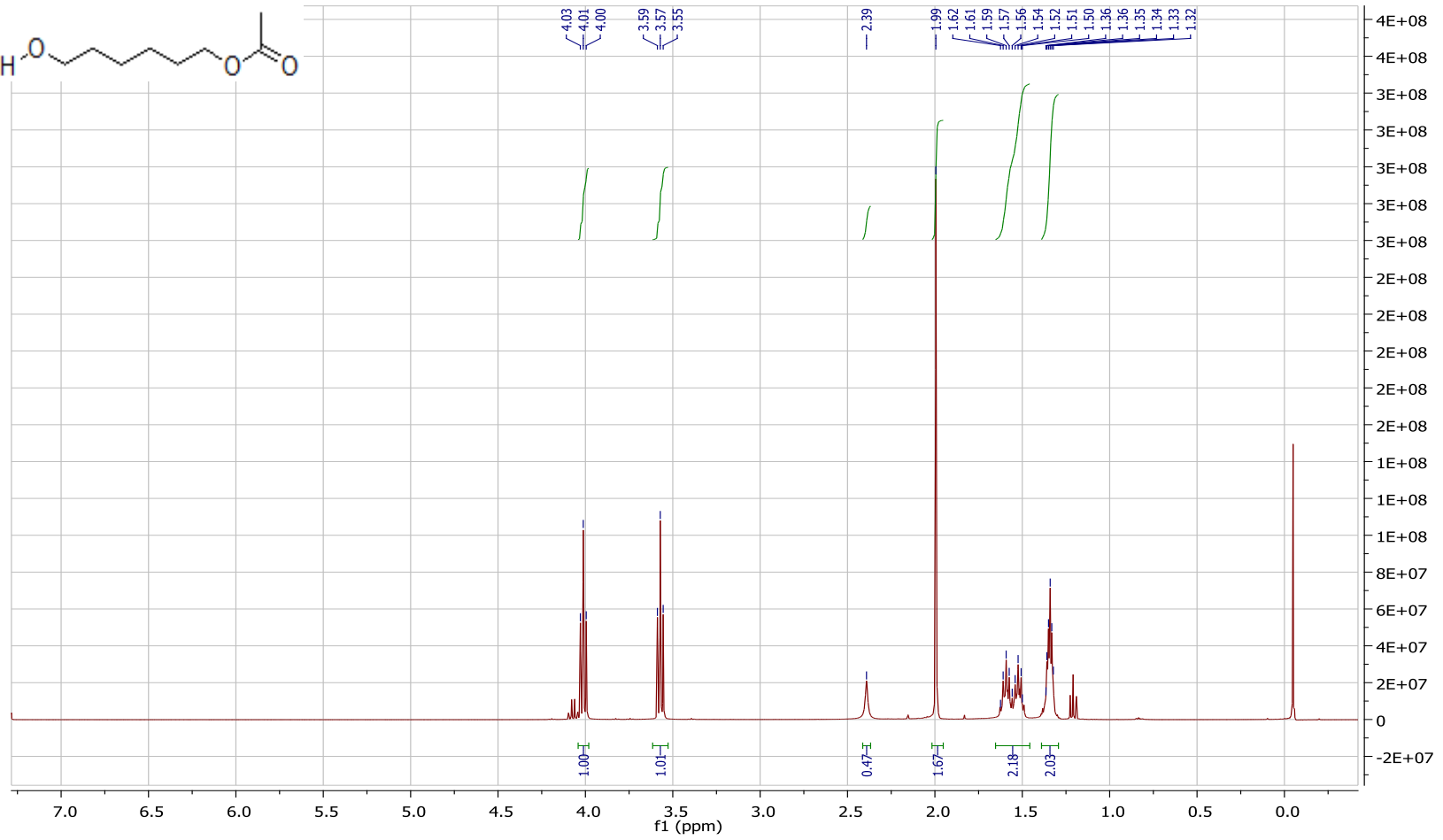
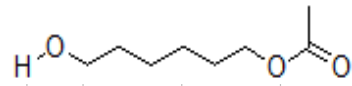


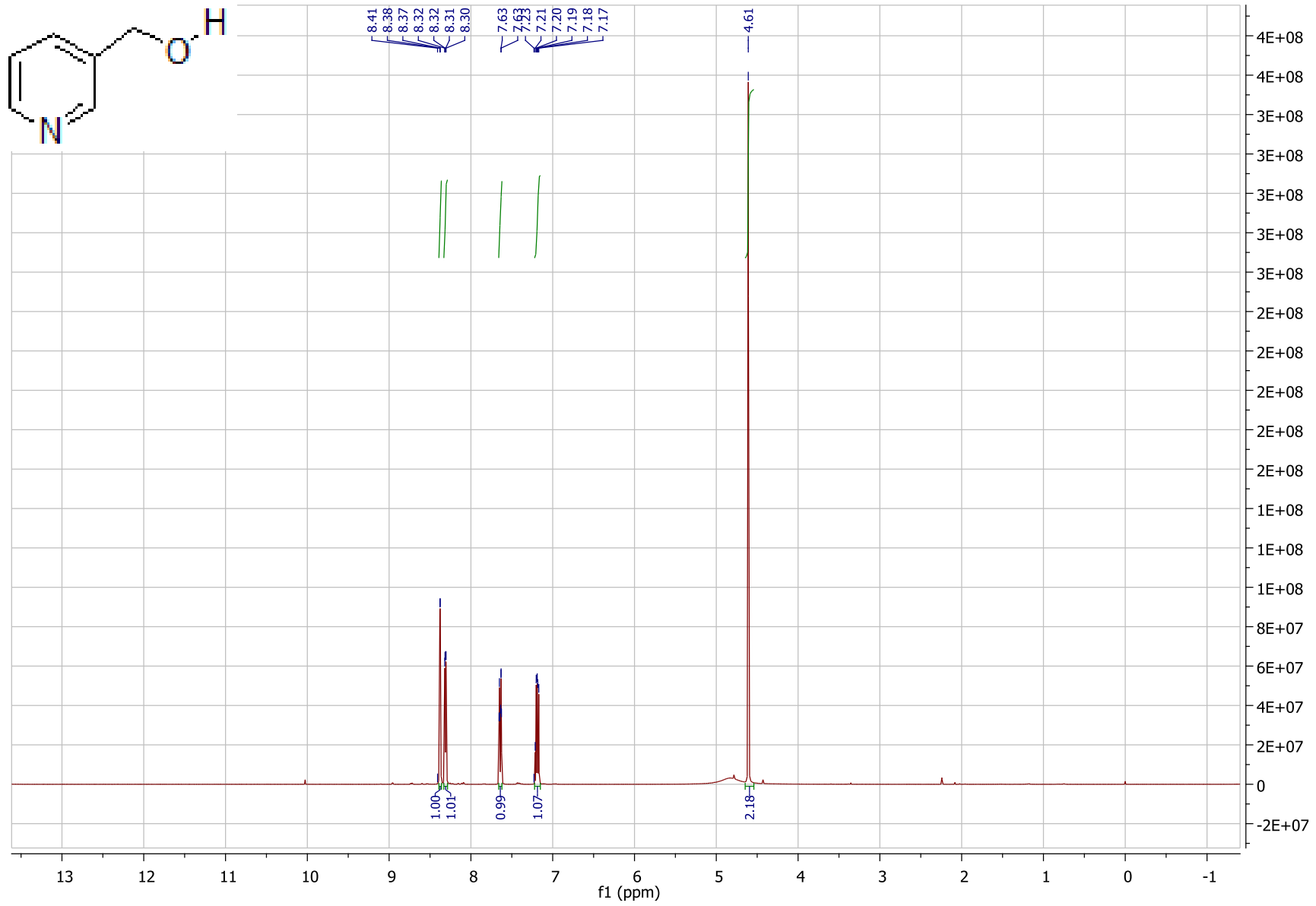
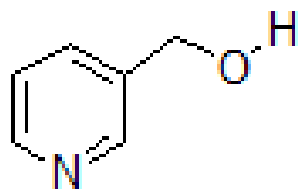


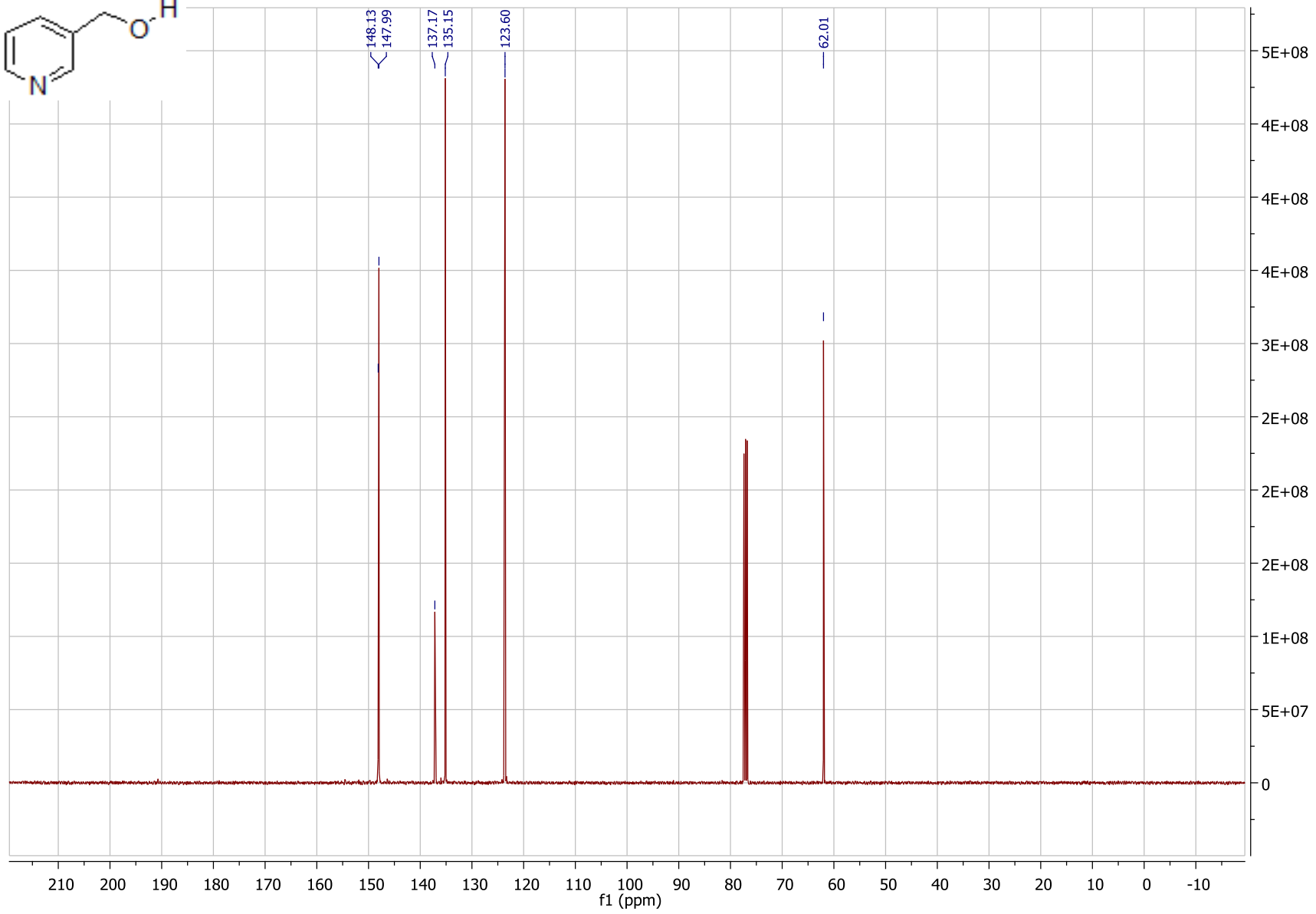
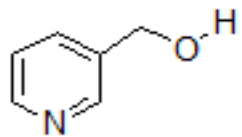


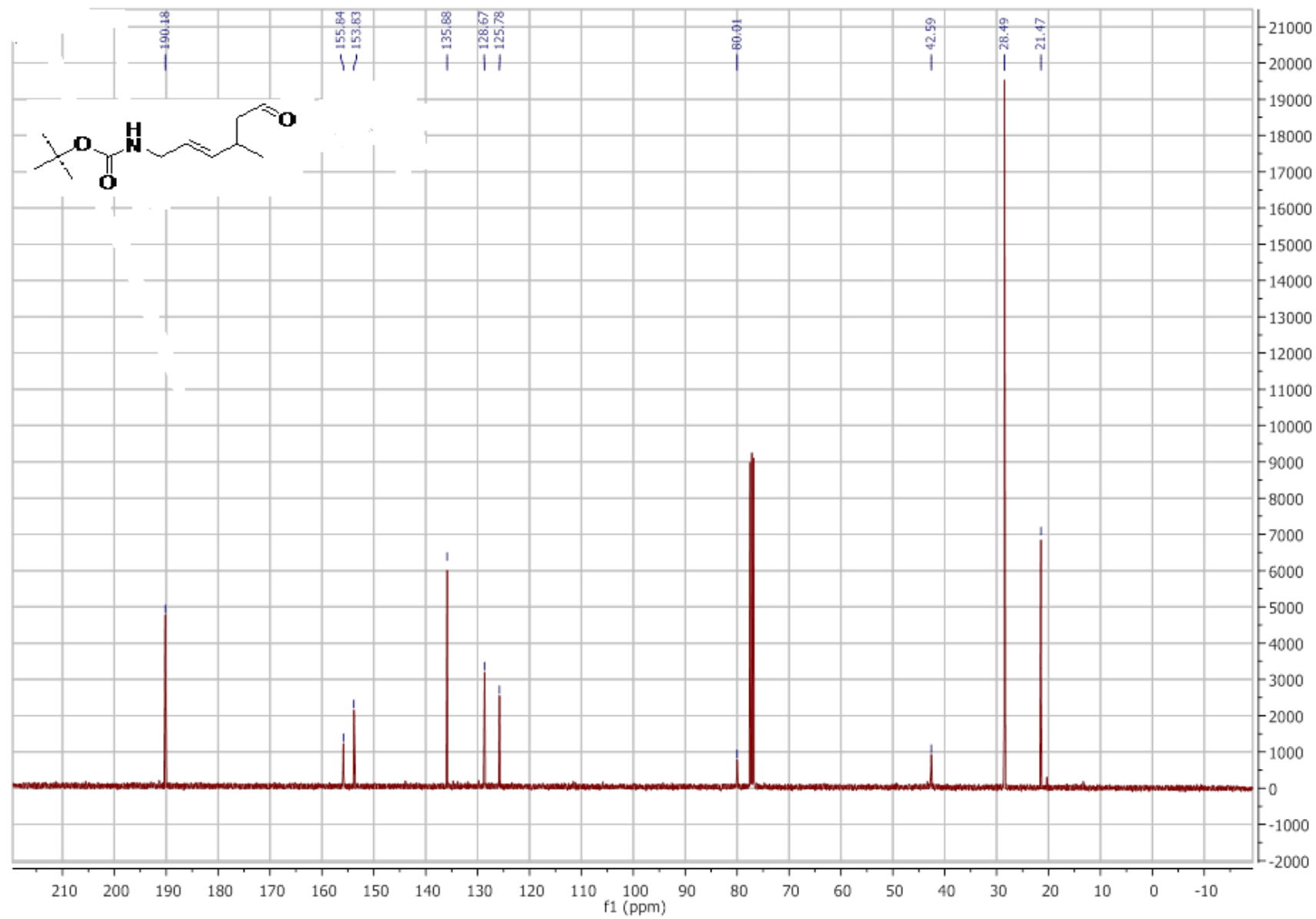


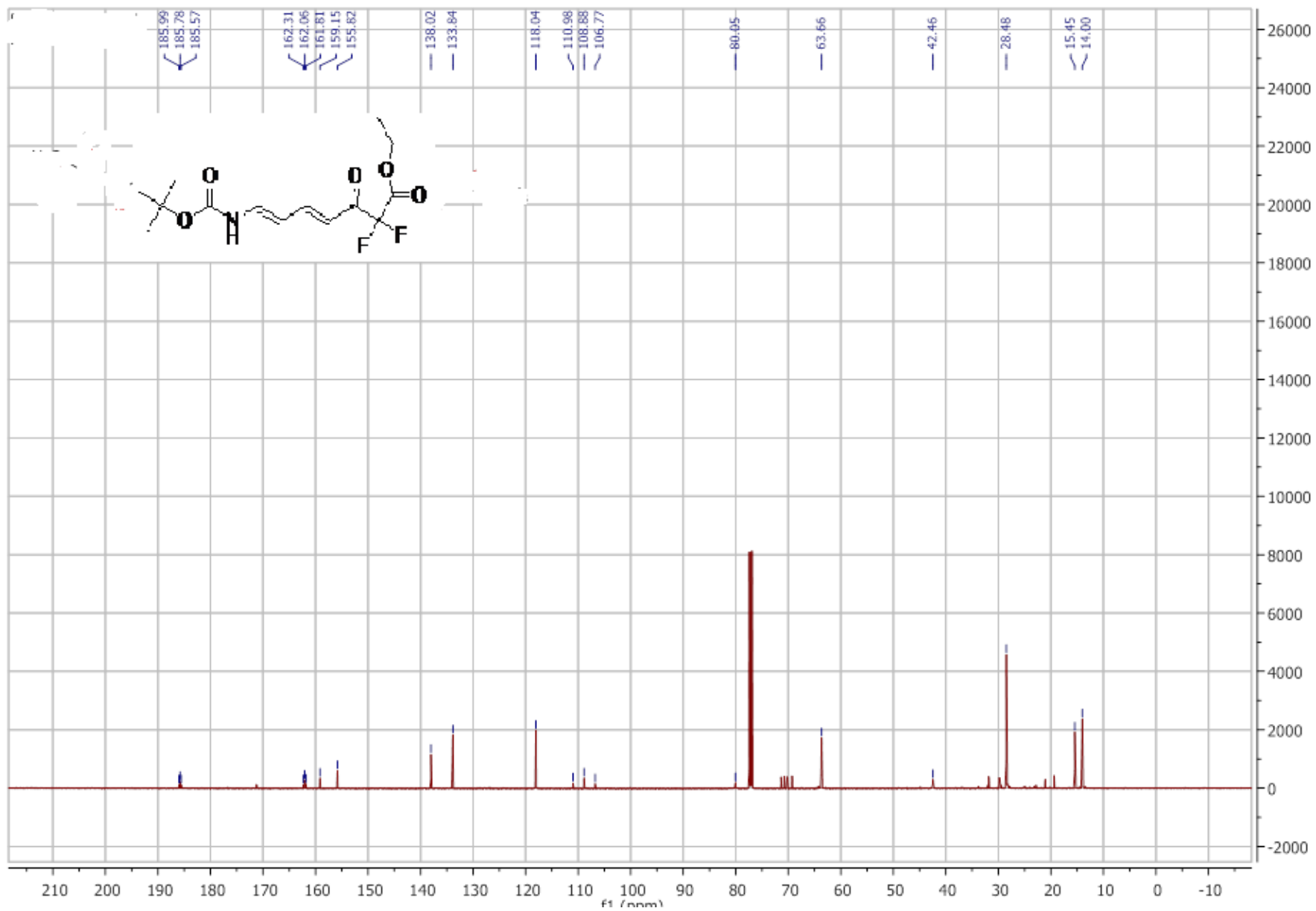


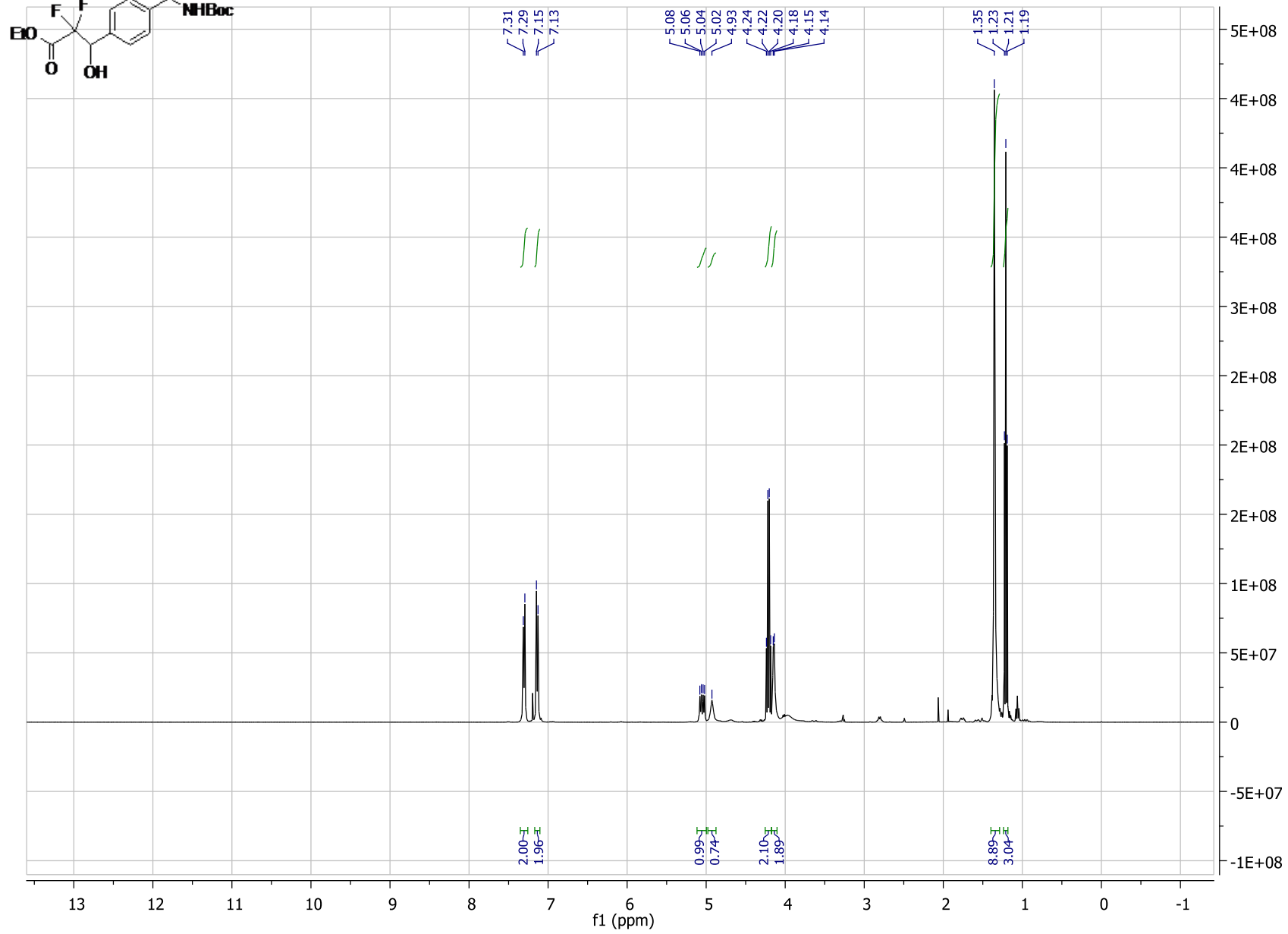
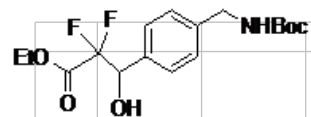


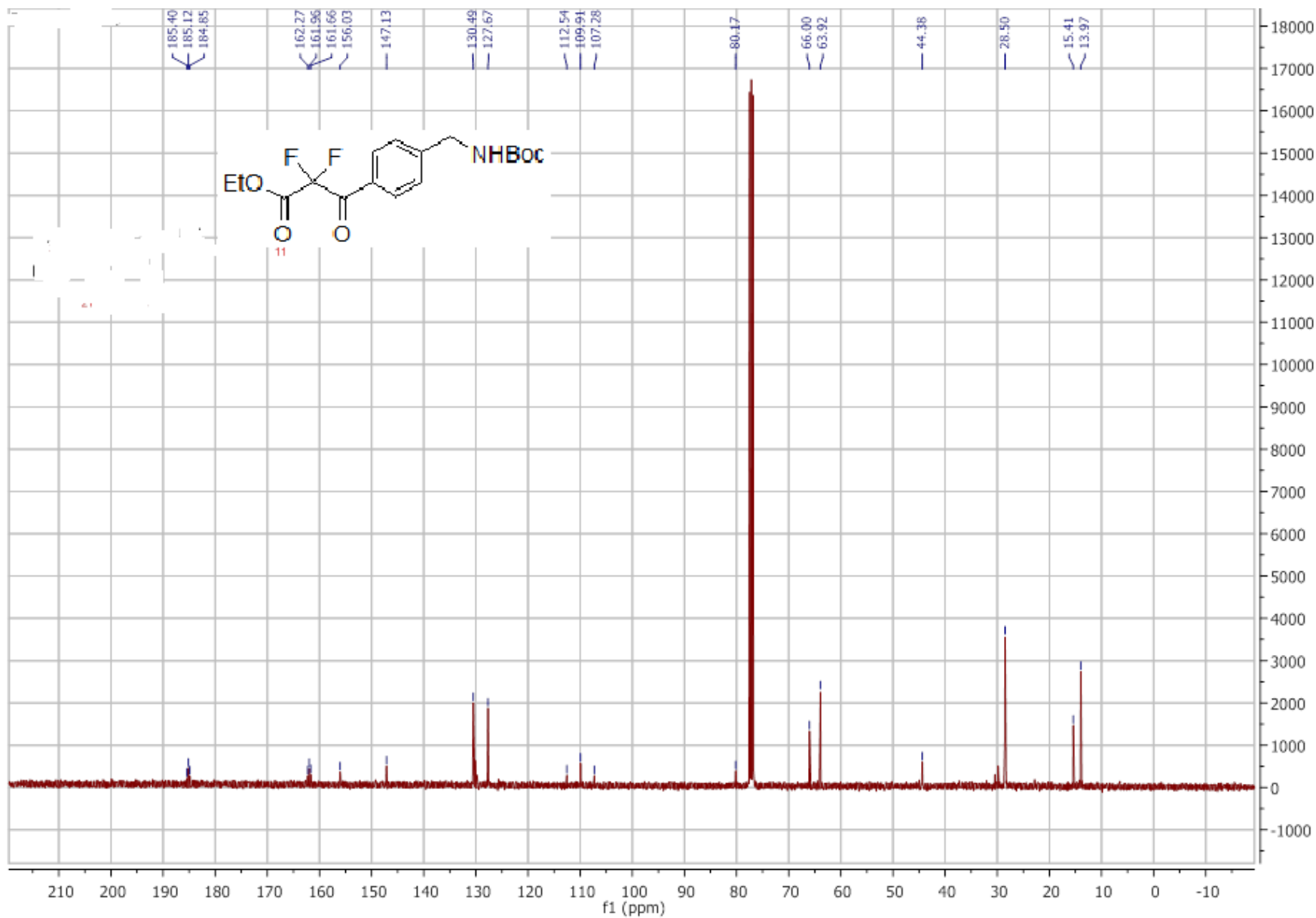












COMMUNICATIONS

« A NEW APPROACH IN THE SYNTHESIS OF PRESTINAMYCIN IIB ANALOGUE» **G. Ferouani**, C. Ziani-Cherif, B. Mostapha-Kara, S.Benzerdjeb Première Journée Nationale du Département de Pharmacie de Tlemcen, 30 Novembre 2014

«SYNTHESIS OF NEW GLYCOPEPTIDES FOR THERAPEUTIC AIM» A.Selka, **G.Ferouani**, C.Ziani-Cherif, IIème congrès international de biotechnologie et valorisation des bioressources Tabarka-Tunisie 18-20 mars 2014

« A NEW STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF VIRGINIAMYINE M 2 DERIVATIVES» » **G. Ferouani**, A.Selka, C. Ziani-Cherif, B. Mostapha-Kara, S.Benzerdjeb, quatrième colloque international de chimie, 25-27 Novembre 2014 Batna Algérie



« An approach to the synthesis of a triazole analogue of pristinamycin IIB using click chemistry » **G. Ferouani**, A.Selka, C. Ziani-Cherif, B. Mostapha-Kara, S.Benzerdjeb, premier congrès international de biotoxicologie et bioactivité, 26-27 Novembre 2014 Oran Algérie

« synthèse d'un nouveau analogue de l'haliclamine A » Khettar. I, **ferouani.G**, Ziani-Cherif.C, premier école d'été sur les Hétérocycles, 16-21 Septembre 2017 Tlemcen Algérie

1« APPROACH TO THE TOTAL SYNTHESIS OF A NEW ANALOGUE OF HALICLAMINE A. » **I. Khettar**, G. Ferouani, A. Selka, C. Ziani-Cherif, TRAMECH IX, 22-25 November, 2017 Fez Morocco

Ferouani, G.; Nacer, A.; Ameer, N.; Bachir, R.; Ziani-Cherif, C., Facile Heterocyclic Synthesis and Antibacterial Activity of Substituted Isoxazol-5 (4H)-ones. Journal of the Chinese Chemical Society **2018**, 65, 459-464.

Facile Heterocyclic Synthesis and Antibacterial Activity of Substituted Isoxazol-5(4*H*)-ones

Ghaniya Ferouani ^{a,*} Amina Nacer,^{a,b} Nawal Ameer ^{a,c} Redouane Bachir^a and Chewki Ziani-Cherif^a

^aLaboratory of Catalysis and Synthesis in Organic Chemistry, University of Tlemcen, Tlemcen BP 119, Algeria

^bTechnical and Scientific Research Centre in Physico-Chemical Analysis, Bou-Ismaïl, Tipaza, Algeria

^cEcole Supérieure en Génie Electrique et Energétique (ESG2E), Oran, Algeria

(Received: September 26, 2017; Accepted: November 23, 2017; DOI: 10.1002/jccs.201700334)

An efficient, simple, and green procedure for the synthesis of isoxazol-5(4*H*)-one derivatives are described here through a convenient one-pot, three-component reaction at room temperature. The title compounds are isolated in high to excellent yields and after short reaction times, and are characterized by various spectroscopic methods such as IR, ¹H NMR, and ¹³C NMR. The synthesized compounds **4a–c** and **4e–i** were tested for their in vitro activity against a panel of Gram-positive and Gram-negative bacteria, demonstrating their ability to inhibit microorganisms with a zone of inhibition ranging from 15 to 30 mm, minimum inhibitory concentration between 250 and 900 µg/mL, and minimum bacterial concentration between 700 and 1000 µg/mL.

Keywords: 3-Methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4*H*)-ones; One-pot synthesis; Aqueous media; Lithium bromide; Antimicrobial activity.

INTRODUCTION

Heterocyclic compounds are of great importance to both medical and organic chemists, and their synthesis continues to represent a challenge from both academic and industrial perspectives.^{1,2} Isoxazol-5(4*H*)-ones are important five-membered heterocycles characterized by a nitrogen–oxygen bond and are useful in the syntheses of various other heterocycles such as 1,3-oxazin-6-ones, pyrroles, imidazoles, tetrahydropyridines, pyridopyrimidines, and 2*H*-azirines.^{3–8} Additionally, isoxazol-5(4*H*)-one derivatives have attracted much interest because of their significant pharmaceutical and therapeutic properties such as antibacterial, anticonvulsive, antifungal, and antidiabetic,^{9–13} anti-androgenic, anticancer, and hypoglycemic.^{2,9–12,14} Isoxazol-5(4*H*)-one derivatives are described as gamma-aminobutyric acid (GABA)-A receptors, potent inhibitors of PTP1B.^{15,16} They act as inhibitors of the tumor necrosis factor- α .^{17,18} It has been reported that 3,4-disubstituted isoxazol-5(4*H*)-one derivatives can be prepared using sodium sulfide in ethanol at room temperature¹⁹ sodium acetate by visible light in aqueous

ethanol²⁰ pyridine in H₂O under ultrasonic irradiation²¹ and also KHP in H₂O at 50 °C.²²

Carbon–carbon and carbon–heteroatom bond-forming reactions are the most important reactions in organic synthesis; these reactions are simple, fast, and efficient for chemical synthesis. They have considerable economic and ecological benefits.^{23–26} Among the reactions, multicomponent reactions (MCR) are efficient methods for the synthesis of heterocyclic compounds, which have posed a real challenge in organic synthesis.^{27–32} In the present work, we have developed a new multicomponent synthesis of arylmethylene-isoxazol-5(4*H*)-ones using lithium bromide as catalyst.

The use of lithium bromide as a mild Lewis acid to promote various organic transformations is well documented in the literature.^{33–36} In particular, it has been found that lithium bromide efficiently catalyzes the Cannizzaro, Tichchenko, and Meerwein–Ponndorf–Verley reactions.³⁷

In continuation of our work in catalysis, we here report a one-pot synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4*H*)-ones by a three-component reaction catalyzed by lithium bromide. This catalyst leads to

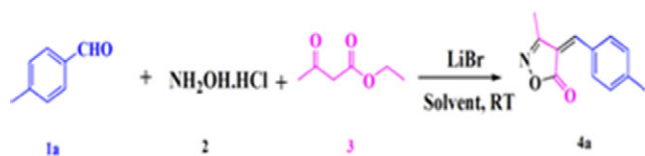
*Corresponding author. Email: g-ferouani@live.com

efficient yields (70–98%) using different aromatic aldehydes. Compared to previously published work,^{22,38} this protocol has promising characteristics for the response of the reaction, such as a shorter reaction time, easy treatment, ease of separation of the pure product via simple filtration with high yields, and simplicity of the experimental procedure. This method is operationally simple and eco-friendly. In addition, some of the synthesized compounds were evaluated for their antimicrobial activity. Three of the compounds tested were highly promising because they showed very good antibacterial activity against all the three used strains.

RESULTS AND DISCUSSION

3-Methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4*H*)-one derivatives were synthesized from substituted aromatic aldehydes, mostly with electron-donating (ED) substituents. Mechanistic insights to the envisioned reaction suggested that high to medium polarity should be the primary factor contributing to the success of the reaction. We therefore decided to try lithium bromide, a cheap inorganic salt, as catalyst in water. The eventual success of the reaction in those conditions would clearly prove us right. On this basis, a one-pot reaction was performed using equimolar amounts of ethyl acetoacetate, hydroxylamine hydrochloride, and *p*-tolualdehyde in water, at room temperature (Scheme 1).

In a first set of optimization experiments, various amounts of LiBr were tried to study the influence of the catalyst upon the reaction behavior. As shown in Table 1, when the reaction was performed in the absence of the catalyst, the isoxazol-one product was obtained with a modest 49% yield (entry 1). When lithium bromide was used up to 5 mol%, the yield of **4a** increased from 49% to 90% (Table 1, entries 2–4). However, when the catalyst amount was further raised to 10 mol%, the yield of compound **4a** increased to 98% (Table 1, entry 5). A subsequent increase in the catalyst



Scheme 1. General operative conditions for the synthesis of arylmethylene-isoxazol-5(4*H*)-one derivatives.

Table 1. First set of optimization experiments: The effect of the catalyst amount on the synthesis of 4-(4-methyl-benzylidene)-3-methylisoxazol-5(4*H*)-one

Entry	Catalyst (mol%)	<i>T</i> (°C)	Time ¹	Yield (%) ²
1	—	RT = 23	4 h	49
2	1	RT	2 h 30 min	60
3	2.5	RT	2 h 30 min	80
4	5	RT	2 h	90
5	10	RT	1 h 30 min	98
6	15	RT	1 h 30 min	98
7	20	RT	1 h 30 min	96
8	10	RT	2 h	98
9	10	RT	2 h 30 min	98
10	10	RT	5 h	98

¹ Progress of the reaction was monitored by TLC analysis.

² Isolated yield of product.

amount of up to 20% did not improve the yield, however (Table 1, entries 6–7). Consequently, 10 mol% of LiBr was selected as the preferred amount for further experiments.

In order to investigate the influence of the solvents, the model reaction between ethyl acetoacetate, hydroxylamine hydrochloride, and *p*-tolualdehyde was carried out in various solvents such as polar protic (EtOH, H₂O), polar aprotic (acetone, DMF, CH₂Cl₂), and also apolar (pentane, 1,4-dioxane) solvents. As shown in Table 2, the reaction proceeded well in ethanol (Table 2, entry 2) and water (Table 2, entry 1), whereas in the other solvents the yields varied from 30% to 92%. The general trend was that the yield improved upon increased solvent polarity, pure water

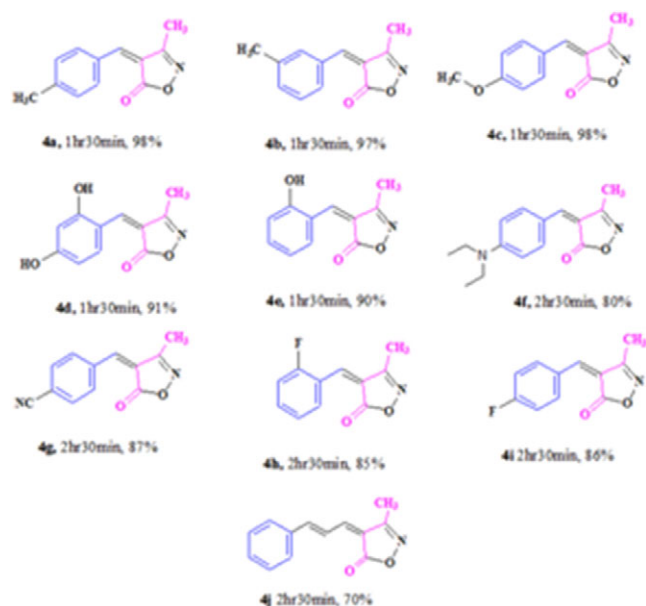
Table 2. Second set of optimization experiments: The synthesis of 4-(4-methyl-benzylidene)-3-methylisoxazol-5(4*H*)-one using various solvents

Entry	Solvent	Time	Yield (%) ¹
1	H ₂ O	1 h 30 min	98
2	EtOH	1 h 30 min	80
3	Acetone	1 h 30 min	30
4	1,4-Dioxane	1 h 30 min	45
5	Pentane	1 h 30 min	44
6	CH ₂ Cl ₂	1 h 30 min	60
7	DMF	1 h 30 min	65
8	EtOH–H ₂ O 1:1	1 h 30 min	86
9	EtOH–H ₂ O 1:2	1 h 30 min	92

¹ Isolated yield of product.

offering the best results. This second set of experiments clearly demonstrated that medium polarity is in fact the major parameter leading to the success of the reaction.

A three-component one-pot procedure (3-MCR) was developed to assemble the isoxazol-one nucleus from commercially available materials. This new methodology affords the desired products in high yields. The compounds could be obtained in crystalline form of almost analytical quality from the reaction mixture and without the use of chromatography. The results of these reactions are regressed in Scheme 2. It was observed that aromatic aldehydes containing ED groups participate in the reaction, giving products in excellent yields. In addition, reaction with unsaturated aldehydes such as cinnamaldehyde was carried out, which resulted in product formation with high yield (4j). What was surprising, yet very satisfying, was the case of aromatic aldehydes with electron-withdrawing groups (EWGs), such as 4-CN (4g), which led to the corresponding isoxazol-5(4*H*)-ones derivatives still in good yields (85–88%). To our knowledge, no other method has been able to generate this type of yield in the case of EWGs under simple and inexpensive conditions. Some authors have in fact described the use of EWGs but could obtain only traces of the desired compounds.^{20,22}



Scheme 2. Synthesis of isoxazol-5(4*H*)-one derivatives **4a–j** using various aldehydes.

Finally, we looked at the recovery and recycling impact of the reaction medium, since all synthesized compounds were crystalline in nature. Hence, after performing its synthesis on a 12.4 g scale (0.1 mol), compound **4g** was filtered off (85% yield), and the obtained filtrate was directly reused in the synthesis of another 12.4 g batch. The operative conditions were maintained identical to the previous ones, thus allowing for the isolation of compound **4g** with 83% yield in the second run. Once again, the filtrate was reused a third time, still using the same conditions and amounts, resulting in another 85% yield. We therefore believe that these operative conditions can be very practical and of great interest for industrial use, owing to the possibility of medium recycling.

Determination of antibacterial activity

The in vitro antibacterial activity evaluation of our compounds was carried out by the cup-plate agar diffusion method,^{39,40} based on the recommendations of the National Clinical Committee Laboratory Standards (NCCLS). The strains of pathogenic bacteria used are responsible for foodborne illness (G+ *Clostridium perfringens* [CECT 486]/G–: *Escherichia coli* [CECT 515], *Enterococcus faecium* [DSM 20477]) and are classified according to the inhibitory diameter. Gentamicin (CN 120) and ampicillin (AM 50) were used as standard drugs for comparing antibacterial activity. The Mueller–Hinton sterilized agar medium was poured into Petri dishes and allowed to solidify. On the surface of the medium, microbial suspensions were spread, and cavities were hollowed out using a glass cylinder of 6 mm diameter (presterilized) and a micropipette. Fifty microliters of each of the synthesized compounds (with a final concentration of 1000 µg/mL) was placed serially in the cavities to diffuse, with dimethyl sulfoxide (DMSO) as the solvent for all compounds and as control. These Petri dishes were incubated at 37 °C for 24 h. The inhibition zone was observed around the cavities after incubation and measured.

The antibacterial activity of the various compounds was examined against the selected bacterial strains (*E. coli* [CECT 515], *C. perfringens* [CECT 486], and *E. faecium* [DSM 20477]) using the cup-plate agar diffusion method. The diameters of the inhibition zone were compared, and the results are grouped in the Table 3. Compounds **4-F**, **4-CH₃**, and **2-OH** showed a

very good antibacterial activity against all the three used strains. They also showed better activity when compared with standard drug (CN120) and AM50. The rest of the compounds showed moderate to good antibacterial activity except **4-N(CH₃)₂** which showed complete resistance to all the strains. The compound **4-CN** showed the same antibacterial activity against *E. coli* and *E. faecium*, whereas compound **2-F** and **4-OMe** were found to be effective against only one strain (*E. faecium* and *C. perfringens*, respectively).

The evaluation of the antibacterial activity of the various compounds tested against the three bacterial strains showed good antibacterial activity.

The minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (MBC) were determined in a liquid medium (Mueller–Hinton broth)⁴¹ on compounds inhibiting the growth of one or more microorganisms tested in the medium diffusion method. The technique consists of inoculating the same amount of bacteria in a series of tubes filled with the tested compounds dissolved in DMSO and then diluted in Mueller–Hinton broth at concentrations ranging from 50 to 1000 µg/mL. After 24 h of incubation at 37 °C, the first tube in which no microbial growth is observed gives by definition the MIC in µg/mL. MBC was found out by taking samples in the tubes without visible growth, which were then seeded in an agar medium. After 24 h of incubation at 37 °C, the values of the MBC obtained are given in Table 4. Compound **4i** was found to have a broad antimicrobial spectrum with MIC of 250 µg/mL and MBC of 900 µg/mL.

Table 3. Antibacterial activity of isoxazol-ones (the inhibition zone is in mm)

Compounds	CECT 515	CECT 486	DSM 20477
4a	20	20	25
4g	15	(-) R	15
4c	(-) R	15	(-) R
4h	(-) R	(-) R	20
4i	30	20	25
4b	15	20	(-) R
4e	15	20	20
4f	(-) R	(-) R	(-) R
(CN120)	25	26	30
(AM50)	20	12	15

(-) R: resistance.

Table 4. MIC (µg/mL) and MBC (µg/mL) results of compounds

		CECT 515	CECT 486	DSM 20477
4a	MIC	700	250	500
	MBC	1000	700	900
4g	MIC	500	—	500
	MBC	900	—	900
4c	MIC	—	900	—
	MBC	—	500	—
4h	MIC	—	—	900
	MBC	—	—	500
4i	MIC	250	250	250
	MBC	900	900	900
4b	MIC	500	500	—
	MBC	900	900	—
4e	MIC	700	500	700
	MBC	1000	900	1000

MBC, minimum bactericidal concentration; MIC, minimum inhibitory concentration.

EXPERIMENTAL

A mixture of ethyl acetoacetate (10 mmol), hydroxylamine hydrochloride (10 mmol), aromatic aldehyde (10 mmol), and 10% of lithium bromide was stirred in water (5 mL) at room temperature. After the completion of the reaction (monitored by thin-layer chromatography [TLC]), the solid obtained was filtered off and washed with diethyl ether. The desired product was isolated in high yields in the essentially pure form.

(*Z*)-4-(4-Methylbenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4*H*)-one (**4a**). Yield: 98%, m.p. 132–133 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 8.21–8.19 (2H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 7.3245 (1H, s, CH); 7.25–7.23 (2H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 2.37 (3H, s, CH₃); 2.21 (3H, s, CH₃) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 168.22; 161.23; 149.98; 145.73; 134.15; 129.95; 129.89; 118.41; 22.06; 11.63 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1730.40; 1698.34; 1169.28.

(*Z*)-4-(3-Methylbenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4*H*)-one (**4b**). Yield: 97%; m.p. 141–142 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 8.13 (1H, br, H_{aromatic}); 8.05 (1H, s, CH); 7.32 (3H, br, H_{aromatic}); 2.35 (3H, s, CH₃); 2.21 (3H, s, CH₃) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 167.94; 161.19; 150.28; 138.83; 134.99; 134.41; 132.32; 131.04; 128.80; 119.35; 21.29; 11.64 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1728.36; 1693.32; 1165.36.

(*Z*)-4-(4-Methoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (**4c**). Yield: 98%; m.p. 175–176 °C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 8.38–8.36 (2H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 7.27 (1H, s, CH); 6.95–6.93 (2H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 3.85 (3H, s, OCH₃); 2.21 (3H, s, CH₃) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 168.78; 164.62; 161.29; 149.37; 136.97; 125.83; 116.33; 114.66; 55.71; 11.64 ppm. IR (neat/cm⁻¹) 1726.37; 1648.12; 1112.23.

(*Z*)-4-(2,4-Dihydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (**4d**). Yield: 91%; m.p. 233–234 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{ppm} 11.15 (2H, s, OH); 9.00–8.98 (1H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 7.96 (1H, s, CH), 6.45–6.40 (3H, t, H_{aromatic}), 2.20 (3H, s, CH₃) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{ppm} 169.90, 167.13, 163.61, 162.70, 144.42, 135.64, 113.52, 111.05, 109.52, 102.20, 11.66 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1719.36; 1673.36; 1055.36.

(*Z*)-4-(2-Hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (**4e**). Yield: 90%; m.p. 203–204 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{ppm} 11.00 (1H, s, OH); 8.75–8.73 (1H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 8.09 (1H, s, CH), 7.47–7.51 (1H, t, H_{aromatic}), 7.03–7.00 (1H, d, *J* = 12 Hz, H_{aromatic}), 6.95–6.91 (1H, t, H_{aromatic}), 2.26 (3H, s, CH₃) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{ppm} 168.73, 162.59, 160.11, 145.45, 137.19, 132.78, 119.95, 119.56, 116.90, 116.60, 11.65 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1770.02; 1670.25; 1080.25.

4-(4-(Dimethylamino)benzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (**4f**). Yield: 85%; m.p. 225–226 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 2.23 (s, 3H, CH₃); 3.15 (6H, s, N(CH₃)₂); 6.71–6.73 (2H, d, *J* = 8 Hz, H_{aromatic}); 7.21 (s, 1H, CH), 8.39–8.41 (2H, d, *J* = 8 Hz, H_{aromatic}) ppm; ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 170.25; 162.08; 154.71; 149.10; 127.02; 125.22; 124.71; 111.53; 40.05; 11.64 ppm; IR (neat/cm⁻¹): 1780.25, 1626.036; 1012.36.

(*Z*)-4-(3-Methyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidene) methyl benzonitrile (**4g**). Yield: 87%; m.p. 193–194 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{ppm} 8.46–8.44 (2H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 8.06–8.04 (3H, t, CH + H_{aromatic}); 2.31 (3H, s, CH₃) ppm, ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_{ppm} 167.73; 162.53; 149.29; 136.56; 133.68; 132.92, 130.34, 122.35, 118.74, 115.09, 11.74 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1720.70; 1675.30; 1055.50; 2265.25.

(*Z*)-4-(4-Fluorobenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (**4h**). Yield: 86%; m.p. 139–140 °C; ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 8.38–8.35 (2H, m, H_{aromatic}); 7.33 (1H, s, CH); 7.14–7.10 (2H, m, H_{aromatic}); 2.23 (3H, s, CH₃) ppm, ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 168.04; 167.23; 164.65; 161.10; 148.37; 136.77 (d, *J* = 36 Hz); 128.87 (d, *J* = 12 Hz); 119.17 (d, *J* = 8 Hz); 116.58; 116.36; 11.60 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1723.36; 1650.36; 1065.36.

(*Z*)-4-(2-Fluorobenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (**4i**). Yield: 85%; m.p. 159–160 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 8.22–8.19 (1H, d, *J* = 8.00 Hz, H_{aromatic}); 7.92–7.90 (1H, d, *J* = 12 Hz, H_{aromatic}); 7.45–7.39 (1H, m, H_{aromatic}); 7.32 (1H, s, CH); 7.24–7.19 (1H, m, H_{aromatic}); 2.24 (3H, s, CH₃) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 167.50; 163.76; 161.30; 160.91; 148.11 (d, *J* = 12 Hz); 134.00 (d, *J* = 32 Hz); 130.54 (d, *J* = 32); 129.87 (d, *J* = 12 Hz); 121.02 (d, *J* = 84 Hz); 119.72 (d, *J* = 92 Hz); 11.59 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1731.15; 1640.98.

(*Z*)-3-Methyl-4-((*E*)-3-phenylallylidene)isoxazol-5(4H)-one (**4j**). Yield: 70%; m.p. 172–173 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 8.35–8.28 (dd, *J* = 12 Hz, 1H, CH), 7.66–7.64 (2H, m, CH=CH), 7.44–7.43 (3H, m, H_{aromatic}); 7.32–8.26 (2H, m, H_{aromatic}); 2.25 (s, 3H, CH₃) ppm ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 168.94; 159.78; 151.31; 147.45; 135.00; 131.53; 129.18; 128.93; 122.47; 117.99; 11.15 ppm. IR (neat/cm⁻¹): 1735.00; 1670.21.

CONCLUSIONS

In conclusion, we have developed a simple and green process to access substituted isoxazol-5(4H)-ones using lithium bromide as catalyst in water. A library of aromatic aldehydes was constructed under those conditions, which can be generalized for the synthesis of other substituted isoxazol-5(4H)-ones. The process is easy and can accommodate multi-gram scale syntheses, thus making it attractive for industrial use. The evaluation of the antibacterial activity of the various compounds tested against three bacterial strains showed good activity.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the Algerian DGRST-MESRS and the French PHC Tassili (grant 15MDU939) for financial support.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information is available in the online version of this article.

REFERENCES

1. B. Kafle, N. G. Aher, D. Khadka, H. Park, H. Cho, *Chemistry* **2011**, *6*, 2073.
2. T. Ishioka, A. Kubo, Y. Koiso, K. Nagasawa, A. Itai, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1555.
3. K. Okamoto, T. Shimbayashi, M. Yoshida, A. Nanya, K. Ohe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7199.
4. F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, R. Romeo, *Synthesis* **2002**, *2002*, 0116.
5. I. Jurberg, Synthesis of Alkynes and New Transformations Catalyzed by Gold(I) Complexes, *Ecole Polytechnique X*, **2010**.
6. G. Abbiati, E. M. Beccalli, G. Brogini, C. Zoni, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9887.
7. S. Tu, J. Zhang, R. Jia, B. Jiang, Y. Zhang, H. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1450.
8. D. S. Millan, R. H. Prager, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *1*, 3245.
9. M. S. Chande, R. S. Verma, P. A. Barve, R. R. Khanwelkar, R. Vaidya, K. Ajaikumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1143.
10. M. Aaglawe, D. SS, B. SS, W. PS, S. DB, *J. Korean Chem. Soc.* **2003**, *47*, 133.
11. M. Gordaliza, G. T. Faircloth, M. A. Castro, J. M. Miguel del Corral, M. L. López-Vázquez, A. San Feliciano, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2865.
12. I. Eckhard, K. Lehtonen, T. Staub, L. Summers, *Austr. J. Chem.* **1973**, *26*, 2705.
13. C. Bustos, E. Molins, J.-G. Carcamo, M. N. Aguilar, C. Sanchez, I. Moreno-Villoslada, H. Nishide, X. Zarate, E. Schott, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 2156.
14. N. Ergenç, G. Çapan, G. Ötük, *Pharmazie* **1993**, *48*, 780.
15. B. Kafle, H. Cho, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 275.
16. B. Frølund, U. Kristiansen, L. Brehm, A. B. Hansen, P. Krosgaard-Larsen, E. Falch, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3287.
17. S. K. Laughlin, M. P. Clark, J. F. Djung, A. Golebiowski, T. A. Brugel, M. Sabat, R. G. Bookland, M. J. Lauffersweiler, J. C. VanRens, J. A. Townes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2399.
18. M. P. Clark, *ChemInform* **2005**, *36*, 2399–2403.
19. Q. Liu, X. Hou, *Phosph. Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 448.
20. F. Saikh, J. Das, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4679.
21. K. Ablajan, H. Xiamuxi, *Synthetic Commun.* **2012**, *42*, 1128.
22. H. Kiyani, H. Darbandi, A. Mosallanezhad, F. Ghorbani, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 7561.
23. Q. Liu, H. Ai, Z. Li, *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 477.
24. Q. Liu, H.-M. Ai, S. Feng, *Synthetic Commun.* **2012**, *42*, 122.
25. Q. Liu, H.-M. Ai, *Synthetic Commun.* **2012**, *42*, 3004.
26. Q. Liu, H. M. Ai, *J. Chem. Soc. Pakistan* **2016**, *38*, 565.
27. L. M. Yang, P. L. Sun, L. Q. Wu, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 1500.
28. N. Irvani, J. Albadi, S. Varnaseri, Z. Jaber, N. Karami, M. Khadamati, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 1567.
29. L. Kheirkhah, M. Mamaghani, N. O. Mahmoodi, A. Yahyazadeh, A. F. Shojaei, Y. Rostamli, *J. Chin. Chem. Soc.* **2016**, *63*, 410.
30. S. Lin, Y. Wei, F. Liang, B. Zhao, Y. Liu, P. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4571.
31. D. B. Ramachary, S. Jain, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1277.
32. H. N. Sultani, H. H. Haeri, D. Hinderberger, B. Westermann, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11336.
33. A. Kumar, S. Sharma, R. A. Maurya, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5937.
34. A. Hasaninejad, A. Zare, M. R. Mohammadzadeh, M. Shekouhy, *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 143.
35. N. R. Candeias, P. M. Cal, V. André, M. T. Duarte, L. F. Veiros, P. M. Gois, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2736.
36. S. Tu, R. Jia, B. Jiang, J. Zhang, Y. Zhang, C. Yao, S. Ji, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 381.
37. M. M. Mojtahedi, E. Akbarzadeh, R. Sharifi, M. S. Abaee, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2791.
38. M. S. Patil, C. Mudaliar, G. U. Chaturbhuj, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3256.
39. Y. S. Rao, B. Prathima, S. A. Reddy, K. Madhavi, A. V. Reddy, *J. Chin. Chem. Soc.* **2010**, *57*, 677.
40. X. P. Hui, L. M. Zhang, Z. Y. Zhang, Q. Wang, F. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 535.
41. A. K. Tyagi, A. Malik, *Food Control* **2011**, *22*, 1707.

Résumé : Les hétérocycles constituent l'unité structurale de nombreuses molécules biologiques naturelles ou synthétiques. De très nombreuses stratégies de synthèse de ce type de composés ont été rapportées en littérature. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la pristinamycine II_B, les isoxazol-5 (4 H)-ones, et l'Haliclamine A.

La première partie de ce travail décrit les problèmes liés à la pristinamycine II_B, et l'approche mise en pratique afin de résoudre ses problèmes. Sur cette base, trois analogues de la pristinamycine II_B ont été conçus et la synthèse de synthons avancés respectifs à ces trois analogues est rapportée dans ce mémoire. Ces synthons ont la particularité d'être des β-cétoesters qui possèdent en position α un bis-fluore géminé qui donne à la fonction cétone une forme hydrate, ainsi l'original β-hydroxycétone retrouvée dans la molécule mère.

La deuxième partie décrit deux nouvelles méthodes de synthèse d' isoxazol-5 (4 H)-ones basées sur l'utilisation de deux catalyseurs, un homogène et l'autre hétérogène, dans un procédé en "one pot" à trois composants. Ces deux nouvelles voies permettent d'obtenir rapidement et efficacement des composés potentiels biologiquement actifs.

La troisième partie est consacrée à la synthèse d'un nouvel analogue de l'Haliclamine A. Cette synthèse a été achevée presque à bout, ce qui a permis de confirmer l'approche synthétique originalement conçue.

Mots clés : Pristinamycine II_B, isoxazol-5(4H)-ones, Haliclamine A, chimie verte, activité antibactérienne.

Abstract: Heterocycles constitute the structural unit of many natural or synthetic biological molecules. Many synthetic strategies of this type of compounds have been reported in literature. In this work we considered three new approaches for the synthesis of new fragments of pristinamycin II_B, isoxazol-5 (4 H) -ones, and haliclamine A, respectively.

The first part of this work reports on the various problems exhibited by pristinamycin II_B, and the logical approach that was followed to solve the problems. As such three analogs of pristinamycin IIB were designed and the synthesis of advanced synthons respective to those three analogs is described herein. These synthons exhibit the particularity of being β-ketoestersthat bear a bis-fluorine moiety in the α-position, which gives transforms the ketone function to its hydrate form, thus mimicking the original β-hydroxyketone found in the lead compound.

The second part describes two new methods for the synthesis of isoxazol-5(4 H)-ones based on the use of homogeneous and heterogeneous catalysts, in a three-component one-pot process. These two new routes make it possible to quickly and efficiently obtain these biologically active compounds.

The third part is devoted to the synthesis of a new analog of Haliclamine A. Such synthesis was almost complete, which validated the strategy originally conceived.

Keywords: pristinamycin II_B, isoxazol-5 (4H) -ones, Haliclamine A, green chemistry, antibacterial activities.

المخلص : تشكل الوحدات غير المتجانسة الوحدة الهيكلية للعديد من الجزيئات البيولوجية الطبيعية أو التركيبية , ثم الإبلاغ عن العديد من الإستراتيجيات الإصطناعية لهذا النوع من المركبات في الأدب, في هذا العمل ، نظرنا في ثلاثة مقاربات جديدة لتوليف الأجزاء الجديدة

Pristinamycin IIB, Isoxazol-5 (4H) -ones, Haliclamine A

الجزء الأول من هذا العمل كخطوة أولى ، تمكنا من وضع الخطة المثالية لتركيبة الأجزاء الجديدة من Pristinamycin IIB ، وهي إستراتيجية توليفية بسيطة وفعالة لهذه الجزيئات ، والتي يتم تنفيذها في الحد الأدنى من الخطوات باستخدام ظروف التشغيل المختلفة. في هذه الأطروحة قمنا بإعداد المركبات الوسيطة الأولى من أجل تجميع النظائر الثلاثة المرغوبة ، هذا المشروع لا يزال قيد التنفيذ من أجل الانتهاء من التوليف الكلي وإجراء التحليلات البيولوجية على النظائر التي تم الحصول عليها

الجزء الثاني يصف إستراتيجيتين جديدتين لتوليف Isoxazol-5 (4H) -ones : أول إستراتيجية تتكون من إستخدام محفزات متجانسة وغير متجانسة بمنهج فعال وسريع. يتيح هتان الطريقتان الجديدتان الحصول على هذه المركبات النشطة بيولوجيًا بسرعة وكفاءة.

الجزء الثالث مخصص لتوليف تناظري جديد من Haliclamine A ، لقد قمنا بإستكشاف إستراتيجية توليف جديدة من نظير جديد من Haliclamine A هذا التوليف للأسف لم يكتمل ، لأننا حصلنا على خليط معقد من المنتجات التي كانت صعبة للفصل

كلمات مفتاحية: Pristinamycin IIB ، Isoxazol-5 (4H) -ones ، Haliclamine A ، كيمياء خضراء ، أنشطة مضادة للجراثيم