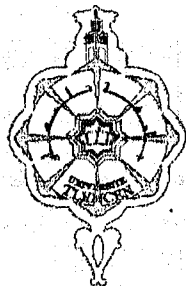


Inscrit Sous le N^o.
Date le: 12 MARS 2012
Carte: 6669

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE
ABOUBEKR BELKAID
- TLEMCEM -
FACULTE DES
SCIENCES
DEPARTEMENT
DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention
Du diplôme de Magister
En Chimie Organique Appliquée

02/10/102
01/09/12

Par

M^{lle} : Anissa ZERHOUNI

SYNTHÈSE ASYMETRIQUE GLYCIDOL ET DERIVES

Soutenu en juin 2000 devant la commission d'examen

Mr. B. TABTI	Maître de Conférences	U.Tlemcen	Président
Mr. A.A.OTMAN	Professeur	U.S.T.Oran	Examineur
Mr. A. MANSRI	Maître de Conférences	U.Tlemcen	Examineur
Mr. K. GUEMRA	Maître de Conférences	U.S.BelAbbes	Examineur
Mr. M. J. KAJIMA	Professeur	U.Tlemcen	Directeur de thèse

*« To travel hopefully is a better thing
than to arrive, and the true success is to labour. »*

“Robert Louis Stevenson.”

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de synthèse organique de la Faculté des Sciences de l'Université de TLEMCEM, sous la direction du professeur KAJIMA MULENG. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour la confiance qu'il m'a témoignée et pour la formation scientifique qu'il m'a permis d'acquérir, tout en me laissant une grande initiative dans mon travail.

J'exprime ma profonde reconnaissance à monsieur le Directeur de l'Institut de chimie - TLEMCEM- B. TABTI. Je le remercie pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.

Monsieur A. A. OTMAN, professeur à l'université des Sciences et de la Technologie d'ORAN, a accepté de porter un regard critique sur ce travail. Sa présence dans le jury m'honore. Qu'il me soit permis de l'en remercier.

Mes chaleureux remerciements vont également à monsieur A. MANSRI, maître de conférences, à l'université de TLEMCEM, pour ses encouragements et pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à monsieur K. GUEMRA maître de conférences, à l'université de SIDI BELABBES, qui a accepté de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au professeur J. C. FIAUD, directeur du CNRS d'ORSAY - PARIS-, et toute son équipe pour l'accueil chaleureux et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mon stage. Qu'il me soit permis de lui exprimer ma profonde gratitude pour l'enrichissement tant scientifique qu'humain dont j'ai bénéficié dans son laboratoire

J'adresse mes sincères remerciements à Mme R. Mahboub, messieurs Z. Arrar, S. Ghalem, L. Benhamed, I. Charif, S. Boussalem et H. Allali pour leurs encouragements, leurs conseils et l'aide qu'ils m'ont apportée dans la réalisation de ce travail, sans oublier tous mes camarades pour la sympathie et l'amitié qu'ils m'ont sans relâche témoignées.

Enfin je voudrais remercier le groupe du Laboratoire Régional de Police Scientifique d'ORAN, pour leur aide sans laquelle je n'aurais pas réalisé les analyses I. R.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE

1. Historique.....	1
Symétrie.....	2
2. Chiralité et activité biologique.....	2
3. Chromatographie en phase gazeuse.....	3
4. But des travaux.....	7
5. Plan général de travail.....	7
Quelques composés synthétisés à partir du glycidol.....	10
- Agents cardiovasculaires.....	10
- Antibiotiques.....	10
- Antiviraux.....	11
Bibliographie.....	12

CHAPITRE I

I/Introduction.....	13
II/ Synthèse du glycidol.....	13
1- A partir du D-Mannitol.....	13
2- A partir de la L-Sérine.....	14
3- Epoxydation de Sharpless.....	15
4- Résolution enzymatique d'un substrat racémique.....	15
III/ Synthèse du glycidol (R).....	17
1- Synthèse du glycérol acétonide.....	18
2- Synthèse du tosyloxyglycérolacétonide.....	19
3- Déprotection du tosyloxyglycérolacétonide.....	19
4- Cyclisation du tosyloxy propanediol.....	19
IV/ Réactivité du glycidol.....	20
1. Substitutions nucléophiles.....	21
2. Protections.....	23
3. Activations.....	24
4. Oxydations.....	26
V/ Synthèse des dérivés du glycidol.....	27
1- Préparation du 4-(hydroxyméthyl)-2trichlorométhylloxazoline.....	27
2- Préparation du 4-hydroxyméthyl-2 méthylloxazoline.....	28
3- Préparation du 4-hydroxyméthyl-3-phényl-2thiooxazolidine.....	31
4- Oxydation.....	
4-1 Cas du glycéraldéhyde.....	32
4-2 Cas de l'acétonide du glycéraldéhyde.....	32
4-3 Cas du 4-formyl 3-phényl oxazolidin-2 thione.....	33
Bibliographie.....	35

CHAPITRE II

I/ Les amines	37
1- Généralités.....	37
2- Réactivité des amines.....	38
<1> Préparation des imines.....	39
<2> Synthèse du Nylon 6,6.....	39
<3> Acidité et basicité des amines.....	40
3- Obtention des amines.....	40
<1> A partir d'azides.....	40
<2> A partir des amides carboxyliques.....	41
<3> A partir de composés nitrés.....	42
4- Protection des amines.....	42
a)- Avec le tertbutoxycarbonyl.....	42
b)- Sous forme de phthalimido ou de tétrachlorophthalimido.....	44
5- Protection de l'alcool <u>28</u>	46
II/ Les azides	47
1. Esterification azéotrope.....	47
2. Préparation d'azotures.....	49
Bibliographie	52

CHAPITRE III

1- Introduction.....	54
2- Généralités.....	54
3- Obtention des imines.....	57
3-1 Réactions de condensation des dérivés carbonyles avec les amines.....	57
3-2 Condensation des iminophosphoranes avec les carbonyles.....	58
a)- N-triméthylsilylméthylimines.....	59
b)- N-triméthyl méthylcarbodiimide.....	59
c)- Les imines cycliques.....	60
4- Réactivité des imines.....	61
a/- Formation des énamides.....	62
b/- Formation des β -lactames.....	62
c/- Réactions avec les nucléophiles.....	63
5- Synthèse asymétrique d'imines.....	65
A/- Préparation d' α,β acétonidimines.....	65
B/- Préparation d' α,β époxyimines chirales.....	66
C/- Synthèse d' α,β oxazolodimines.....	67
Bibliographie	68

CONCLUSION	70
-------------------------	----

PARTIE EXPERIMENTALE	71
ANNEXES	

**INTRODUCTION
GENERALE**

1. Historique

La stéréochimie (dérivé du grec στερεος, signifiant solide) se réfère à la chimie en trois dimensions (1). Puisque la plupart des molécules sont tridimensionnelles, la stéréochimie s'insère de fait dans pratiquement toute la chimie.

Dans l'évolution de la pensée chimique, le concept de la stéréochimie est venu relativement tard, une grande partie de la chimie, souvent excellente du 19^{ème} siècle, l'ignore. De la même manière, quelques développements modernes tels que l'élaboration de synthèses par ordinateur en 1974 (2) et l'élucidation assistée par ordinateur de structures chimiques en 1975 (3) ont logiquement débuté en ne tenant pas compte de la 3^{ème} dimension. Toutefois, ces omissions ont maintenant été corrigées (4,5).

Néanmoins, il est hors de doute, au moins dans les 30 dernières années, que la 3^{ème} dimension est devenue très importante pour la compréhension de phénomènes non seulement en chimie organique, mais aussi en chimie physique, inorganique et analytique, tout comme en biochimie, de sorte qu'aucun chimiste ne peut se dispenser d'une connaissance détaillée du sujet.

D'un point de vue historique, les origines de la stéréochimie découlent de la découverte par le physicien français Malus (1809) de la lumière polarisée plane. En 1812, Biot a découvert qu'une lame de quartz, taillée perpendiculairement à l'axe de son cristal, fait tourner le plan de la lumière polarisée et que l'angle de rotation est proportionnel à l'épaisseur de la lame : ceci constitue le phénomène du pouvoir rotatoire (6).

Trois ans plus tard, Biot a étendu ces observations aux substances organiques - tant liquides (comme la térébenthine) que solides et en solutions (telles que celles du saccharose, du Camphre et de l'acide Tartrique).

Puis en 1860, Pasteur vint rapidement à ^{établir} réaliser l'analogie entre les cristaux et les molécules. Dans les deux cas, la possibilité de faire tourner le plan de la lumière polarisée est causée par une dissymétrie, c'est-à-dire par une non identité d'un cristal ou d'une molécule avec son image dans un miroir qui s'exprime par la présence de faces hémédriques. Pasteur a postulé de la même manière que les structures moléculaires des acides (+) et (-) tartriques doivent être reliées entre elles comme un objet et son image dans un miroir. Les deux acides sont donc énantiomères (7).

Au moment où Pasteur est arrivé à cette intuition, son centre d'intérêt s'était déplacé de la chimie vers la microbiologie et il n'a finalement jamais énoncé sans équivoque la relation d'image-miroir en termes géométriques, même si la théorie structurale de la chimie organique, qui doit former la base de toute spécification précise de ce type, avait commencé à se développer à cette époque grâce aux publications de Kekulé (8) et Couper (9) (1858).

2. Symétrie

La symétrie est une propriété esthétiquement ^{plaisante} palissante des objets que l'on retrouve en architecture et dans diverses formes d'arts ainsi que dans la nature. Elle joue un rôle important dans les sciences: en spectroscopie moléculaire, en mécanique quantique ainsi que dans la détermination de structures et dans la compréhension de la stéréochimie; l'essence de la symétrie est une récurrence régulière de certains motifs à l'intérieur d'un objet ou d'une structure (10-11).

Le contrôle stéréochimique est généralement l'aspect le plus important de la synthèse de molécules organiques contenant au moins un élément stéréogénique. Il s'agit d'un élément essentiel dans le développement d'une bonne synthèse et parmi d'autres considérations, entre autres, il aura une influence primordiale sur la sélection de la méthodologie de synthèse la plus appropriée (12).

2. Chiralité et activité biologique :

Le terme « chiralité » dérive du nom grec « *Kheir* » et caractérise deux objets qui, comme une main droite et une main gauche, une chaussure droite et une chaussure gauche, sont différents tout en paraissant similaires. Elle se déduit l'une de l'autre par une symétrie par rapport à un plan mais elles ne se superposent pas (13).

Utilisé pour la première fois par le physicien Kelvin au début du siècle, le terme « chiralité » n'a été introduit en chimie que vers 1950-1960 par Cahn, Ingold, Prelog et Mislow. Il devenait nécessaire de disposer d'un terme caractérisant des espèces moléculaires qui peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères, images l'une de l'autre par rapport à un miroir plan. Le mot chiralité s'applique à tout composé pouvant avoir une image non superposable, appelé antipode ou énantiomère.

En 1983, plus de 10 000 substances chirales avaient été dédoublées et Pirkle observait qu'une colonne HPLC très efficace pouvait donner une bonne séparation de composés ainsi qu'une détermination précise de l'ee (16).

La composition énantiomérique d'un échantillon peut être décrite sous forme d'un rapport sans dimension. En fait, ceci est la façon la plus généralement utile de décrire la composition de tous les types de mélanges de stéréoisomères (1). L'excès énantiomérique, ee, (généralement exprimé comme un pourcentage de l'énantiomère prédominant) est un terme couramment utilisé et l'expression qui décrit l'excès d'un énantiomère sur l'autre est :

$$ee = 100 \frac{(X_R - X_S)}{(X_R + X_S)}$$

où x : fraction molaire de l'énantiomère (6).

Si on dispose d'un énantiomère pur, on peut connaître la pureté optique d'un mélange contenant l'énantiomère en question par la relation :

$$\% \text{ pureté} = \frac{[\alpha]_{\text{obs}}}{[\alpha]_{\text{max}}} \times 100$$

$[\alpha]_{\text{obs}}$ est le pouvoir rotatoire observé de l'échantillon.

$[\alpha]_{\text{max}}$ " " " d'un échantillon pur.

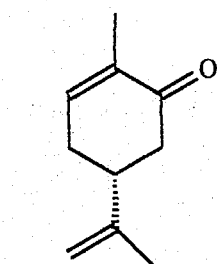
Au cours des dernières années, la stéréochimie en chimie organique est devenue un champ d'investigations à part entière. Cela est dû à l'étroite relation qui existe entre la configuration absolue des molécules et leur activité biologique.

Par ailleurs, les différents stéréoisomères d'un même produit n'engendrent pas les mêmes effets thérapeutiques. Cette étonnante spécificité découle du fait que les récepteurs biologiques sont eux-mêmes chiraux. Il est donc essentiel de contrôler la synthèse d'un composé à effet thérapeutique pour en obtenir le stéréoisomère ^{desire à l'état} le plus pur possible.

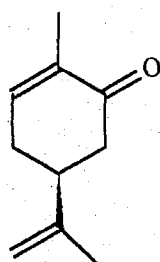
La discrimination entre les stéréoisomères est également reconnue dans la ^{perception} réception des odeurs (21). Il est devenu évident que la chiralité joue un rôle dans les propriétés olfactives des parfums et des arômes.

De nombreux exemples illustrent la relation entre la chiralité et l'activité biologique. La R-carvone sent la menthe verte alors que la S-carvone sent le cumin. Le (R)- (+) limonène à une odeur d'orange alors que son antipode sent le citron.

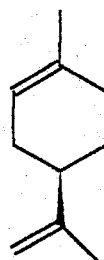
L'asparagine de configuration absolue « R » à un goût sucré, alors que son antipode est amer.



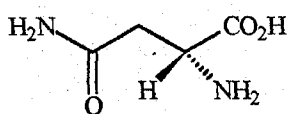
(R)- Carvone
(odeur de menthe)



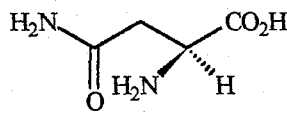
(S)-Carvone
(odeur de cumin)



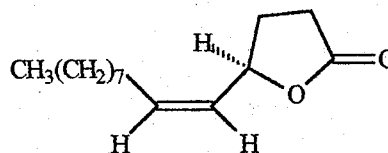
(R)-(+)-Limonène
(odeur d'orange)



(R)-Asparagine

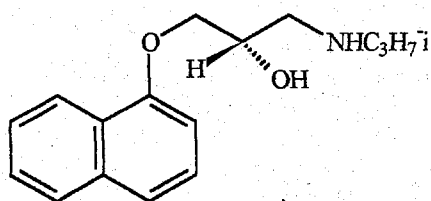


(S)-Asparagine

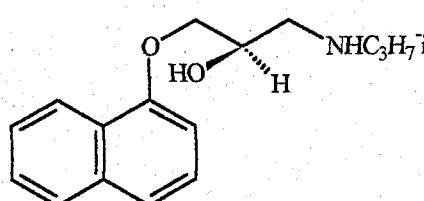


phéromone d'un coléoptère

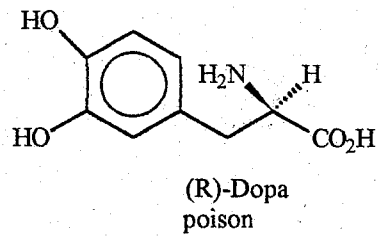
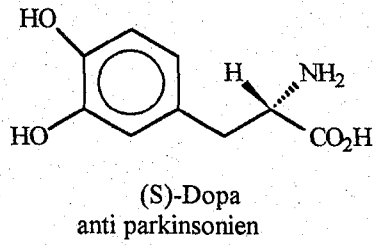
Au plan thérapeutique, on imagine aisément ce que peut entraîner l'administration aux patients de mélanges racémiques peu onéreux, mais contenant des antipodes aux effets parfois indésirables et nocifs (1).



(-)-Propranolol
β-bloquant

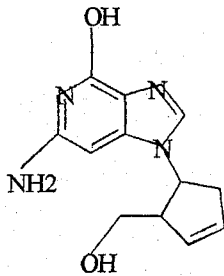


(+)-Propranolol
contraceptif

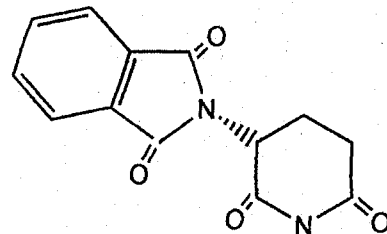


Tout récemment, la mise au point de composés inhibiteurs de l'activité virale du HIV responsable du sida a révélé que seule le triphosphate du (-)-carbovir est efficace, alors que l'autre énantiomère n'a aucune activité antivirale (13).

L'exemple le plus souvent cité est ^{aussi} celui du thalidomide racémique donnée aux femmes enceintes dans les années 60 et qui a conduit à de nombreuses ^{mal} ~~mal~~formations chez les nouveaux nés (20). Les tests montrent que l'énantiomère (R) possède effectivement des propriétés analgésiques alors que le (S) provoque des morts fœtales et des malformations congénitales.

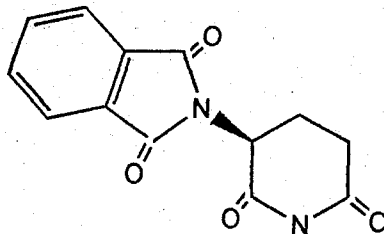


(-) -Carbovir
Activité antivirale



THALIDOMIDE

(R) ANALGESIQUE
Analgesique



THALIDOMIDE

(S) TERATOGENE *Teratogène*

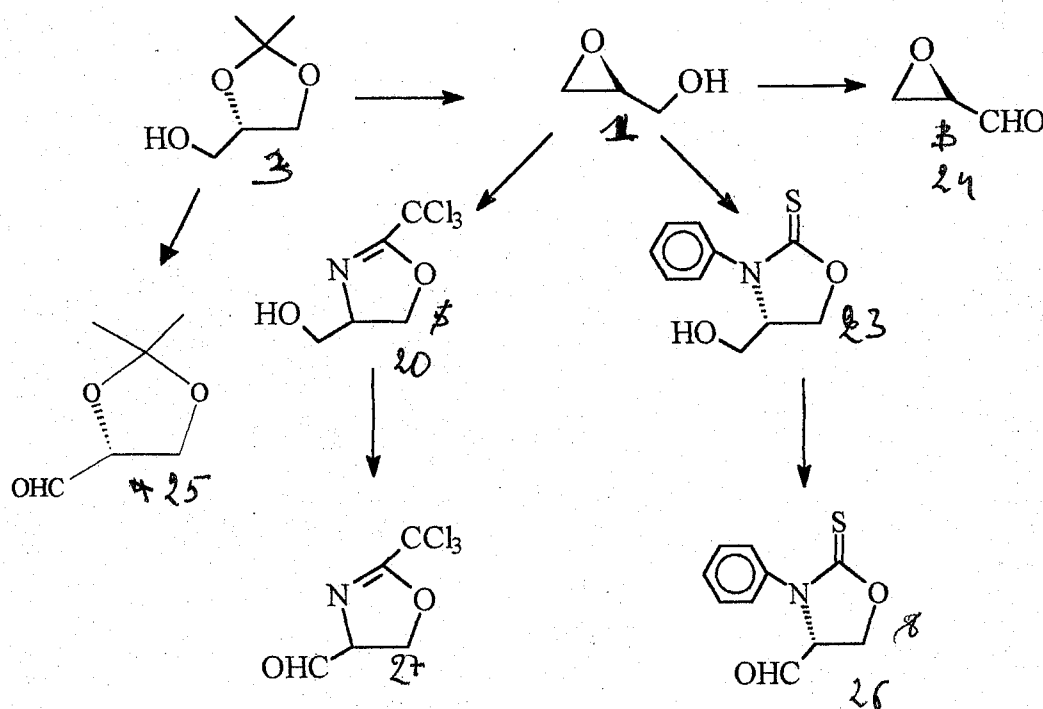
Sur la base de toutes ces observations, la commercialisation éventuelle d'un racémique n'est autorisée que s'il présente une activité analogue à celle de la molécule énantiomériquement pure, sans effets secondaires. L'autorisation de mise sur le marché des nouveaux médicaments de synthèse est soumise à une réglementation très stricte : l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être évaluée.

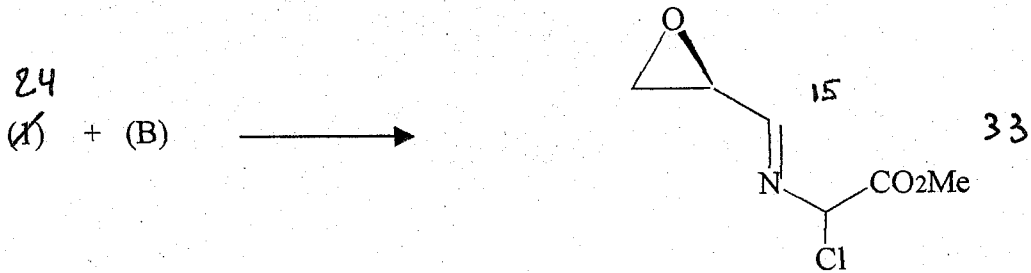
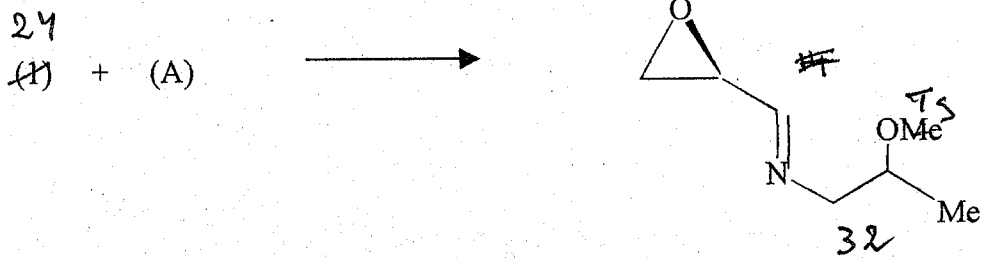
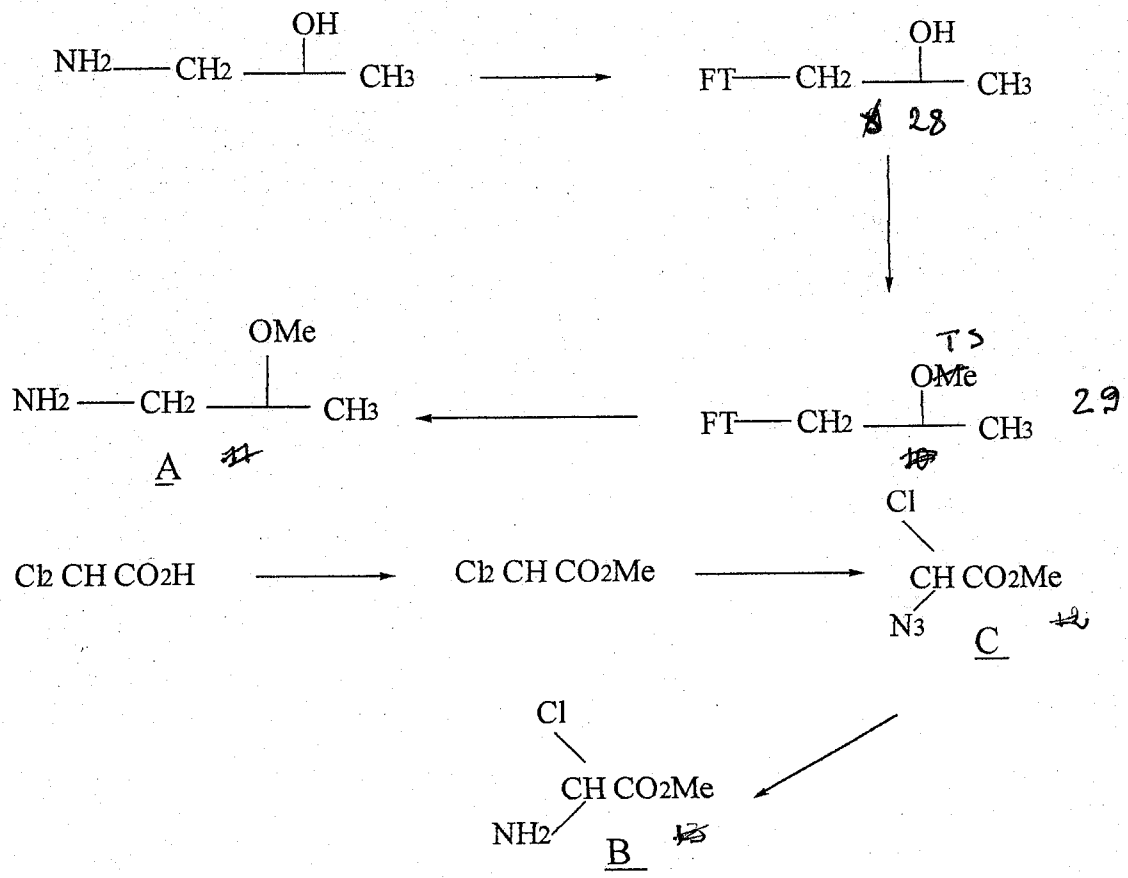
4. But des travaux :

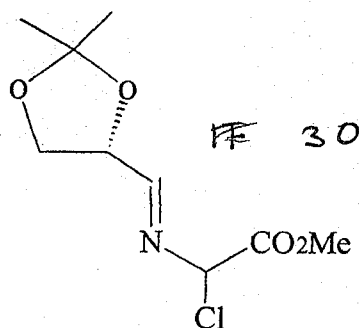
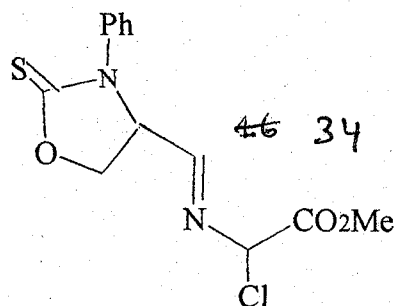
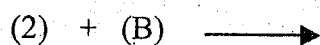
L'objectif de ce mémoire vise la synthèse asymétrique d'imines qui revêtent une importance capitale dans le développement de nouvelles substances énantiomériquement pures et possédant une valeur ajoutée élevée.

Bien qu'elle ne constitue pas l'unique méthode d'obtention de substances chirales pures, elle reste très à la pointe de nouveaux défis qui se présentent au chimiste organicien. C'est dans cette optique que nous avons entrepris de synthétiser quelques aldéhydes, aminoalcools et autres synthons asymétriques, à partir du glycidol, précurseurs d'imines chirales. Ces dernières pouvant être des vecteurs très utiles de certains médicaments retard.

5. Plan général du travail :







Un premier chapitre sera consacré à la présentation du glycidol, le réactif clé le plus représentatif de la famille des antibiotiques antiviraux et antitumoraux ; dans une deuxième partie de ce chapitre, nous citerons les différents essais réalisés en vue de la synthèse des précurseurs et des dérivés de cet alcool asymétrique.

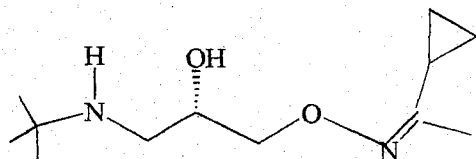
La synthèse de quelques amines ainsi que les différentes protections et déprotections de ces dernières sont décrites dans le deuxième chapitre .

Ensuite dans un dernier chapitre, nous vous mis au point la synthèse d'imines différemment substituées par des groupements chiraux.

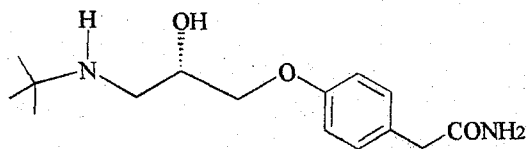
Enfin, nous terminerons par une conclusion, permettant de dégager les résultats de ce travail ainsi que les perspectives qu'il ouvre .

Quelques composés synthésisés à partir du glycidol :

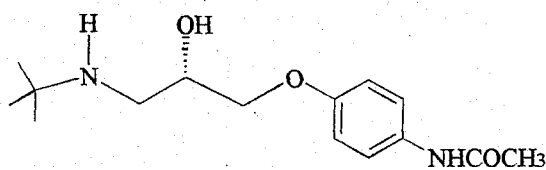
1. Agents cardiovasculaires :



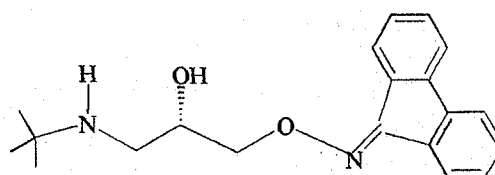
FALINTOLOL
ref. 16



ANTANOLOL
ref. 18

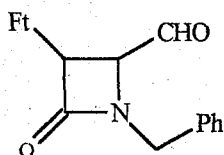


PRACTOLOL
ref. 17

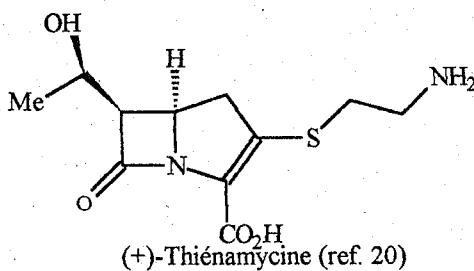


IPS-339
ref. 15

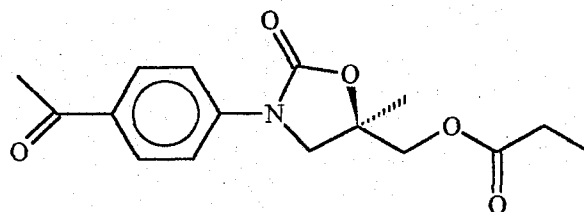
2. Antibiotiques :



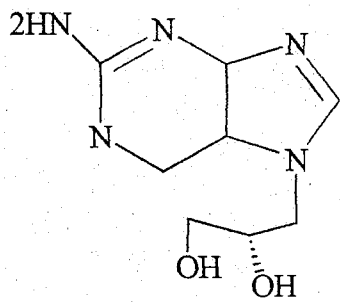
Intermédiaire à potentiel
antibiotique (ref. 19)



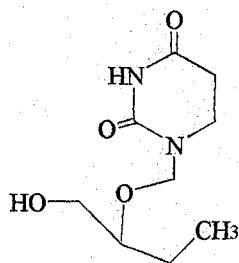
(+)-Thiénamycine (ref. 20)



DUP 721 (ref. 21)

3. Antiviraux :

ref. 23



ref. 22

Bibliographie

1. E. L. Eliel, S. H. Wilen. *Stéréochimie des composés organiques* 1994
2. W. T. Wipke, S. R. Heller, R. J. Feldman, E. Hyde Eds *Computer Representation and Manipulation of Chemical Information*. Wiley, New York; 1974, p.147. *
3. R. E. Carhart, D. H. Smith, C. Djerabti, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 5755
4. E. J. Corey, A. K. Long, S. D. Rubenstein. *Science* 1985, 228, 408
5. C. Djerassi, D. H. Smith, C. W. Crandell, N. A. B. Gray; J. G. Nourse, M. R. Lindley, *Pure Appl. Chem.* 1982, 54, 2425
6. J. B. Biot *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.*, 1812, 13, 1.
7. G. M. Richardson, Ed, *The foundations of Stereochemistry*, American Book Co, New York, 1901.
8. A. Kekule, *Justus Liebigs Ann., Chem.*, 1858, 106, 129. *
9. A. S. Couper *Philos. Mag.*, 1858, 16[4], 104. *
10. M. Orchin, H. H. Jaffe, *Symmetry, Point Groups and Character Tables J. Chem. Educ* 1970, 47, 246, 372, 510.
11. E. Heilbromer, J. D. Dunitz *Reflections on Symmetry* VCH Publishers, New York, 1993.
12. P. A. Bartlett *Tetrahedron* 1980, 36, 3.
13. a) L. Zouiouche-Aribi *J. Soc. Alg. Chim.*, 1998, 14, 9 *
b) J. Seyden-Penne *Synthèse et Catalyse Asymétrique* Inter Editions et CNRS Ed. Paris 1994.
14. U. Weiss *Experientia* 1968, 24, 1088.
15. P. D. Henson, K. Mislow *J. Chem. Soc.*, 1969, D, 413. *
16. J. March *Advanced Organic Chemistry* 3rd Ed. Wiley. 1985, 107.
17. J. Jaques, A. Collet, S. Wilden John Wiley & Sons, N.Y. 1981, chap.4
18. E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler *Tetrahedron Lett.*, 1966, 6, 1009.
19. H. C. Rose, R. L. Stern, B. L. Karger *Anal. Chem.*, 1966, 38, 469. *
20. J. Caldwell *Chemistry and Industry* 1995, 176.
21. B. Holmshedt, H. Frank, B. Testa *Chirality and Biological Activity*, Eds. Lis, New York 1990.

Chapitre I
SYNTHESE ASYMETRIQUE
DU GLYCIDOL

I. INTRODUCTION:

La chimie du glycidol est mise en œuvre pour des synthèses menant à des substances analogues aux produits naturels et synthétiques d'intérêt biologique et/ou économique. Un accent particulier est mis sur la stratégie permettant l'incorporation des trois carbones du glycidol sur la molécule cible, ainsi que la régiosélectivité des réactions (1).

On peut inclure aussi les réactions du glycidol substitué de groupes alkyles et aryles sélectifs dans le but d'étudier les effets de ces substituants ^{sur la} ~~ainsi que leur~~ réactivité. *

En général, les époxydes (oxiranes) représentent des réactifs de départ et des intermédiaires très importants dans la synthèse organique vu leurs implications, formation facile et réactivité vis-à-vis des nucléophiles dans la mesure où il existe deux sites compétitifs dans chaque époxyde.

Plusieurs travaux ont été menés pour déterminer lequel des facteurs influence la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes. Sur le glycidol et ses dérivés, la présence du groupement CH_2OX (où $\text{X}=\text{H}$, A ou P) introduit ^{en outre} ~~de plus~~ un troisième centre potentiellement électrophile qui influence la réactivité de l'oxirane (2). *

En s'intéressant au glycidol et ses dérivés, des essais ont été effectués pour éclaircir l'influence des substituants alkyle et aryle ainsi que des groupements protecteurs et activants sur la réactivité de cet époxyalcool.

Les énantiomères (R) et (S) du glycidol comportent un intérêt synthétique particulier dû à leur possibilité d'engendrer des réactifs de départ chiraux, achiraux ou racémiques.

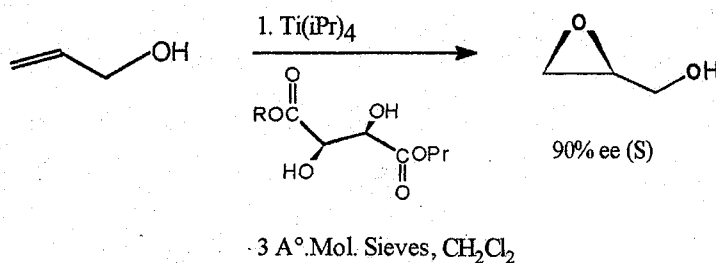
II. SYNTHÈSE DU GLYCIDOL ASYMETRIQUE.

1- A partir du D-Mannitol :

Les premières synthèses du glycidol asymétrique étaient basées sur le clivage de l'acétonide du D-Mannitol.

3-Epoxydation de Sharpless.

Les deux énantiomères du glycidol sont commercialisés et disponibles avec 88-91 % ee (4) grâce à l'époxydation asymétrique des alcools allyliques. Ceci est rendu possible par l'utilisation de l'isopropoxyde de titane (IV), l'hydroperoxyde de cumène, le tartrate de diisopropyle et le tamis moléculaire 3 \AA .



Les deux diastéréoisomères du tartrate déterminent l'obtention sélective des deux énantiomères du glycidol.

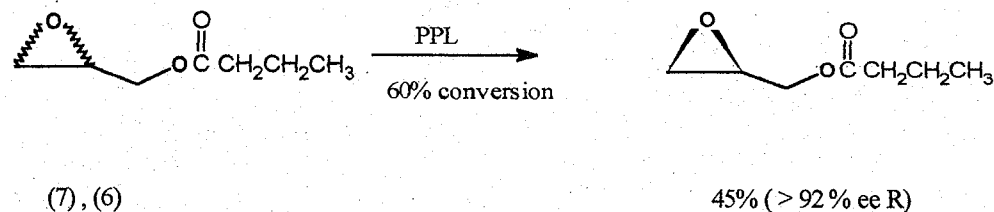
4- Résolution enzymatique d'un substrat racémique :

Certains esters et éthers du glycidol ont été produits par la résolution enzymatique. Pour cela, le réactif racémique réagit en présence d'un enzyme. Deux types de réactions sont possibles (4) : pour le premier, la réaction n'est complète qu'à peu près 20-30%, mais le produit résultant est isolé avec une grande pureté stéréochimique. Cela impose d'utiliser de grandes quantités du réactif de départ. *pour augmenter la quantité du produit de réaction*

La deuxième méthode permet à la réaction d'atteindre 50-60%. Dans ce cas, l'un des énantiomères est hydrolysé ou détruit par l'enzyme laissant l'antipode largement enrichi.

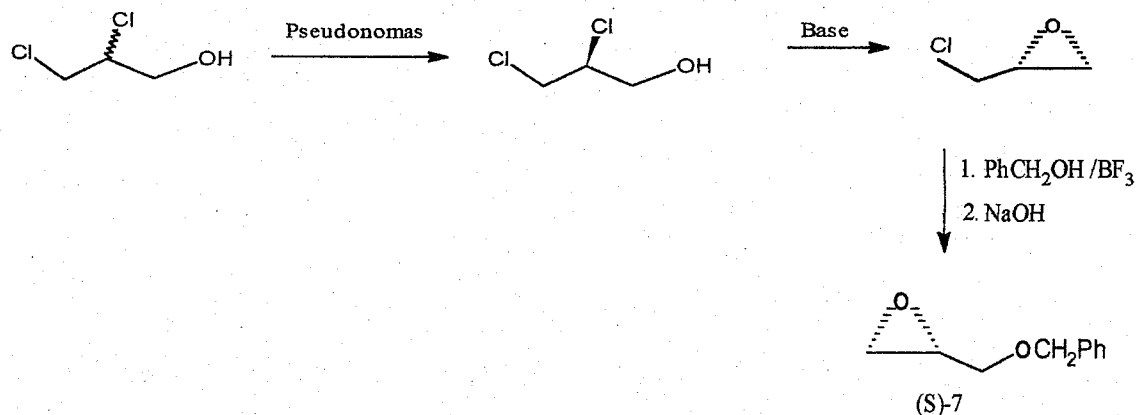
Whitesides fut le premier à utiliser la lipase du pancréas du porc (PPL) pour séparer (dédoubler) le butyrate du glycidol racémique (6) par un procédé industriellement important.

Ce procédé fait intervenir un mélange aqueux de **6** et de la PPL avec un pH stabilisé à 7.8 par une addition contrôlée de NaOH 7M. Après 60% de conversion, la séparation du réactif de départ donne l'énantiomère **R** avec un e.e >92% et un rendement de 45%.

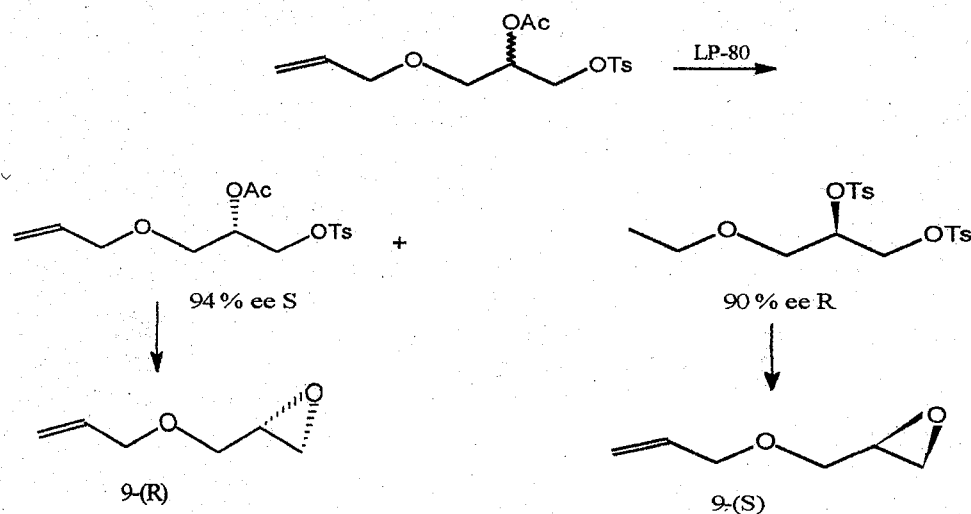


De nombreux essais ont été effectués pour cette résolution (7-8). Il a été démontré que la sélectivité est meilleure lorsque l'enzyme subit une purification (9-10). Et dans cette optique, Ladner a modifié la procédure en utilisant une lipase immobile (11-12).

Takano pour sa part a obtenu le (S)-O-benzylglycidol par la résolution enzymatique (13-14). Sa séparation fait intervenir le 2,3-dichloro-1-propanol racémique et le *Pseudomonas* immobile. Dans ce cas, le produit de départ est traité par une base pour donner l'épichlorhydrine (R). Après ouverture et nouvelle fermeture du cycle, on obtient le (S)-O-benzylglycidol **7**.



Par ailleurs, Wong a mentionné l'hydrolyse extrêmement sélective de l'acétate **8** racémique catalysée par la lipase du *Pseudomonas* purifiée (LP-80) (15). Dans ce cas, après 51% de conversion, l'alcool et l'acétate sont séparés chacun avec rendement de 41%. Les deux produits sont obtenus avec une pureté énantiomérique important et sont transformés facilement pour donner les énantiomères **9** correspondants.



L'utilisation du D-Mannitol ou de la L-Sérine présente un double avantage sur le plan de la synthèse asymétrique. En effet, à partir de chacun de ces substrats, non seulement on aboutit à un seul stéréoisomère avec un ee très élevé, mais en plus chacun de ses réactifs permet d'obtenir sélectivement un seul stéréoisomère par des voies distinctes. Cependant, ces produits ne permettent pas une flexibilité de synthèse comme celle de l'époxydation de Sharpless.

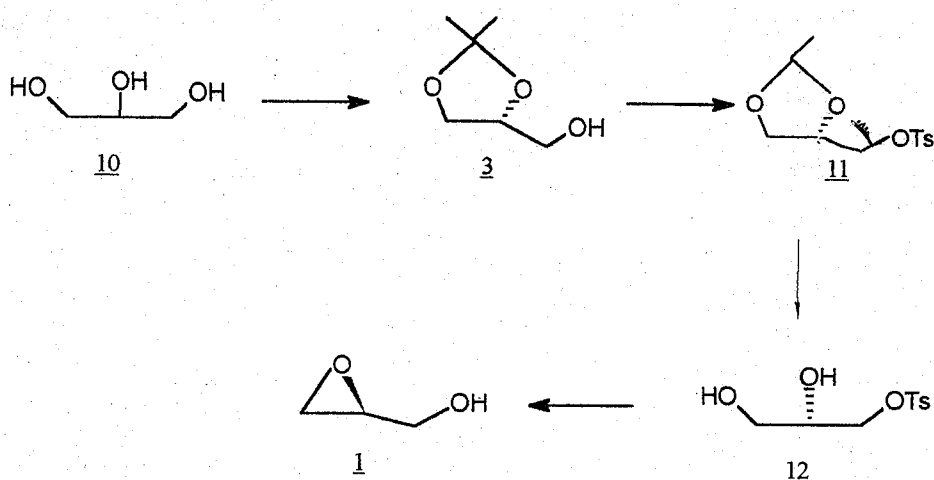
III. SYNTHÈSE DU GLYCIDOL (R).

La majorité des exemples proposés, à savoir l'obtention ou la fonctionalisation du squelette d'oxirane permettent de tirer les conclusions suivantes :

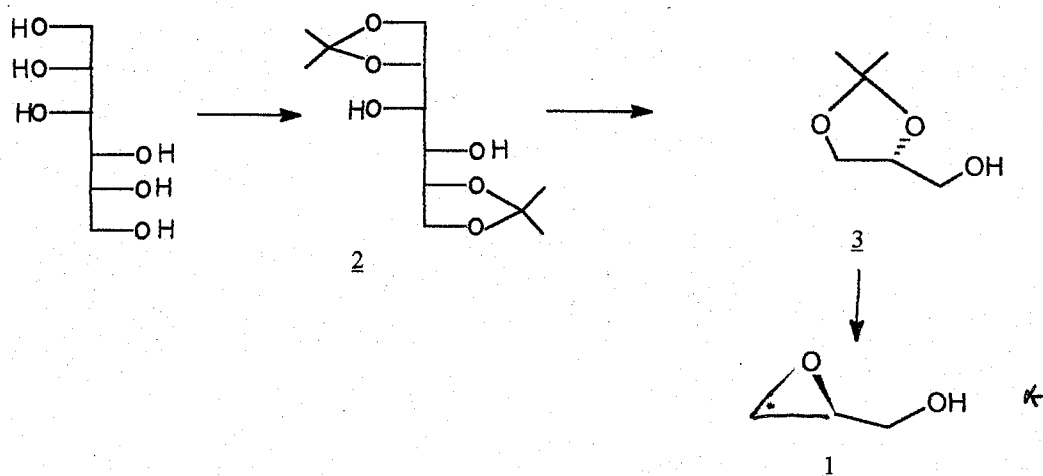
- Le glycidol est utilisé comme synthon clé dans la synthèse organique.
- La stéréochimie des réactions est contrôlée par le choix des conditions réactionnelles.
- Les nombreuses études développées s'intéressent aux enchaînements que porte cette unité structurale.

Partant de ces résultats, nous nous sommes alors intéressés à préparer le glycidol par les méthodes suivantes:

Approche A :

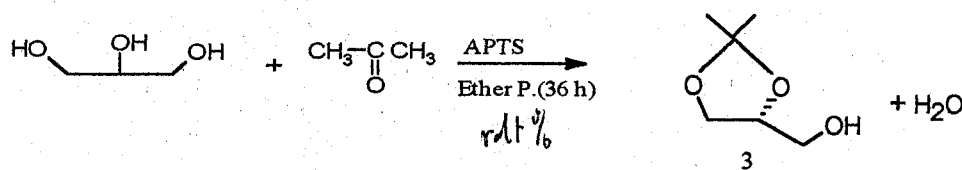


Approche B



1. Synthèse de l'acétonide 2 : (protection de la glycérine).

Nous avons choisi d'engager le glycérol comme réactif de départ dans la synthèse des précurseurs du glycidol. De ce fait, nous avons été amenés à protéger les deux fonctions vicinales du triol et ceci en utilisant l'acétone en présence de l'éther de pétrole comme solvant et en éliminant l'eau par distillation azéotrope.

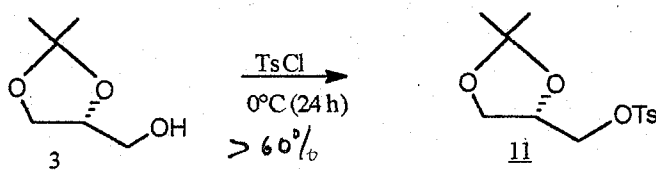


2- Synthèse du tosyloxyglycérol acétonide 11

Le chlorure de p-toluène sulfonyle est actuellement l'un des plus importants réactifs vis-à-vis de l'activation de l'alcools.

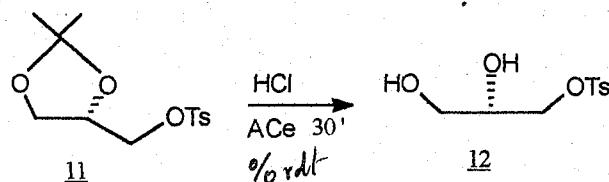
Partant de là, nous avons fait réagir le chlorure de sulfonyle sur le composé 3 en utilisant la pyridine en excès et ceci à basse température. Le produit 11 est obtenu avec des rendements qui ne dépassent pas les 40%.

Cela nous a obligés à reprendre la réaction, en remplaçant la pyridine par ~~la~~ Et₃N et en utilisant le dichlorométhane comme solvant. Cette dernière méthode nous a permis d'avoir le produit 11 avec des rendements supérieurs à 60%, pour autant que la réaction se déroule en milieu parfaitement anhydre.



3- Déprotection du tosyloxyglycérol acétonide :

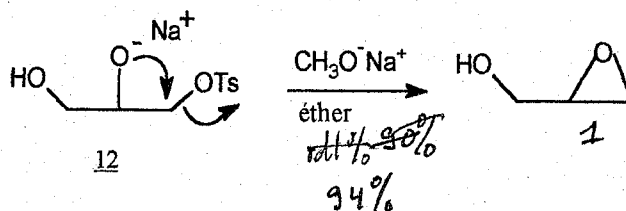
La méthode de déprotection des acétonides la plus courante est l'hydrolyse acide. Par conséquent, l'ouverture de l'acétonide 11 en vue de l'obtention du tosyloxypropanediol 12 nécessite l'utilisation de HCl 1N en présence d'acétone au reflux.



4- Cyclisation de tosyloxy propanediol :

L'étape suivante dans notre synthèse consiste à cycliser le tosyloxypropanediol par l'intermédiaire du méthanolate de sodium dans l'éther sous atmosphère inerte.

Le groupement tosyle étant un bon groupement partant, la cyclisation se fait rapidement. Le glycidol **1** optiquement actif est obtenu avec un bon rendement et le groupement partant est recueilli sous forme de sel en fin de réaction.



IV- Réactivité du glycidol :

On peut classer les réactions du glycidol asymétrique en quatre catégories (schéma 1) : une ouverture nucléophile au C₃, une protection ou activation du groupement hydroxyle suivie d'une addition nucléophile sur le C1 ou le C3, et une oxydation du groupe hydroxyle pour donner un aldéhyde ou un acide.

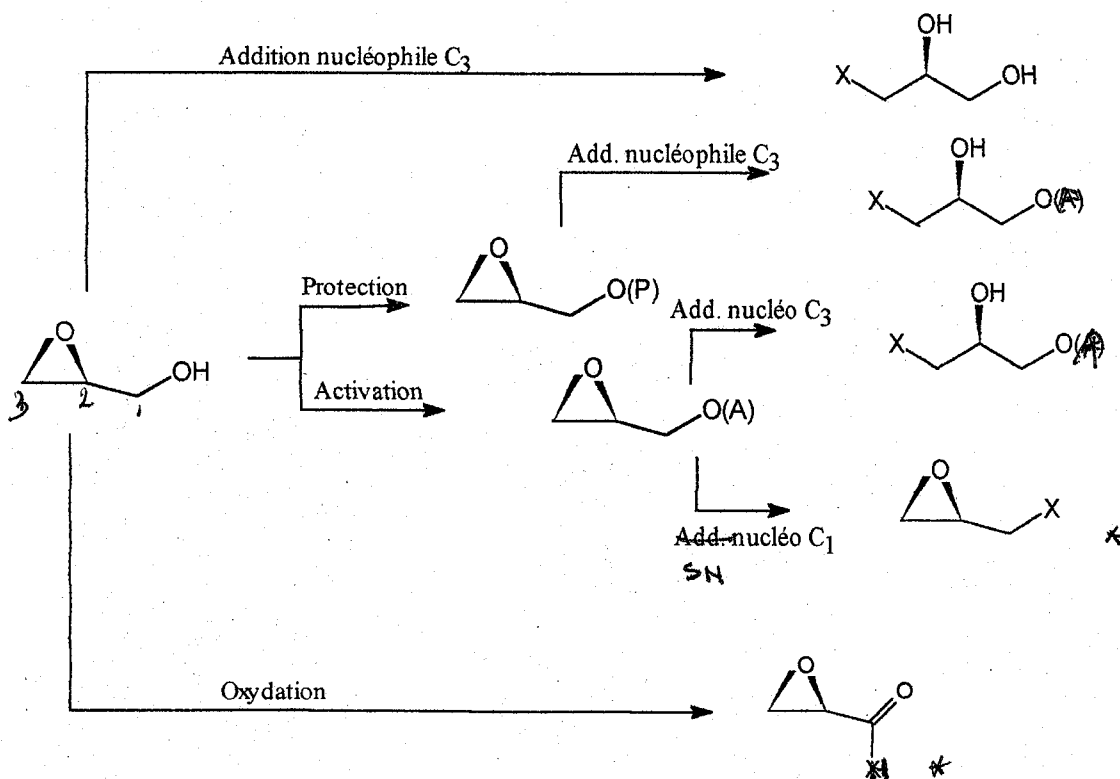
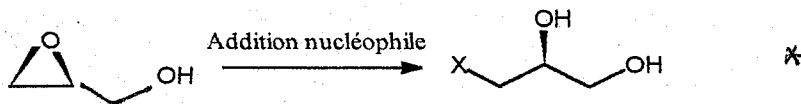


schéma 1

1. Substitutions nucléophiles.

Les additions nucléophiles sur le glycidol asymétrique sont résumées dans le tableau I. Les réactifs sont mentionnés dans l'ordre chronologique de leur apparition dans la littérature. Ces additions concernent exclusivement le sommet C₃.



N°	Réactifs	x .	Rdt (%)	Réf.
1	EtMgBr/ Li ₂ CuCl ₄ / THF -5°C	Et	71	10
2	NH ₃ sat./ PrOH/ 3jours	NH ₂	93	11
3	RNH ₂ / T _i (O ⁱ Pr) ₄ in situ.	R ₂ N	>68	12
4	ROH/ T _i (OR) ₄	RO	45-69	13
5	ArONa/ T _i (O ⁱ Pr) ₄ / B ₄ OH in situ	ArO	40	12,14
6	RCO ₂ H/ T ⁱ (O ⁱ Pr) ₄ / Et ₂ O 0°C	RCO ₂	25-40	15
7	PhSH/ T ⁱ (O ⁱ Pr) ₄ in situ	PhS	88	12
8	HCl (gas)	Cl	96	16

Tableau (I): Addition nucléophile sur C₃.

La méthode qui engendre le glycidol *in situ* a été établie par Sharpless (17) (schéma 2). Dans cette méthode, le glycidol avec 85-90 % de e.e est produit par une époxydation asymétrique puis protégé *in situ*, par exemple, sous forme de para-nitrobézoate. Le traitement de l'ester dans des conditions similaires à celles citées dans le tableau, engendre, dans le milieu, le glycidol **1** puis son ouverture.

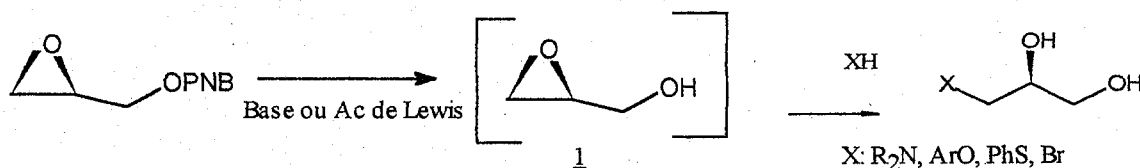


Schéma 2

Nous n'avons pas rencontré dans la littérature d'exemples d'addition nucléophile directe sur le C₂ de glycidol. Les exemples trouvés suggèrent que la réaction passe par deux étapes, une attaque sur OH suivie par un déplacement intramoléculaire sur le C₂ (schéma 3). Ainsi l'oxazoline **20** est formée avec un rendement de 85 % quand le glycidol est traité par du trichloroacétonitrile puis une quantité catalytique de K₂CO₃ (18) ou de BF₃.Et₂O (19).

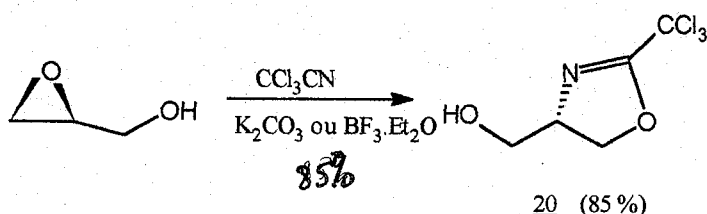
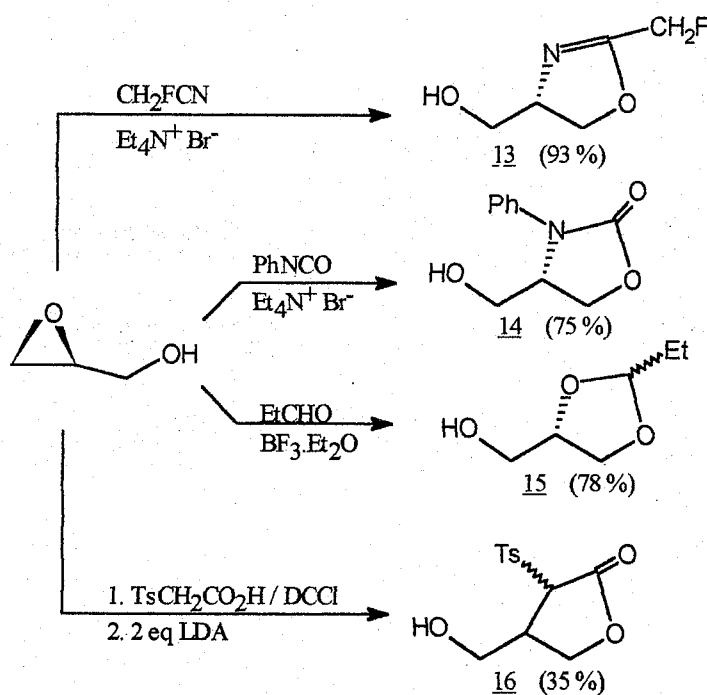


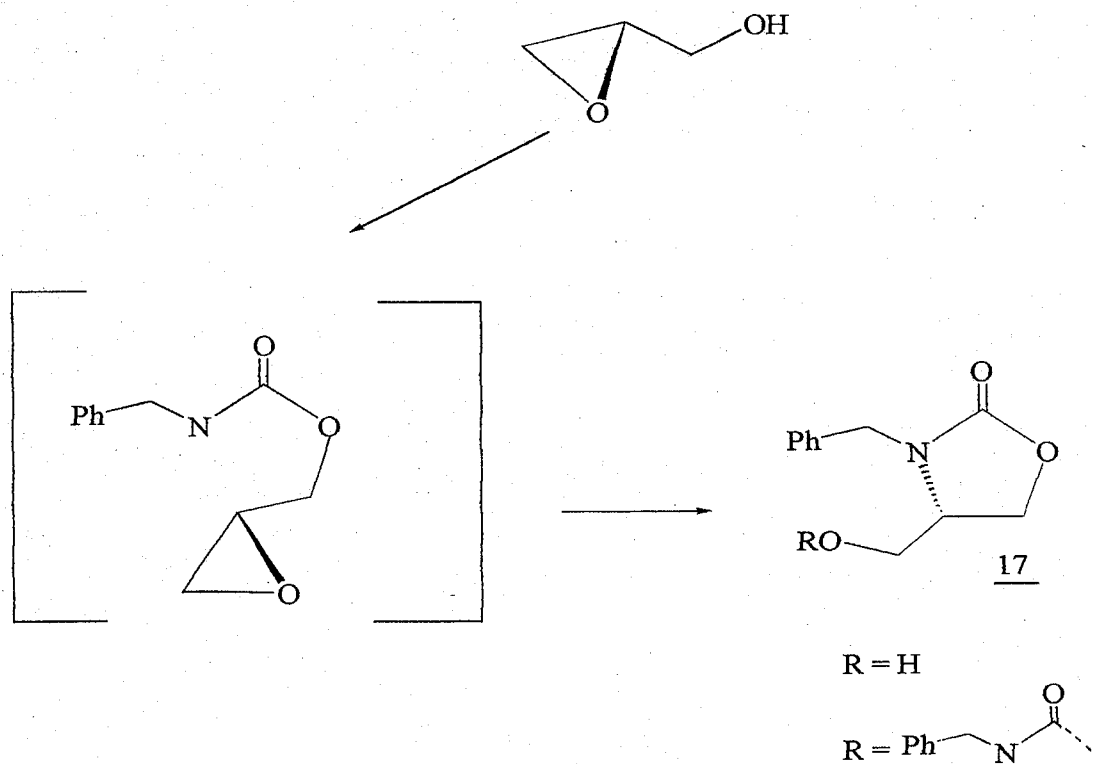
Schéma 3

Plusieurs réactions similaires ont été citées (schéma 4). Par exemple le chauffage du glycidol avec CH₂FCN en présence du bromure de tétraéthylamonium donne l'oxazoline **13** (20). La réaction avec l'isocyanate de phényle sous des conditions similaires donne l'oxazolidinone (14,21). Le benzoylisocyanate est aussi utilisé pour ces réactions (22,23). En outre, les nitriles, les isocyanates et les aldéhydes réagissent aussi avec le glycidol pour donner, par exemple, les dioxolanes (15,24). Enfin, l'estérification du glycidol par l'acide α -toluène sulfonyl-acétique (25) en utilisant le dichlorocarbodiimide ainsi qu'un traitement par la LDA, permet de former la lactone **16**.



(schéma 4)

Récemment, le glycidol chiral ayant une grande pureté énantiomérique, a été obtenu sur la base de la résolution biologique de l'épichlorhydrine (26). C'est une molécule tout à fait intéressante en tant que source de dérivés d'oxazolidinones qui sont des synthons chiraux idéaux pour l'obtention des β -hydroxy- α -amino acides (27) et de sphingolipides.

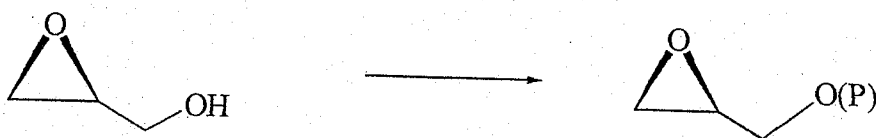


La synthèse des dérivés de l'hydroxyméthyl oxazolidinone **17**, optiquement pur, se fait par une cyclisation intramoléculaire du N-benzyl carbamate du 2,3-époxyde d'éthylène.

2. Protection :

Dans notre cas le groupe fonctionnel étant le OH, sa protection se fait sous forme d'éther alkylé ou silylé, ainsi que sous forme d'ester. *

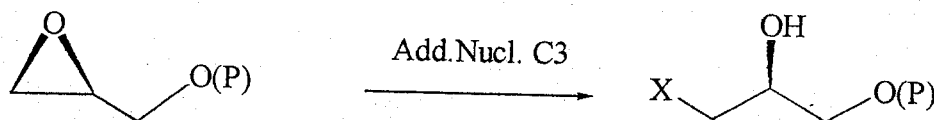
Pour l'étude de cette réaction, plusieurs groupements ont été essayés. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (**tableau II**).



Entrées N°	OP	Réactif	Rdt (%)	Réf.
1	OCP ₃ (Tr)	TrCl/ Et ₃ N/ Toluène	80	28
2	THP	BHP/ TsOH/ CH ₂ Cl ₂	88	29
3	PNB	PNBCl/ Et ₃ N/ CH ₂ Cl ₂ in situ	61	30
4	Si ^t BuMe ₂	TBSCl/ Et ₃ N/ CH ₂ Cl ₂ in situ	68	30
5	OCH ₂ Ph	BnBr/ NaCl/ THF	75	31

Tableau II : protection du glycidol

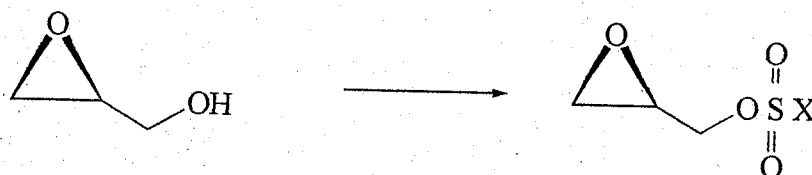
Une fois le glycidol protégé, la réactivité se transmet au C₃, et donc on peut effectuer l'ouverture de la molécule par plusieurs méthodes telles que l'utilisation des organométalliques ou de bases azotées...



X= Me, PhOMe, R₂N, i-PrNH, OMe, CN...

3. Activation :

L'activation est le processus utilisé pour faciliter les réactions en changeant le groupement fonctionnel en un autre plus réactif. Une variété d'esters d'acides sulfoniques (32) a été utilisée pour activer le glycidol en position C¹.

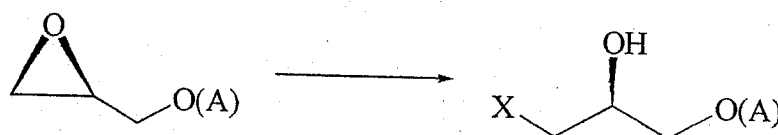


Entrées	réactifs	X	Rdt (%)	Réf.
1	MgCl/ Et ₃ N/ Toluène < 0°C	CH ₃ (Ms)	61	33
2	TsCl/ Et ₃ N/ CH ₂ Cl ₂ in situ (-0 °C)	p-CH ₃ C ₆ H ₄ (Ts)	40	34
3	2NsCl/ Et ₃ N/ THF 0°C	2-NO ₂ C ₆ H ₄ (² Ns)	60	35
4	Tf ₂ O/ Pyr / CH ₂ Cl ₂ -20- 65°C	CF ₃ (Tf)	57	36

Tableau III : Activation du glycidol

On distingue deux types de réactions nucléophiles sur le glycidol asymétrique activé par un bon groupement partant. La première réaction ouvre le cycle sur le sommet C₃. La seconde réaction s'effectue sur le carbone C₁ en substituant le groupement partant par un nucléophile.

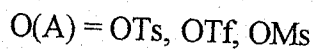
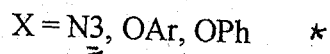
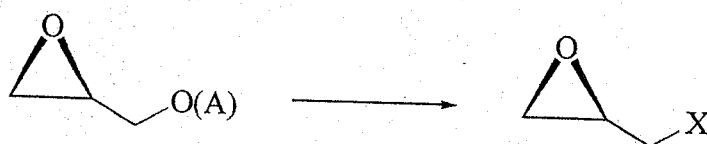
Concernant la première addition nucléophile, le tosyloxyglycidol réagit avec des amines (38), alcools (39) et thiols (39) en milieu acide et ceci permet l'ouverture au C₃ uniquement (40). Cette ouverture se fait aussi avec les organométalliques à très basse température (41).



X=R₂N, OH, OBn, OR, PhS...

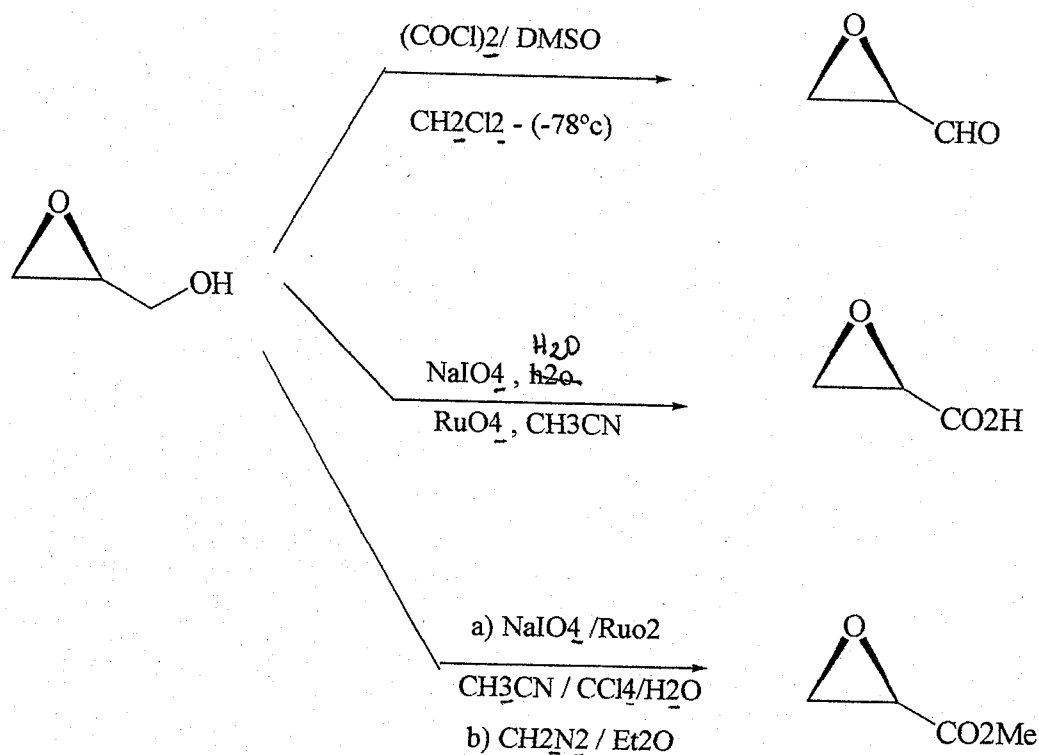
A=Ts

D'un autre côté, la deuxième réaction met en évidence la substitution en milieu basique. Cette dernière peut être faite soit directement sur C₁ (en utilisant les triflates par exemple), soit par la méthode classique où il y a d'abord ouverture sur le C₃ puis déplacement du groupe partant ^{et enfin} substitution (41). *



4. OXYDATION

Enfin, l'oxydation du 2,3 époxy alcool nous permet d'aboutir aux aldéhydes et / ou aux acides correspondants. Ainsi les aldéhydes sont obtenus en utilisant les conditions de Swern (43), alors que les acides sont formés par la méthode de Sharpless (44) qui utilise le tétraoxide de ruthénium, suivie parfois d'une estérification avec le diazométhane.



V- SYNTHÈSE DE DERIVES DU GLYCIDOL:

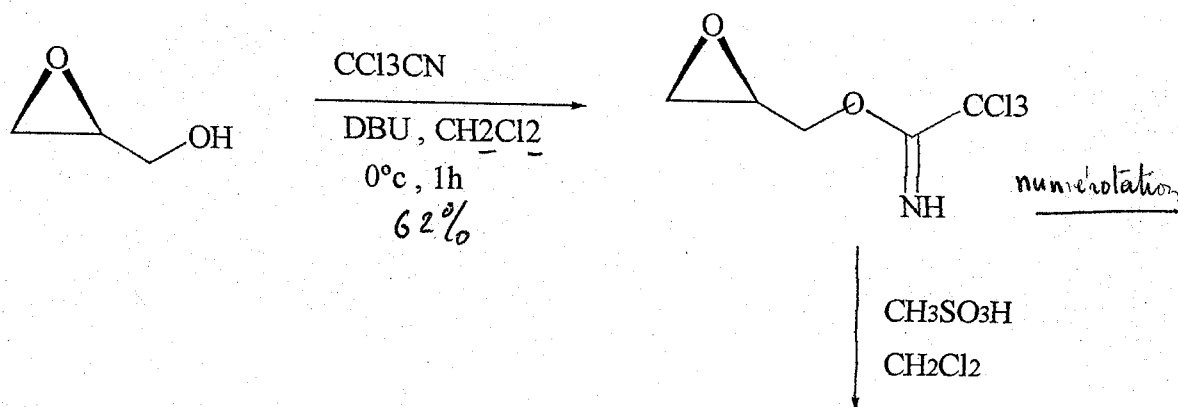
1. Préparation du 4-(hydroxyméthyl)-2-trichlorométhyl-2-oxazoline **20**:

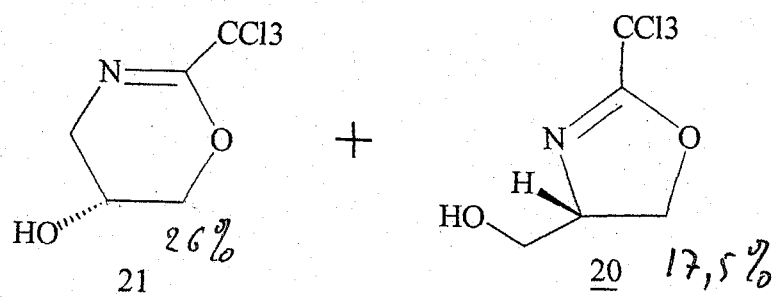
A propos de la synthèse des inhibiteurs d'enzymes et de l'étude des mécanismes réactionnels de ces derniers, un grand nombre d'acides aminés non ribosomiaux ont été synthétisés. Ces composés ont été aussi décelés comme éléments d'édification de peptides biologiquement actifs et peptolides de bactéries, de champignons ou de plantes. Ils ont été préparés par synthèse totale des produits naturels (45).

Quand l'époxyde est optiquement actif (pureté optique de 90-95%), ses dérivés cristallins sont non seulement faciles à purifier mais ils sont aussi optiquement purs (46).

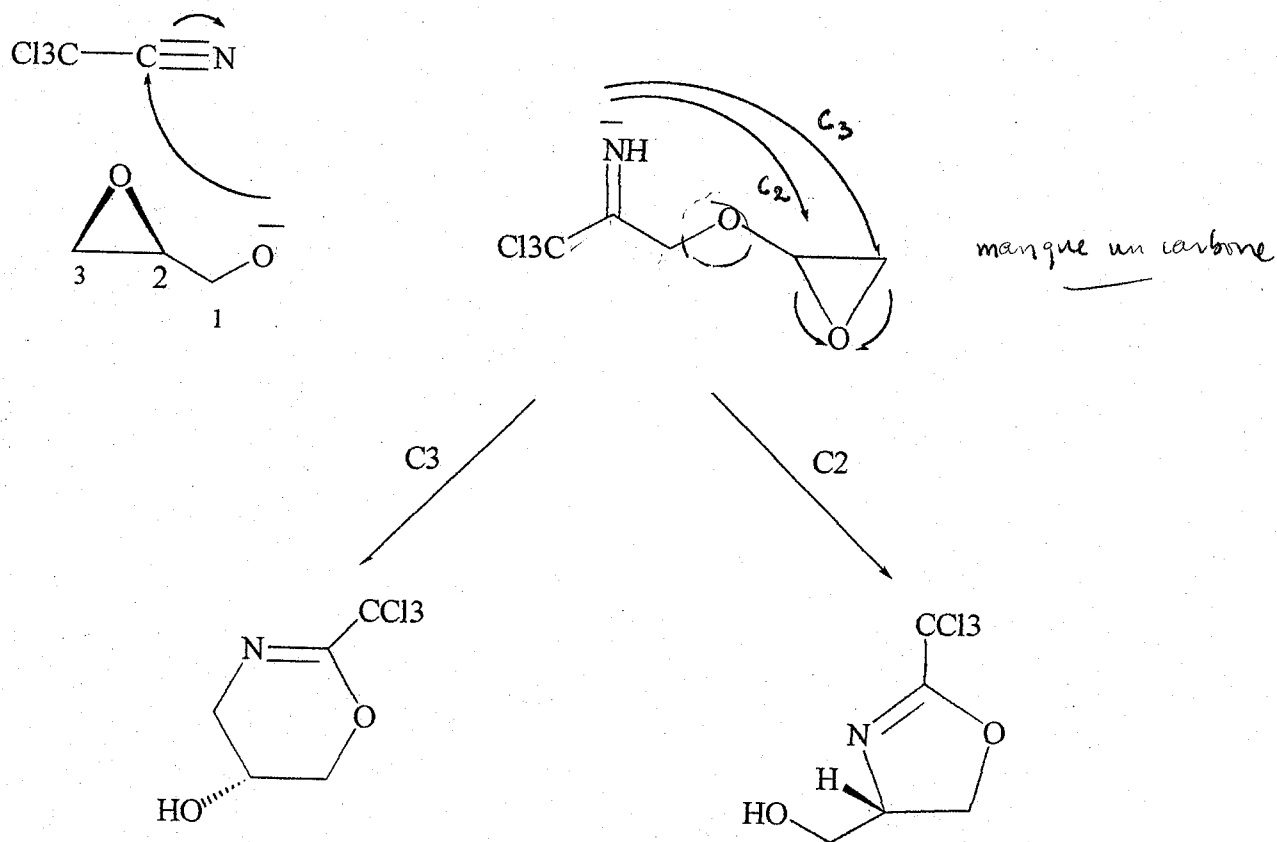
Dans ce but, nous avons choisi une transformation sélective du glycidol en oxazoline. Le glycidol **1** a été mis en réaction avec le trichloroacétonitrile en présence du 1,8-diazabicyclo[5,4,0] pour fournir l'ester imidique, intermédiaire stable et isolable, qui est purifié par chromatographie sur colonne. Puis le cycle oxirane subit une ouverture intramoléculaire avec de l'acide méthanesulfonique pour donner l'oxazoline **20** attendue.

Cependant, dans nos conditions de réaction, il se forme deux produits, confirmés par C.P.G., et dont la séparation a été très difficile. Il s'agit du produit secondaire qui résulte de l'attaque du doublet de l'azote sur C₃ de l'époxyde et qui correspond à la dihydro oxazine ^{oline}.

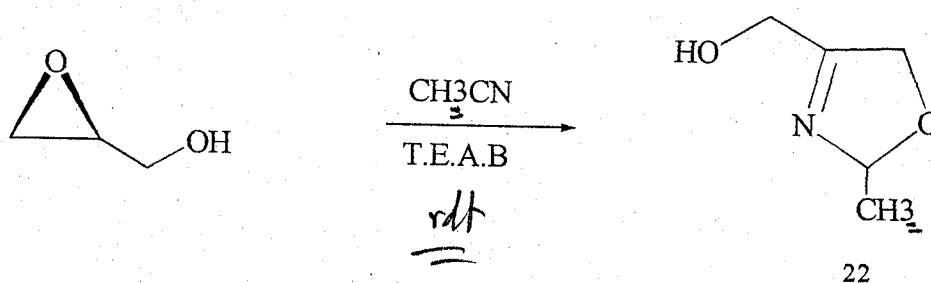




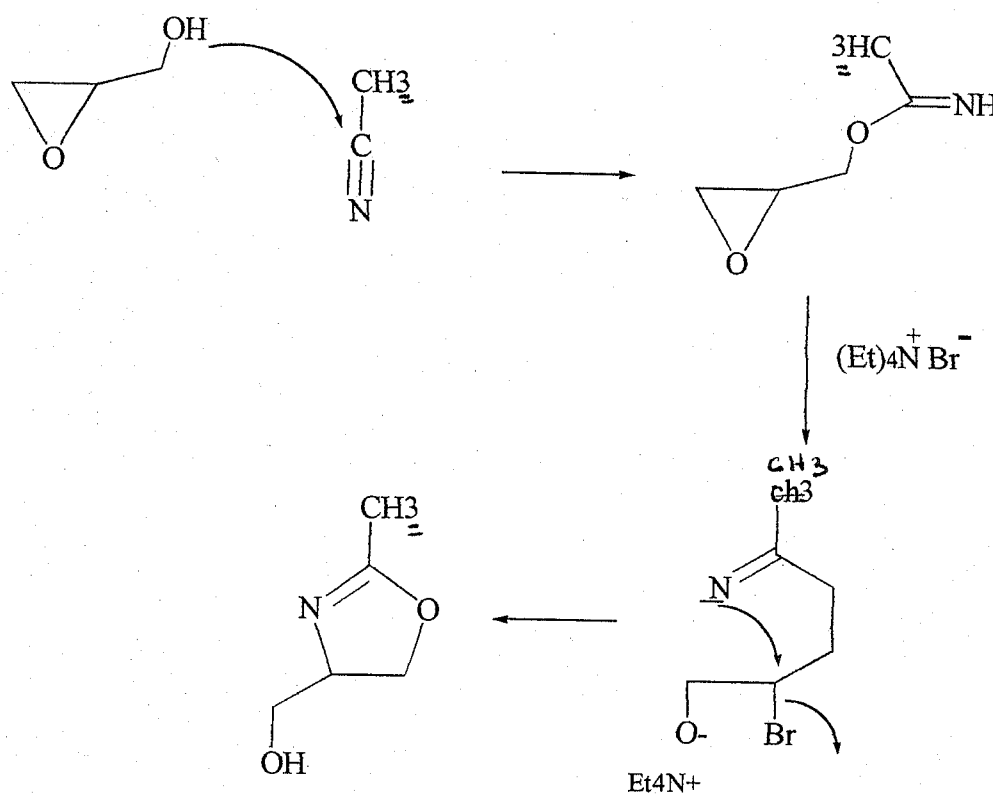
Mécanismes

**2-Préparation du 4-hydroxyméthyl-2 méthyl oxazoline 22 :**

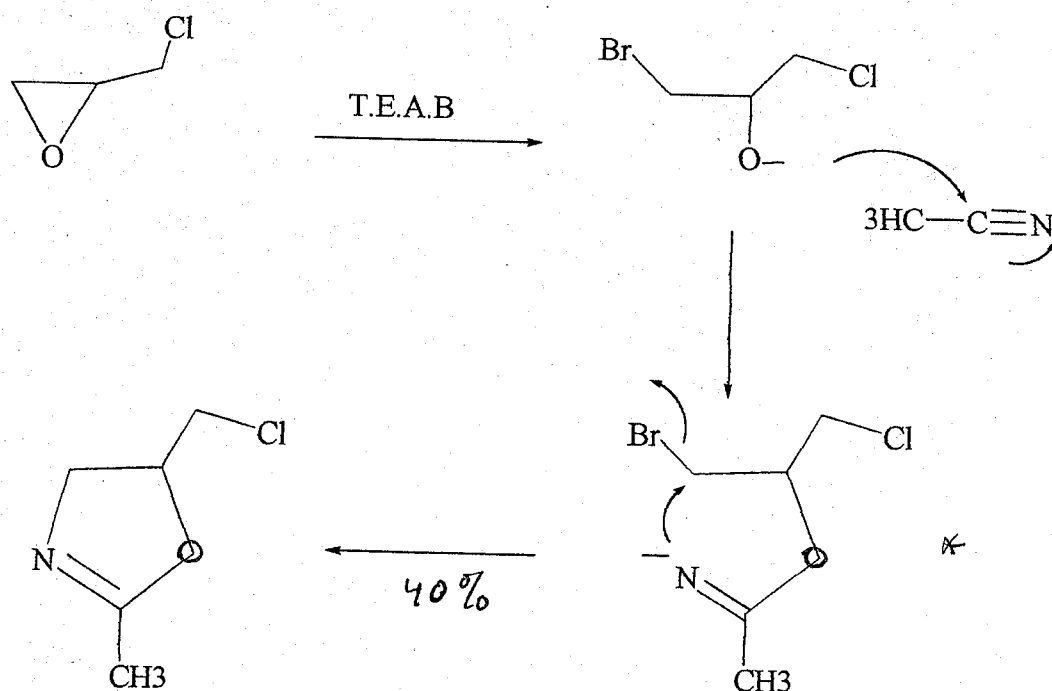
Par analogie avec la synthèse précédente, nous avons tenté de préparer l'oxazoline 22 en utilisant l'acétonitrile par catalyse de transfert de phase (46) en présence du bromure de tétraéthylammonium (TEBA)



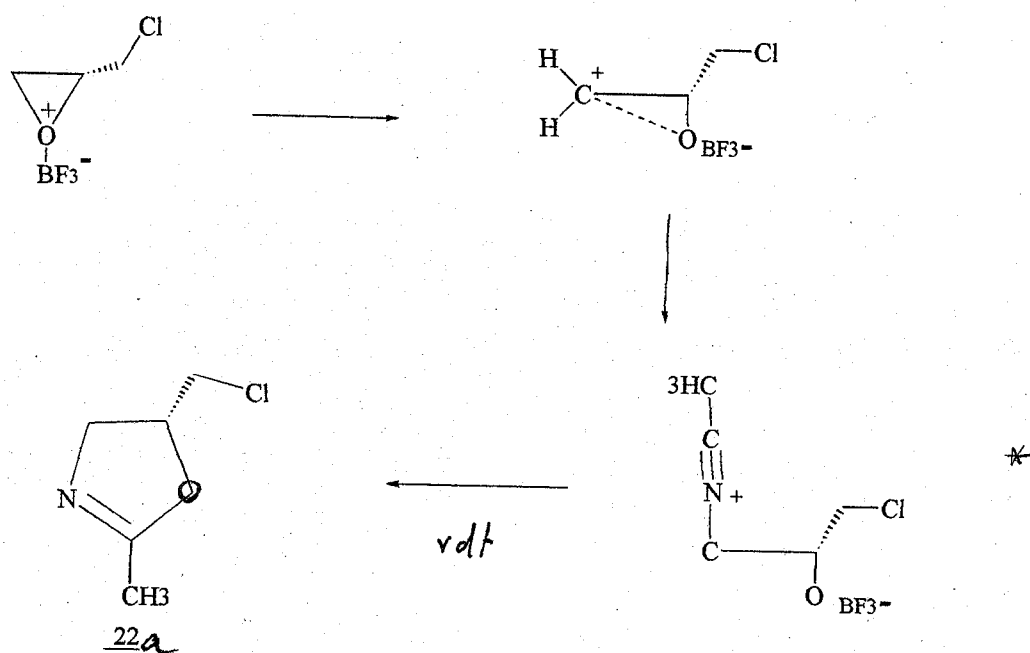
Mécanisme:



Après 4h de reflux, l'analyse en RMN a montré que la réaction n'a pas donné le cycle attendu. Pour pouvoir contourner ce problème, nous avons fait un essai avec l'épichlorhydrine comme produit de départ et dans les mêmes conditions opératoires. Le produit obtenu est cependant substitué différemment que 22, car la base ouvre l'époxyde dans un premier temps puis, il y a attaque de l'acétonitrile suivie de la cyclisation.

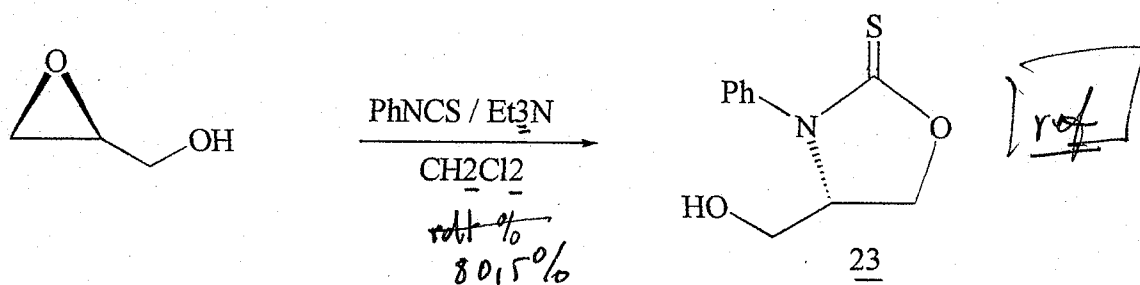


Dans une autre tentative, nous avons procédé à la substitution nucléophile en milieu acide, en utilisant le complexe $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. L'ouverture de l'époxyde par l'acétonitrile se produit sur le côté le moins encombré pour conduire au produit 22 avec un rendement moyen.



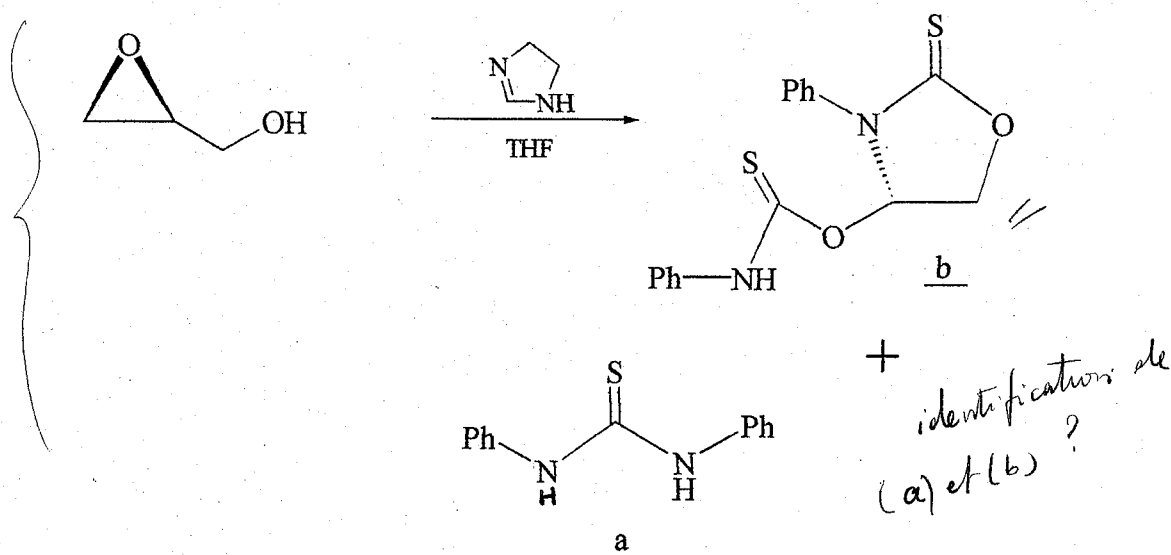
3-Préparation de 4-hydroxyméthyl-3 phényl-2 thio oxazoline 23 :

Dans le but d'obtenir un autre type de dérivés du glycidol, nous avons envisagé d'utiliser les isocyanates et les thioisocyanates pour obtenir respectivement des oxazolidinones et oxazolidines. Afin de réaliser cette synthèse, nous nous sommes proposés de faire un essai d'addition du réactif 1 sur le thioisocyanate de phényle.



La réaction a été effectuée dans un excès de triéthylamine et avec un chauffage modéré. L'analyse par C.P.G. indique l'existence d'un seul produit. L'analyse par RMN du produit obtenu en fin de cet essai montre que la réaction du thioisocyanate de phényle sur l'époxyde est directement suivie d'une cyclisation pour conduire à 23. Ce dernier est obtenu avec un rendement et une pureté optique élevés.

Il faut noter que le choix de la base n'était guère arbitraire car les essais effectués dans un premier temps, avec l'imidazolate de sodium fournissaient le composé a et b. Dans un deuxième temps, le recours au DBU a entraîné une décomposition du produit.

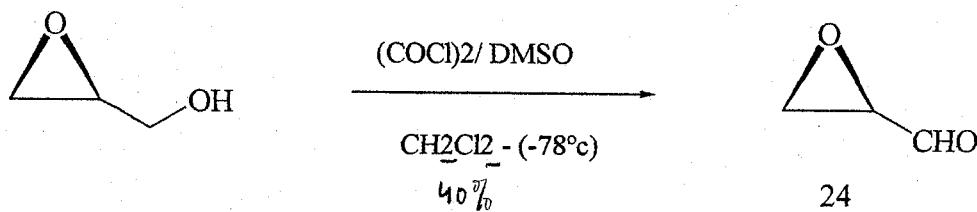


4- Oxydation

Il s'agit de transformer les alcools obtenus en aldéhydes correspondants. Ces derniers sont des intermédiaires synthétiques dans la préparation des inhibiteurs de β -lactamases. Seulement leur obtention est très délicate à partir des acides correspondants.

4 -1. Cas du glycéraldéhyde 24

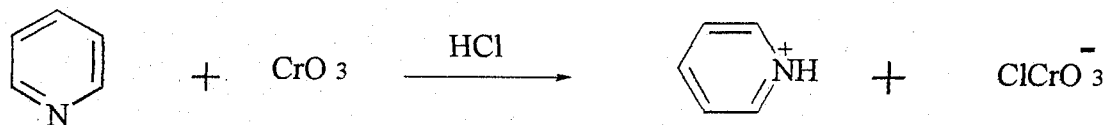
Nous avons procédé à l'oxydation de ^{glycidol}glycérol selon la méthode classique de Swern (47). * Cette dernière est effectuée en utilisant le chlorure d'oxalyle mélangé au DMSO dans un bain d'acétone-caboglace (-78°C).



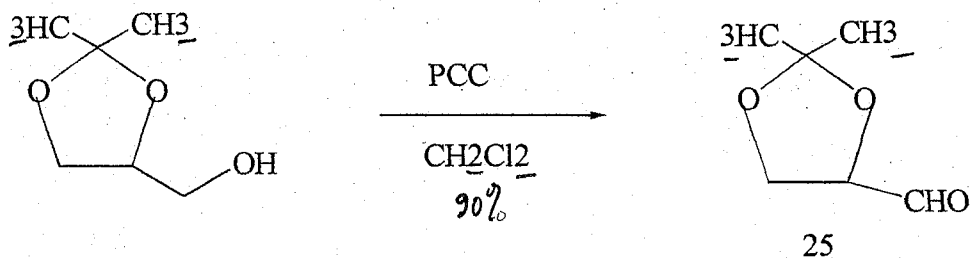
Après avoir neutralisé le milieu par la T.E.A., on évapore la phase organique à sec pour obtenir l'aldéhyde 24 avec un rendement de 40%. Ce faible rendement provient manifestement des pertes enregistrées lors des lavages effectués pour l'élimination du DMSO en excès.

4 -2. Cas de l'acétonide du glycéraldéhyde 25 :

Se rapportant à la littérature, la majorité des oxydations des alcools primaires et secondaires en dérivés carboxylés se font en utilisant le chloro chromate de pyridinium (P.C.C.), réactif le plus efficace et le plus stable (48). Le P.C.C. est préparé par addition du trioxyde de chrome sur la pyridine en milieu acide.



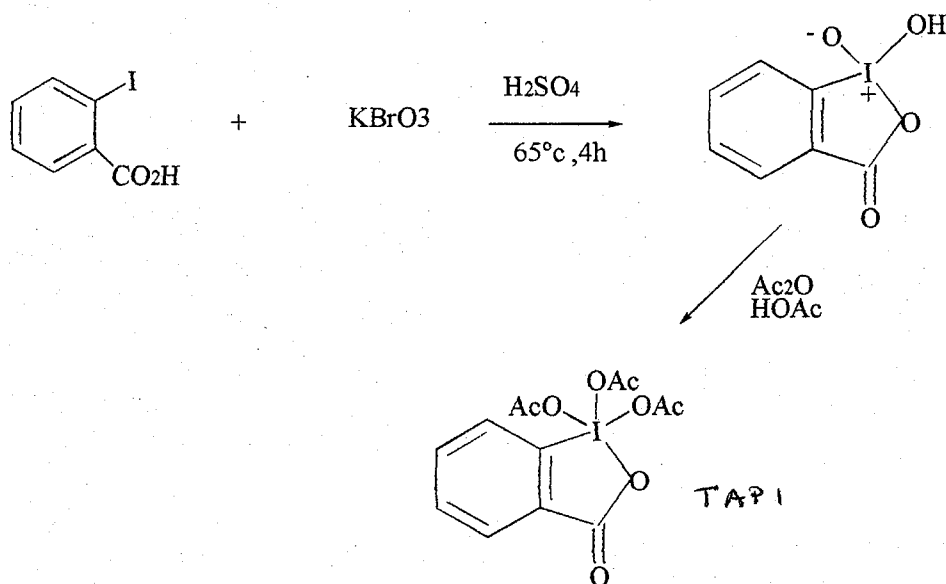
Avec l'acétonide du glycérol, l'oxydation a donné le dérivé 25 avec des rendements de l'ordre de 80-90-% et ce après filtration des phases organiques sur Florisil et élimination du solvant par distillation.



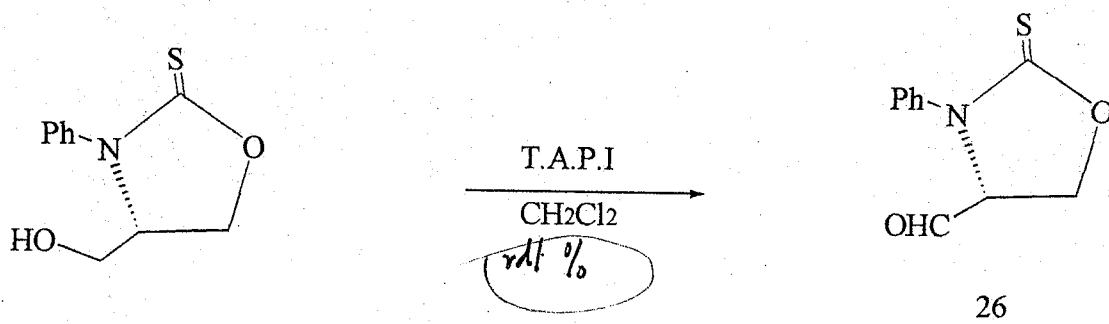
4-3 .Cas du 4-formyl 3-phényl-oxazolidin -2-thione:

Nous avons tenté d'oxyder l'hydroxyoxazolidine, obtenue précédemment, par la méthode de Swern, mais malheureusement d'après les analyses RMN, l'aldéhyde ne se forme pas sous ces conditions. Nous avons été obligés d'utiliser un réactif encore plus doux et plus sélectif.

Pour ce faire, nous avons utilisé le 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-one (49) qui est souvent appelé réactif de Dess-Martin Periodinane ou le triacétoxyperiodinane (TAPI). Ce dernier a été préparé à partir de l'oxydation de l'acide iodobenzoïque avec le bromate de potassium dans l'acide sulfurique.



L'oxydation de l'alcool 23 est conduite à base température dans le dichlorométhane. Après que le réactif soit additonné en une seul fois sur l'alcool, on laisse la température remonter au niveau ambiant et la réaction est suivie par CCM durant 1h, après que la température soit stabilisée.



Bibliographie

- 1- E. Beer, O. H. L. Fischer; *J. Biol. Chem.*, 1939, **128**, 463-73. *
- 2- J. J. Baldwin, A. W. Raabs, K. Mensler, B. H. Arison, D. E. Mc Clure. *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 4876-8.
- 3- J. Lecocq, C. E. Ballon, *Biochemistry* 1964, **3**, 976-80. *
- 4- R. M. Hanson *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 437-475. *
- 5- A. Streitwieser, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 861-9. *
- 6- W. E. Ladner, G. M. Whitesides *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 7250.
- 7- J. Guenther *Chem. Abstr.*, 1990, **112**, 215254c.
- 8- G. M. Whitesides, W. Lander; *U. S. Patent US 4* 1988, **732**, 853.
- 9- M. C. Philippi, A. J. Jongejan, A. J. Duine, *Stud. Org. Chem.*, 1987, **29**, 279-84. *
- 10- E. A. Walts, E. M. Fox *Chem. Abstr.*, 1990, **113**, 113879p.
- 11- D. Urban, W. Lander, A. Paul, A. Sauner *Chem. Abstr.*, 1990, **112**, 154382u.
- 12- D. Urban, W. Lander, A. Paul, A. Sauner *Chem. Abstr.*, 1990, **113**, 111616b.
- 13- S. Takano, K. Ogasawara, Y. Sekiguchi, T. Kitamura, *Chem. Abstr.*, 1989, **110**, 73883q.
- 14- S. Takamo, K. Ogasawara, Y. Sekiguchi, T. Kitamura, N. Kasai *Chem. Abstr.*, 1988, **109**, 91268b.
- 15- R. L. Pederson, K. K.- C Liu, J. F. Rutan, L. Chen, C.H. Wong *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4897-901. *
- 16- K. E. Porten, A. R. Jons *Chem. Biol. Interact.*, 1982, **41**, 95-104.
- 17- S. Y. ^{Ko}So, H. Masamune, K. B. Sharpless *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 667
- 18- W. Zimmerman, *Arch. Pharm.*, 1989, **322**, 639-40.
- 19- U. Schmidt, M. Respondek, A. Lieberknecht, J. Werner, P. Fischer *Synthesis* 1989, 256-61. *
- 20- U. Fotadar, C. Beur, F. A. M. Borremans, M. J. Anteuns *Tetrahedron* 1978, **34**, 3537-44. *
- 21- W. J. Farrissey, A. M. Nashu, *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, **7**, 331-3. *
- 22- S. Knapp, P. J. Kukkola, S. Sharma, S. Pietanico *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 5399-402. *
- 23- S. W. Mc Combie, T. L. Nagabhushan *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 5395-8. *
- 24- CO. Mitsubishi Chemical Industries *Chem. Abstr.*, 1982, **96**, 142832d.
- 25- S. W. Mc Combie, B. B. Shankar; A. K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 7029-32. *

- 26- N. Kasai, K. Tsujimura, K. Umoura, T. Suzuki *Agric Biol.Chem.*, 1990, **54**, 3185.
- 27- D. A. Evans, K. T. Chapmau, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1238.
- 28- C. M. Lok., *Chem. Phys. Lipids.*, 1978, **22**, 323-37. *
- 29- K. C. Nicolaou, S. E. Webber, J. Ramphal, Y. Abe *Angew. Chem.; Int., Ed., Engl.*, 1987, **26**, 1019-21. *
- 30- Y. Gao, J. M. Klunde, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. KO, K. B. J. Sharpless. *Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5765-80. *
- 31- B. H. Lipshutz, R. Moretti, R. Crow. *Organic Syntheses* 1990, **69**, 80-87. *
- 32- P. Chautemps, J. L. Pierre, P. C. R. Arnaud, *Acad. Sci.; Paris; Ser. C*; 1968 ; **266** ; 622-4. *
- 33- M. C. Pirrung, S. E. Dunlap, U. P. Trinks *Helv. Chim. Acta* 1989, **72**, 1301-10. *
- 34- J. M. Klunder; T. Onami, K. B. J. Sharpless *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1295-304. *
- 35- M. Shiratsuchi, K. Kawamura, T. Akashi, H. Ishihama, M. Nakamura, F. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 3691-8. *
- 36- J. J. Baldwin, D. E. Mc Clure , D. M. Gross, M. J. Williams *J. Med. Chem.*, 1982, **25**, 931-6. *
- 37- J. M. Klunder, S.Y. KO, K. B. J. Sharpless *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 3710-2. *
- 38- j. L. Sessler, D. J. Magda, V. Lynch, G. M. Schiff; D. I. Bernstein, *Nucleosides Nucleotides* 1989, **8**, 431-48. *
- 39- P. N. Guivisdalsky, R. J. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 3077-9. *
- 40- N. Nakabayashi, E. Masuhara , Y. Iwakura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* ; 1966 ; **39** ; 413-7. *
- 41- S. Y. Ko, K. B. J. Sharpless *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 5413-5. *
- 42- D. E. Mc Clure, B. H. Arison, J. J. J. Baldwin *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 3666-8. *
- 43- A. J. Manusco, D. Swern *Synthesis* 1981, 165-85. *
- 44- P. H. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. J. Sharpless *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 3936-8. *
- 45- Ulrich Schmidt, M. Respondek, P. Fisher; *Synthesis* April 1989, 256.
- 46- S. Katsunura, A. Kondo, Q. Ham *Chem. Letters* 1991, 7, 1245-1248. *
- 47- A. J. Mancuso, S. Huang, D. Swern *J. Org. Chem.*, 1978, **43** (12), 2480-82. *
- 48- E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975 ; **31** ; 2647-2650. *
- 49- D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7277.

Chapitre II
SYNTHESE DES AMINES
ET AZIDES

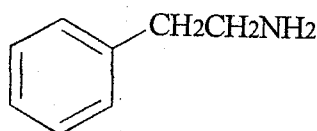
I - LES AMINES

1 - Généralités :

Les amines et autres composés azotés constituent une des classes les plus abondantes de molécules organiques et un bon nombre de ces composés sont physiologiquement actifs.

Diverses amines sont employées comme médicaments (1), à titre d'exemple nous pouvons citer l'adrénaline (stimulant adrénergique), la propylhédrine (décongestionnant nasal), l'urotropine (agent antibactérien), l'amphétamine (antidépresseur) et la mescaline (Hallucinogène).

L'entité 2-phényléthylamine semble apparaître en filigrane dans la majorité des squelettes de ces composés. Bien que le mécanisme d'action de ces substances ne soit pas encore bien compris, il semble qu'un tel profil structural soit indispensable pour assurer leur liaison à un site récepteur.



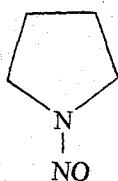
2- PHENYLETHYLAMINE *

L'ensemble de molécules citées plus haut constitue un groupe non seulement des puissants stimulants du système nerveux central, mais elles exaltent également le tonus cardio-vasculaire, de même qu'elles font augmenter la température corporelle ^{et} ~~de même~~ qu'elles sont anorexigènes.

Nombre d'amines hétérocycliques manifestent également des effets physiologiques importants. Les N - nitrosodialcylamines sont notamment reconnues comme étant de ^{br/>puissants} agents cancérogènes vis-à-vis de divers animaux (2).

Bien qu'il n'y ait pas d'évidence directe, il est fort probable que ces substances induisent des cancers également chez l'homme.

On a décelé la présence de nitrosamine dans divers aliments traités en vue de leur conservation tels que les poissons fumés, les saucisses,.... . Bien plus, les mêmes nitrosamines peuvent se former à partir d'amines naturelles en présence de nitrite, au pH physiologique de l'estomac des animaux testés (2).

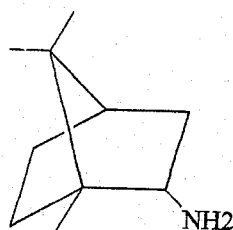


N- NITROSOAZACYCLOPENTANE

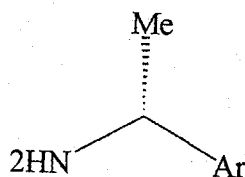
Certains amines naturelles, optiquement actives, et en particulier ^{les} des alcaloïdes, sont très utiles dans la résolution de divers mélanges racémiques (1).

2 - Réactivité des amines :

Dès 1968, Horeau a préconisé l'utilisation de l'isobornylamine pour l'alkylation asymétrique de l'imine de la cyclohexanone. Cependant, parmi les amines primaires non fonctionnalisées, ce sont les dérivés de la 1- phénylthylamine ou d'analogues substitués sur le noyau aromatique qui ont connu le plus grand nombre d'applications



ISOBORYLAMINE



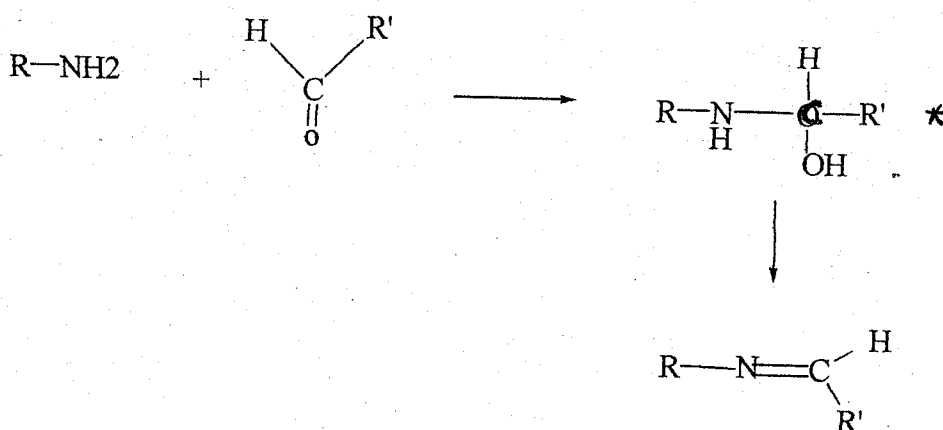
PHENETHYLAMINE

Des β - alcoxyphénylthylamines ont été également utilisées et se montrent plus intéressantes en synthèse asymétrique que des amines β -alcoylés cycliques. Les amines sont aussi précurseurs d'imines ou / et les énamines correspondantes qui sont souvent en équilibre (34).

Elles peuvent éventuellement subir des alkylations en présence de base. Les dérivés alcoylés ou porteurs d'une fonction ester donnent généralement la meilleure induction asymétrique (34).

Les amines sont aussi considérées comme intermédiaires en synthèse organique. Ainsi on les retrouve dans la :

<1> Préparation des imines :

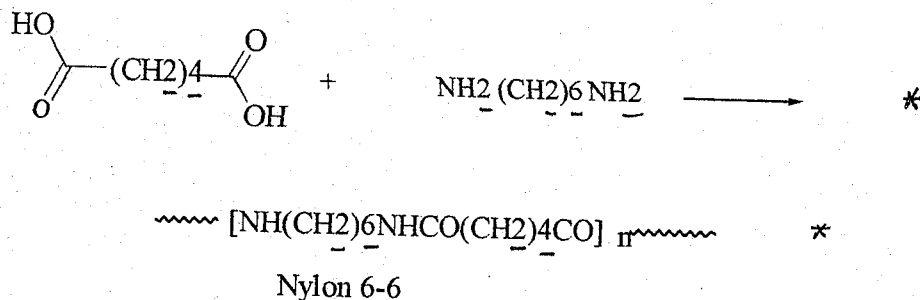


L'attraction électrostatique produit l'attaque de l'atome d'azote riche en électrons à cause du doublet libre, par le site déficitaire en électrons du carbonyle de l'aldéhyde, conduisant à une entité qui, pour une meilleure stabilité, perd une molécule d'eau.

<2> Synthèse du Nylon 6,6 :

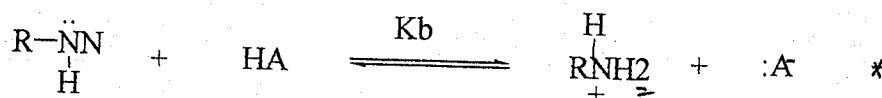
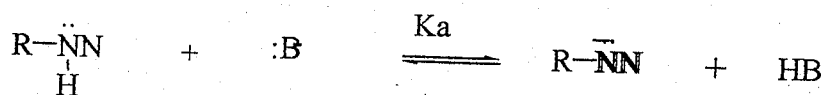
Outre leur importance en médecine et dans la résolution des mélanges racémiques, les amines jouent un rôle fondamental dans bien des applications industrielles.

L'une des amines les plus importantes dans la production industrielle, en l'occurrence l'hexane - 1,6 -diamine (HMDA) intervient dans la fabrication du Nylon (1). Ce composé est copolymérisé avec l'acide adipique de manière à obtenir le Nylon - 6,6 avec lequel on fabrique des articles de bonneterie, des vêtements ainsi que plusieurs fibres textiles. * *



<3> Acidité et basicité des amines :

Les amines sont non seulement basiques mais aussi acides. Le pKa de l'ammoniac et des alcanamines se situe aux alentours de 35. *



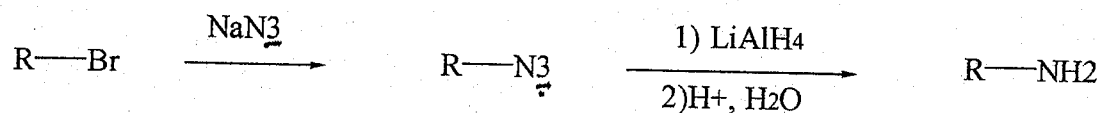
3 - Obtention des amines :

Selon la littérature, il existe plusieurs méthodes de préparations des amines. On peut citer par exemple les synthèses suivantes.

<1> Partir d'azides () : *

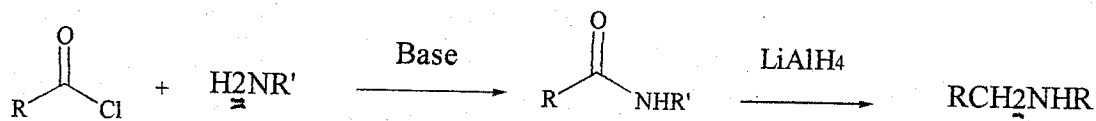
Pour introduire un groupe amino sans carbone surnuméraire, il faut faire appel à un autre nucléophile azoté qui soit non réactionnel après la première alkylation. L'ion azoture, N_3^- est un nucléophile qui répond à ces exigences. Il réagit avec les halogénoalcanes en engendrant des azotures d'alkyle qui, à leur tour, sont réduits en amines primaires

correspondantes par hydrogénation catalytique (Pd / C) ou avec l'hydrure de lithium *
aluminium ou par le NaBH₄

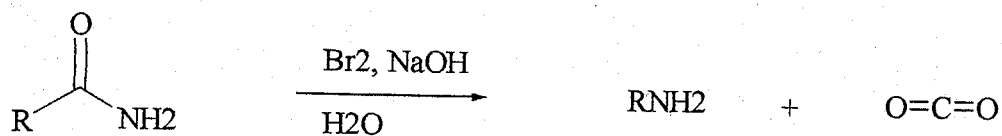


<2> A partir des amides carboxyliques () : *

Les amides carboxyliques peuvent servir de précurseurs des amines de diverses façons :

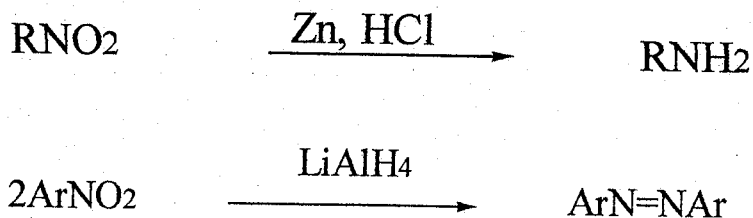


Les amides primaires peuvent être transformés en amines également par le réarrangement de Hoffman (1), qui implique une oxydation à l'aide de brome ou de chlore en présence d'hydroxyde de sodium. Lors de cette transformation, le groupe carbonyle est expulsé sous forme de dioxyde de carbone, de sorte que l'amine qui en résulte contient un carbone de moins que le substrat de départ.



<3> A partir de composés nitrés :

Ils s'agit d'une réaction de réduction (3) où plusieurs agents réducteurs peuvent être utilisés tels que : Zn, Sn, Fe et AlLiH_4 . Ce dernier est utilisé uniquement pour la réduction des composés aliphatiques, avec les aromatiques, la réaction donne lieu aux composés azo (4).

**4* Protection des amines :**

Si on examine les séquences réactionnelles qu'on ^{on nous devons} doit suivre pour notre synthèse, on s'aperçoit qu'à un moment, les réactions se font à partir d' amino alcool. *

Pour former une liaison avec la fonction amine de ce dernier, il est nécessaire que le groupe amino soit premièrement protégé. Le groupe hydroxyle est à son tour soit activé ou protégé afin de permettre le clivage du groupe R et le couplage de l'amine ^{avec} aux différents aldéhydes. *

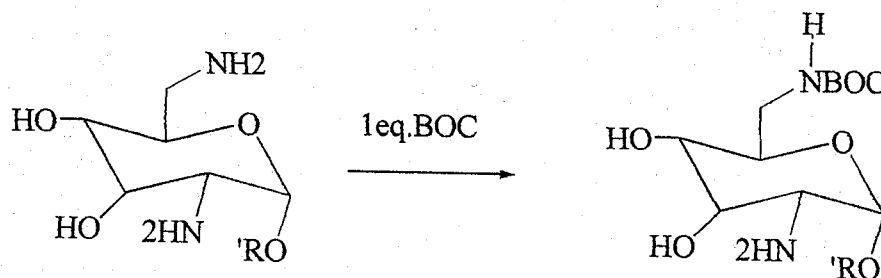
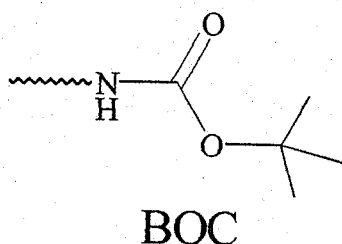
Les groupements protecteurs sont choisis de manière à être facilement introduits. Il faut aussi qu'ils soient chimiquement stables dans les conditions de la synthèse (5); ils devront réduire suffisamment la réactivité des fonctions amine et alcool et protéger enfin les centres chiraux.

Les méthodes de protection des amines sont nombreuses, les plus courantes seront citées ci-dessous :

a - avec le tert-butoxycarbonyl (BOC) :

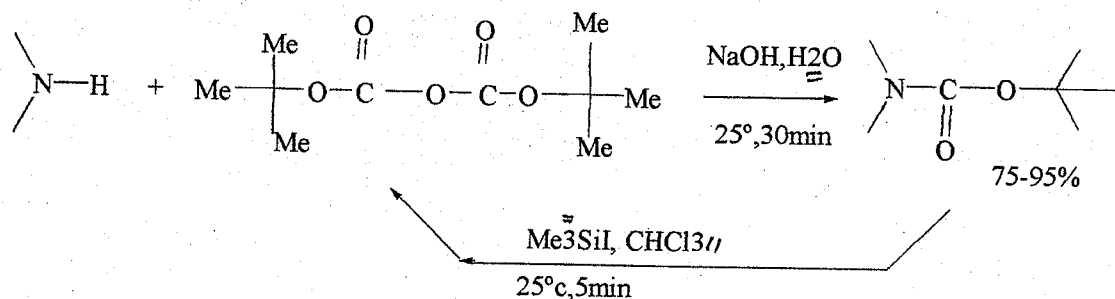
Pendant ces dernières années, le tert-butoxycarbonyl a été choisi pour sa vaste utilisation en tant qu'un groupement protecteur d'amine versatile (6). Cependant, le tert-

butylcarbamate est rapidement formé par la réaction d'une amine avec le di-tertbutyl-dicarbonat (7) le 2-[(tert-butoxycarbonyloxy) imino] -2 phénylacétonitrile (BOC-ON) (8), le tertbutyl 2,3-dihydro-2-oxo-3-oxazolocarboxylate (9) ou le tert-butylazidoformate (10).



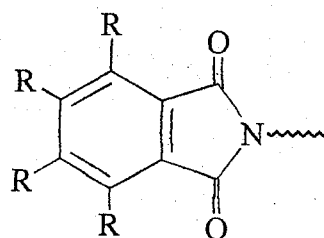
Une deuxième raison qui justifie de l'utilisation du BOC est son élimination sélective et efficace. Ce groupe est labile en milieu acide, ainsi une grande variété d'acides a été utilisée pour sa déprotection comme le HCl, l'acide trifluoroacétique, H₂SO₄, etc...

Alternativement, les réactifs tels que l'iodotriméthylsilane ou AlCl₃ (11) peuvent être aussi utilisés dans ce même clivage avec grand succès.



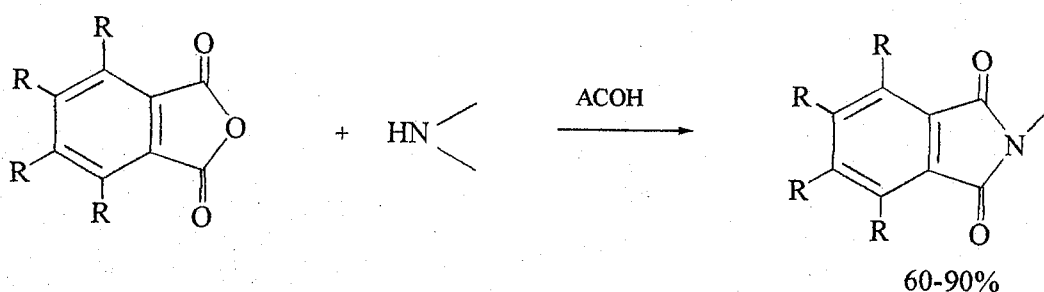
b – protection sous forme de phtalimido (Ft) ou de tétrachlorophtalimido (Tcp) :

Les dérivés protecteurs du N- phtalimido, introduits en 1976, par Lemieux (12), ont été largement utilisés dans la synthèse des N-acétylglucosamines. Depuis lors, la réaction de glycosylation s'effectue normalement avec une grande stéréosélectivité.

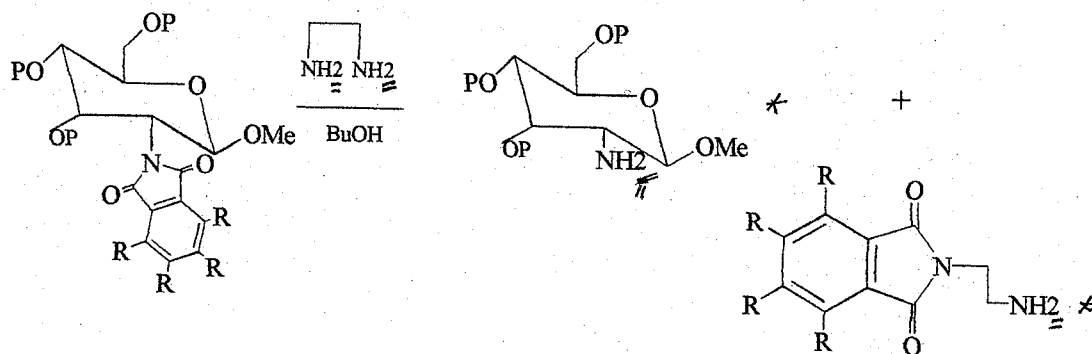


R = H FT

R = Cl TCP

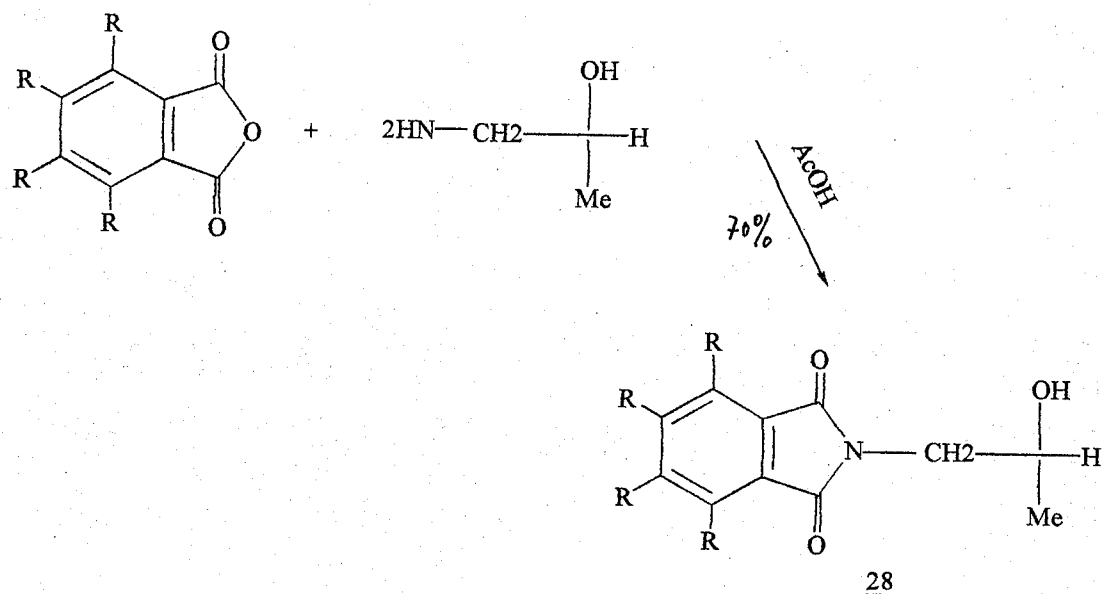


Tout comme le BOC, le clivage du phtalimido est sélective. Il est effectué en général avec l'hydrazine dans l'éthanol (12). D'autres réactifs peuvent être ^{utilisés} inclus- tels que * l'hydroxylamine (13), le borohydrure de sodium (14) et l'acétate d'hydrazine(15). Tout * récemment, il a été démontré que l'utilisation de l'éthylène diamine dans le butanol est une méthode de clivage efficace (16).



Dans cette recherche du groupement protecteur R, le seul que nous avons utilisé est le groupement phtalimido, vu sa disponibilité dans notre laboratoire. Après avoir recristallisé l'anhydride phtalique, nous l'avons engagé dans la réaction avec l'amino-2 propanol dans l'acide acétique glacial. Le phtalimido-2 propanol est obtenu après 1h de reflux avec un bon rendement.

La recristallisation dans l'eau de ce dernier fournit le produit **28** pur avec un rendement supérieur à 70 %. Il est caractérisé aussi bien par RMN que par I.R.

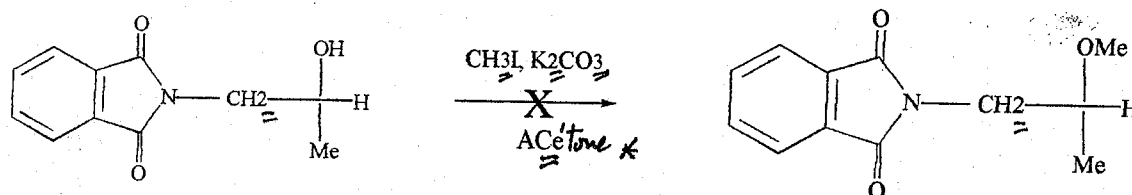


5 - Protection de l'alcool 28 :

Nous donnons ci dessous les différentes méthodes que nous avons utilisées pour la protection des alcools.

Action de l'iodure de méthyle (17) :

Dans un premier essai, le phtalimidopropanol solubilisé dans l'acétone est agité avec l'iodure de méthyle et le K_2CO_3 pendant 6 heures à reflux. L'analyse RMN du produit obtenu révèle que la protection n'a pas eu lieu. Nous pensons que cela est dû à la gêne stérique provoquée par le phtalimido.



Action du Diméthylsulfate (18) :

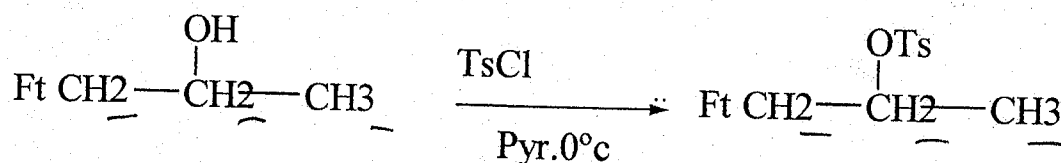
Dans un autre essai de protection, nous avons remplacé le CH_3I par le DMS. La réaction de l'alcool avec le DMS est effectuée dans la DMF anhydre en additionnant la T.E.A goutte à goutte. Le résultat était le même. Le spectre RMN du produit obtenu était identique à celui du produit de départ.

Action du TsCl (19) :

Devant cet échec, nous avons pensé à procéder à une activation de l'alcool par le chlorure de tosylo (19).

Par analogie avec la synthèse des alcools activés cités dans le chapitre I, nous avons traité le produit 28 avec le TsCl dans la pyridine en milieu anhydre, à basse température et ce pendant 16 h. Après traitement et élimination du chlorure de pyridinium, le produit 29 est

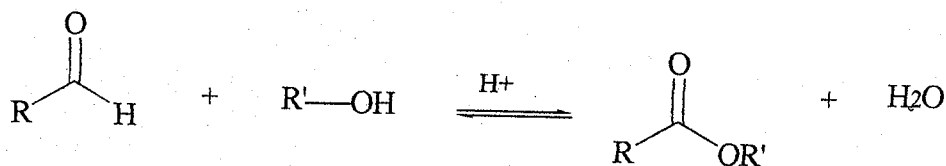
obtenu avec des rendements moyens. Son identité a été bien confirmée par RMN ainsi que par I.R.



II - Les azides :

1 - Estérification azéotropique :

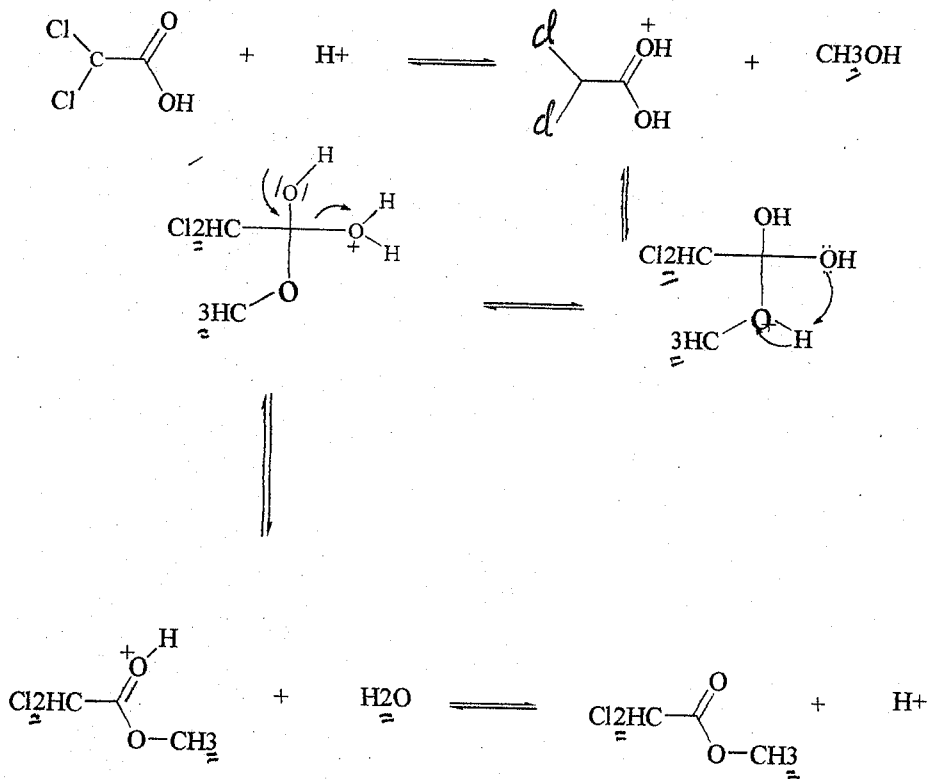
Au laboratoire, les esters simples sont généralement préparés par réaction d'un alcool sur un acide carboxylique en présence d'un acide minéral servant de catalyseur. On appelle souvent cette réaction, l'estérification de Fischer (20).



Quand l'équilibre est atteint, on retrouve une quantité appréciable de produit de départ. L'acide carboxylique est souvent le composé le plus coûteux, l'alcool utilisé est alors pris en grand excès pour déplacer l'équilibre vers la droite (21).

Le mélange de l'acide dichloroacétique et de méthanol en excès, en présence de H_2SO_4 , conduit dans les conditions précédentes après extractions et lavages habituels suivis d'une distillation sous vide, à l'ester **35** avec un rendement de 75 %.

L'équation suivante représente le mécanisme de la réaction.



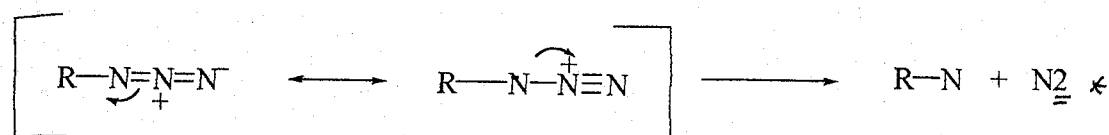
Le spectre RMN¹ H de l'ester montre deux singulets de deux espèces non couplées. ⁿ _a ?

La littérature relate de nombreux exemples de ce genre de réaction et notamment l'estérification avec passage par un chlorure d'acide (22,23). La plus ancienne datant de 1920, * a été réalisée par Adams et Ulich (24). Elle montre que l'action des chlorures d'oxalyle sur un acide dans le benzène comme solvant est la plus rentable, ^{car donnant un chlorure d'acide très pur.} en tenant compte, bien sûr de la linéarité de l'acide. Par contre, si l'acide n'est pas linéaire, le passage par son sel est plus bénéfique (25,26).

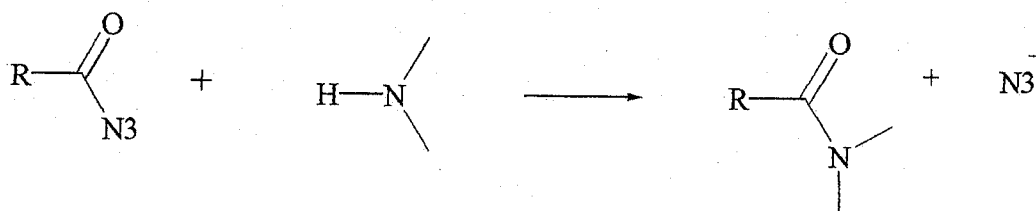
La préparation de dérivés halogénés à partir des acides correspondants au moyen de SOCl_2 ou PCl_3 est favorisée par l'augmentation du caractère nucléophile de l'atome α d'oxygène, en raison de la proximité de l'atome d'halogène et du départ non réversible de SO_2 ou POCl_2 .

2 - Préparation d'azotures :

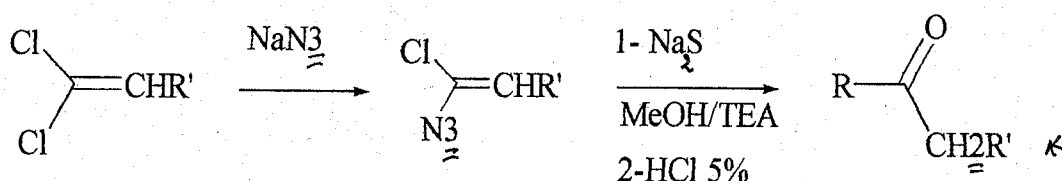
Les azides organiques ont été largement utilisés en synthèse organique. De tels composés réagissent non seulement avec les nucléophiles ou électrophiles mais servent aussi de précurseurs aux nitrenes par élimination d'une molécule d'azote (27).



Comme on l'a déjà vu précédemment, les acylazides sont utilisés pour acyler les amines dans des conditions très douces (28).

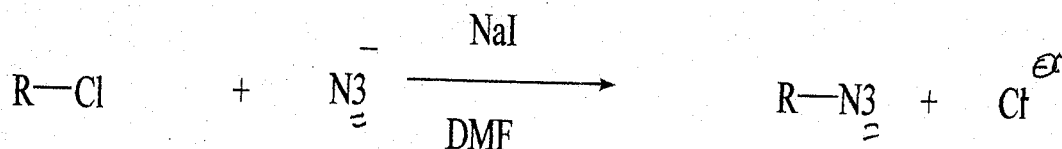


Le groupe azide suscite un intérêt considérable, spécialement dans le cas des azides de vinyle. Ces derniers sont convertis facilement en cétones et aldéhydes avec de bons rendements (29). La réaction s'effectue en présence de sulfure de sodium dans le méthanol et la T.E.A suivie d'une hydrolyse acide.



Les alkylazides constituent de bons exemples de réaction de substitution. La substitution nucléophile de l'halogène des esters correspondants par le groupe azoture

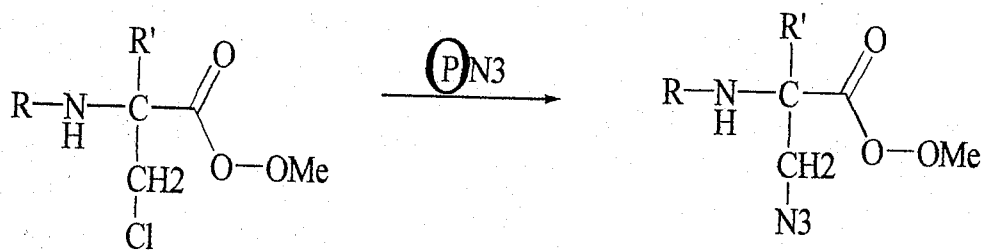
s'effectue aisément en milieu diméthylformamide (DMF) en donnant de bons rendements (30). %



La littérature mentionne de nombreux exemples de substitution de l'halogène par un ion azoture (31,32). Deux techniques sont communément employées :

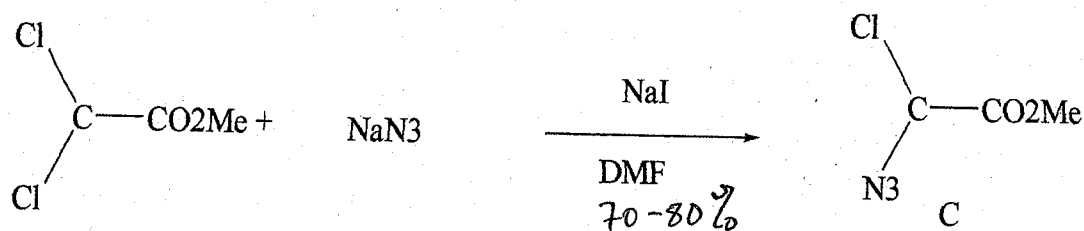
- La première est basée sur une catalyse par transfert de phase (33).
- La seconde, plus facile à mettre en œuvre, utilise directement l'azoture de sodium dans la DMF.

La première technique publiée par Hassner (32) à propos d'une réaction d'échange en phase hétérogène entre les ions chlorure et azoture, simplifie les problèmes de purification et augmente les rendements (33). Le polymère utilisé, la résine Amberlite, est chargé initialement en ions chlorure. Après lavage par une solution d'azoture de sodium à 20 % on obtient un polymère chargé en ions azoture. Le polymère est placé en suspension dans l'acétonitrile en présence de composé chloré. Après 3 jours d'agitation à température ambiante, on isole l'azide organique avec un bon rendement.



En ce qui nous concerne, nous avons adopté la deuxième méthode car elle met en jeu des conditions réactionnelles ~~très douces~~ *à notre portée* *

Sur le produit **35**, on additionne l'azoture de sodium et la réaction est effectuée avec un léger chauffage (40-48C°) dans un bain d'huile. Au bout de deux jours, les rendements en composé brut sont situés entre 70 et 80 %.



L'analyse en RMN-¹H, montre un blindage du proton en position α de l'azido par rapport à celui qui est dans la même position dans l'ester de départ.

Le spectre I.R confirme mieux la présence de l'azido dans le produit de la réaction. On observe en effet une bande caractéristique dans la zone de 2100-2200cm⁻¹ correspondant à l'azide.

Bibliographie

- 1- C.Vollhardt, E.Schore, *Traité de chimie Organique*; 2nd Ed., 1995, 823. *
- 2- R. K. Hill *The Chiron Approach.*, Pergamon Press. New York 1983.
- 3- House { ref.10 } p.221. *
- 4- J. March *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed. J. Wiley 1992, 1216.
- 5- M. Bergmann, L. Zervas *Brichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1932, **65**, 1192-1201. *
- 6- I. Grapsas, Y. J.Cho, S. Mobashery *J. Org.Chem.*, 1994, **59**, 1918-1922. *
- 7- D.S. Tarbell, Y. Yamamoho, B. M. Pope *Proc. Acad. Sci. USA* 1972, **69**, 730.
- 8- M. Itoh, D. Hagiwara, T. Kamiya *Bull. Chem. Soc.Jpn.*, 1977, **50**, 718.
- 9- T. Kunieda, T. Higuchi, Y. Abe, M. Hirboe *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, **32**, 2174.
- 10- L.A.Carpino, P. J. Crowley, C. A.Giza, P. H. Terry *Organic Syntheses* Wiley New York . 1973, **5**, 157.
- 11- T.Tsuji, T. Kataoka, Y. Yoslioka, Y. Sendo, T. Maeda, W.Nagata *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2793.
- 12- R.U. Lemieux, T.Takeda, B.Y. Chung, *A.C..S. Symp. Ser.*, 1976, **36**, 90-113.
- 13- D.R.Mootoo, B. Fraser-Reid *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2363-2366. *
- 14- Y. Ito, S.Sato, M.Mori, T.Ogawa *J. Carbohydr. Chem.*, 1988,**7**, 359. *
- 15- H.H.Lee, D.A.Schwartz, J.F.Harris, J.P.Carver, *Can. J. Chem.*, 1986, **64**, 1912-1918. *
- 16- O.Kani, S.C.Grawley, M. M. Palcic, O.Hindsgaul *Carbohydr. Res.* 1993, **243**, 139-164. *
- 17- Johnson, Clapp, *J. Biol. Chem.*, 1908, **5**, 61
- 18- K. Minsook, G. W. Gokel *J. Chem. Soc.. Chem. Comm.*, 1987, 1686
- 19- Nelson Wennirstrom, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, (6). *
- 20- Fisher, Allinger, *Chimie Organique Cours.*, T1, T2, T3, 1969.
- 21- C.Marjorie, Caserio, *Chimie Organique Moderne*. 1977, Inter.Ed. Paris.
- 22- B.Tchoubar, *Bull. Soc. Chim., Fr.*, 1964, 2069.
- 23- A.L. Willds, C.H.Shank { *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 2427. *
- 24- R.A.Adams, L.H.Ulich, *J. Am.Chem. Soc.*, 1920, **42**, 5099.
- 25- C.F.H. Allew, W.E. Barker *J. Am. Chem.. Soc.*, 1943, **2**, 156.
- 26- C.Reichardt, *Effets de solvants en chimie organique* Flammarion, Paris 1971.

- 27- J. Mathieu, R. Panico, *Mécanismes Réactionnels en chimie organique*. 1972, Hermann.
- 28- C.K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. Cornell University, Press, Ithaca, Y.N. 2nd, 1969.
- 29- T. Sasaki, S. Eguchi, M. Yamagushi, T. Esaki *J. Org. Chem.*, 1982, **46**, 1800.
- 30- A. Streit Weiser *Chem. Rev.*, 1956, **56**, 571. *
- 31- P. Quitt, J. Hellerbach, K. Vogler, *Helv. Chim. Acta.*, 1963, **96**, 327.
- 32- A. Hassner, M. Stern *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, **25**, 478. *
- 33- B. A. Belinka, A. Hassner *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 4712.

Chapitre III
SYNTHESE DES IMINES
CHIRALES

1. Introduction :

Les progrès dans l'art de la synthèse organique ont abouti à un avancement considérable dans le développement de nouveaux réactifs qui touchent à la chimio, régio et stéréosélectivité des réactions chimiques (1).

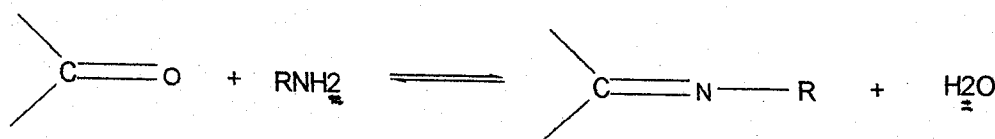
Les travaux dans notre laboratoire se sont orientés vers un nouvel axe qui vise la conception rationnelle de nouvelles classes d'agents antibiotiques, antiviraux et antitumoraux. A cette fin, nous nous efforçons d'élaborer des synthèses stéréosélectives par le biais de synthons énantiomériquement purs ou de méthodes de contrôle de la stéréosélectivité des réactions.

Les enzymes aussi peuvent être utilisés comme outils dans la chimie organique de synthèse (2). Depuis longtemps, les méthodes enzymatiques étaient importantes dans la préparation de composés énantiomériquement purs et ceci en utilisant des auxiliaires chiraux. Ces derniers sont généralement des acides aminés, imines ou des analogues. Suite à cela, nous nous sommes consacrés à la mise au point des protocoles d'obtention des imines.

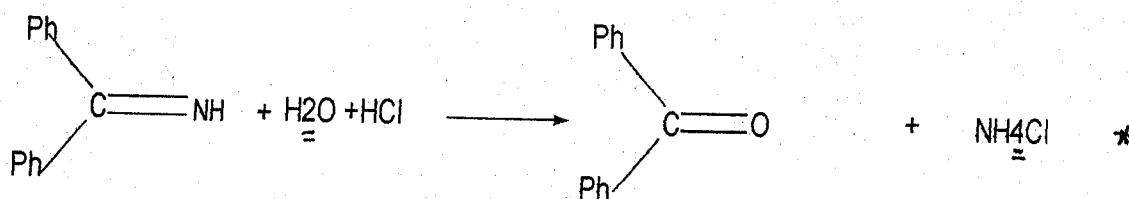
2. Généralités :

Les imines sont des analogues des aldéhydes et des cétones; elles contiennent la fonction imino $C=N-$, comparable par sa réactivité à la fonction carbonyle $C=O$.

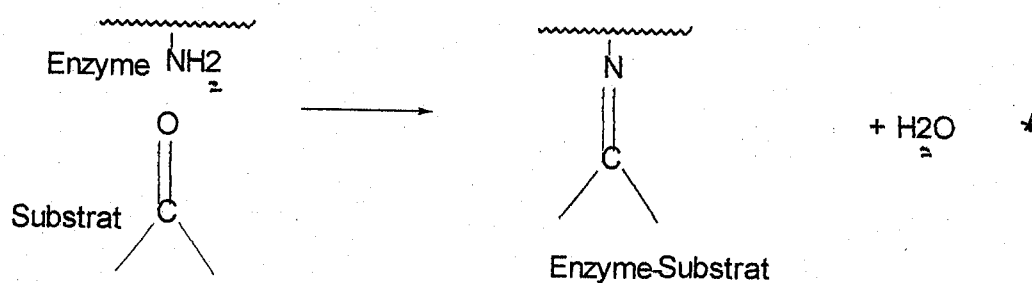
Elles sont facilement obtenues par la condensation des aldéhydes ou cétones avec l'ammoniac ou des amines primaires (3).



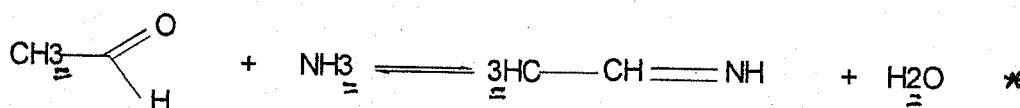
La réaction la plus caractéristique d'une imine est son hydrolyse en composé carbonylé et amine. Cette réaction est catalysée par les acides et elle est rapide en milieu acide minéral.

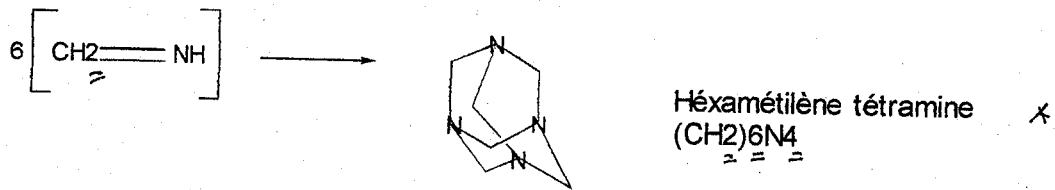
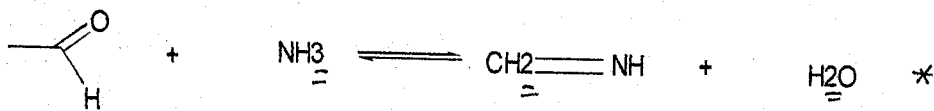
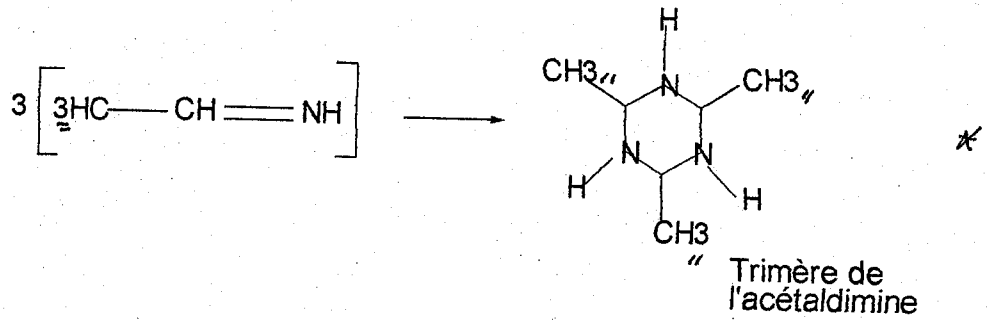


Les imines constituent d'importants intermédiaires de certaines réactions biologiques, notamment dans le processus de liaison entre les composés carbonylés et les groupes amino libres de la plupart des enzymes (4).

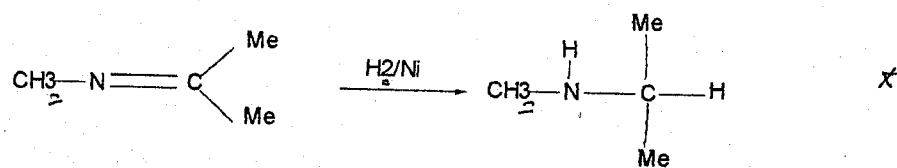
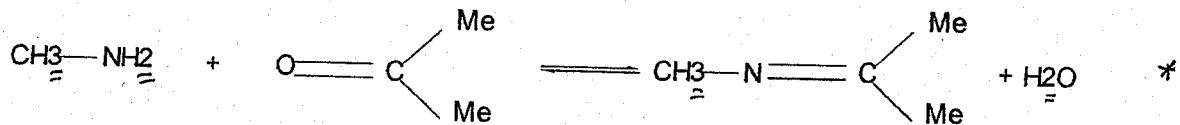


Les imines simples dérivant de l'ammoniac sont très instables et n'existent que comme intermédiaires réactionnels (5). Ainsi, l'acétaldimine trimérise rapidement et la formaldimine n'a jamais été isolée : elle se condense rapidement sur elle-même avec perte d'ammoniac pour fournir l'hexaméthylène tétramine (6). ▲

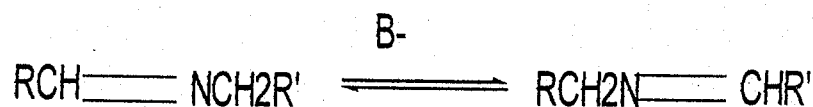




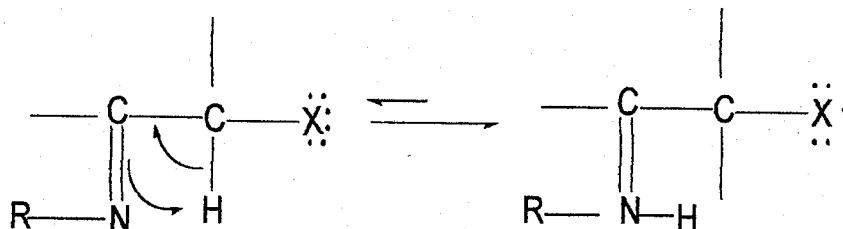
Les imines sont réduites en amines par des réducteurs tels que le borohydrure de sodium, H₂/Ni de Raney. De telles réductions, associées à la condensation d'une amine et d'un composé carbonyle, au cours de laquelle les imines ne sont pas isolées, constituent une méthode douce d'alkylation des amines primaires.



Les imines subissent facilement en milieu alcalin une isomérisation prototropique (7).



Elles subissent aussi une tautomérie imine - énamine. Cette dernière forme peut devenir importante, lorsqu'elle est stabilisée par conjugaison avec un groupement attracteur X, tel que : cétone, ester, nitro, etc...



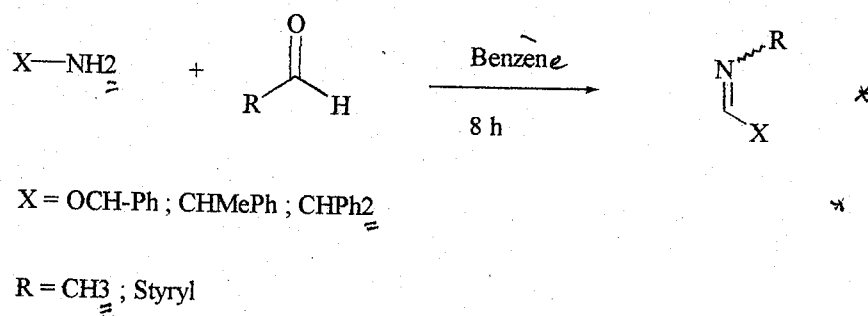
3. Obtention des imines :

L'accès aux imines est donné d'après la littérature par plusieurs voies dont quelques exemples sont illustrées ci-dessous.

3.1 : Réactions de condensation des dérivés carbonylés avec les amines (3) :

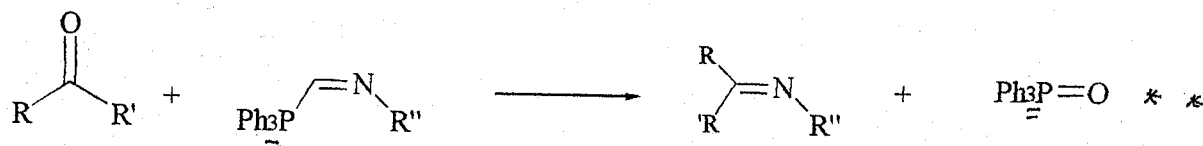
Par réaction avec les amines, les dérivés carbonylés fournissent des imines après élimination d'une mole d'eau. C'est une réaction qui se fait dans le benzène sec à reflux ; l'eau qui se forme est éliminée par distillation azéotropique. Il convient de signaler aussi que les imines aromatiques sont plus stables que leurs homologues aliphatiques.

en page 55



3.2. Condensation des iminophosphoranes avec les carbonyles

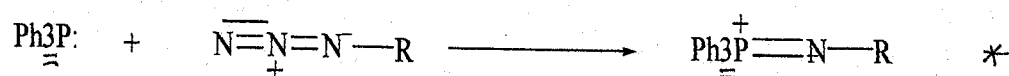
Cette synthèse met en jeu l'action des phosphoranes sur les dérivés carbonylés, une réaction de substitution dans laquelle l'oxygène est remplacé par un reste iminiqué.



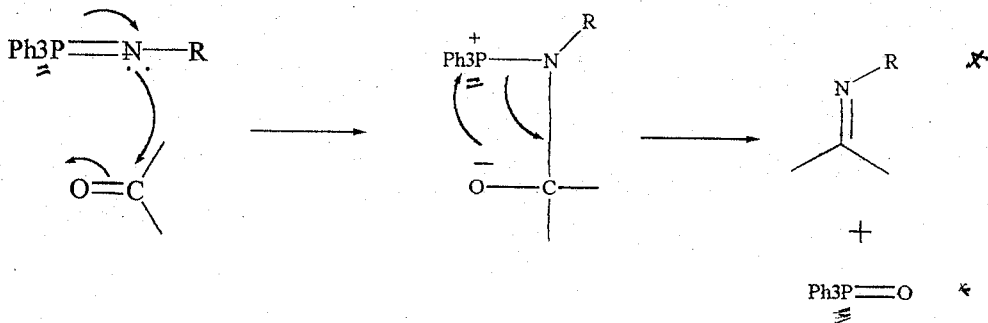
Cette importante réaction est due à WITTIG (8). Elle résulte du fait que le phosphore a une plus grande affinité pour l'oxygène que pour l'azote. Cette tendance de l'atome de phosphore à fixer l'oxygène est très marquée et confère aux iminophosphoranes une réactivité considérable.

La réaction procède en deux étapes :

-la triphénylphosphine réagit avec l'azide en donnant un iminophosphorane.



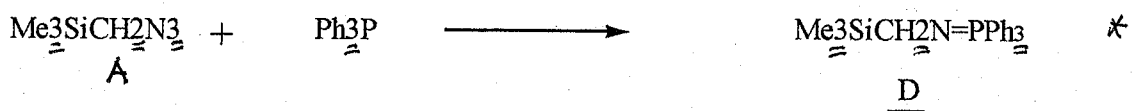
-Il se produit ensuite une attaque nucléophile du ^{l'imino phosphorane sur le carbonyle} groupe carbonyle sur ce dernier avec formation d'une bétaine suivie de l'évolution de celle-ci vers l'imine par élimination de l'oxyde de triphénylphosphine (9).



Cette méthode a été fort exploitée notamment pour la préparation des imines suivantes

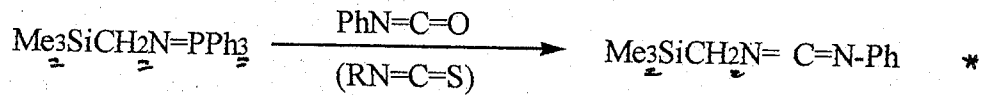
a - N - triméthyl silyl méthylimines :

La réaction de l'azide de triméthylsilyle A avec la triphénylphosphine dans le benzène sec sous un reflux d'une heure donne le (triméthylsilyl)- méthyl iminotriphényl phosphorane D avec un rendement quantitatif ; ce ~~genre de composé~~ réagit avec les dérivés ^{*} carbonylés pour donner les imines correspondantes (10).



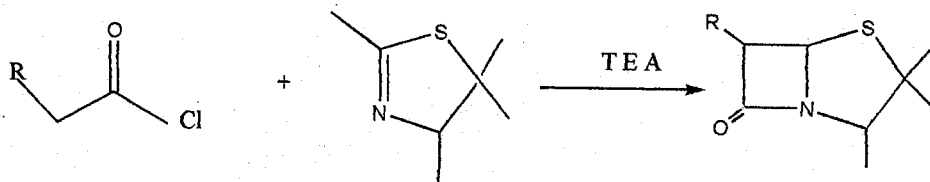
b - N - triméthyl méthyl carbodiimide :

La N - phényl - N - (triméthyl silyl) méthyl carbodiimide E est obtenue par réaction de l'imino phosphorane D avec le phényl isocyanate ou cyclohexyl isocyanate dans le benzène à ^{*} reflux pendant une heure.

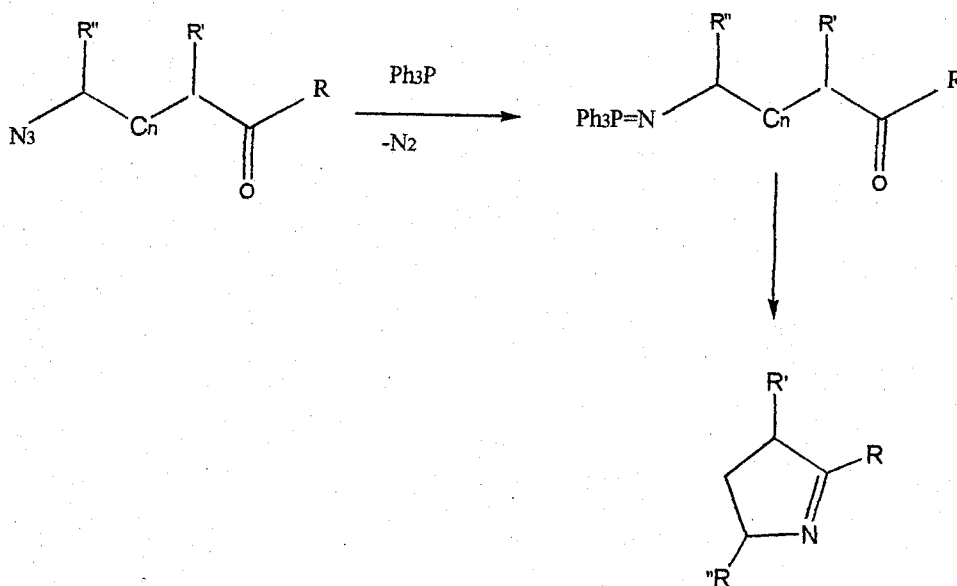


c - les imines cycliques :

Ce sont des intermédiaires utilisés surtout dans la construction générale du squelette des pénicillines et céphalosporines (11) selon le schéma général suivant.

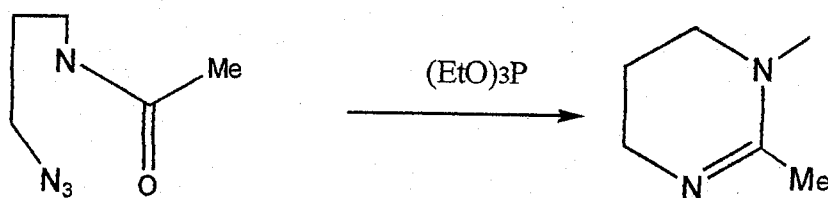


La préparation de ces imines se fait selon la séquence suivante :



La cyclisation se fait en quelques heures à température ambiante si $n = 1,2$, et avec un reflux dans le benzène si $n = 3$ (12)

La substitution de l'oxygène du carbonyle puis de l'azote peut par fois intéresser les amides, comme dans l'exemple suivant qui fait ressortir un effet bénéfique de proximité.



Les imines obtenues étant sensibles à l'humidité, elles sont préparées sous atmosphère inerte dans un solvant aprotique. En fin de réaction, on obtient un mélange visqueux d'imines et d'oxyde de triphénylphosphine ($OP\phi_3$). Après les opérations de purification, on constate qu'il reste toujours des traces de ce dernier. Enfin, une tentative de purification de l'imine des traces d'oxyde sur bentonite a réussi à éliminer ce dernier totalement (13).

Rappelons que la bentonite est utilisée dans les techniques de purification des denrées alimentaires à l'échelle industrielle et notamment pour leur décoloration (14).

4. Réactivité des imines :

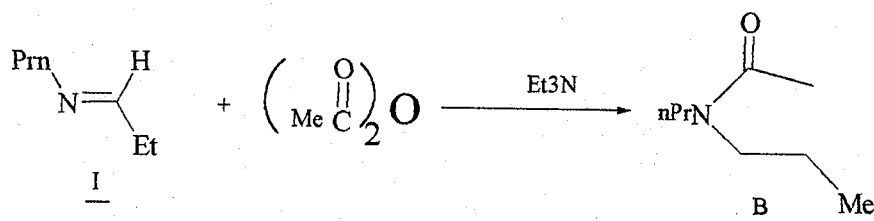
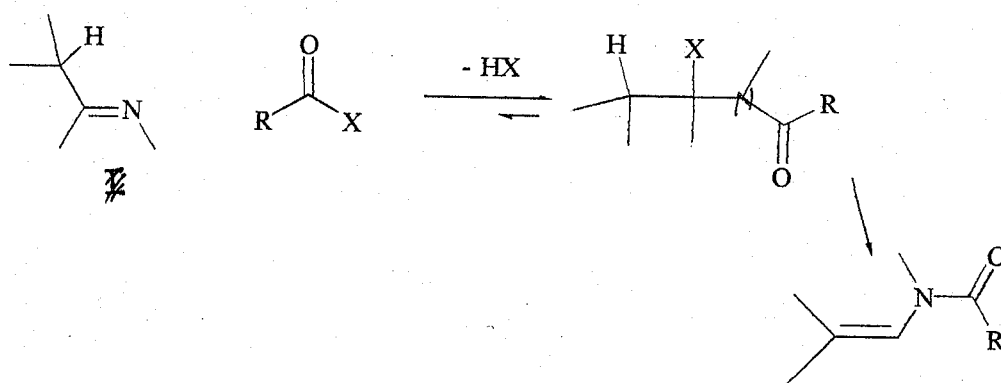
L'acylation des imines avec les dérivés d'acides carboxyliques très réactifs tels que les chlorures d'acide ou anhydrides a été ^{mentionnée} reportée en 1944 par James et Judd, qui ont fait réagir la benzaniline avec le chlorure de benzoyle (15).

La nature du produit obtenu, qui est très réactif, mais isolable dans certaines cas (16), dépend fortement de la structure de l'imine de départ.

Les applications les plus importantes de ce procédé sont :

a - formation des énamides :

L'acylation d'une imine produit une énamide via une élimination de H.X. En 1960, Breederveld (17) a montré que la réaction de l'imine I avec l'anhydride acétique en présence de T.E.A dans le benzène donne, à température ambiante, l'énamide B avec un rendement de 75 %.



b - formation de β - lactames :

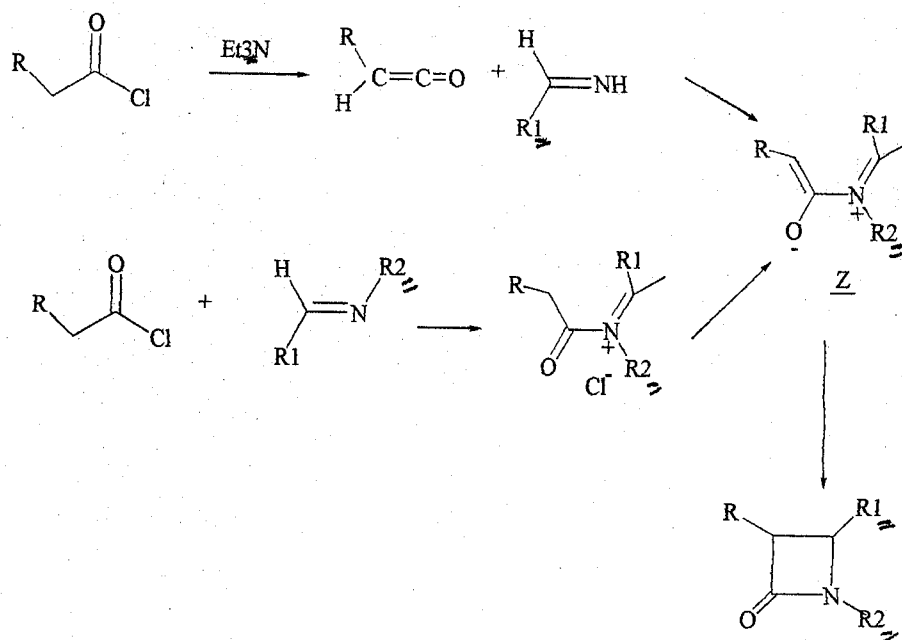
La méthode générale de synthèse des β - lactames consiste en une réaction des imines avec les chlorures d'acide en présence de T.E.A (18,19). Bien que le mécanisme de ce processus soit encore un thème de débat, il est maintenant généralement admis que le Zwitterion Z est l'intermédiaire clé. La fermeture électrocyclique conrotatoire du cycle, fournit la β - lactames (20,21).

Le Zwitterion Z peut être formé par deux voies qui diffèrent, par les réactifs de départ. Le chlorure d'acide peut être aussi converti en cétone correspondante avant de se *

cétène

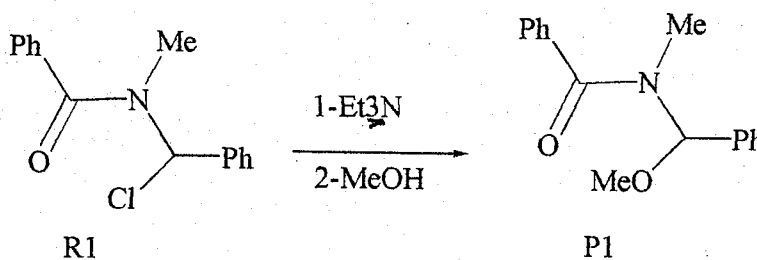
combiner à l'imine, ou le chlorure d'acide réagir avec l'imine pour former l'ion N-acyliminium, qui est ensuite déprotoné.

L'intermédiaire de la réaction a effectivement une grande influence sur le ^{contrôle} processus de la stéréochimie (22).



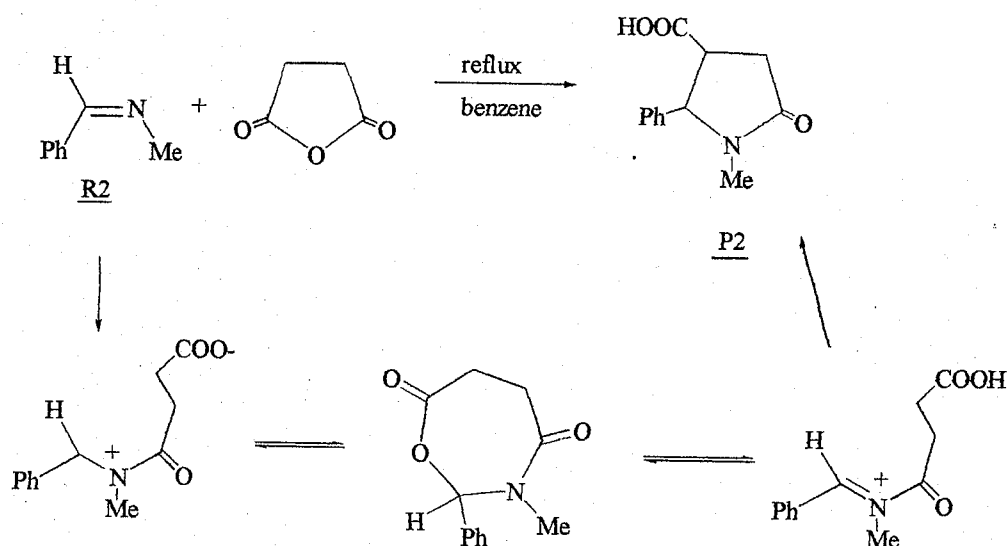
c - Réactions avec les nucléophiles :

L'acylation des imines avec les chlorures d'acides a déjà un caractère distinct d'ions N-acyliminium. Böhme et Hartke (23) ont montré que le composé **R1** peut être converti en une méthoxyamide **P1**, plus stable, avec le méthanol en présence de triéthylamine.

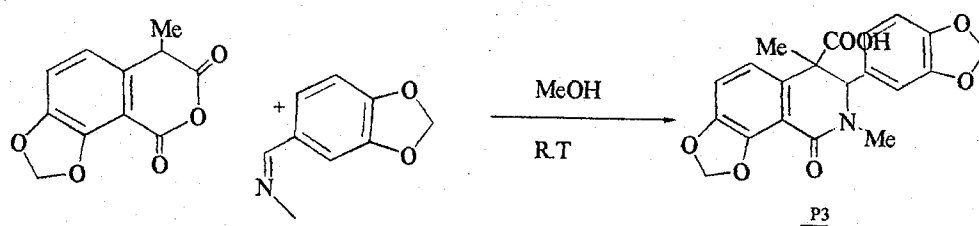


Castagnoli et collaborateurs (24) ^{ont} ~~ont~~ découvert qu'au reflux de la benzylidène *
méthylamine **R2** avec l'anhydride succinique dans le benzène, il résulte un mélange cis-trans
de pyrrolidones **P2** avec de bon rendements *

Le mécanisme consiste en la formation d'ion N - acyliminium qui existe
essentiellement sous forme cyclique. La fermeture du cycle via l'anion énolate de l'acide
fournit le produit **P2** stable.



Cette méthodologie a été ensuite appliquée par Cushman et collaborateurs (25) ^à aux *
imines et anhydrides beaucoup plus complexes. Cependant, on peut mentionner l'exemple de
la réaction entre l'anhydride homophtalique et l'imine pour donner le composé **P3**, ceci
constitue en effet l'étape clé dans la synthèse de la corynoline (26).



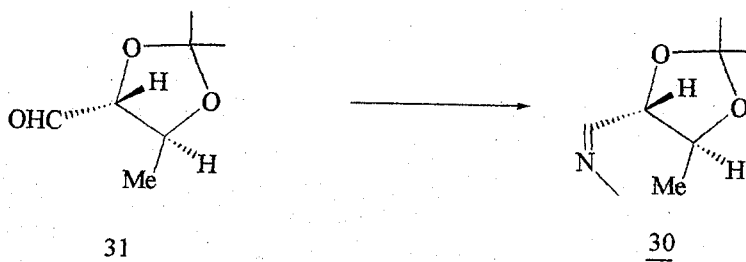
Comme il a été précisé dans l'introduction, l'objectif principal de notre travail était tout d'abord de préparer avec de bons rendements et des excès énantiomériques élevés, les imines chirales dans l'espoir de pouvoir les utiliser ensuite comme vecteurs de certains médicaments retard. Ceci a pu être réalisé même si les rendements des réactions n'étaient pas toujours à la hauteur de ce qui est communément attendu.

5. Synthèse asymétrique d'imines :

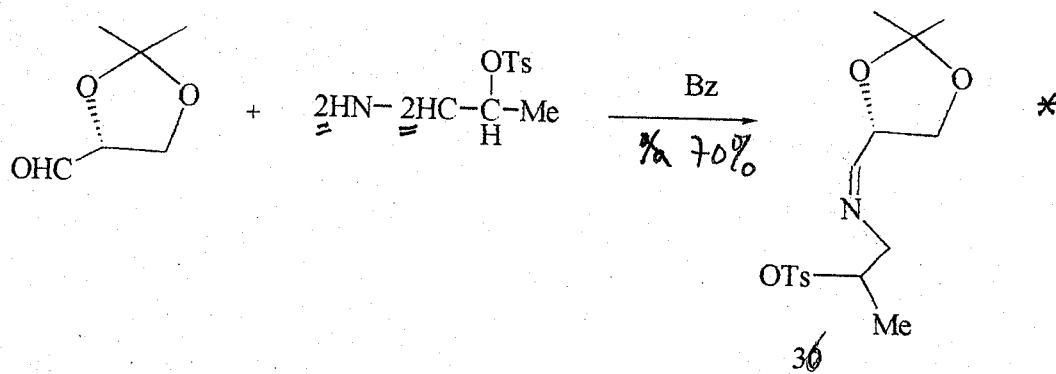
A - préparation de α , β acétonidimine 30 :

Le scientifique Roche (27) a étudié la formation des β - lactames, avec une diastéréosélectivité complète, par cyclisation de la base de Schiff qui a été obtenue à partir d'aldéhydes optiquement actifs et d'amines en utilisant les chlorures d'acides.

Initialement, on utilisait un thréose 31 optiquement active, dérivé de la D - thréonine, \times comme aldéhyde chiral (28). Récemment, les travaux se sont orientés vers les aldéhydes qui dérivent de produits de sucres naturels (29). Et le plus souvent c'est le D - glycéraldéhyde acétonide, dérivé du D - Mannitol, qui entre en jeu (30,31).



L'intérêt est porté sur le D - glycéraldéhyde acétonide obtenu par la méthode citée ci-dessus. On additionne sur le glycéraldéhyde acétonide le 2 - tosyloxyl - aminopropane dans le benzène, l'élimination de l'eau se fait directement à l'aide du Dean-stark et l'imine chirale 30 est obtenue avec de bons rendements.



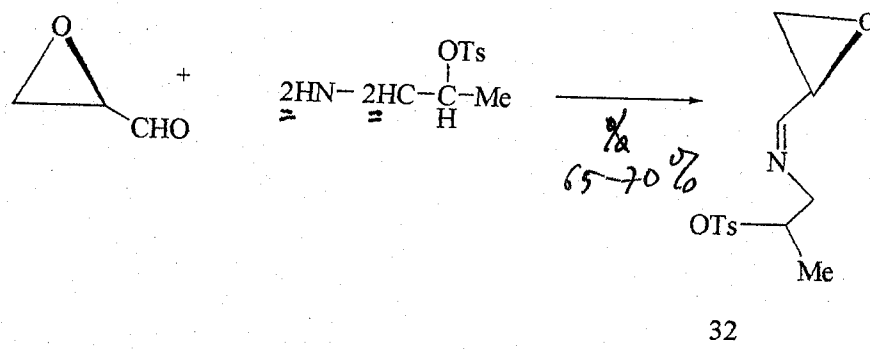
B - Préparation de α, β - époxyimines chirales :

Les imines dérivées des α, β - époxyaldéhydes chiraux sont des synthons de glyoxal. *
Elles sont très utilisées dans la réaction de cycloaddition des cétène avec des imines (32).

Les cycloadditions qui se rapportent aux α -alkoxyimines se caractérisent par un niveau variable d'induction asymétrique interne des synthons d'imines (33).

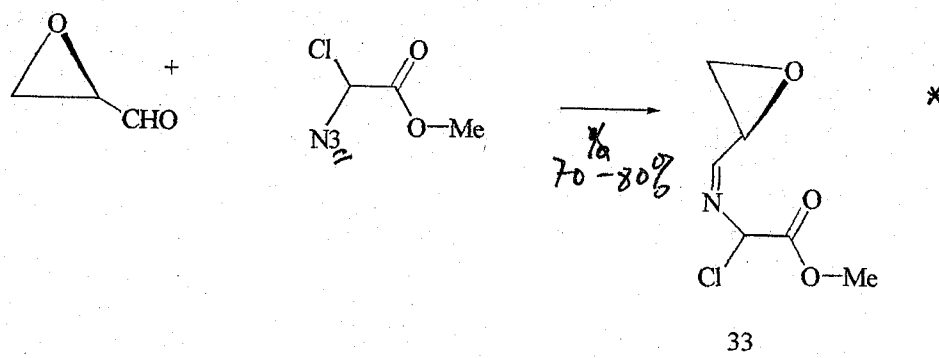
Au laboratoire, nous avons mis au point la synthèse d'imines chirales à partir du 2,3-époxypropanal en suivant les méthodes de préparation, décrites précédemment.

La première consiste à condenser l'époxyaldéhyde avec le - 2 - tosyloxy aminopropanol dans le benzène.



La seconde, c'est la synthèse classique qui utilise la triphénylphosphine. Cette dernière est mise en réaction avec l'azido ester sous atmosphère inerte puis l'aldéhyde précédent est

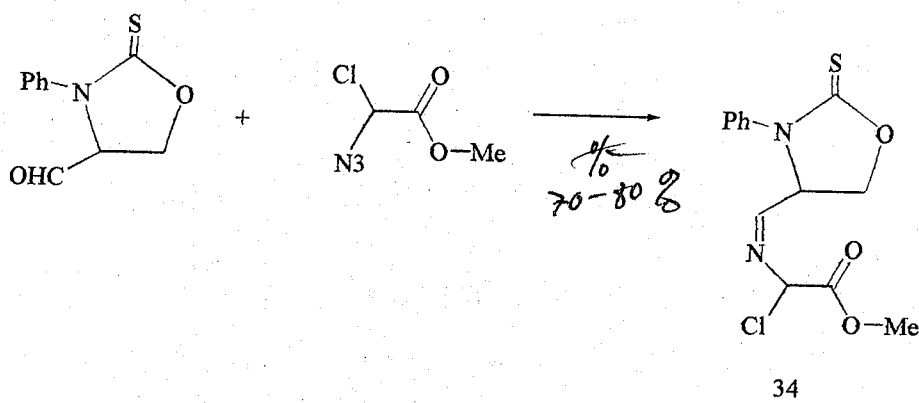
ajouté au milieu réactionnel à température ambiante. Les cristaux de l'oxyde de triphénylphosphine sont éliminés par filtration et l'imine est récupérée sans purification supplémentaire.



C - Synthèse de l' α, β - Oxazolidine imine :

Nous avons voulu diversifier la nature des substituants portés par les imines. Pour cette raison, nous avons choisi les oxazolidines pour pouvoir obtenir une nouvelle classe d'imines chirales.

En adoptant la 2^{ème} méthode de synthèse précédente, l'imine 34 est obtenue avec des rendements satisfaisants.



Bibliographie

- 1- W.N. Speckamp, H. Hiemstra *Tetrahedron*, 1985, **41**, 4368
- 2- E. Fisher *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1980, **23**, 3684.
- 3- Vollardt, Schore *Traité de chimie organique* 1994 ; 2^{ème} Ed
- 4- D. Decroocq, E. Hoffman, F. C. Thyron *Chimie Organique* 1984 Ed., Ciaco.
- 5- J. Mathieu, R. Panico *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique*, 1972, Hermann.
- 6- B.H. Han, P. Boudjouk, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 5030.
- 7- A. Kirumann | J. Cantuzene | P. Duhamel; *Chimie Organique, Fonction Complexes*, T3, *
17.
- 8- J. R. Cox, O. B. Ramsey *Chem. Rev.*, 1964, 317.
- 9- L. J. Leyshon, D. G. Saunders *Chem. Commun.*, 1971, 1608.
- 10- T. Hirao, A. Yamada, K. Hayashi, Y. Ohshiro, T. Agawa *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1982,
55, 1163.
- 11- M. Lees, M. Chehra, A. Riahi, G. Duguay, H. Quinion *J. Chem. Soc.*, 1984, 157.
- 12- M. Vaultier, P.H. Lambert, R. Currie *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, **1**, 83.
- 13- S. Bensalem, *Thèse de Magister en Chimie Organique*, Université de Tlemcen, 1995.
- 14- V. Luka, C. N. Cardille *Clays and Clay Minerals.*, 1989, **37**, (4), 325.
- 15- J. V. James, F. Judd *Science* 1944, **99**, 401
- 16- W. N. Speckamp *Tetrahedron* 1985, **41**, 4370
- 17- J. Breederveld, F. R. Jensen, *Chem. Ind., London.*, 1960, 998
- 18- A. K. Bose, M. S. Manhas, R. M. Ramer *Tetrahedron* 1965, **21**, 449
- 19- N. W. Jack, E. L. Robert, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1477.
- 20- A. K. Bose, M. S. Manhas, R. M. Ramer *Tetrahedron* 1967, **21**, 4769
- 21- B. Alkaide, Y. M. Cantalajo, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5921
- 22- H. W. Moore, G. Hughes, K. Srinivasachar, D. Choon, A. Tranne *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 4231
- 23- H. Hart, L. W. Lin, D. Bohme *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 4043
- 24- C. M. Castagnoli, J. C. P. Peclerer, *J. Med. Chem.*, 1984, **27**, 340.
- 25- G. Favini, M. Simonetta, R. Todeschini, S. Cushman *J. Comp. Chem.*, 1981, **2**, 149.

- 26- H. Wanttoff, J. Dzenis, K. Hirota, *Advances in Heterocyclic Chemistry* Ed. Chapman et al., 1995, **55**, 141
- 27- C. Hubschwerlen, G. Schmidt, *Helv. Chim. Acta.*, 1983, **66**, 2206.
- 28- N. J. Newark 18th National Meeting of the Am. Chem. Soc., April 1984, Paper ORGN 238.
- 29- C. O. Denver 193rd N. M. of the Am. Chem. Soc., April 1987. Paper ORGN 215.
- 30- R. Bear, H. O. L. Fisher *J. Biol. Chem.*, 1939, **128**, 463.
- 31- J. Jurezak, S. Pikul, T. Bauer | *Tetrahedron* 1986, **42**, 447. *
- 32- D. A. Evans, J. M. Williams *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5065.
- 33- J. A. S. Bremer, E. W. Colvin, G. Gallacher | A. MacLeod | *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, *
3783

CONCLUSION

Conclusion

Loin de constituer un sujet de simple curiosité pour le chimiste organicien de synthèse, la connaissance et la maîtrise des différentes méthodes et voies de synthèses asymétriques des précurseurs et des dérivés multiples des imines chirales est primordiale pour l'obtention et le développement de nouvelles molécules biologiquement actives.

La préparation d'énantiomères purs présente maintenant un très grand intérêt pour de nombreuses industries telles que celles du médicament, des cosmétiques, des additifs alimentaires ou des pesticides.

C'est dans cette optique que s'inscrit le travail que nous avons effectué. Nous nous sommes attelés donc à préparer une série d'aldéhydes asymétriques, à partir d'alcools diversement fonctionnalisés, avec comme principal objectif, l'obtention de quelques imines chirales.

Les molécules obtenues pouvant être des vecteurs très utiles pour de nombreux principes actifs ayant des difficultés de pénétration dans les récepteurs cellulaires chiraux, ou présentant une faible solubilité dans l'eau.

Forts de cette considération, nous avons entrepris de mettre au point la synthèse du glycidol asymétrique et de ses dérivés, dont la réactivité est fort importante.

Ces derniers sont en général très solubles dans l'eau. Par conséquent, l'étude de l'activité des imines portant ces substituants est plus ardue.

L'intérêt et l'atout majeur de ce travail réside dans le fait que les composés obtenus sont susceptibles d'intervenir dans des synthèses qui sont en cours au sein de notre équipe de travail avec le double objectif d'améliorer et augmenter l'activité des produits déjà existants, et aussi de déboucher sur de nouvelles entités biologiquement actives.

**PARTIE
EXPERIMENTALE**

APPAREILLAGE ET MATERIEL :

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à l'Université d'Orsay sur des spectromètres Brücker AC200 (200MHz), Brücker AM 250 (250MHz) ^{ainsi qu'} et à l'Université de Tlemcen sur un spectromètre Hitachi Perkin-Elmer R600 (60MHz). Les déplacements chimiques, mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne, sont exprimés en ppm. Les abréviations utilisées sont les suivantes:

s : singulet; d : doublet; t : triplet; q : quadruplet; m : massif ou multiplet; J : constante de couplage en Hertz (Hz).

Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre AC20 à 50.288 MHz.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier JASCO FT/IR-430 à détecteur T.G.S., les positions des bandes d'absorption caractéristiques sont indiquées en cm^{-1} .

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert, ou avec un banc Koffler à gradient de température.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 avec une cuve en quartz de longueur 1dm, la concentration c est exprimée en g pour 100 ml de solvant.

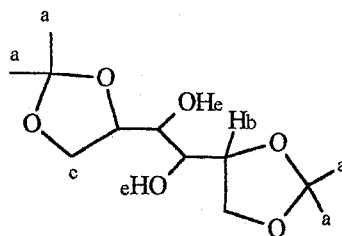
Les analyses en chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil Carlo-Erba Fractovap 4130 sur colonne capillaire. Les intégrations et les temps de rétention des pics ont été déterminés sur l'intégrateur enregistreur Delsi-Enica 10.

La chromatographie sur couches minces a été réalisée sur plaques de silice Merck 60F 254. Les spots sont révélés par U.V.

Les spectres de masses ^{um} ont été enregistrés sur appareil Rieder-Mag R 1010 couplé à un appareil de C.P.G. La colonne utilisée est une CP SIL 5025M. et les spectres ont été enregistrés en utilisant l'ionisation par impact électronique à 70 eV.

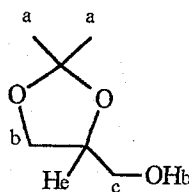
Les solvants utilisés à savoir, le benzène et l'éther diéthylique, ont été distillés sur sodium, sauf spécifications. Le méthanol est distillé sur CaO et gardé sur tamis moléculaire 4Å. Le CH_2Cl_2 est distillé sur CaCl_2 , et la pyridine est séchée sur pastilles de KOH.

Acétonide du mannitol 2 :



Ce produit s'obtient par traitement du mannitol sec avec de l'acétone en présence de ZnCl_2 anhydre. Le solide obtenu est identifié par RMN où l'on observe les signaux suivants : RMN- ^1H : 1,37 (s, 12H, \mathbf{H}_a), 3,72 (m, 4H, \mathbf{H}_b , \mathbf{H}_d), 3,38 (d, $J=5\text{Hz}$, 4H, \mathbf{H}_c), 4,05 (s, 2H, \mathbf{OH})

Glycérol 1,2-acétonide (S) : 3



Dans un ballon muni d'un Dean-Stark, on place la glycérine (0.54mole, 50g) dans un mélange d'acétone (2 moles, 150ml) et d'éther de pétrole (150ml) et une quantité catalytique de l'APTS (1.5g) ; on laisse la réaction sous reflux jusqu'à ce que l'élimination de l'eau soit terminée.

Le mélange est refroidi à température ambiante ; on traite par l'acétate de sodium (1.5g) puis on laisse agiter pendant 30 min. Le sel est filtré et l'excès des solvants est chassé sous vide.

Le liquide obtenu est distillé sous pression réduite (eb. =175°C) ^{/ ? mmHg}. On obtient 61.45g (rdt=86%).

Liquide incolore

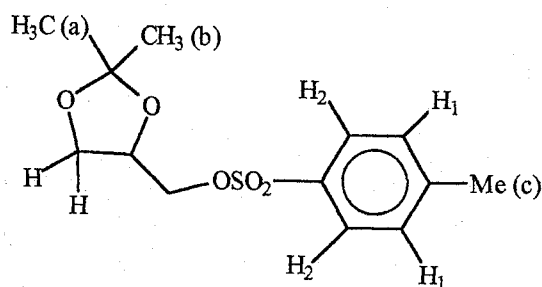
$[\alpha] = -10.50$ (5.2 / MeOH)

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) : 1.31 (s, 6H, **H_a**); 2.60 (m, 2H, **H_c**); 3.59 (m, 1H, **H_b**); 3.93 (m, 1H, **H_e**), 4.05 (s, large, 0H)

IR/TF (cm⁻¹):

3432 (OH); 2987 (CH); 2885 (CH₂); 1051-1157 (C-O).

4-tosyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane : 11



1^{ère} méthode :

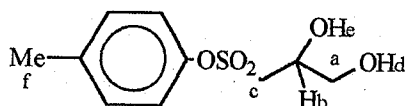
A une solution agitée de l'acétonide du glycérol (20g ; 0.15 moles) dans la pyridine (160ml), est ajoutée le chlorure de tosylo (28.5g ; 0.20mole) par fractions à 0°C pendant 30min. Après 16h d'agitation à cette température, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (160ml), lavé avec une solution de HCl 1N, puis une solution saturée de NaHCO₃ et enfin une solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner 15g de produit (rdt=35%).

2^{ème} méthode :

A une solution froide du glycérol acétonide (0.22mole) dans le CH_2Cl_2 (200ml), on ajoute par petites fractions le TsCl (0.22mole) puis on laisse sous agitation à 0°C pendant 24h. Après, on lave le mélange successivement avec une solution de H_2SO_4 à 5%, une solution saturée de NaHCO_3 , puis une solution aqueuse saturée de NaCl . On sèche sur MgSO_4 , et on évapore le solvant à sec. Le produit **11** est obtenu avec un rendement de 67.7% ($m = 42.6\text{g}$).

RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): 1,33 (s, 3H, \mathbf{H}_b); 1,40 (s, 3H, \mathbf{H}_a); 2,42 (s, 3H, \mathbf{H}_c), ~~3,5-4,25~~ * (m, 5H); 7,43 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H, \mathbf{H}_1); 7,83 (d, $J = 7,9\text{Hz}$; 2H, \mathbf{H}_2). ←

Tosyloxypropanol : **12**

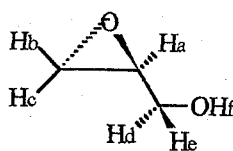


Le produit **11** obtenu est directement entraîné dans une réaction d'ouverture par du HCl dans l'acétone. Après chauffage pendant 30min., on arrête la réaction et la solution est concentrée à sec. Le produit étant très visqueux, on le solubilise dans du CH_2Cl_2 (200ml), on sèche sur du MgSO_4 , puis on évapore le solvant et on obtient des cristaux blancs de masse égale à 36.45g ; rdt=99%.

fusion = 58°C *

$^1\text{RMN-}^1\text{H}$ (60MHz, CDCl_3): 2.42 (s, 3H, \mathbf{H}_f); 3.9-4.68 (m, 5H, \mathbf{H}_a , \mathbf{H}_b , \mathbf{H}_c); 4.03 (s, large, 1H, \mathbf{H}_e); 7.30 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, \mathbf{H}_{arom} .); 7.75 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, \mathbf{H}_{arom} .).

Le glycidol: **1**



Dans un bain de glace-sel et sous courant d'Argon, on place le solide en solution dans le méthanol sec (60ml) et de l'éther anhydre (38ml) et on ajoute du sodium (3.5g) en 3 portions pendant 1h puis on laisse sous agitation à la même température pendant 1h ½.

Une fois la réaction terminée, on évapore le solvant à 30°C sous vide, puis on reprend le résidu dans l'éther sec (150ml) et on filtre le ^{produit} substrat blanc. Le filtrat est évaporé puis lavé avec du chloroforme pour éliminer toute trace de méthanol. Après évaporation, on obtient le glycidol sous forme d'huile de masse = 10.4g (rdt=94%). Par analyse CPG, la pureté est estimée à 94%.

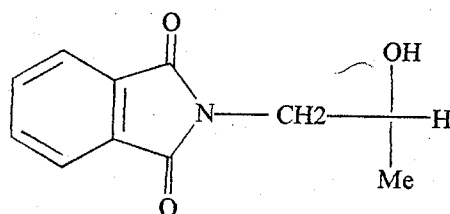
Huile incolore

$[\alpha]_D^{20} = +19.05$ (1.165/CHCl₃)

RMN-¹H (200MHz): 2,80 (m, large, 2H, H_b, H_c); 3.15 (m, 1H, H_a); 3.55 (m, 1H, H_e); 3.81 (s, 1H, OH); 3.95 (m, 1H, H_d).

IR/FT : (cm⁻¹) : 3398 (OH); 2931 (C-H); 1041 (C-O).

Phtalimido-1-propanol-2 : 28



On solubilise (0.066mole ; 5g) de l'amino-1-propanol-2 dans 40ml d'acide ^{acétique glacial} glacial ; puis on lui ajoute 0.066 mole d'anhydride phtalique déjà purifié et on porte le mélange réactionnel à reflux pendant 1h. Après refroidissement du mélange, on ajoute du ^{l'eau} H₂O pour faire passer le solvant restant et obtenir après filtration ^{le} phtalimido-1-propanol-2 (m=9.63 g ; rdt=71%).

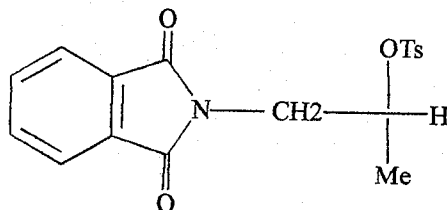
Cristaux blancs

Recristallisation (H₂O) fusion = 70-75°C

RMN-¹H (60MHz, CDCl₃) : 1.29 (d, J=*, 3H, CHOH-CH₃) ; 3.87 (m, 2H, OH et N-CH₂) ; *
7.83 (s, 4H, Ph.) ; 5.29 (m, 1H, CH₂-CH-CH₃)

IR (cm⁻¹) : 3741 (OH) ; 1722 (C=O) ; 1600-1389 (C=C).

Phtalimido-1, tosyloxy-2-propane : 29

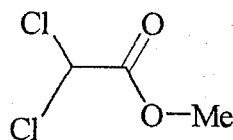


A une solution agitée de N-phtalimido-propan-2-ol (0.1 mole ,20.5g) dans la pyridine (60 ml), est ajouté par portions le chlorure de tosyloxy (20g ;0.14 mole) à 0°C pendant 30min. Après 16h d'agitation à cette température , le mélange réactionnel est filtré sous vide, lavé avec du HCl 5% puis de l'eau glacée. Les cristaux récupérés représentent 15.72g (rdt=43.8%).

Cristaux blancs fusion =150°C

RMN-¹H (60MHz ; CDCl₃) : 1.39 (d, J=*, 3H ;CH-CH₃) ; 2.15 (s,3H, Φ CH₃) ; 3.76 (m,2H, N-CH₂-CH) ; 4.87 (m,1H ;CH₂-CH-OTs) ; 6.98 (2d,J=*, 4H ; Ph.) ; 7.71 (s, 4H, Ft) *

IR (cm⁻¹) : 2929 (C-H) ; 1772-1714 (C=O) ; 1614-1467 (C=Car) ; 1425 (C-N) ; 1087-1122-1155 (O-SO₂).

Préparation du dichloroacétate de méthyle : 35

Dans un ballon sec, on introduit 20g d'acide dichloroacétique (0.15 moles) dans un excès de méthanol (0.77 moles) avec une quantité catalytique d'acide sulfurique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 8 heures.

L'excès de méthanol est évaporé et le résidu repris dans CHCl_3 est lavé en une seule fois avec une solution de bicarbonate de sodium et d'eau distillée. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite pour donner un liquide jaune. Le résidu jaunâtre est purifié par distillation pour donner l'ester 35 (16g; rendement=74%).

Liquide jaune ébullition = $115^\circ\text{C}/(\text{P.R.})$ mm Hg

RMN- ^1H (60MHz, CDCl_3): 3.90 (s, 3H, CH_3); 5.85 (s, 1H, CH);

IR/FT (cm^{-1}): 2960 (C-H); 1750 (C=O); 1208 (C-O-Me); 815 (C-Cl).

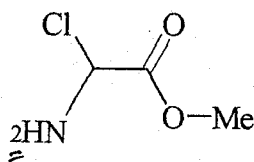
Synthèse de l'azidochloroacétate de méthyle C

Dans un ballon tricol, on introduit 14.9g d'ester (0.1 mole) dans 50ml de DMF anhydre, on ajoute une pincée d'iodure de sodium, utilisé comme catalyseur. On additionne par petites fractions (0.11 moles) d'azoture de sodium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à la température de ($40-48^\circ\text{C}$) dans un bain d'huile pendant 48h. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau froide et est extrait avec le chloroforme (3x 30ml). Les lavages sont effectués successivement comme suit: 8x100ml de HCl 10%, 6x100ml NaCl, 3x100ml H_2O et enfin les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 puis le solvant est évaporé à 40°C pour obtenir l'azide (10.53g; Rdt=70%) sous forme d'une huile jaune.

RMN-¹H (60MHz; CDCl₃) : 3.89 (s, 3H, O-Me); 6.00 (s, 1H, CH-)

IR/FT (cm⁻¹): 2960 (C-H); 2115 (N₃); 1758 (C=O)

Réduction de l'azidoester en aminoester : B



Dans un ballon sec muni d'un réfrigérant et une ampoule à brome contenant 2g (0.013) l'azidochloroacétate de méthyle, on introduit 0.6g de NaBH₄ (0.016mole) dans 10ml de pentane sec, puis on additionne l'azide goutte à goutte et on laisse sous agitation à T.A. pendant 5h. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution de H₂SO₄ 5%. L'extraction est faite au chloroforme. Les lavages sont effectués successivement avec une solution de KHCO₃ jusqu'à pH basique puis une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée.

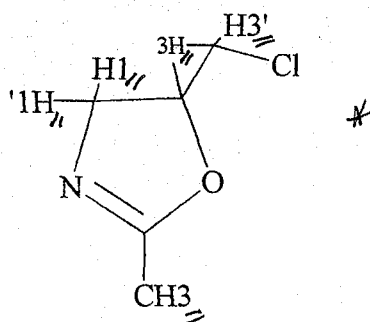
Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (EtOH/pentane :50/50) pour donner l'aminochloroacétate de méthyle (m=1.2g ; rdt=74%) comme un liquide jaune.

R_f=0.48 (50% EtOH/pentane)

IR/FT (cm⁻¹) : 3521 (NH₂).

RMN :

Préparation du 5-chlorométhyl-2-méthyl oxazoline : 22



Dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome contenant le complexe $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8.6g; 0.06 moles); on verse, sous courant d'azote, 5.6g (0.06mole) * d'épichlorhydrine. On refroidit le ballon dans la glace et on ajoute goutte à goutte le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Après que tout le complexe soit additionné, l'agitation est maintenue pendant 1h. *

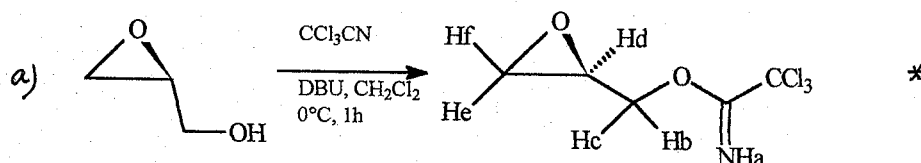
Une solution de NaHCO_3 concentrée est ajoutée au mélange et l'agitation est poursuivie encore pendant 2h. On extrait alors le produit au chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée. Après séchage sur CaSO_4 le solvant est évaporé. On récupère une masse de 3.25g (rdt=403.6%) sous forme de liquide jaune visqueux.

RMN- ^1H (60MHz) : 1.99 (s, 3H, CH_3); 3.93-3.68 (m, 2H, $\text{H1}'$, $\text{H1}''$); 3.60 (m, 2H, $\text{H3}'$, $\text{H3}''$)

IR :

29753); 2883 (CH₂); 1731 (C=N); 1241 (C-N); 1043 (C-O-C).

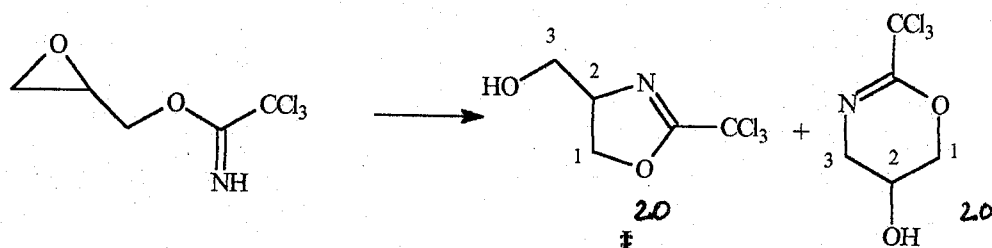
Préparation du 4-(1-hydroxyméthyl)-2-trichlorométhyl-2-oxazoline: 20



A une solution agitée de glycidol (2,5 g, 30 mmol) dans du dichlorométhane (30 ml), on ajoute le trichloroacétonitrile (5g, 34mmoles) à 0°C. Puis, à l'aide d'une seringue, on additionne goutte à goutte le 1,8- diazabicyclo [5,4,0] undéc-7-ène (3mmol). Après 1h30, le mélange est concentré sous vide et le résidu est filtré sur gel de silice avec comme éluant le mélange heptane- acétate d'éthyle (50 :50). Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne avec le même mélange éluant mais en proportions (80/20).

Masse obtenue : 4,05 g (62%).

RMN (200MHz) : 2,7 (m, 1H, H_e); 2,9 (m, 1H, H_f); 3,3 (m, 1H, H_d); 4,2 (dd, $J=4,70\text{Hz}$, $13,63\text{Hz}$, 1H, H_c); 4,6 (dd, $J=3,76\text{Hz}$, $11,75\text{Hz}$, 1H, H_b); 8,35 (s, 1H, H_a)



De l'acide méthanesulfonique (3,7mmol) est additionné à température ambiante à une solution d'iminoester (4,05g, 18,5 mmol) dans du dichlorométhane (200 ml). Le mélange est agité pendant 2h, puis il est successivement lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, une solution saturée de sel puis séché sur sulfate de magnésium et concentré sous vide. Après recristallisation dans l'hexane, on récupère le produit avec une masse de 3,38g (84%).

La CPG montre deux pics, le premier avec un temps de rétention égal à 10,52 mn (17,5%) et le second de temps de rétention égal à 10,73 mn (25,85%). On peut en déduire la formation de deux produits, un cycle à cinq (I) et un autre à six membres (II).

$C_5H_6Cl_3NO_2$ MM = 217

20

RMN- 1H (250MHz) : \mathbf{I} : 2.7 (s, 2H, OH), 3.5 (d, $J=7,50\text{Hz}$, 2H, H_3), 4.5 (m, 2H, H_1).

20' \mathbf{II} : 2.7 (s, 1H, OH), 3.2 (m, 2H, H_3), 3.8-4.1 (m, 3H, $H_{1,2}$).

SM\ CV: M^+ = 217, 83, 117, 186

Préparation de 3-phényl-4-hydroxyméthyl-2-thio oxazolidine: 23

On traite du glycidol (5,2g, 0,07 mole) avec le phénylthioisocyanate (1eq., 9,45 g) dans le dichlorométhane (50 ml) à 35-45°C en présence de la triéthylamine (1,8eq., 17,5 ml, 0,126 mole). La réaction est agitée pendant 20h. Au bout de ce temps, le mélange est lavé à l'eau pour éliminer la triéthylamine, puis avec une solution saturée de sel et enfin séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, on obtient 11,78 g de produit (80,5%).

$C_{10}H_{11}NO_2S$ MM = 209

$[\alpha]^{20} = +10,2^\circ$ (1,875 / $CHCl_3$).

RMN - 1H (200MHz) : 2,6 (dd, $J = 4,70Hz, 9,40Hz$, 2H, H_3), 3,85 (dd, $J = 4,70z,$ *
16,45Hz, 2H, H_1), 7,1-7,4 (m, 5H, Ph).

SM \ CV: M.+ 209, 119, 73(100), 45

Préparation du PCC

Dans un ballon de 250ml, on ajoute le CrO_3 (50g, 0,5 mole) à une solution concentrée de HCl (92 ml, 0,55 mole) sous agitation pendant 5 mn. On refroidit le mélange à $0^\circ C$ et on additionne la pyridine (39,5 g, 0,5 mole) par fraction pendant 10 mn. Après que le solide jaune orange soit totalement formé, on le filtre et on le sèche sous vide pendant 1h. On obtient 88,7 g (82%).

Synthèse du glycéraldéhyde acétonide 25 *

Dans un ballon sec, on introduit le PCC (9,7g, 45mmol) dans du dichlorométhane (60 ml) et on additionne ensuite en une fois l'alcool (30mmol) dissous dans du dichlorométhane (2 ml.). Après 1h30 d'agitation, on ajoute de l'éther sec (60 ml) et on décante le surnageant.

Le résidu insoluble est lavé 3 fois avec de l'éther sec. Les phases organiques sont filtrées sur Florisil et le solvant est éliminé par distillation. On obtient un produit de coloration verte 3,5 g (89,7%).

La CPG montre deux pics, le premier de temps de rétention égal à 3,38 mn (42,7%) et le second de 12,06 mn (34%), ce dernier correspondant à l'aldéhyde.

RMN : 9,65 (s, 1H, CH0)

Oxydation du glycidol : 24

Dans un bain d'acétone et de carboglace ($-78^\circ C$), on place un tricol de 250ml contenant du chlorure d'oxalyle (6,7 ml, 77mmol) dissous dans du dichlorométhane sec (150 ml). Le ballon est surmonté de 2 ampoules à addition, la première contenant un mélange de DMSO (0,15 mole) et de CH_2Cl_2 (32 ml) et l'autre contenant l'alcool (5,2 g, 70mmol) dissous dans du CH_2Cl_2 (10 ml). Le DMSO est additionné au chlorure d'oxalyle puis après deux

minutes, on ajoute l'alcool pendant 5 mn et on laisse sous agitation pendant 30 mn. On ajoute ensuite de la triéthylamine (50 ml, 0,350 mole) et on laisse la température remonter au niveau ambiant. 200 ml d'eau sont alors additionnés au mélange réactionnel et la phase organique est extraite et lavée avec une solution saturée de sel.

Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et débarrassée du solvant. Le résidu est successivement lavé avec une solution à 1% de HCl, de l'eau, puis avec une solution à 5% de bicarbonate, de l'eau et finalement concentré à sec. On obtient un liquide marron de masse égale à 2 g (). La RMN montre un signal à 9 ppm correspondant à l'aldéhyde. *

Le 4-formyl-3-phényloxazolin-2-thione: 26

Dans un ballon sec placé dans un bain de glace, on solubilise l'alcool (2g, 10mmol) dans le dichlorométhane (20 ml), puis on ajoute en une fois le réactif de Dess-Martin-periodinane (12mmol, 1,2eq) et on enlève le bain pour laisser la réaction se poursuivre à température ambiante. Après 1h, on suit la réaction par CCM. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (200 ml), puis lavé une fois avec de l'eau, une fois avec du bicarbonate, et enfin avec de l'eau et séché sur sulfate de magnésium. En extrayant une nouvelle fois toutes les phases aqueuses, la CPG montre deux pics et la RMN montre un signal à 7,9ppm pour l'aldéhyde.

PREPARATION DES IMINES :30, 32, 33, 34

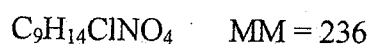
Mode opératoire général :

1. En utilisant les azides :

Dans un ballon sec, sous courant d'azote et refroidi dans un bain de glace-sel, on introduit 3g d'azidoester (26mmoles) de dichlorométhane ou chloroforme anhydre. On additionne par petites fractions 6.84g de triphénylphosphine (26mmoles) et on laisse la température revenir à 20°C. La solution est maintenue sous agitation pendant 3-4 h. *

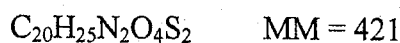
On ajoute (26mmoles) de composé carbonylé et on laisse agiter pendant une nuit. On filtre l'oxyde de triphénylphosphine et on chasse le solvant sous vide. Le reste de l'oxyde est éliminé en reprenant l'imine dans un mélange hexane /acétate de méthyle à froid. On filtre puis on évapore à nouveau.

Les imines ainsi purifiées sont conservées à -20°C et sous atmosphère inerte. Les rendements sont de l'ordre de 60-70%



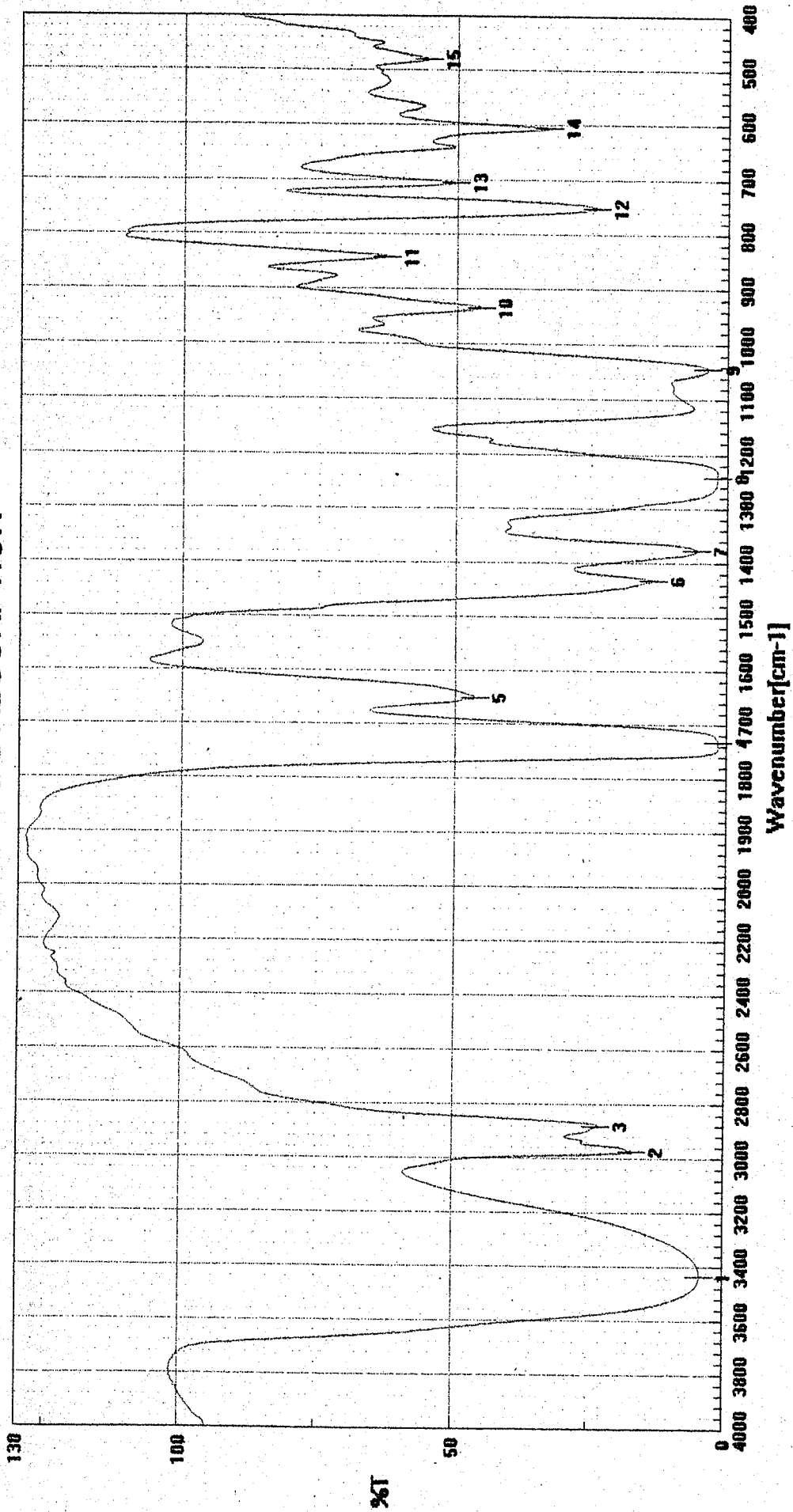
2/ En utilisant l'amine

Dans un ballon sec, muni d'un montage de Dean Stark, les aldéhydes (14.5 m.moles) sont placés en solution dans le benzène (50ml). Après 24h de réaction (distillation azéotrope), on évapore le benzène pour obtenir les imines correspondantes sous forme huileuse sans effectuer aucune purification supplémentaire. Les rendements varient entre 70% à 80%.



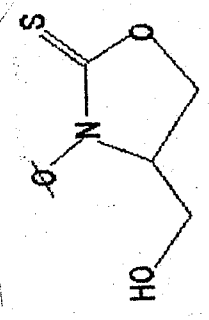
ANNEXE

SPECTRE D'ABSORPTION

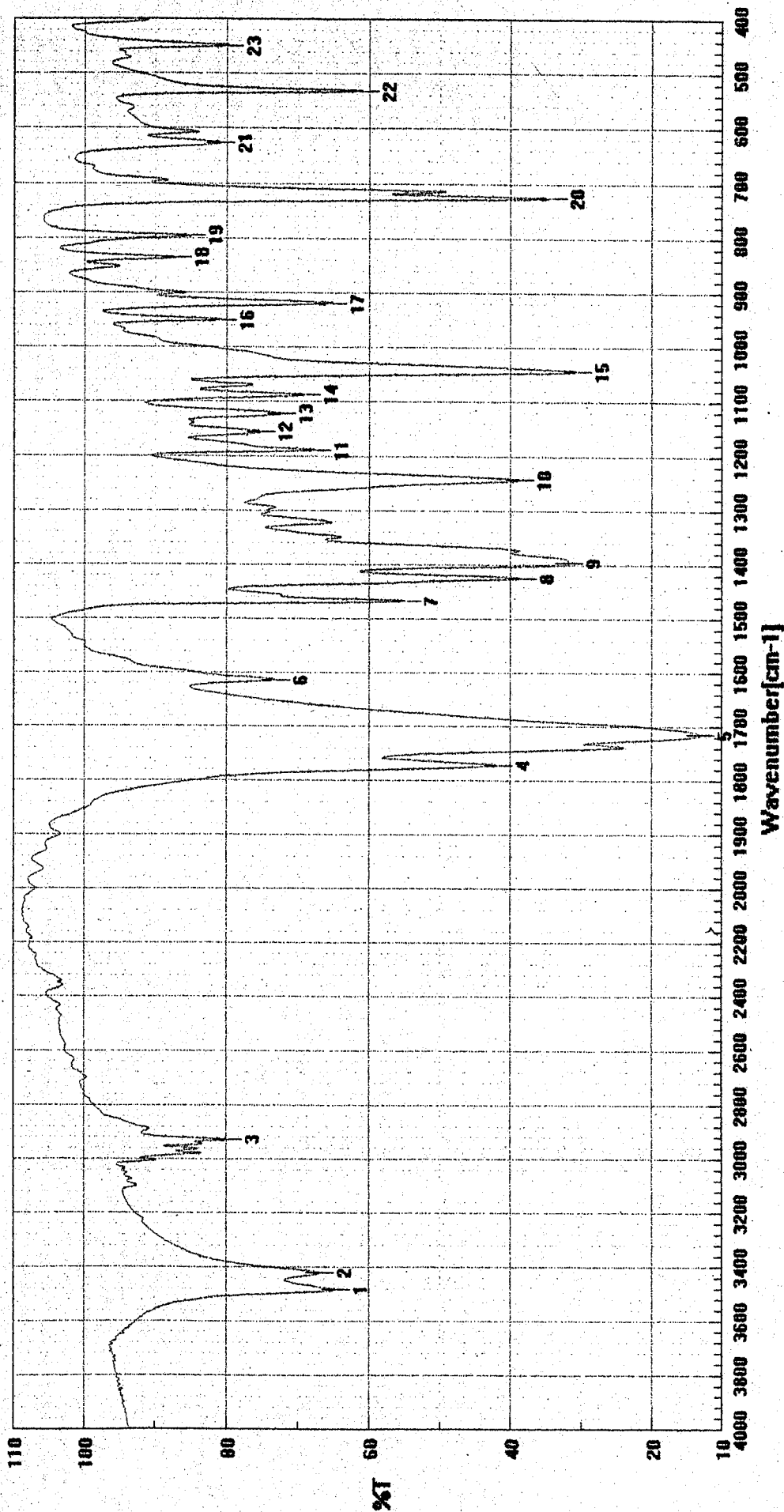


Sample Name Ech 1
Resolution 4 cm-1
Accumulation 10
Apodization Cosine
Date/Time 15/06/99 12:01

Memory#2



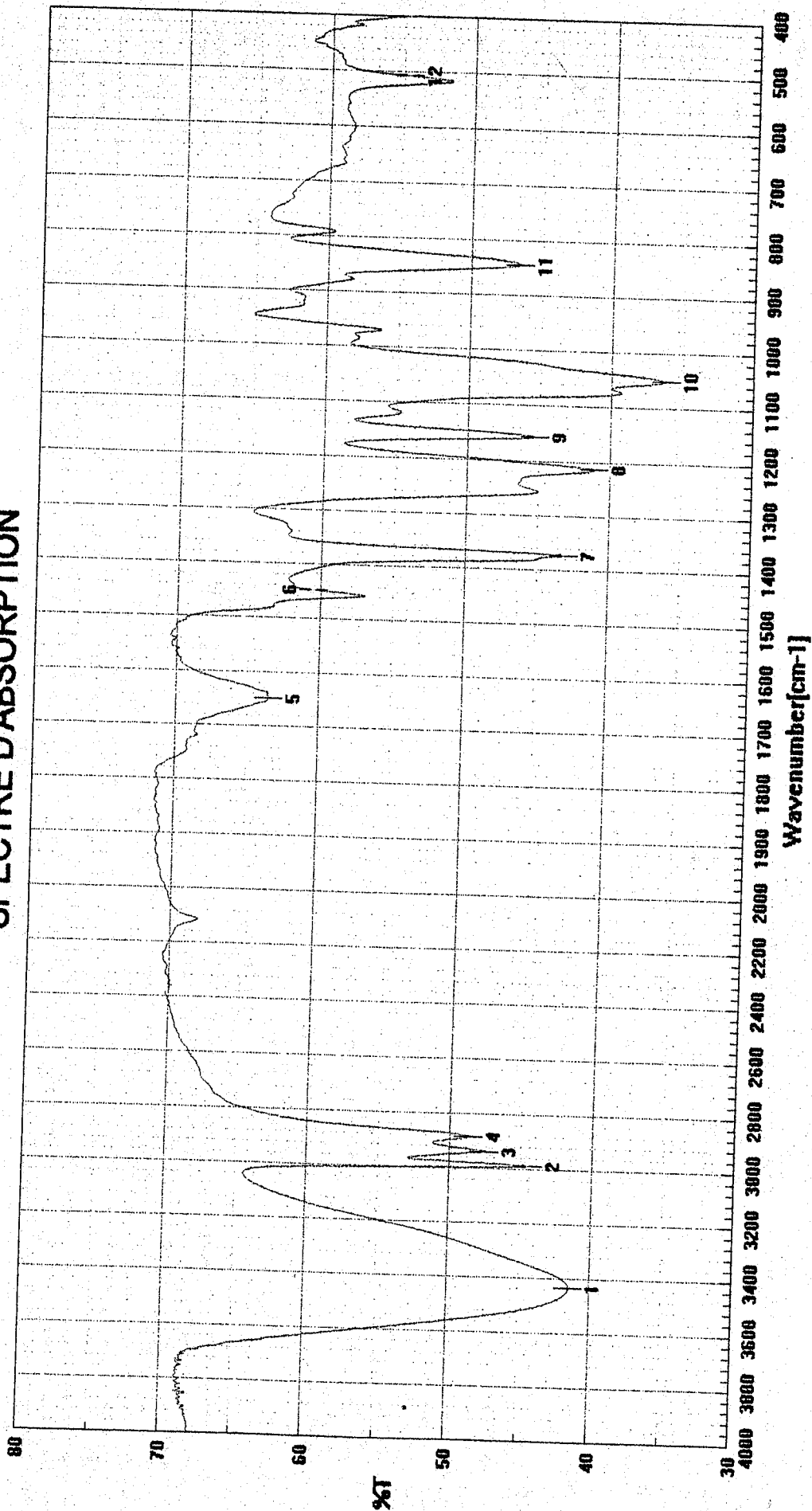
SPECTRE D'ABSORPTION



Sample Name FICH2COFF-CH3
 Resolution 4 cm-1
 Accumulation 10
 Apodization Cosine
 Date/Time 15/06/99 12:14

Memory#2

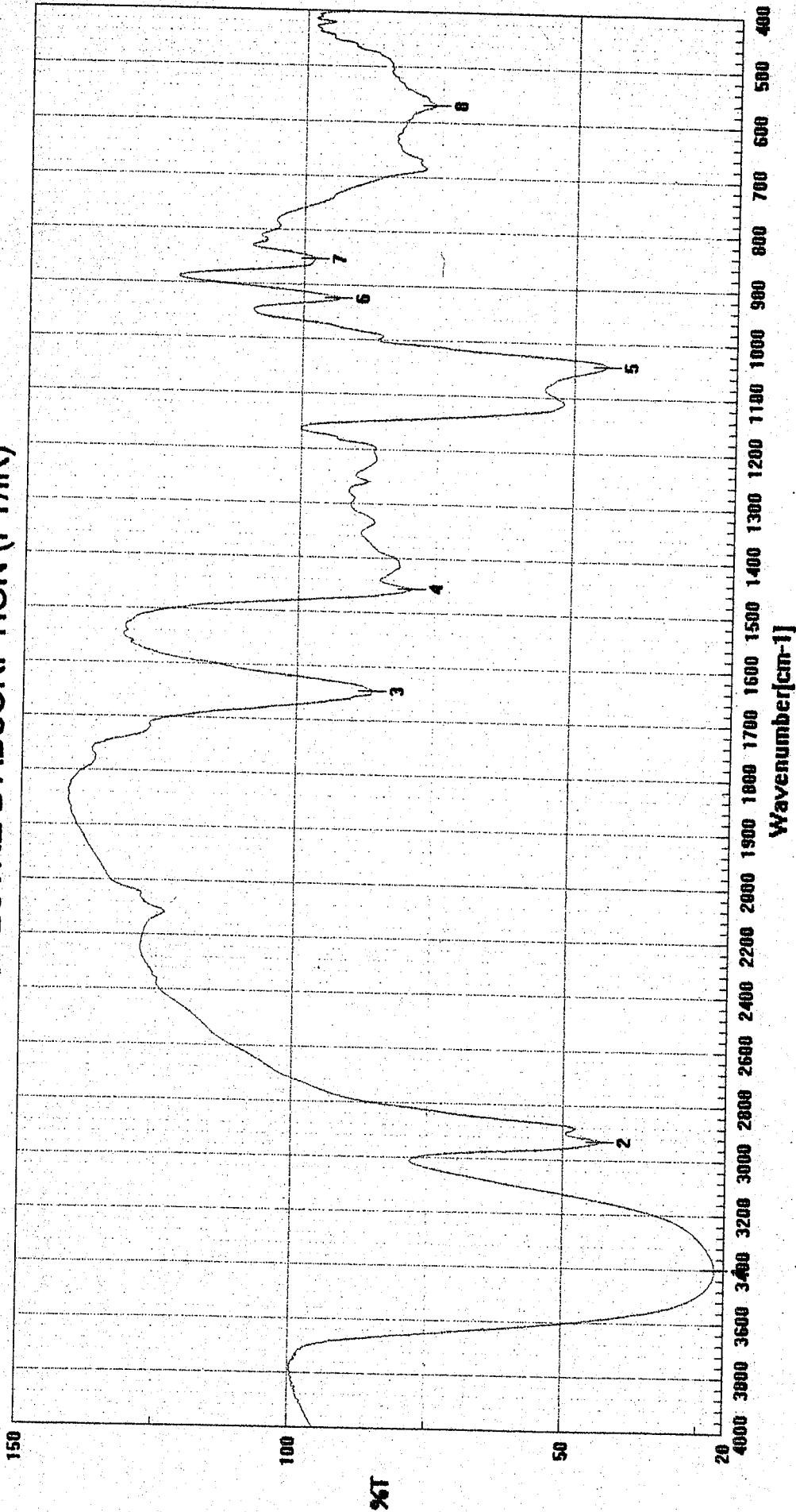
SPECTRE D'ABSORPTION



Sample Name ACETONIDE GLYCEROL
Resolution 4 cm-1
Accumulation 10
Apodization Cosine
Date/Time 15/06/99 11:55

Memory#1

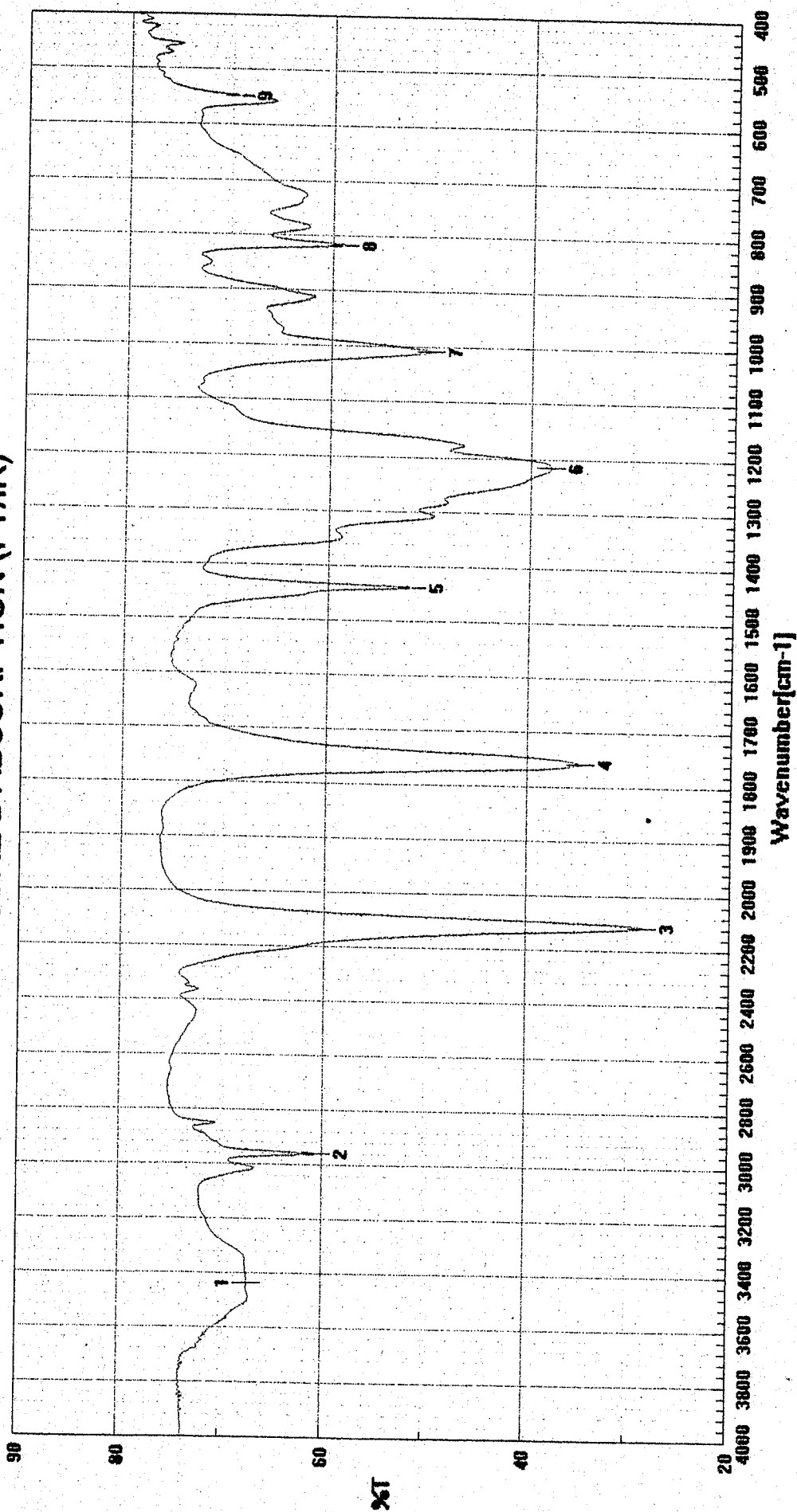
SPECTRE D'ABSORPTION (FT/IR)



Sample Name GLYCIDOL
Resolution 4 cm-1
Accumulation 10
Apodization Cosine
Date/Time 15/06/99 11:39

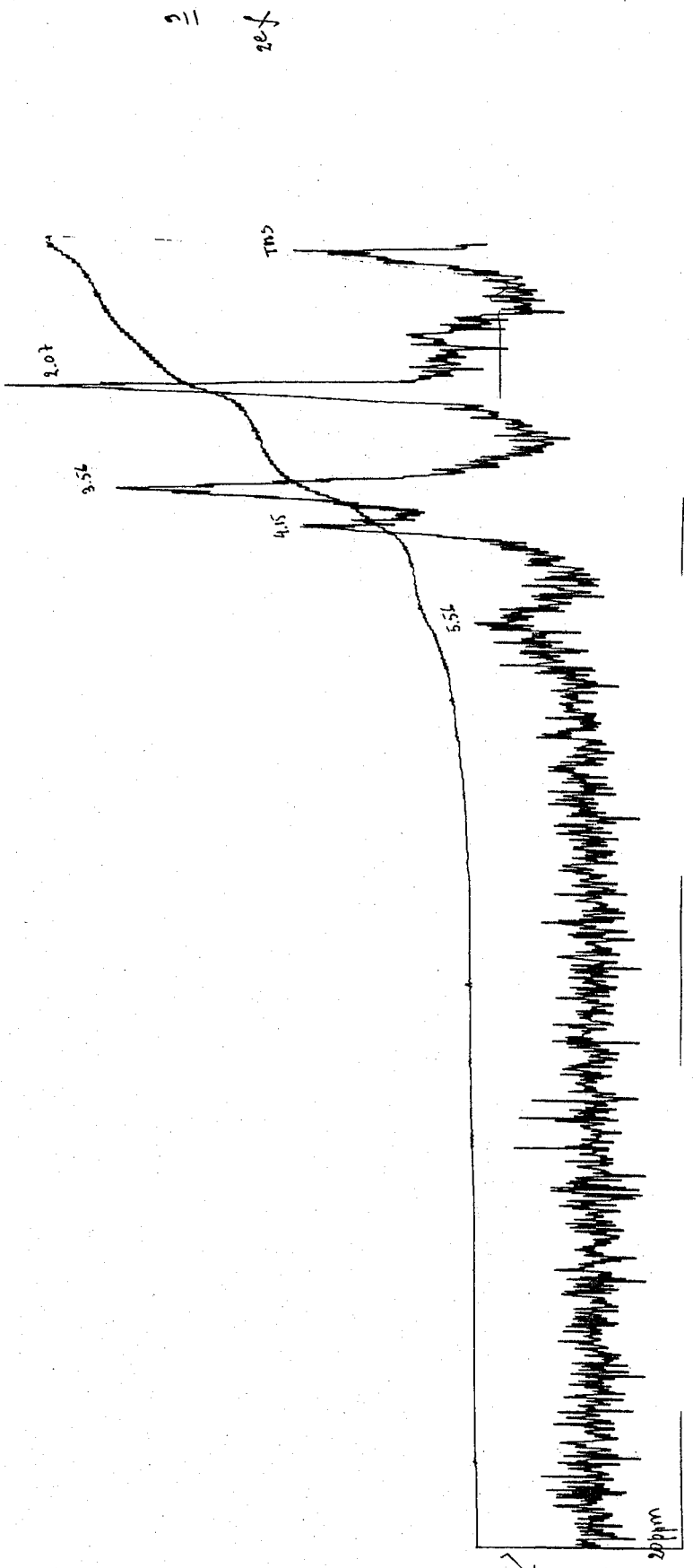
Memory#2

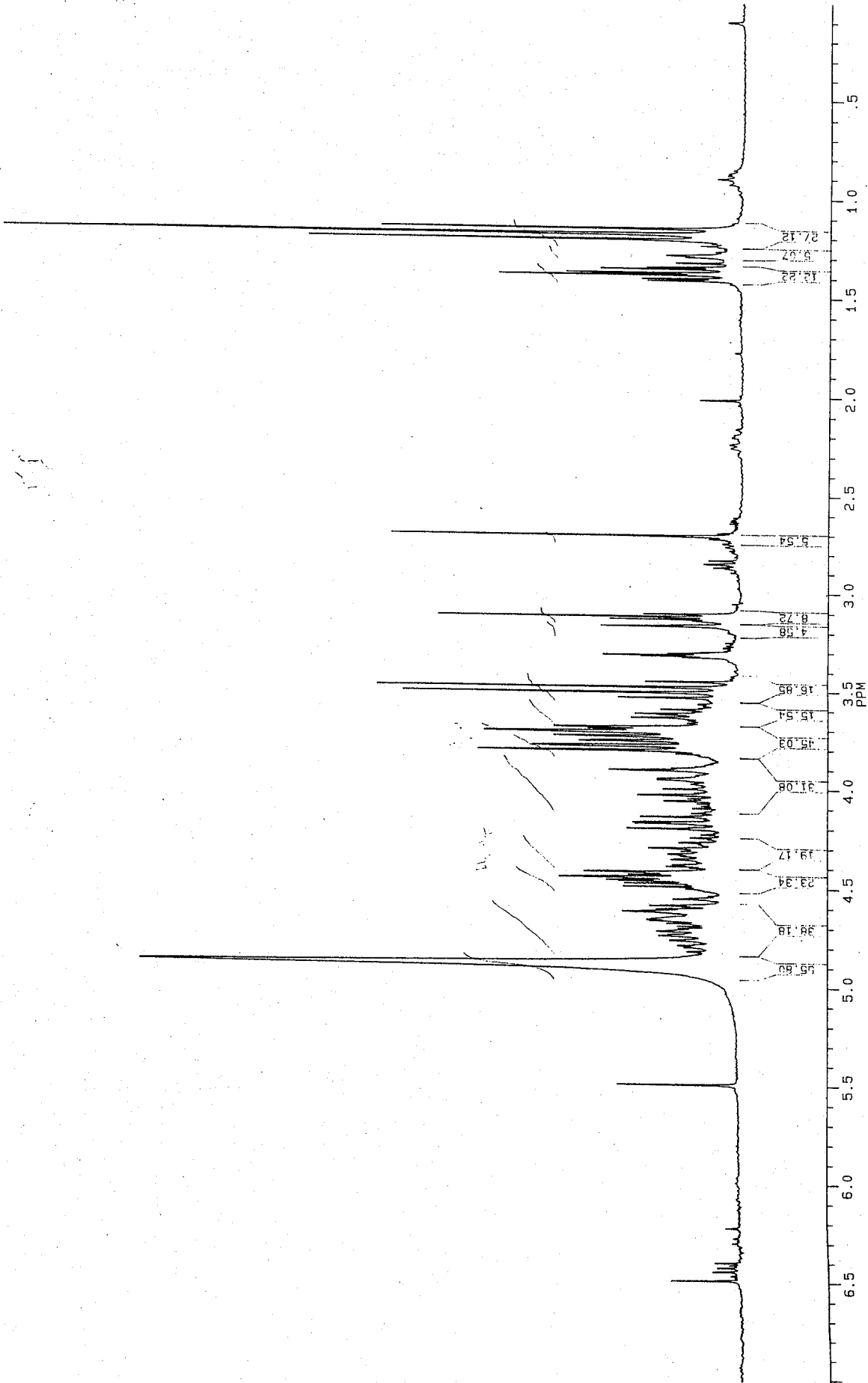
SPECTRE D'ABSORPTION (FT/IR)



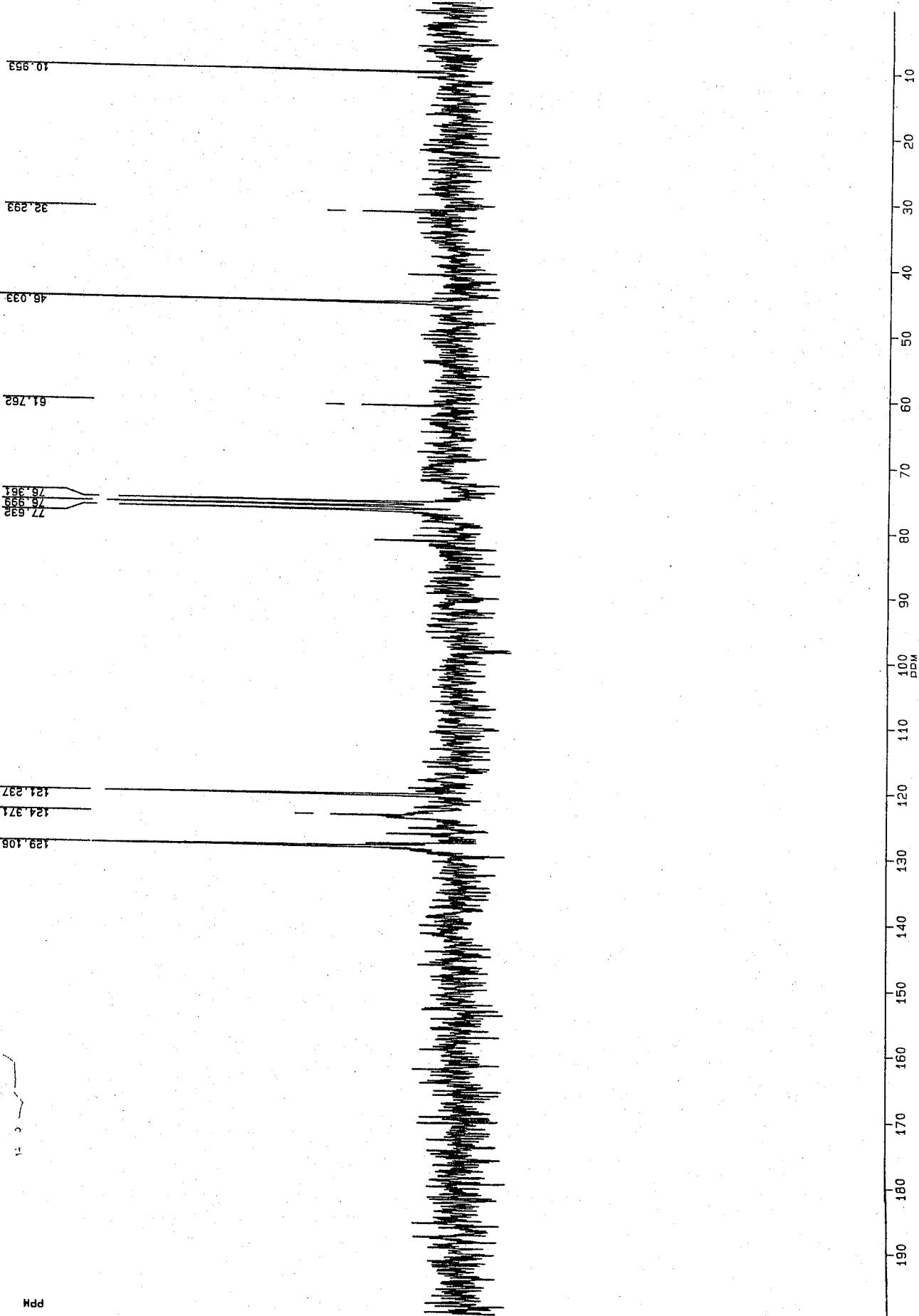
Sample Name N3CCIH-CO2Me
Resolution 4 cm-1
Accumulation 10
Apodization Cosine
Date/Time 15/06/99 11:48

Memory#1

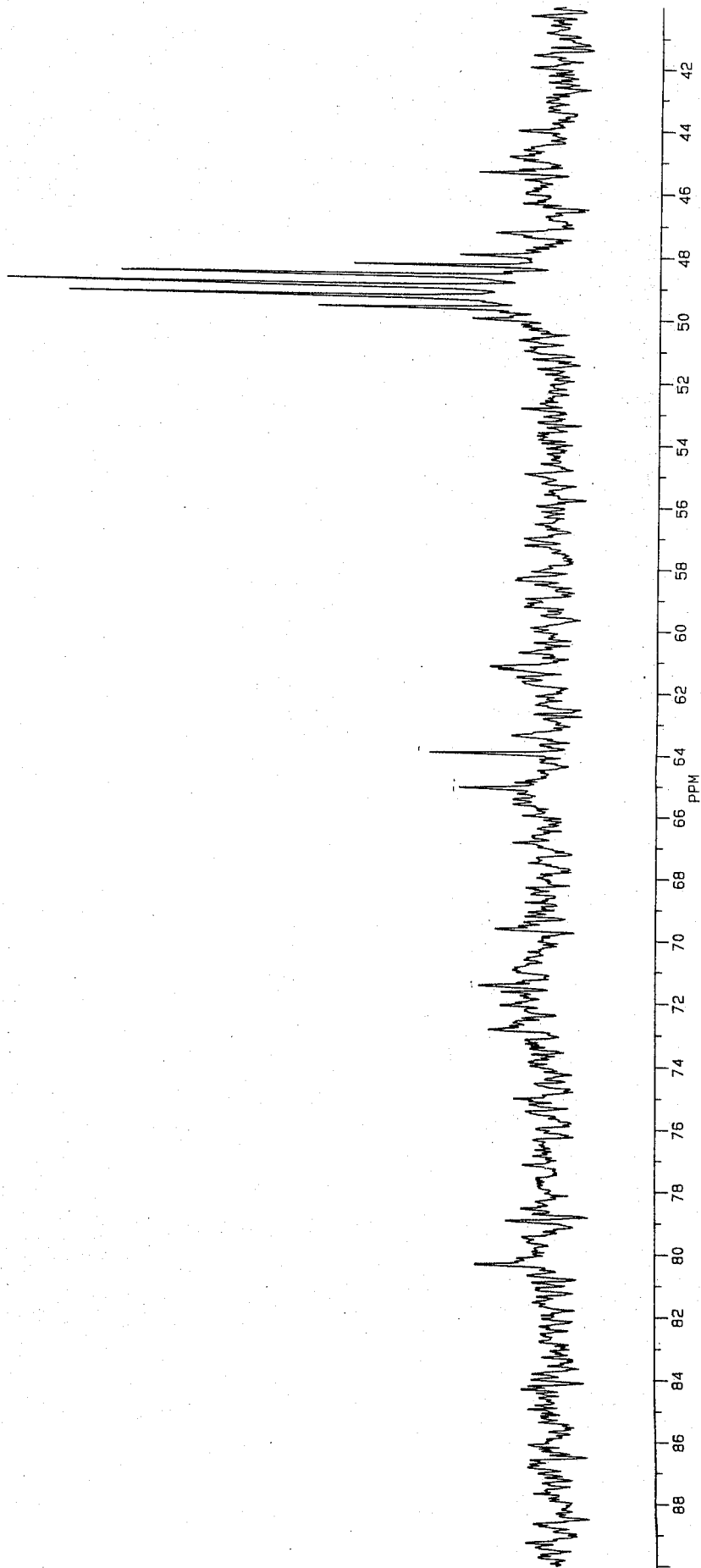




OXAZOLIDINE 200 MHZ C 13

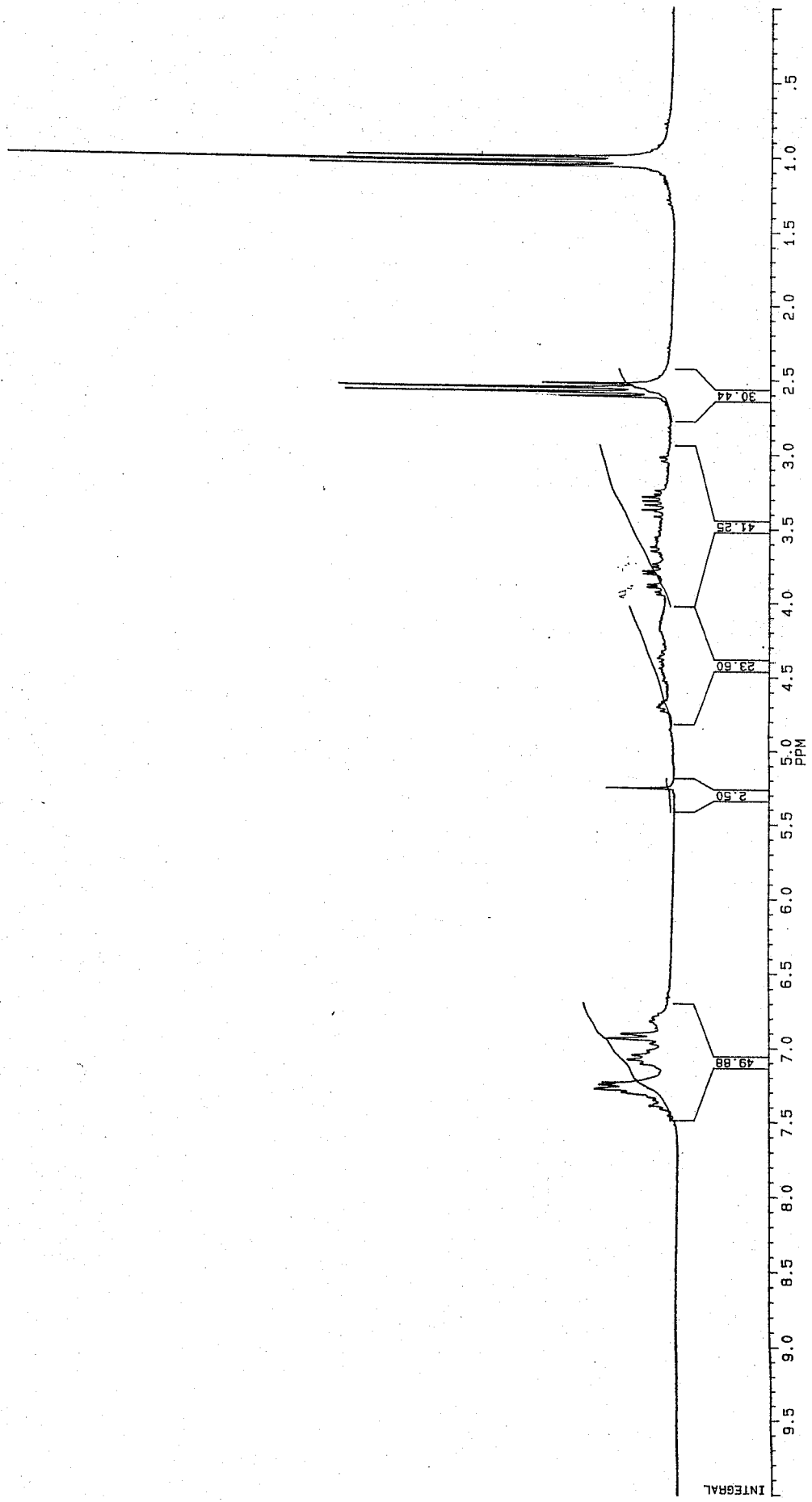
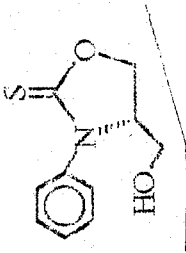


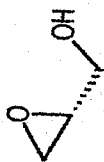
Hdd



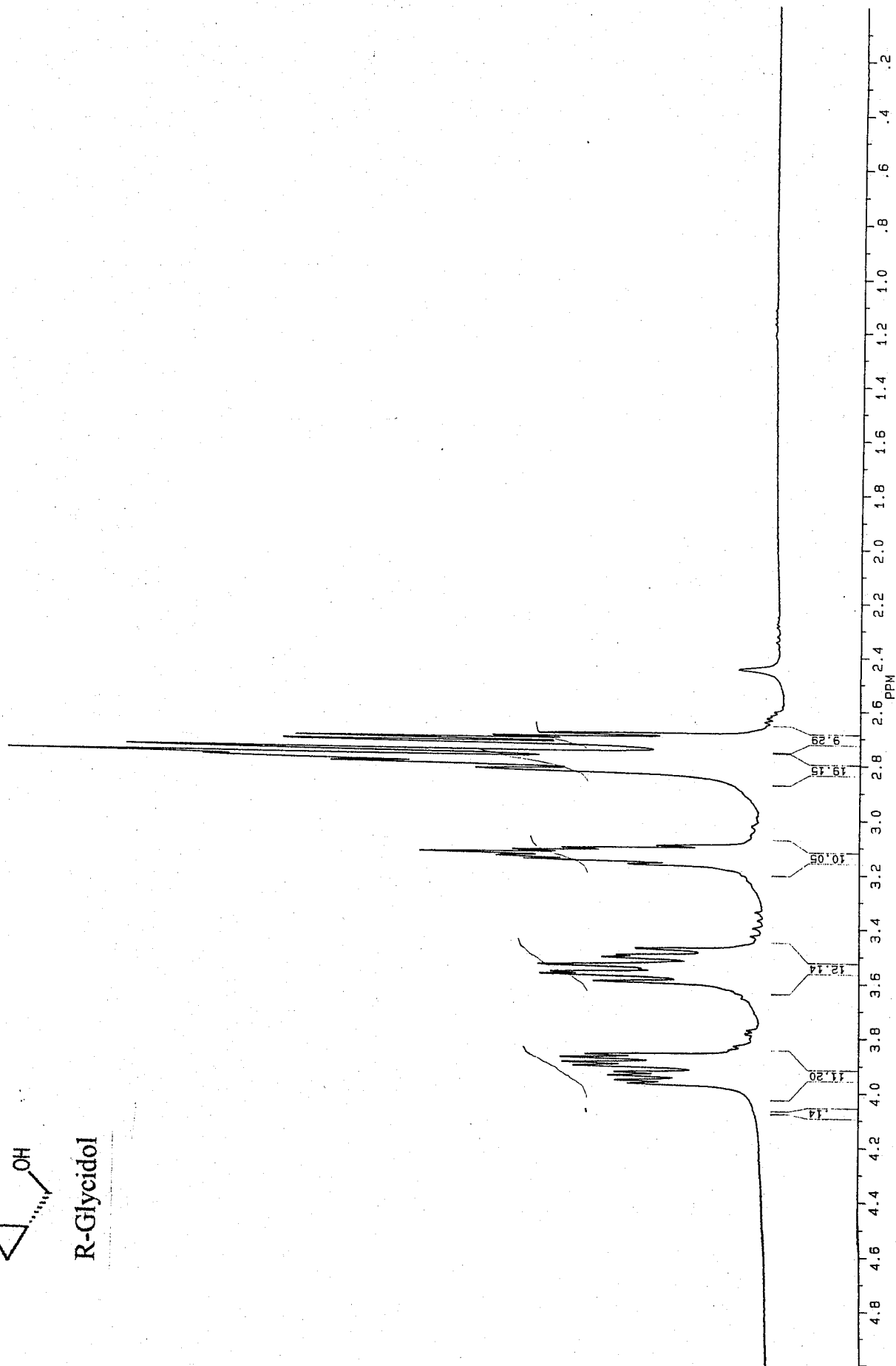
ANISSA.1

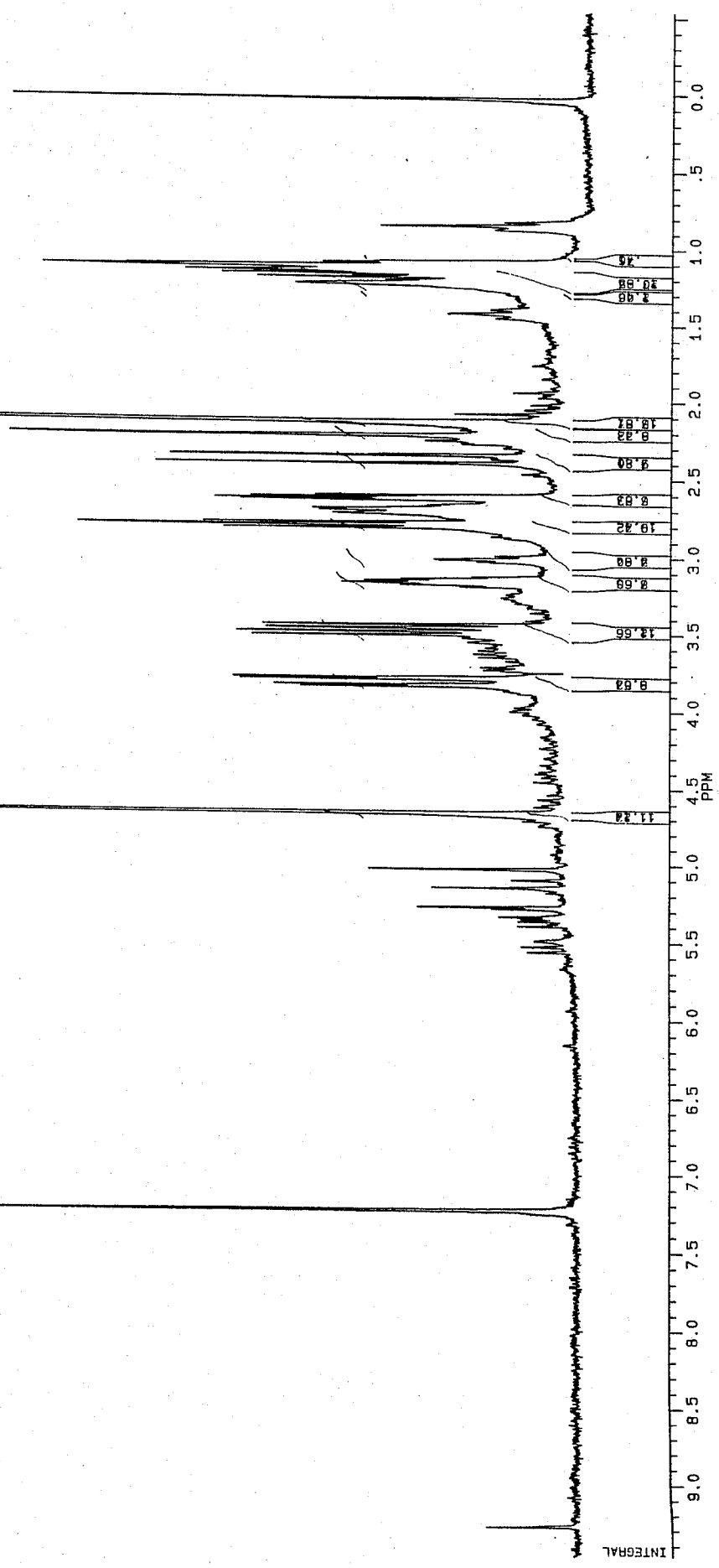
90013



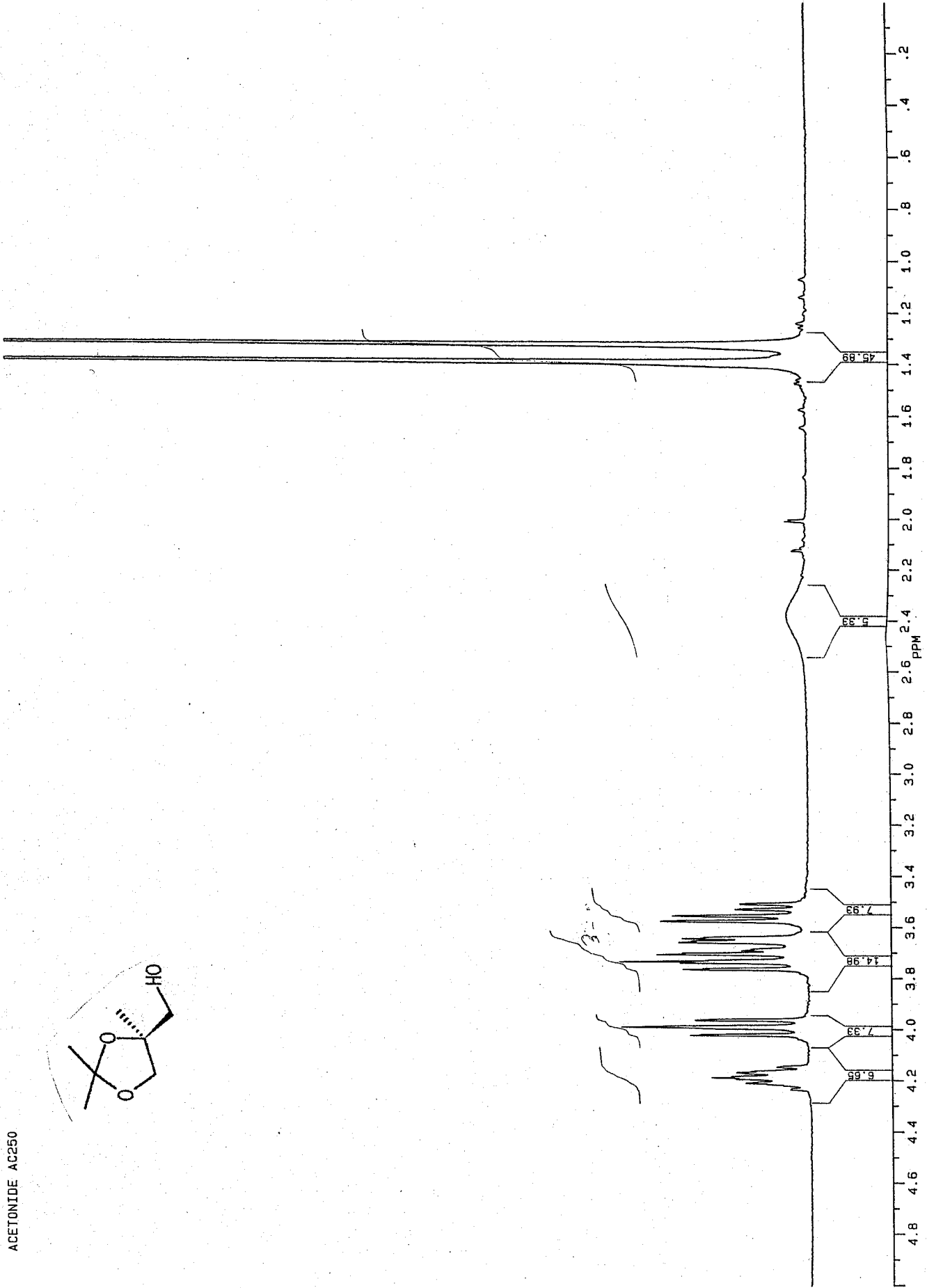
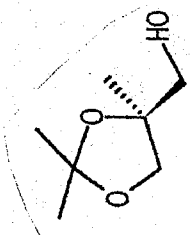


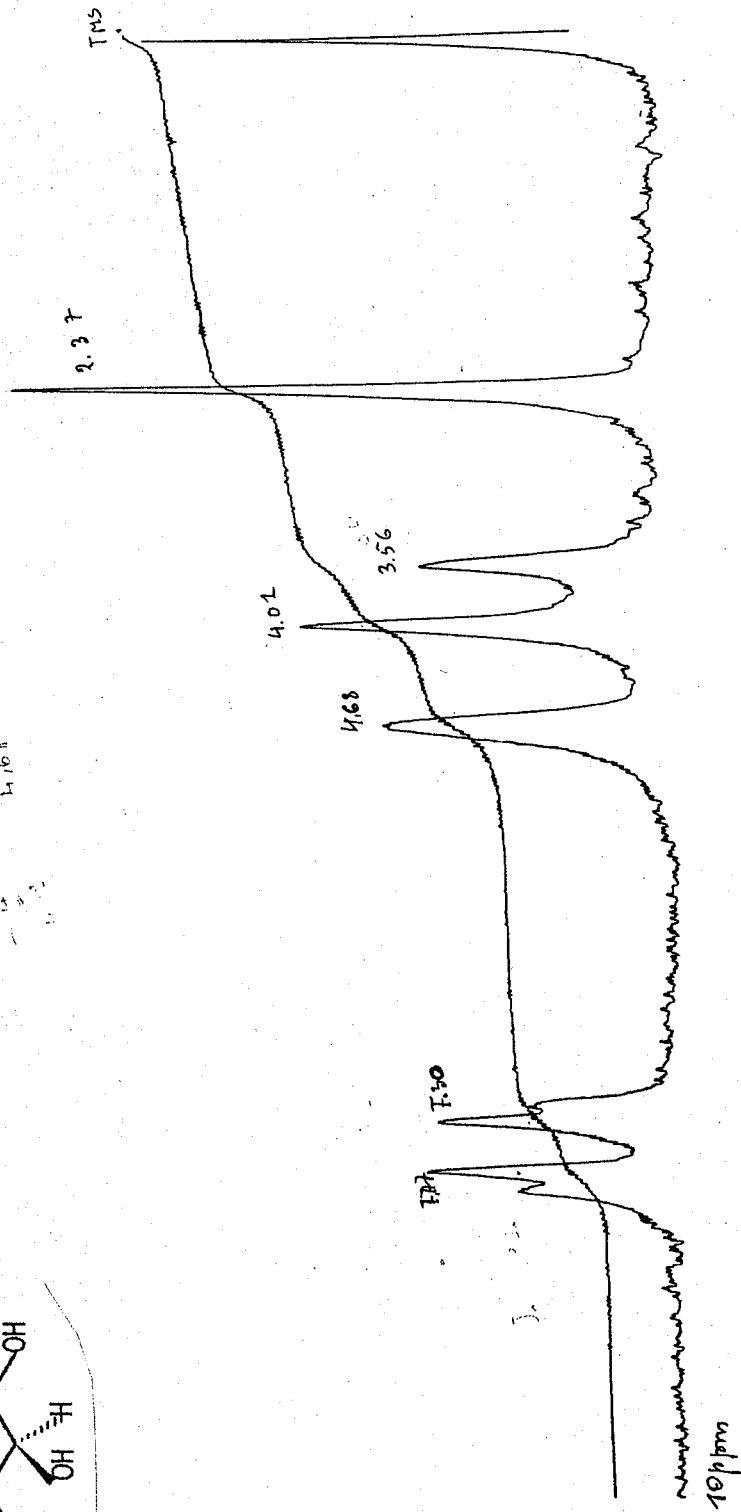
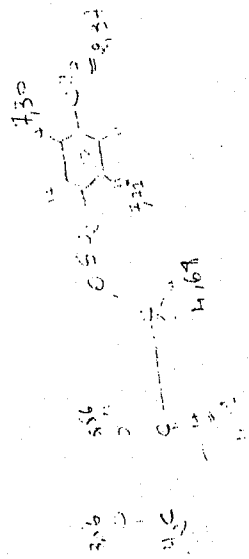
R-Glycidol



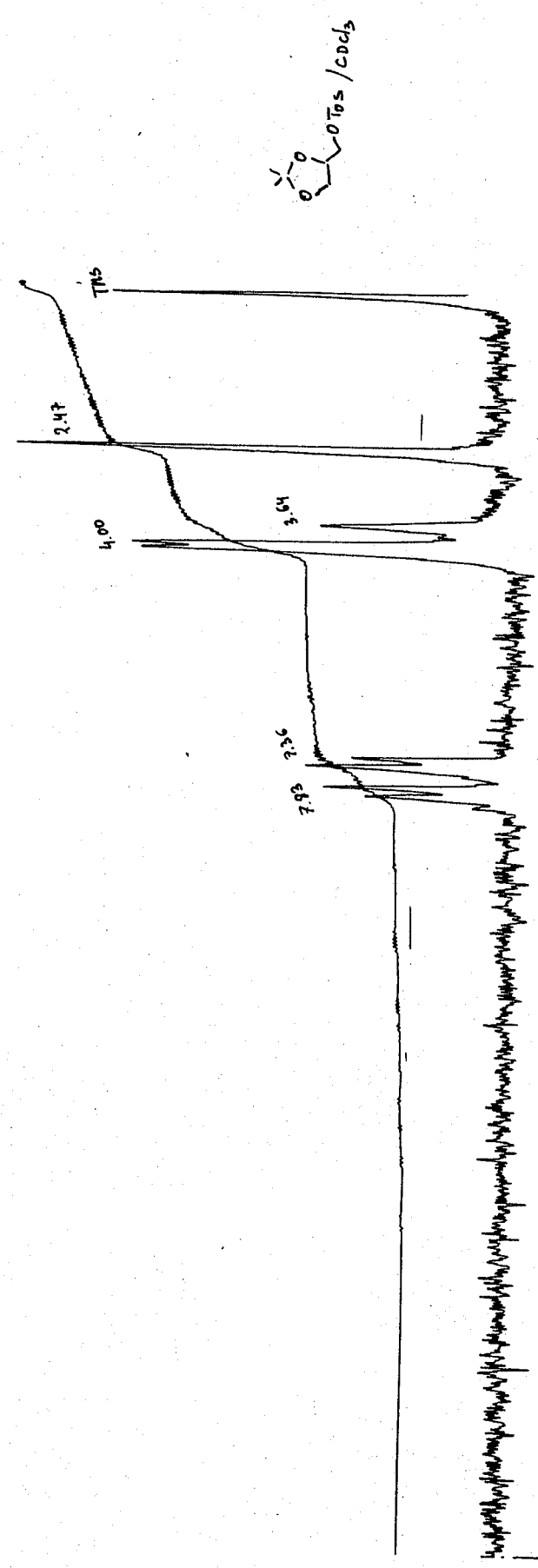
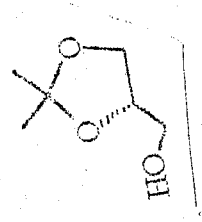


ACETONIDE AC250



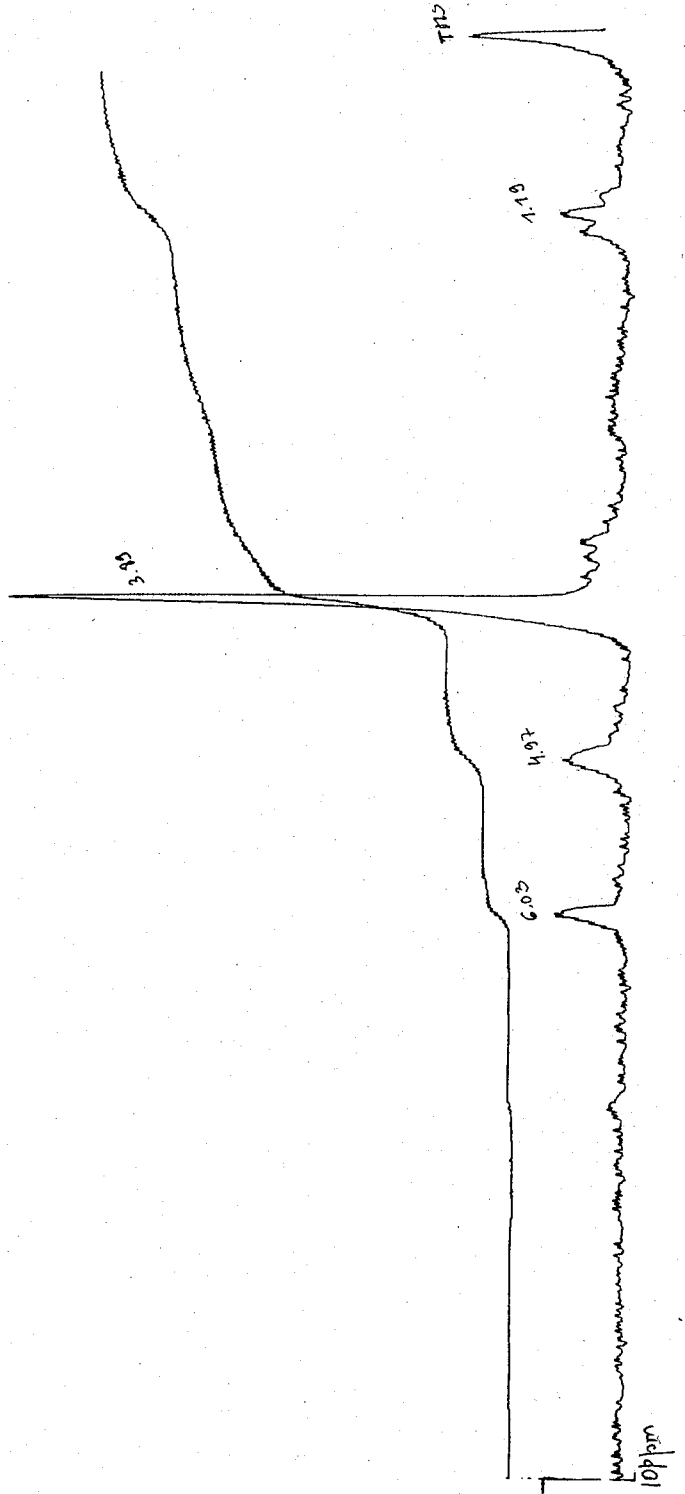
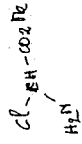


20110111

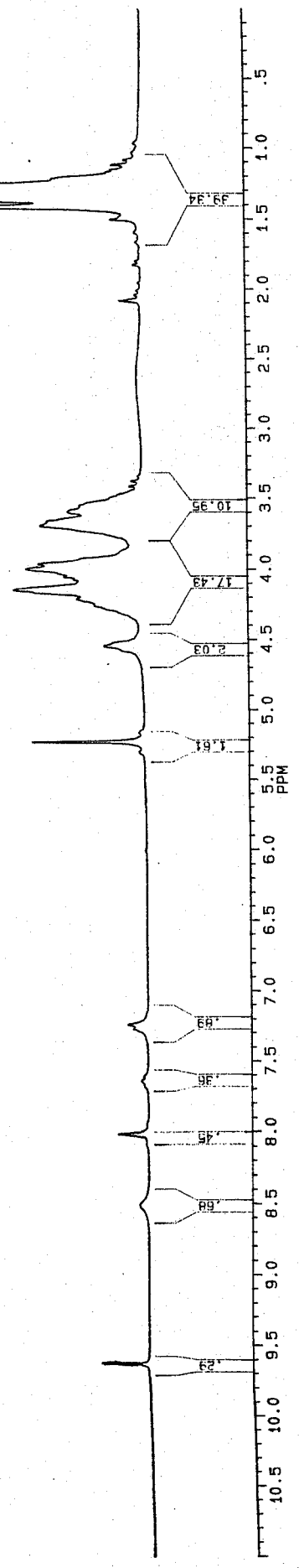


20110111

4



CHC
100%
100%



914
FT-CH-CH-CH₃

