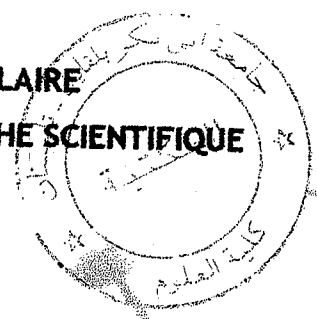


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCEM
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses
(COSNA)

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de Magister
Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Soutenu par :
M^{lle} BOUAZZAOUI Naïma
Le : 14 /06/2007

Synthèse des aziridines Vérification du mécanisme réactionnel

Directeur de Mémoire : Pr. J. KAJIMA Mulengi

Jury :

M ^r B. TABTI	Président	Professeur	UAB. Tlemcen
M ^r O. BENSALD	Examineur	Professeur	UAB. Tlemcen
M ^r H. ALLALI	Examineur	Maître de conférences	UAB. Tlemcen



2709
24 JUN 2007

A mes grands parents,

Mes parents, en les assurant de ma plus profonde reconnaissance,

Mon fiancé, Mes beaux parents,

Mes sœurs, mon frère, mes beaux frères et belles sœurs,

Mes tantes et oncles,....

A tous ceux qui me sont chère.

« Remerciement »

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyse sous la direction de Monsieur le professeur J. KAJIMA MULENGI.

Je voudrais dire merci à toutes les personnes, qui par leur aide et leur soutien ont rendu possible ce travail. Que ceci soit l'occasion pour moi de leur marquer mon estime et ma gratitude.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma reconnaissance au Pr J. KAJIMA MULENGI pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Sa disponibilité, sa rigueur scientifique et sa motivation m'ont appris à mener ma recherche. La confiance qu'il m'a d'emblée accordée a été pour moi une source d'encouragement tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier le Pr B. TABTI d'avoir accepté de présider le jury, ainsi que le Dr H. ALLALI et le Pr O. BENSAÏD d'avoir accepté de juger ce travail.

Mes remerciements vont également à Mr J. BENDI ABDELLAH pour la prise de tous les spectres IR et tous les Chromatogrammes.

Un grand merci à tous les membres du laboratoire, particulièrement l'équipe de synthèse avec qui j'ai partagé les moments de joie et de doute, des échecs et des succès qui rythment un travail de synthèse. Je voudrais les remercier pour leur aide, leur soutien, leur conseil et surtout leur patience et compréhension.

Je réserve mes derniers remerciements à ma famille; mes chers parents, mes sœurs, mon frère, mes beaux frères, mes amies, toute ma belle famille, particulièrement ma belle sœur AMARA.

Le mot de la fin est consacré à mon fiancé, qui m'a soutenu et encouragé tout au long de ce travail.

Abréviations

« Abréviations »

Réactifs et substituants :

DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DMF	Diméthylformamide
EDE	Ether diéthylique
Gly	Glycine
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
LAH	Hydruure de lithium aluminium
Pht	Phtaloyle
Py	Pyridine
TBAB	Tributylamoniumbromide
TEA	Triéthylamine

Caractérisations :

Tamb	Température ambiante
Teb	Température d'ébullition
Tf	Température de fusion
eq	Equivalent
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal d'élution
J	Constante de couplage
δ	Déplacement chimique
s	Singulet
d	Doublet
t	Triplet
q	Quadruplet
m	Massif

Sommaire

Sommaire

Introduction générale

A. Contexte de la recherche	1
I. Introduction	1
II. Résultats obtenus antérieurement	1
B. Généralités	3
I. Les aziridines	3
II. Contribution à la chimie des iminophosphoranes	6
1. Synthèse des iminophosphoranes	6
a. Méthode de Staudinger	6
b. Méthode de Kirsanov	7
c. Réactivité des phosphines sur le DEAD	8
2. Propriétés des iminophosphoranes	9
2.1. La liaison PN des iminophosphoranes	9
2.2. Basicité des iminophosphoranes	10
2.3. Réactivité des iminophosphoranes	11
a. La réaction d'AZA Wittig	12
b. Hydrolyse des iminophosphoranes	13
c. Alkylation des iminophosphoranes	13
d. Insertion des iminophosphoranes	14
3. Application des iminophosphoranes dans le domaine de la biologie	14
C. Objectifs et stratégies	15
Références bibliographiques	18

Chapitre 1.

Vérification du mécanisme réactionnel

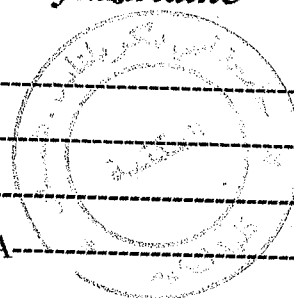
I. Introduction	21
II. Etude expérimentale du mécanisme réactionnel	21
1. Détection et identification des intermédiaires	22
2. Marquage isotopique	23

3. Effet cinétique isotopique	23
III. Travail effectué	23
1. Protection de la fonction amine des acides aminés	24
1.1. Méthodes de protection	24
• Par le t-butoxycarbonyle (Boc)	24
• Par le 9-fluorenylméthoxycarbonyle (Fmoc)	25
• Par le benzyloxycarbonyle (Cbz)	26
1.2. Protection effectuée	26
2. Préparation de l'azide	27
2.1. Introduction	27
2.2. Exemples de synthèses	27
2.3. Synthèse effectuée	29
3. Synthèse d'imino-phosphorane effectuée	30
4. Condensation avec les différents carboxylates	30
4.1. Avec l'acide acrylique	31
a. Identification des produits	32
b. Conclusion partielle	33
4.2. Avec l'acide 1,2-dibromopropanoïque	34
a. Identification des produits	35
b. Conclusion partielle	38
4.3. Avec l'acide chloroacétique	39
a. Identification des produits	40
b. Conclusion partielle	41
Références bibliographiques	42

Chapitre 2.

Essai de synthèse de N-acyl-2-hydroxyméthylaziridine

I. Synthèse de l'acide valproïque	44
1. Introduction	44
1.1. Propriétés de l'acide valproïque	44
1.2. L'acide valproïque dans le traitement du SIDA	45



2. Synthèse effectuée-----	46
2.1 Estérification de l'acide malonique-----	47
2.2 Alkylation de l'ester malonique-----	47
a. Introduction-----	47
b. Alkylation effectuée-----	48
2.3 Hydrolyse et décarboxylation-----	50
a. Introduction-----	50
b. Préparation effectuée-----	50
II. Synthèse de l'aziridine -----	51
1. Introduction-----	51
1.1 Synthèse des aziridines par substitution nucléophile intramoléculaire-----	51
1.2 Addition sur les alcènes-----	53
1.3 Addition des carbènes sur les imines -----	54
2. Préparation effectuée-----	55
2.1 Synthèse de l'azide-----	55
2.2 Synthèse de l'imino-phosphorane et condensation avec l'alcoolate du glycidol-----	56
3. Conclusion-----	58
Références bibliographiques-----	59
 Conclusion et perspectives-----	60
Partie expérimentale-----	63

Introduction Générale

A. Contexte de la recherche

I. Introduction

La recherche qui fait l'objet de ce mémoire s'inscrit dans le développement d'une nouvelle méthode de préparation des aziridines qui a été mise en œuvre dans notre laboratoire. Elle fait suite au mémoire de Magister de Madame W. Drici, soutenu en 2003 et publié en 2004 ⁽¹⁾.

Dans cette introduction, nous nous attacherons à présenter les principaux résultats de ce mémoire antérieur, ainsi que les acquis sur lesquels nous nous sommes basés à l'entame de ce travail.

II. Résultats obtenus antérieurement

Le développement et l'étude de diverses réactions de la synthèse organique sont devenus un enjeu majeur dans le but d'enrichir le domaine de la synthèse appliquée aux substances à visée thérapeutique.

Parmi les nombreuses méthodes de préparation des aziridines, la littérature mentionne, entre autre, une synthèse de ces composés à partir des α -azido alcools ⁽²⁻⁴⁾. Et dans tous les cas, il s'agissait d'une réaction intramoléculaire entre un iminophosphorane dérivé de l'azide et l'alcool voisin.

Le mémoire de W. Drici portait sur la mise en œuvre d'une nouvelle méthode de préparation des *N*-acylhydroxyméthylaziridines par réaction intermoléculaire d'un iminophosphorane avec l'alcoolate du glycidol. Cette réaction conduit d'abord à une oxazaphospholidine ; cette dernière n'est pas isolée, mais elle est cependant à l'origine de l'ouverture du cycle époxyde du glycidol pour conduire à une aziridine.

En effet, le processus aboutit à la formation d'un intermédiaire cyclique. Sur des modèles moléculaires, on peut examiner la possibilité de formation de deux cycles différents, l'un à cinq et l'autre à six chaînons. Cependant, il semble que le cycle à cinq chaînons soit plus favorisé que son homologue à six chaînons pour des raisons stériques.

En effet, vu la taille des atomes qui sont impliqués dans la formation des deux cycles, et à cause de la gêne stérique provenant des diverses conformations du cycle à six chaînons, le cycle à cinq prédomine, sans exclure totalement son homologue à six chaînons.

Par ailleurs, une simulation par modélisation moléculaire réalisée par l'équipe de modélisation moléculaire de notre laboratoire a confirmé l'hypothèse de la formation prépondérante de l'oxazaphospholidine, cycle à cinq chaînons. Cet intermédiaire subit ensuite une décomposition qui résulte du fait que le phosphore a une plus grande affinité pour l'atome d'oxygène que pour celui de carbone.

A la fin de la réaction et après avoir analysé le solide obtenu par chromatographie sur couche mince, deux taches ont été observées. Ceci a permis de détecter la formation d'un sous produit qui accompagne l'aziridine. Ce sous produit était l'oxyde de triphénylphosphine identifié grâce à son point de fusion et à son spectre infra rouge.

Toutes ces observations avaient permis de proposer le mécanisme suivant afin d'expliquer la formation des *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines. En effet et quelle que soit la taille de l'intermédiaire envisagé, le résultat préférentiel était toujours une aziridine, même si un autre cycle ne pouvait être totalement écarté.

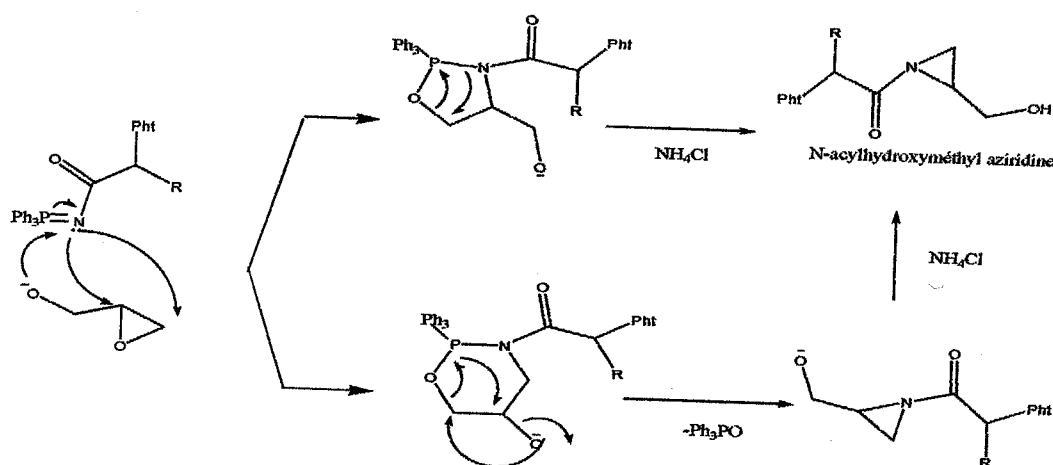


Schéma 1

Il est à noter que les aziridines ont été obtenues avec des rendements variant entre 45 et 98%.

Par ailleurs, les tests visant à mettre en évidence l'activité biologique de ces composés dans la modulation du système immunitaire a consisté d'abord à mettre en place des modèles d'étude *in vitro*. Leur mise en pratique a montré qu'une série de composés induisait une prolifération des lymphocytes, tandis qu'une autre provoquait une inhibition de ces mêmes cellules, ce qui a permis de les classer comme substances à potentiel biologique intéressant.

Les résultats provenant des tests biologiques ont en quelque sorte validé ce travail et nous ont poussé à tenter une vérification expérimentale du mécanisme proposé et essayer de voir s'il pouvait être étendu à d'autres nucléophiles, plus doux que l'alcoolate du glycidol. Nous nous sommes ensuite intéressés à reprendre la synthèse des aziridines déjà développée auparavant en utilisant l'acide valproïque comme produit de départ au lieu des aminoacides habituellement engagés dans ce genre de réaction.

Cette introduction va porter sur les deux points suivants :

- ✓ Aperçu général sur les aziridines et leur importance synthétique et biologique.
- ✓ Contribution à la chimie des iminophosphoranes qui représentent les intermédiaires clé dans notre synthèse.

Finalement, nous expliquerons en détail les objectifs du travail ainsi que les stratégies envisagées sur la base de notre étude bibliographique.

B. Généralités :

I. Les aziridines :

Les hétérocycles constituent une catégorie très importante de composés chimiques pour deux raisons principales :

- ✓ Ils comportent des structures très variées et sont abondants à l'état naturel.
- ✓ Ils occupent une place majeure dans l'industrie des colorants et celle des produits pharmaceutiques.

Par conséquent, ils sont très étudiés et à ce titre, près d'un quart de publications de la chimie organique leur est consacré. Les hétérocycles les plus répandus possèdent comme hétéroatome l'azote, l'oxygène ou le soufre. La chimie des hétérocycles est plutôt complexe car elle dépend fortement de la structure considérée. En effet, plusieurs facteurs structuraux influent sur la réactivité de ces composés :

- ✓ la nature des hétéroatomes.
- ✓ la taille du cycle.
- ✓ le degré de saturation ou d'insaturation du cycle.
- ✓ le nombre d'hétéroatomes présents sur le cycle.
- ✓ le nombre de cycles.

Parmi les hétérocycles à l'origine de nombreuses études, on trouve les aziridines ; ce sont des cycles à trois chaînons, très tendus, très réactifs et qui comportent un atome d'azote comme hétéroatome. Examinées sur le plan de la stéréochimie, elles peuvent posséder un à trois centres asymétriques.

Depuis longtemps, les aziridines constituent un centre d'intérêt pour les chimistes, à cause de la multiplicité de leurs utilisations en chimie organique ^(5, 6). Elles sont connues aussi bien pour être des synthons importants en synthèse asymétrique que pour composer une partie du squelette de divers produits naturels biologiquement actifs.

En effet, les aziridines sont des agents alkylants très puissants et leur activité biologique *in vivo* est plutôt basée sur leur cytotoxicité que sur une activité spécifique. Un exemple connu où la présence d'une aziridine dans la structure est essentielle à son activité biologique est donné par les composés de la famille des mitosanes, isolés de *Streptomyces verticillatus* (Figure 1). Ces composés sont connus pour avoir une activité à la fois anti-tumorale et antibiotique grâce à un mécanisme spécifique d'alkylation d'ADN ⁽⁷⁾.

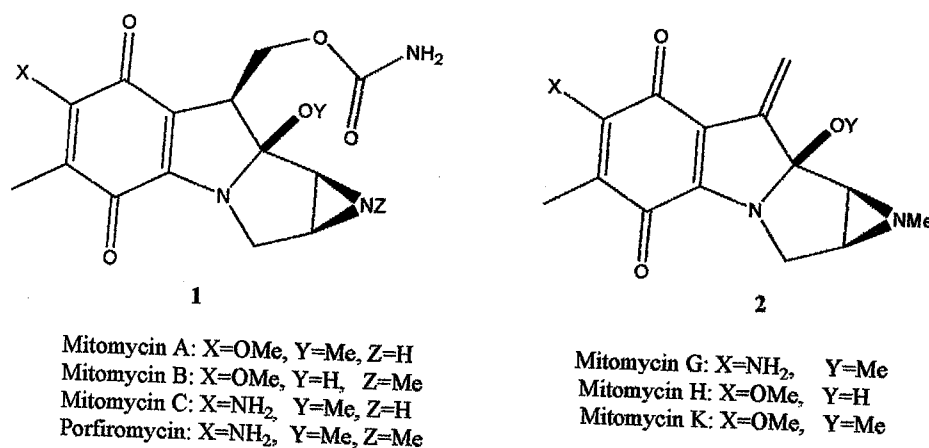


Figure 1. Famille des mitosanes

✓ La bis (aziridine) 3 et la tri (aziridine) 4 montrent des activités à la fois cytotoxique et antimicrobienne ainsi qu'une remarquable activité antitumorale. Elles possèdent également un bon effet anticonvulsivant (Figure 2) ⁽⁸⁾.

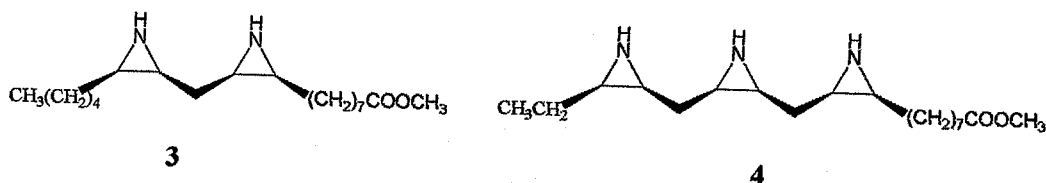


Figure 2.

✓ Les hydroxyaziridines **5** et **6** ont été testées sur différentes lignées de cellules tumorales pour en vérifier l'activité cytostatique/cytotoxique. Le diastéréoisomère **6** donne une activité plus élevée que celle du dérivé **5**. Des résultats similaires sont observés pour l'activité antimicrobienne testée sur différents microorganismes (Figure 3) ⁽⁸⁾.

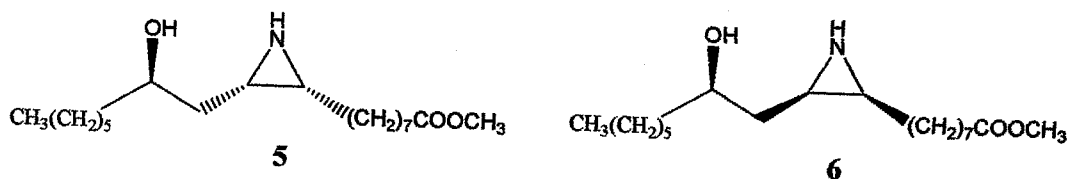


Figure 3: méthyl (9*R*, 10*S*, 12*R*)-9,10-épimino-12-hydroxyoctadécanoate **5** et son diastéréoisomère (9*S*, 10*R*, 12*R*) **6**.

Depuis la découverte en 1888 par Gabriel de ce petit hétérocycle contenant l'azote, les aziridines **7** sont devenues des cibles synthétiques très utiles en synthèse organique. ^(9, 10) Attirés par la grande contrainte et la réactivité unique du cycle à trois atomes, les chimistes organiciens de synthèse ont intensivement exploré les diverses transformations possibles de cet hétérocycle (Schéma 2) ⁽¹¹⁾.

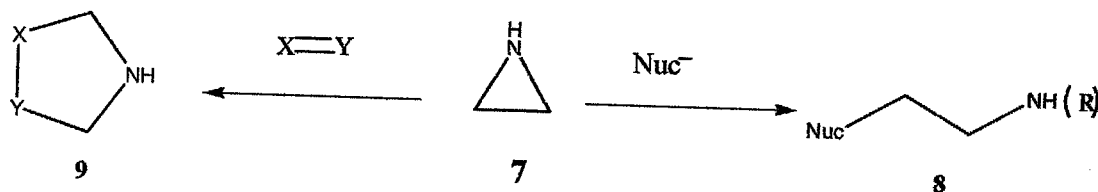


Schéma 2.

Le développement récent de la chimie des aziridines a suivi deux chemins principaux : d'abord, le développement des préparations fiables et en second lieu, le contrôle des transformations d'ouverture du cycle.

Les aziridines chirales recouvrent un domaine très vaste en synthèse organique pour deux motifs principaux : le premier est que grâce à la tension importante de leur cycle à trois chaînons, elles peuvent subir une réaction d'expansion et engendrer des cycles de taille supérieure beaucoup plus stables. De plus, cette ouverture peut aussi conduire à des amines chirales fonctionnalisées. Le deuxième motif est que les aziridines chirales trouvent de plus en plus des applications en synthèse asymétrique où elles sont utilisées soit comme ligands, soit encore comme auxiliaires chiraux ⁽¹²⁾.

II. Contribution à la chimie des iminophosphoranes

Les iminophosphoranes qui représentent les intermédiaires clef dans notre synthèse sont de structure générale $R_3P=NR$. Ils ont été décrits pour la première fois par Staudinger et Meyer en 1919, mais leur utilisation n'a connu un usage accéléré qu'à partir des années cinquante ⁽¹³⁾. Il existe différentes appellations pour désigner cette fonction chimique : iminophosphorane, phosphinimine, λ -phosphazène, phosphinimide. Sous ces différents noms sont regroupées différentes familles de molécules incorporant le motif $P=N$, couvrant un champ assez vaste dans la chimie des composés organophosphorés (Figure 4).

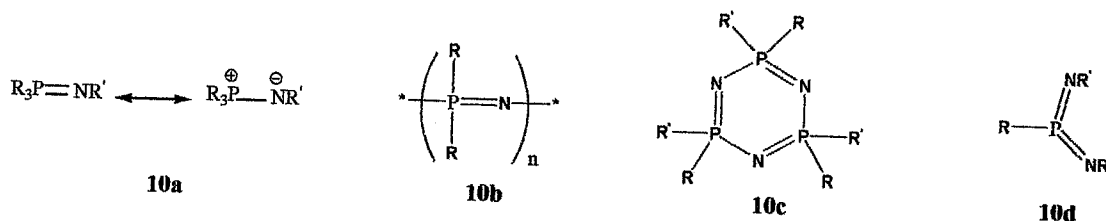


Figure 4.

1. Synthèse des iminophosphoranes :

Trois approches synthétiques sont à priori envisageables pour accéder aux iminophosphoranes.

a. Méthode de Staudinger

Cette méthode, dont les premiers éléments connus dans la littérature remontent à 1919, repose sur la condensation d'un azide avec une phosphine (Schéma 3) ⁽¹³⁾.

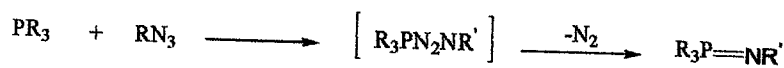


Schéma 3.

Cette méthodologie présente l'avantage d'être « propre », puisque le seul sous-produit de la réaction est le diazote. Cependant, cette approche souffre d'un inconvénient majeur lié à l'utilisation des azides qui sont souvent explosifs.

La première étape du mécanisme de la réaction repose sur une attaque nucléophile de l'azote terminal du groupe N_3 conduisant à un phosphazide linéaire, non détectable en général (Schéma 4). Ce dernier se dissocie en diazote et en iminophosphorane par le biais d'un état de transition à quatre centres. Bock et Shnoller ont démontré avec des azides

marqués au ^{15}N que l'azote de la fonction iminophosphorane provenait de l'atome d'azote 1 de l'azide de départ ⁽¹⁴⁾.

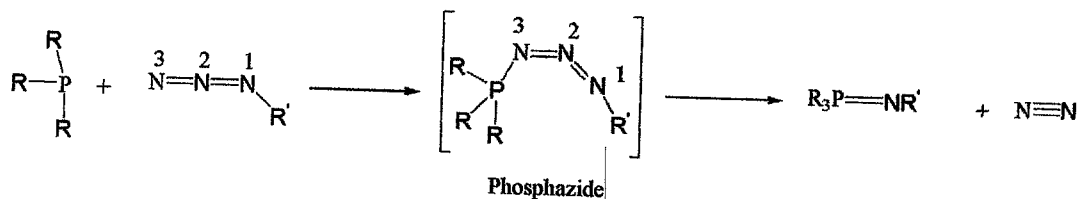


Schéma 4.

Les deux configurations *cis* ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ et *trans* ^(20,21) des phosphazides ont été observées expérimentalement (Figure 5).

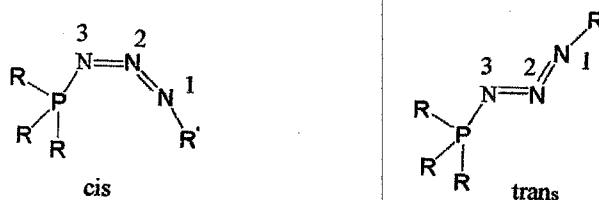
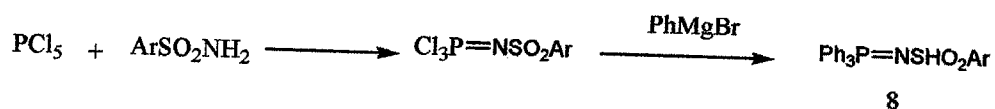


Figure 5.

On retiendra que l'intermédiaire *cis* est le plus réactif par suite du recouvrement π entre les orbitales du phosphore et celles de l'azote N_1 dans cette configuration. Par ailleurs, les phosphazides de configuration *trans* sont les plus stables, probablement parce qu'ils rendent la cyclisation beaucoup plus coûteuse en énergie pour atteindre l'état de transition cyclique. Par conséquent, le chemin réactionnel le plus probable passe par un phosphazide intermédiaire de configuration *cis*.

b. Méthode de Kirsanov :

Le principe de base de cette réaction a été découvert par Kirsanov en 1950 à la suite d'un processus au cours duquel il avait mélangé le pentachlorure de phosphore et le phénylsulfonamide ^(22,23). Il avait obtenu le *N*-phénylsulfonylimino-P,P,P-trichloro phosphorane, qui avait été converti en *N*-phénylsulfonylimino-P,P,P-triphénylphosphorane par action du bromure de phénylmagnésium (Schéma 5).



8

Schéma 5.

La version moderne de la même réaction est due à Horner et Oediger qui l'ont adaptée aux phosphines tertiaires, bien plus commodes à manipuler que le pentachlorure de phosphore ⁽²⁴⁾. Cette méthode consiste, dans une première étape, à bromer la phosphine avec Br_2 , et dans une deuxième étape à effectuer la substitution du brome de la phosphine par une amine primaire tandis que HBr est piégé avec une amine tertiaire.

Le sel intermédiaire peut être isolé et stocké presque indéfiniment sans dégradation notable car il est très stable. Ce sel est ensuite traité avec une base adéquate pour donner l'imino-phosphorane souhaité (Schéma 6).

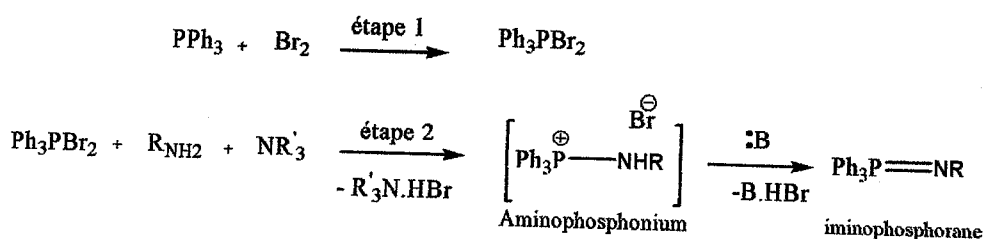


Schéma 6.

Comparée à la méthode de Staudinger, cette approche présente par ailleurs l'énorme avantage de pouvoir utiliser non seulement les amines primaires aliphatiques et aromatiques, mais elle peut également être appliquée aux hydrazines, ⁽²⁵⁾ hydrazides, ⁽²⁶⁾ hydrazones ⁽²⁷⁾ et sulfonamides, ce qui en fait une approche souple et modulable à une large gamme de dérivés azotés.

c. Réactivité des phosphines avec le DEAD :

Cette méthode, chronologiquement plus récente que les autres (1978), est une adaptation de la réaction de Mitsunobu appliquée aux amines ⁽²⁸⁾. Elle met à profit la réactivité des phosphines avec le DEAD (DEAD= diéthylazodicarboxylate). La triphénylphosphine réagit avec le (DEAD) pour donner la bétaine intermédiaire correspondante. Une prototropie 1,3, suivie d'un réarrangement de la bétaine, donne l'imino-phosphorane attendu (Schéma 7).

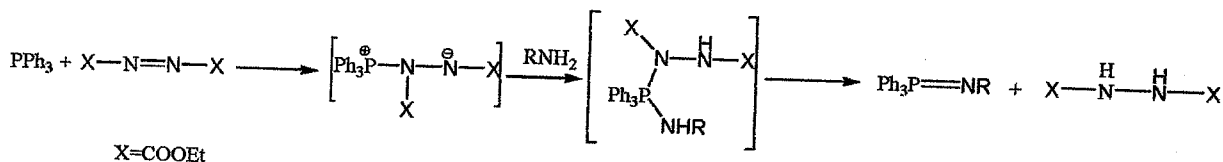


Schéma 7.

En général, les iminophosphoranes sont obtenus en une seule étape avec d'excellents rendements. Cependant, cette méthodologie souffre d'un rendement très faible en dérivés mono-iminophosphoranes et de plus, elle est limitée aux amines activées, pauvres en électrons (sulfonylamides, amines aromatiques appauvries, urées, cyanamides) dont le proton est suffisamment acide pour être capté par le DEAD⁽²⁹⁻³¹⁾.

Il existe bien d'autres synthèses des iminophosphoranes et, on peut mentionner par exemple, leur synthèse à partir des haloamines (1937)⁽³²⁾. Mais vu la toxicité de ces derniers, cette méthode reste d'un usage très limité.

2. Propriétés des iminophosphoranes :

2.1. La liaison P-N des iminophosphoranes :

Pour étudier les propriétés de la liaison P-N dans les iminophosphoranes, la première question qui se pose est de savoir si cette liaison est double ou simple ? Autrement dit, peut-on dire que les iminophosphoranes sont les analogues phosphorés des imines (**N**)⁽³³⁾ ou bien les analogues azotés des ylures de phosphore (**Z**) ?



Schéma 8.

Des études théoriques approfondies ont été effectuées et elles ont montré les limitations des deux écritures, neutre (**N**) et zwitterionique (**Z**) pour un iminophosphorane⁽³⁴⁾.

La forme neutre avec une double liaison est clairement fautive d'un point de vue orbitalaire et ne sert qu'à rendre compte de la longueur de la liaison P-N. Cette dernière est courte à cause d'une forte interaction entre ces deux atomes.

La forme zwitterionique rend compte de la distribution de charges mais pas de l'interaction π par hyperconjugaison négative.

Par conséquent, la description électronique la plus satisfaisante se situe entre les deux formes limites avec un poids plus important pour la forme canonique (Z).

Bien que toutes les études théoriques rejettent l'écriture canonique (N), elles persistent cependant toujours à symboliser cette liaison par une double liaison P=N pour des raisons de clarté des schémas.

2.2. Basicité des iminophosphoranes :

Les iminophosphoranes sont des bases assez puissantes, et leur basicité peut-être renforcée si la phosphine de départ est substituée par des groupements amino. Schwesinger a d'ailleurs mis à profit cet effet pour élaborer toute une famille d'imino-phosphoranes dont deux exemples sont donnés dans la Figure 6.

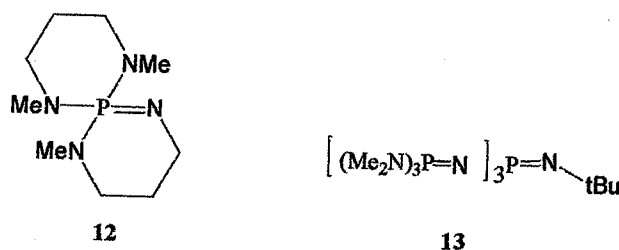


Figure 6.

L'imino-phosphorane **12** est quatre fois plus basique que le DBU, et l'imino-phosphorane **13** est la base non chargée la plus forte connue (pKa comparable à celui du KHMDS), couronné meilleur réactif de l'année 1992 par Sigma Aldrich et qui a valu à Schwesinger le prix Fluka⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Un exemple de l'utilisation de cette base est récemment rapporté dans la réaction d'addition catalytique de Michael (schéma 9)⁽³⁸⁾. En effet, l'utilisation de 10 mol% de la N-phényl-tris-(diméthylamino)iminophosphorane dans l'addition catalytique de Michael des β -cétocétiers sur une série de composés α,β -insaturés mène aux produits attendus avec d'excellents rendements.

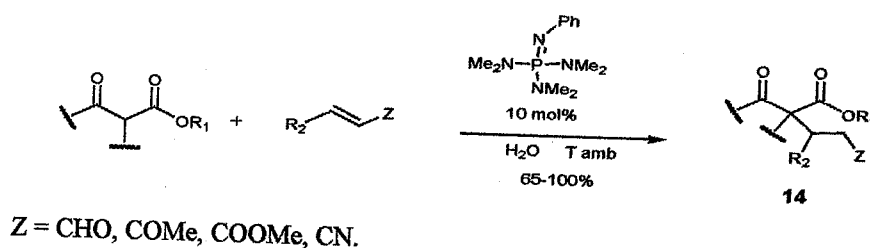


Schéma 9.

L'importance de l'utilisation des iminophosphoranes comme bases est due aux six considérations suivantes ⁽³⁹⁾ :

- ✓ il s'agit de bases fortes non chargées (c'est-à-dire sans contre cation), qui génèrent par déprotonation, des anions « nus » hautement réactifs.
- ✓ leur solubilité est importante dans la plupart des solvants organiques apolaires, et modérée dans les solvants polaires.
- ✓ ce sont des bases pouvant être très encombrées, d'où une très faible nucléophilie. Par conséquent, la sélectivité des réactions clés de la synthèse organique dans lesquelles elles peuvent être impliquées telles que celles nécessitant une activation basique (aldolisations, alkylations, éliminations, etc) est alors excellente.
- ✓ leur manipulation est aisée (état physique à température ambiante : solide)
- ✓ elles présentent une grande stabilité thermique et chimique face à l'oxydation.
- ✓ la fonctionnalisation des iminophosphoranes permet de moduler la basicité de ces super-bases sur une échelle s'étendant sur 24 ordres de grandeur des pKa (dans le THF) ^(40,41).

Les remarquables propriétés précédemment énumérées font des iminophosphoranes des bases non ioniques de choix et des outils incontournables en synthèse organique.

2.3. Réactivité des iminophosphoranes :

Depuis leur découverte en 1919, les possibilités de réactions des iminophosphoranes ont été très largement explorées et abondamment décrites dans les revues scientifiques de spécialité ^(42, 43, 44). On peut citer entre autres,

a. La réaction d'Aza-Wittig :

C'est la réaction la plus importante dans la gamme de réactivité des iminophosphoranes. Elle consiste en une attaque nucléophile des iminophosphoranes sur les dérivés carbonyles (ou thio- carbonylés), suivie de l'élimination d'oxyde de phosphine (ou de sulfure de phosphine) (Schéma 10).

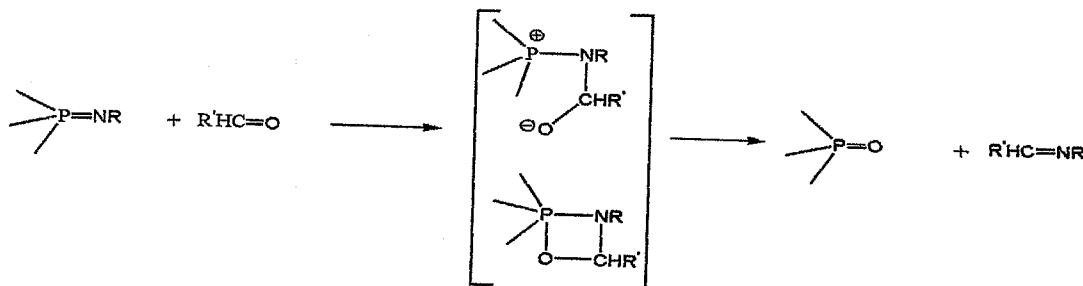


Schéma 10.

Le mécanisme de la réaction d'Aza-Wittig est connu dans ses grandes lignes ; on sait en particulier qu'il comporte deux étapes avec des vitesses assez voisines. En revanche, on dispose de peu de données expérimentales sur les intermédiaires bétaïnes ou oxazaphosphétanes du chemin réactionnel, même si quelques cas particuliers ont été étudiés et identifiés^(45,46).

La réaction d'aza-Wittig a ensuite été très largement exploitée en versions inter et intramoléculaire pour construire de façon élégante des synthons d'intérêt pharmacologique, tels des hétérocycles azotés⁽⁴⁷⁾, ce qui peut être illustré par les travaux de Vauthier et coll qui ont développé une cyclisation intramoléculaire très efficace passant par la réaction d'aza-Wittig (Schéma 11)^(48,49).

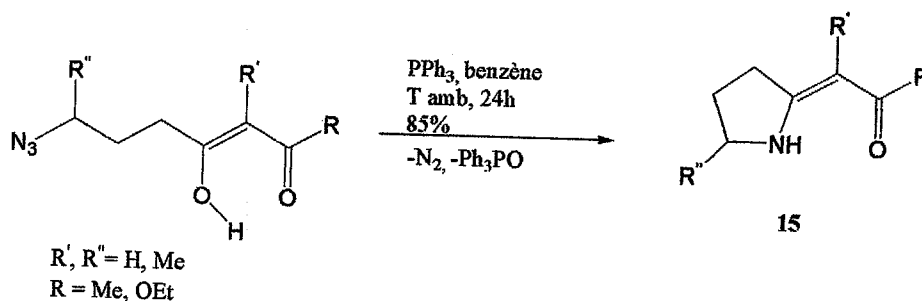


Schéma 11.

b. Hydrolyse des iminophosphoranes :

Les iminophosphoranes peuvent être dissociés en milieu acide ou basique pour donner l'amine et l'oxyde de phosphine correspondants. L'hydrolyse en conditions acides procède par protonation de l'azote de l'imino-phosphorane, suivie de l'attaque nucléophile de l'eau sur le phosphore.

L'hydrolyse en condition basique passe par l'attaque nucléophile d'un hydroxyde directement sur le phosphore. Contrairement aux aryliminophosphoranes, les alkyiminophosphoranes, de basicité plus marquée, s'hydrolysent très fréquemment à l'air pour donner entre autres l'oxyde de phosphine correspondant.

c. Alkylation des iminophosphoranes :

Les iminophosphoranes peu encombrés comportent un atome d'azote nucléophile capable de réagir sur les halogéno-alcanes. Le produit d'alkylation est un sel de phosphonium qui peut être converti en amine secondaire par hydrolyse basique ou par réduction avec LiAlH_4 (Schéma 12).

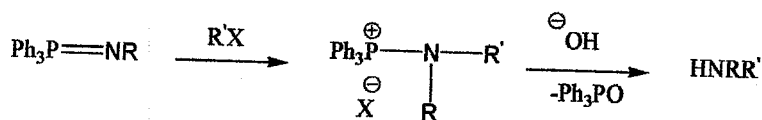


Schéma 12.

Un très bel exemple d'utilisation de cette réactivité a été proposée par Hassner et Galle pour construire des aziridines (Schéma 13)⁽⁵⁰⁾. Cette alkylation intramoléculaire est stéréospécifique et convertit les Z- et E-but-2-ène en *cis* et *trans*-aziridine respectivement.

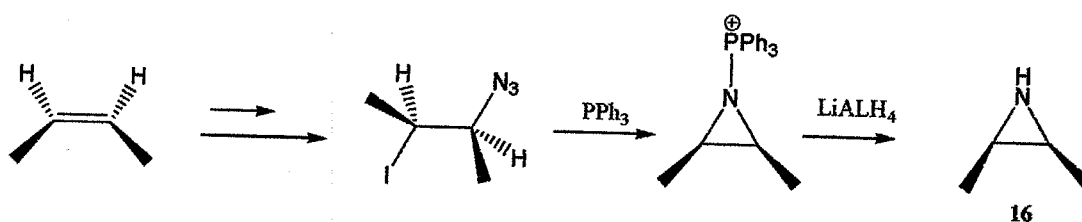


Schéma 13.

Cristau et col⁽⁵¹⁾ ont proposé un protocole de synthèse des amines et amides par une alkylation de l'imino-phosphane préparé à partir de l'ammoniac (Schéma 14)

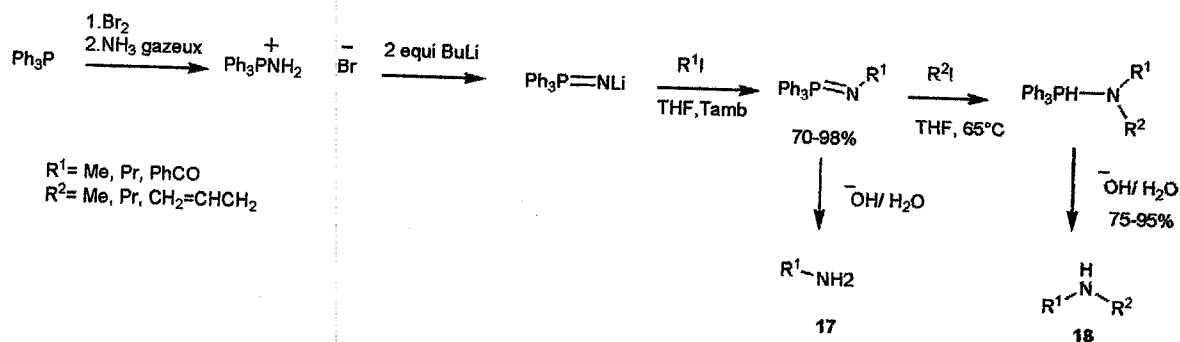


Schéma 14.

d. Insertion des iminophosphoranes :

La réaction des iminophosphoranes avec des alcynes procède par insertion-1,2 dans la liaison P-N pour donner l'imine et l'ylure de phosphore en position α . (Schéma 15)⁽⁵²⁾.

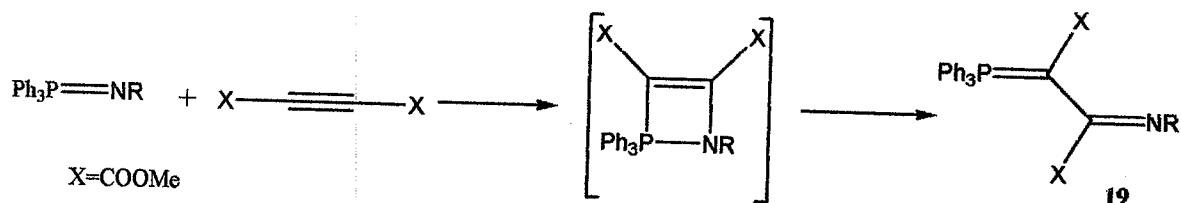


Schéma 15.

3. Application des iminophosphoranes dans le domaine biologique.

Depuis quelques années, les iminophosphoranes ont également fait leur entrée dans les sciences du vivant. Saxon et al.⁽⁵³⁾ ont tiré parti du caractère inerte des azides dans les conditions biologiques pour fonctionnaliser des sucres. Les azido-glycosides obtenus se positionnent à la surface des cellules et sont ensuite soumis à des phosphines marquées pour donner les iminophosphoranes correspondants (par la réaction de Staudinger). Ces derniers sont *in fine* convertis en amide et oxyde de phosphine par une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire. Le marqueur phosphoré attaché de façon covalente au glycoside de surface est reconnu par des anticorps qui déclenchent une réaction immunitaire (Schéma 16).

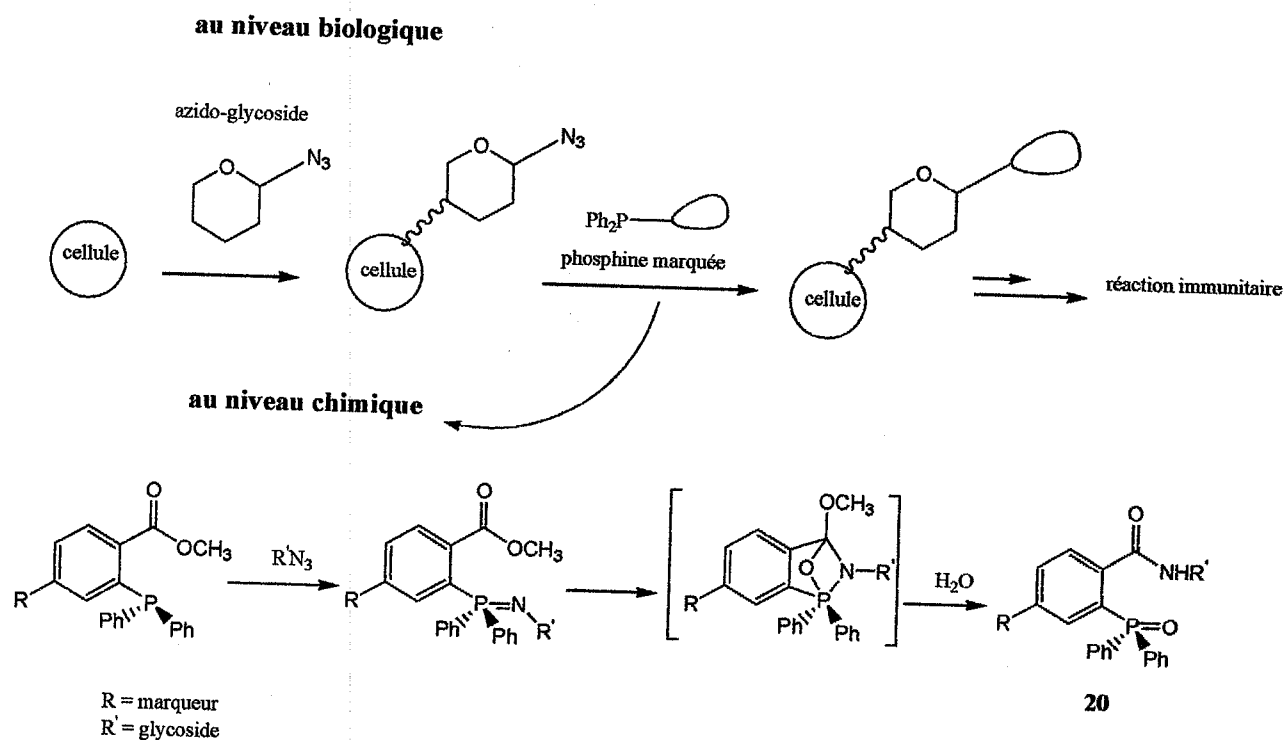


Schéma 16.

Cette approche très élégante, qui exploite les iminophosphoranes (comme moyen d'accroche) et qui est un aspect de leur réactivité (aza-Wittig), s'est montrée viable aussi *in vivo* et semble très prometteuse pour suivre et doser les glycosides de surface qui jouent un rôle central dans les processus de métastases du cancer.

C. Objectifs et stratégies

Dans cette introduction, nous avons parcouru d'une part, les principaux résultats du mémoire de W.Drici qui traite de méthode de préparation des aziridines, et d'autre part, nous avons exposé quelques grands pôles d'intérêt consacrés aux aziridines qui, outre leurs activités biologiques, représentent des cibles synthétiques très utiles en synthèse organique. Par ailleurs, nous avons aussi donné un aperçu sur la chimie des iminophosphoranes qui sont très largement explorés et abondamment décrits dans les revues depuis leur découverte. Cette dernière description est importante dans la mesure où notre travail examine leur comportement vis-à-vis de quelques nucléophiles.

Dans le cadre de cette recherche, nous nous sommes fixé deux objectifs principaux : le premier fait suite au mémoire de W. Drici, et consiste à vérifier expérimentalement

l'hypothèse de base ayant servi de support à la proposition du mécanisme réactionnel et voir si elle pouvait être étendue à d'autres nucléophiles.

Le deuxième objectif vise à appliquer ce mécanisme à la synthèse d'une aziridine en utilisant l'acide valproïque comme produit de départ, au lieu des acides aminés. Ce dernier n'a pas été pris au hasard. En effet, car et malgré la simplicité de sa structure, il est doué de gros intérêts biologiques très prometteurs qui seront détaillés dans le chapitre 2 de ce mémoire.

Notre plan de travail est structuré en deux chapitres :

Le premier, traitera de la vérification expérimentale du mécanisme réactionnel envisagé, accompagné d'une discussion portant sur les résultats obtenus. Cela est réalisé en faisant réagir l'imino-phosphorane provenant de l'acide aminé le plus disponible dans notre laboratoire avec trois acides différents, choisis de façon qu'ils donnent au moins deux intermédiaires cycliques possibles en adoptant le même mode opératoire utilisé dans la préparation des aziridines (Schéma 17).

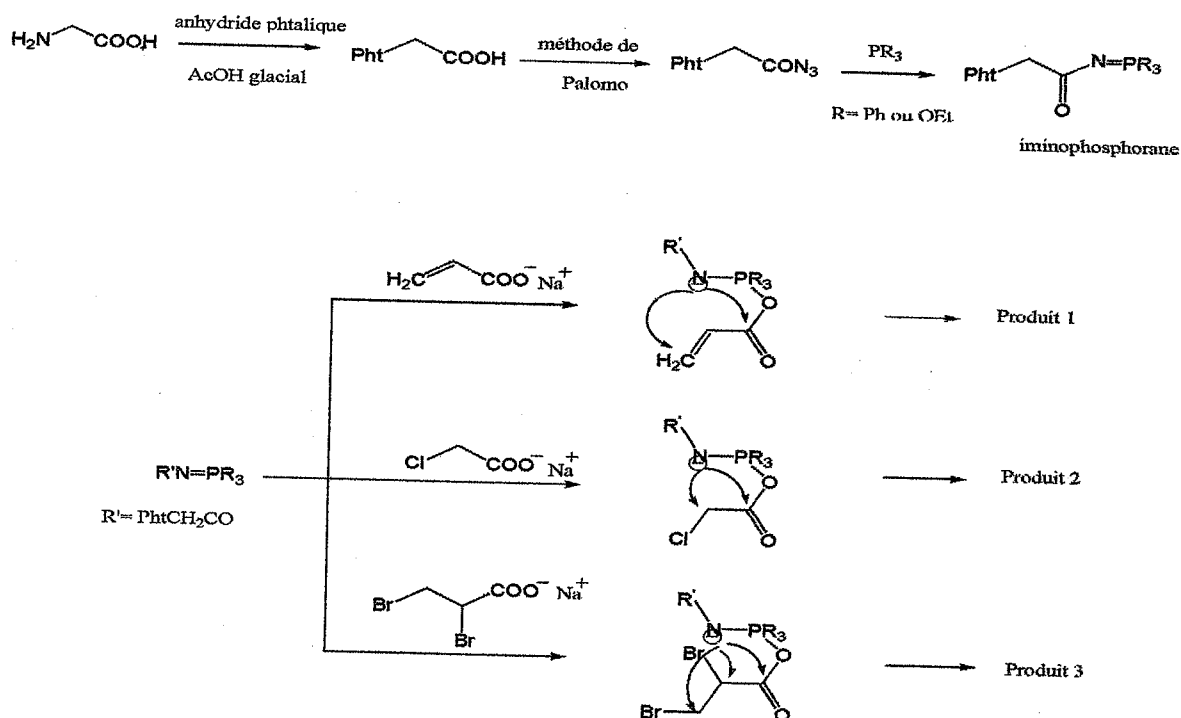


Schéma 17: procédé adapté pour la vérification du mécanisme réactionnel.

C'est donc à partir des résultats expérimentaux obtenus que nous pourrons déterminer la nature de l'intermédiaire formé et par la suite, vérifier le mécanisme réactionnel proposé dans la réaction d'aziridination.

Par conséquent, notre travail est basé sur une bonne purification des produits obtenus à la fin de chaque réaction, ainsi que sur une identification la plus complète possible. Cela nous a obligé à utiliser toutes les méthodes d'analyse possibles disponibles ou pas dans notre laboratoire.

Le deuxième chapitre, consacré à la synthèse de *N*-acylhydroxyméthylaziridines, se déclinera en deux parties : nous aborderons d'abord la synthèse de l'acide valproïque (Schéma 18).

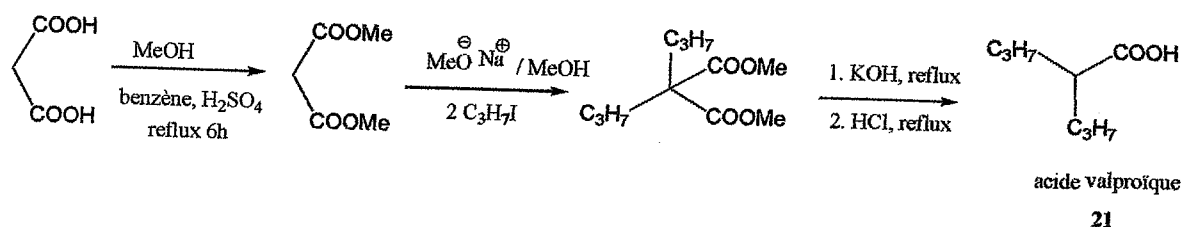


Schéma 18.

Ensuite, nous passons à la synthèse des aziridines en faisant réagir l'imino phosphorane provenant de l'acide valproïque avec l'alcoolate du glycidol (Schéma 19).

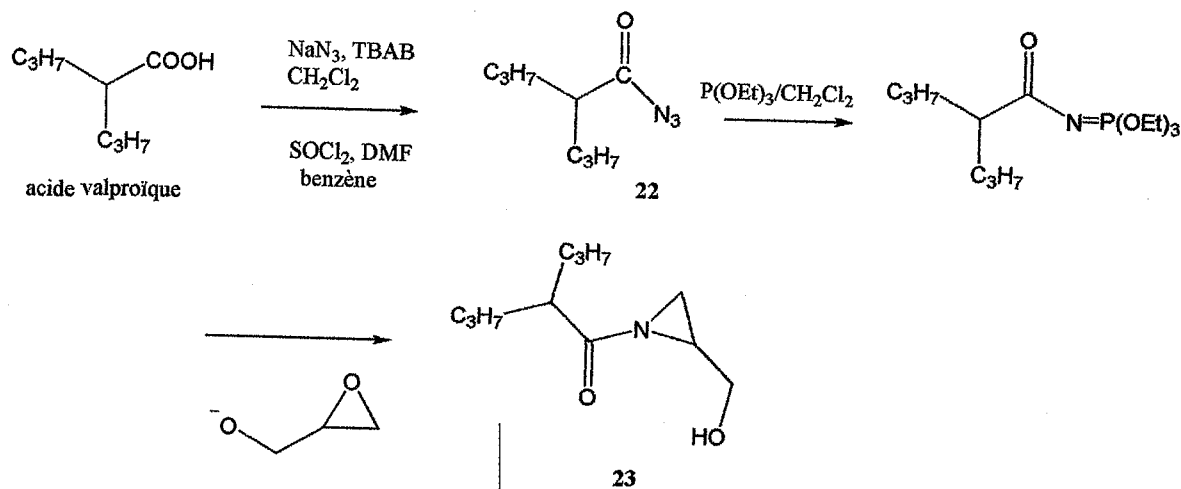
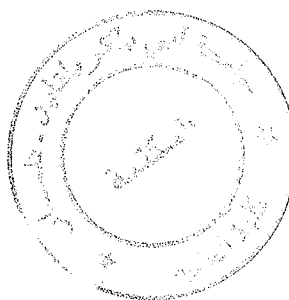


Schéma 19.



« Références bibliographiques »

1. Medjahed, W.; Tabet Zatl, A.; Kajima Mulengi, J.; Baba Ahmed, F. Z.; Merzouk, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1211.
2. a) Zamboni, R.; Rkach, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 331.
b) Duréault, A.; Greck, C.; Depezay, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 457.
c) Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1211.
d) Tanner, D.; So, P. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 619.
3. a) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenberg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4881.
b) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas.* **1992**, *111*,1.
4. Tanner, D.; Birgesson, C.; Dhaliwal, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1903.
5. Fanta, P. E. « *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Heterocyclic compounds with three- and four-membered rings.* Part one. A. Weissberger, Ed., John Wiley & Sons, Ltd. **1964**, 524.
6. Zwanenburg, B.; Ten Holte, P. *Topics in Current Chemistry.* **2001**, *216*, 93.
7. Lefemine, D. V.; Dann, M.; Barbatschi, F.; Hausmann, W. K.; Zbinovsky, V.; Monnikendam, P.; Adam, J.; Bohnos, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *34*, 3184.
8. Sandra, F.; Jurgen, O.; Metzger. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 649.
9. Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1049.
10. a) Pearson, W. H.; Lian, B. N.; Bergmeier, S. C. In *Comprehensive Heteocyclic Chemistry II*; Katrisky, A. R.; Reese, C. W.; Scriven, E. F.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**. *1A*, 1.
b) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 599.
11. Hu, X. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 2701.
12. Wiliam, M. C.; Franklin, A. D. *Synthesis.* **2000**, *10*, 1347.
13. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta.* **1919**, 635.
14. Bock, H.; Schnolle. M. *Angrew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 636.
15. Molina, P.; LopezLeonardo, C.; LamasBotia, J.; FocesFoces, C.; FernandezCastano, C. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 9629.
16. Widauer, C.; Grutzmacher, H.; Shevchenko, I.; Gramlich, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1659.
17. Alajarin, M.; Molina, P.; LopezLazaro, A.; FocesFoces, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 67.

18. Hillhouse, G. L.; Haymore, B. L. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, C23.
19. Hillhouse, G. L.; Goeden, G. V.; Haymore, B. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2064.
20. Goerlich, J. R.; Farkens, M.; Fischer, A.; Jones, P. G.; Schmutzler, R. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1994**, *620*, 707.
21. Rudert, R.; Buschmann, J.; Luger, P.; Gregson, D.; Trummlitz, G. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1988**, *44*, 1083.
22. Kirsanov, A. V. *Isv. Akad. Nauk. SSSR.* **1950**, 426.
23. Zhmurova, I. N.; Kirsanov, A. V. *J. Gen. Chem. USSR.* **1963**, *33*, 1004.
24. Horner, L.; Oediger, H. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig.* **1959**, *627*, 142.
25. Zimmer, H.; Singh, G. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1579.
26. Walker, C. C.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5626.
27. Singh, G.; Zimmer, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 417.
28. Niolas, H. J.; Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4031.
29. Bittner, S.; Assaf, Y.; Pomerantz, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 99.
30. Bittner, S.; Assaf, Y.; Krief, P.; Pomerantz, M.; Ziemnicka, B. T.; Smith, C. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1712.
31. Bittner, S.; Pomerantz, M.; Assaf, Y.; Krief, P.; Xi, S. K.; Witczak, M. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1.
32. Mann, F.; Chaplin, E. J. *J. Chem. Soc.* **1937**, 527.
33. Dillon, K. B.; Mathey, F.; Nixon, J. F. *Phosphorus: the carbon copy*, John Wiley and Sons. **1998**.
34. a) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
b) Reed, A. E.; Schleyer, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1434.
35. Sigma-aldrich. *chemfiles.* **2003**, *Vol 3 N°1*.
36. Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1167.
37. Schwesinger, R.; Willaredt, J.; Schlemper, H.; Keller, M.; Schmitt, D.; Fritz, H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435.
38. Bensa, D.; Brunel, J. M.; Buono, G.; Rodriguez, J. *SynLett.* **2001**, *5*, 715.
39. Kolomeitsev, A. A.; Koppel, I. A.; Rodima, T.; Barten, J.; Lork, E.; Roschenthaler, G. V.; Kaljurand, I.; Kutt, A.; Koppel, I.; Maemets, V.; Leito, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17656.
40. Rodima, T.; Kaljurand, I.; Pihl, A.; Maemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1873.
41. Kaljurand, I.; Rodima, T.; Pihl, A.; Maemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A.; Mishima,

- M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9988.
42. Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; kasukhin, L. F. *Tetrahedron.* **1981**, *37*, 437.
 43. Gololobov, Y. G.; kasukuin, L. F. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 1353.
 44. *Ylides and imines of phosphorus*; Ed. A. William Johnson, Wiley., **1993**.
 45. Sasaki, T.; Egushi, S.; Okano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5912.
 46. Sheldrick, W. S.; Schomburg, D.; Schmidpeter, A.; von Criegern, T. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 55.
 47. Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chem. Acta.* **1921**, *4*, 861.
 48. Lambert, P. H.; Vaulthier, M.; Carrie, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1224.
 49. Lambert, P. H.; Vaulthier, M.; Carrie, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5352.
 50. Hassner, A.; Galle, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3733.
 51. Cristau, H.; Garcia, C.; Kadoura, J.; Torreilles, E. Phosphor., *Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1990**, *49*, 151.
 52. Briggs, E. M.; Brown, G. W.; Dawson, W. T.; Jircney, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 641.
 53. Saxon, E.; Luchansky, S. J.; Hang, H. C.; Yu, C.; Lee, S. C.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14893.

Chapitre 7

Vérification du mécanisme réactionnel

*Vérification du mécanisme réactionnel***I. Introduction :**

Depuis que les travaux de la chimie, notamment organique, ont été consacrés à l'étude de la stéréochimie, certaines caractéristiques de réactions n'ont pas été complètement éclaircies et de ce fait, le déroulement de quelques réactions est resté quelque peu incomprise. En effet, une unique réaction peut donner lieu à deux ou plusieurs produits stéréoisomères dans des proportions différentes les unes des autres : parfois, un des isomères possibles ne se forme pas. Afin de mieux maîtriser ces orientations des réactions, il est nécessaire d'avoir une connaissance la plus précise possible sur la façon dont la réaction se déroule et, par conséquent, d'obtenir une description la plus précise possible de son état de transition.

D'habitude, l'équation d'une réaction ne décrit que l'état initial et l'état final du système qui évolue ; par conséquent, elle ne possède que la valeur d'un bilan et ne donne aucune indication sur ce qui se passe pendant la réaction. Elle ne donne pas non plus d'indications sur la façon dont les réactifs entrent en contact et engendrent de nouvelles espèces chimiques. Si l'examen du simple bilan de la réaction ne permet pas de répondre à ces questions, celles-ci constituent cependant des pistes de réponses et l'ensemble de ces dernières contribue à décrire et éclairer le mécanisme réactionnel.

Le mécanisme réactionnel est une reconstitution détaillée de la réaction, dans le temps et l'espace, à l'échelle microscopique, avec comme objectif de fournir une justification cohérente entre les différentes caractéristiques de cette transformation. A chaque instant, l'aspect énergétique est un élément primordial du mécanisme. Si certains mécanismes ont été vérifiés et prouvés, beaucoup d'autres demeurent inconnus ou incertains. Ceux qui sont donnés dans la littérature ne sont, en majorité, que des approximations valables dans quelques cas limites et dans ces circonstances, la généralisation impose d'être prudent et d'examiner les systèmes réactionnels au cas par cas. C'est là toute la problématique représentation/réalité qu'il faut garder constamment à l'esprit.

II. Etude expérimentale des mécanismes réactionnels :

Les mécanismes réactionnels ne sont pas toujours faciles à déterminer avec précision. Il y a plusieurs raisons à cela :

- tous les intermédiaires (neutres, ioniques, radicalaires etc.) ne sont pas toujours connus puisqu'on ne peut les isoler ou les identifier. Lorsque cela peut être fait, c'est au prix de nombreuses difficultés.
- Dans une réaction donnée, il peut y avoir plusieurs voies mécanistiques possibles et qui sont indiscernables les unes des autres.
- une réaction peut suivre plus d'un chemin mécanistique.

Les premiers pas vers l'élucidation complète d'un mécanisme est évidemment la détermination exacte et complète de tous les produits de la réaction, non seulement des principaux produits attendus, mais également d'éventuels produits secondaires, même formés en petites quantités, dont la présence peut être révélatrice du mécanisme global.

Les résultats de ce travail, qui met en œuvre les diverses techniques de séparation et d'identification donnent une première idée des liaisons qui ont été rompues et de celles qui se sont formées, et permettent d'esquisser un schéma de la réaction.

Cependant, la localisation des ruptures de liaisons n'est pas toujours évidente, et au pire, elle peut même se révéler très différente de celle que l'on attendrait. Parmi les outils à la disposition du chimiste pour étudier les mécanismes réactionnels se trouvent :

- l'identification et la caractérisation des intermédiaires de réaction.
- L'utilisation des effets isotopiques.
- l'étude de la cinétique (vitesse) de réaction

1. Détection et identification des intermédiaires :

Un progrès pourra être fait dans l'étude d'un mécanisme si l'on réussit à détecter, identifier et, éventuellement, isoler un intermédiaire de la réaction, tout en obtenant l'image la plus correcte possible de son état de transition.

Si cet intermédiaire est stable, il peut s'en retrouver une certaine quantité dans les produits de réaction ou sous forme de ces mêmes produits. Il sera possible alors, après isolation et identification, de le soumettre aux conditions de la réaction afin de vérifier qu'il conduit bien aux produits obtenus par ailleurs.

Si l'intermédiaire de la réaction est fugace, il est parfois possible de le capturer par l'introduction dans le milieu réactionnel d'une substance susceptible de soustraire une partie

de cet intermédiaire à la réaction principale, et de former avec lui un composé que l'on pourra retrouver dans les sous-produits de la réaction.

2. Marquage isotopique

Le marquage isotopique est un moyen ingénieux de différencier entre deux mécanismes possibles. Il peut se faire avec n'importe quel atome, pour autant que l'isotope soit détectable et que les produits marqués soient disponibles. Les sources les plus communes de molécules marquées sont le CO₂ (carbone 13 ou 14 ou oxygène 18), l'eau (deutérium ou oxygène 18) et l'acide acétique (carbone 13 ou 14, deutérium ou oxygène 18).

3. Effet cinétique isotopique

Les réactions chimiques impliquent de ruptures et des formations de liaisons chimiques. La vitesse de la rupture d'une liaison dépend de l'énergie vibrationnelle de cette dernière, et donc de la masse des atomes qui y sont impliqués. Puisque le deutérium est plus lourd que l'hydrogène, il est donc logique, par exemple, que la liaison H-D ou D-D se brise plus lentement que celle, H-H, qui existe dans l'hydrogène moléculaire.

Comment utiliser ce phénomène pour élucider un mécanisme? Si la vitesse d'une réaction dépend de son étape la plus lente (qu'on appelle **étape déterminante**), substituer un hydrogène par un deutérium devrait ralentir la réaction. Il s'agit bien sûr d'un effet assez réduit, la réaction étant entre 1 à 7 fois plus lente. Si par contre, l'étape en question n'est pas déterminante, la substitution ne causera aucun changement à la vitesse de réaction.

Enfin, diverses méthodes physiques, et notamment spectroscopiques, sont susceptibles de permettre la mise en évidence d'entités intermédiaires, sans perturber chimiquement le système en évolution.

III. Travail effectué :

Notre travail de mémoire vise principalement la vérification expérimentale du mécanisme réactionnel proposé dans la réaction d'aziridination qui a été développée dans notre laboratoire au cours de travaux de Magister de M^{me} Drici Wassila ⁽¹⁾. Ce travail portait sur la réaction entre différents acyliminophosphoranes et l'alcoolate du glycidol.

Contrairement aux travaux cités plus haut, nous avons choisi de faire réagir des iminophosphoranes avec une série de nucléophiles plus doux et portant deux sommets

électrophiles de telle façon qu'ils peuvent donner au moins deux intermédiaires cycliques différents. Il est bien évident que toute tentative de vérifier ce mécanisme s'accompagne également d'un souci de vérifier s'il peut être généralisé à d'autres types de nucléophiles, plus doux que l'alcoolate du glycidol, employé dans le mémoire cité plus haut. Dans un premier temps, nous exposerons les différentes étapes de la synthèse effectuée, ensuite nous discuterons les résultats obtenus et enfin nous tirerons une conclusion adéquate à la lumière des résultats expérimentaux sur la vérification du mécanisme réactionnel.

Nous avons choisi la méthode de Staudinger pour la synthèse des iminophosphoranes ; cette méthode utilise des azides organiques comme produit de départ. Ces derniers sont aisément synthétisés à partir des amino acides. En effet, l'azide utilisé est préparé à partir de la glycine protégée par un groupe phtalimido selon la méthode de Palomo⁽²³⁾ (Schéma 1).

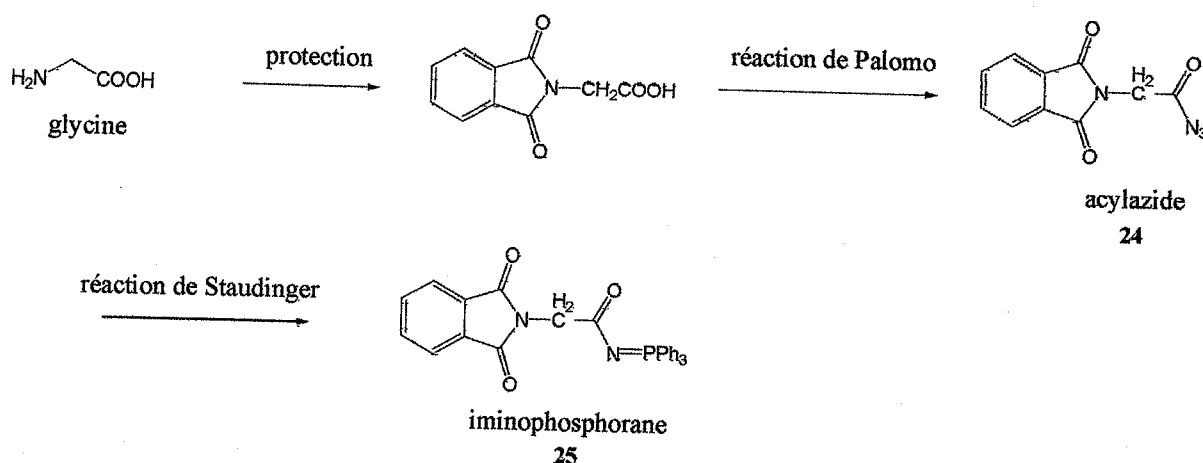


Schéma 1.

1. Protection de la fonction amino des acides aminés :

1.1. Méthodes de protection :

Les acides aminés sont des composés qui possèdent une fonction amino et une autre acide carboxylique ; il est donc nécessaire de protéger l'une de deux fonctions pour pouvoir travailler sur l'autre. Il existe plusieurs groupements protecteurs dont chacun présente des atouts et des inconvénients en fonction des conditions opératoires.

- **Protection par le t-butoxycarbonyle (Boc) :**

La stratégie Boc, la plus ancienne, utilise un groupement tertibutyloxycarbonyle pour protéger la fonction amine (Schéma 2).

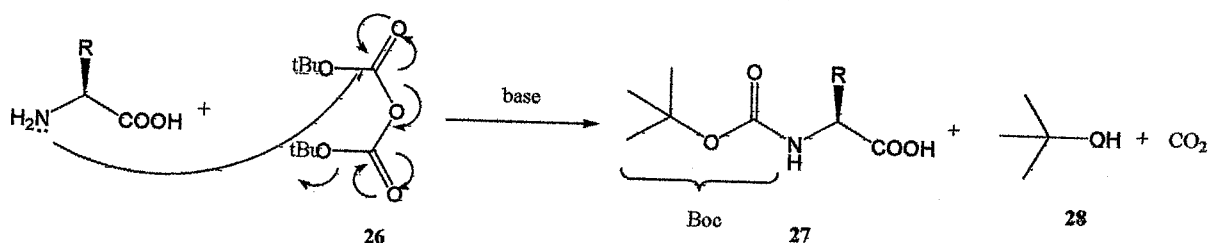


Schéma 2 : Protection par le groupement (Boc).

Le groupe Boc est stable vis-à-vis d'une hydrogénation catalytique, du sodium dans l'ammoniac liquide, des bases et de l'hydrazine ⁽²⁾. Cependant, son clivage s'effectue facilement dans des conditions acides douces et à ce titre, l'acide trifluoroacétique convient parfaitement.

Deux autres réactifs peuvent être utilisés pour introduire le groupe Boc sur une fonction amino, il s'agit du t-butylazidoformiate (Boc-azide) ^(3,4) et du t-(butoxycarbonyloxyimino)-2-phénylacétonitrile (Boc-ON) ^(5,6).

Il est nécessaire de prendre des précautions lors de l'utilisation du Boc-azide à cause de sa forte tendance à exploser lors de la distillation qui suit le processus de protection ⁽⁷⁾.

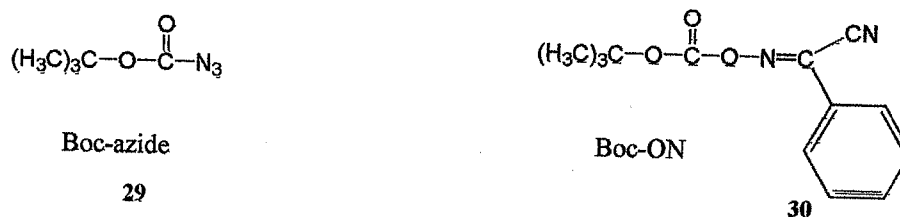


Figure 1.

- **Protection par le 9-Fluorenylméthoxycarbonyle (Fmoc) :**

La stratégie Fmoc utilise le fluoreneméthoxycarbonyle, labile en milieu nucléophile ; il est enlevé en quelques secondes par une solution de pipéridine dans le DMF dans des conditions douces ⁽⁸⁾.

Les Fmoc-AA sont plus coûteux que les Boc AA, mais l'ensemble des opérations de clivage est plus doux pour le peptide et l'utilisateur. Cette stratégie est la plus souvent employée et elle donne entière satisfaction.

- **Protection par le benzyloxycarbonyle (Cbz) :**

Le groupe Cbz est le groupe protecteur le plus utilisé pour la fonction amino ; la protection est réalisée par l'addition à l'amine d'un équivalent de chloroformiate de benzyle et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N⁽⁹⁾. Le processus se déroule à reflux.

A la place de la soude caustique, d'autres bases comme le bicarbonate de sodium⁽¹⁰⁾ ou de potassium⁽¹¹⁾ peuvent être utilisées. Dans ce cas, le rendement en aminoacide protégé est sensiblement amélioré.

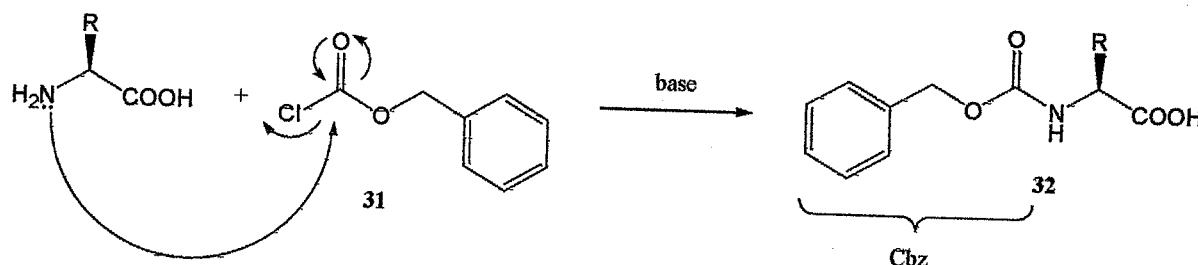


Schéma 3 : protection par le groupe (Cbz).

D'autre part, le groupe Cbz est relativement stable dans des conditions acides mais facilement enlevé par hydrogénation catalytique.

1.2. Protection effectuée :

Dans notre laboratoire, la protection de la fonction amine des aminoacides s'effectue avec l'anhydride phtalique⁽¹²⁾ (Schéma 4).

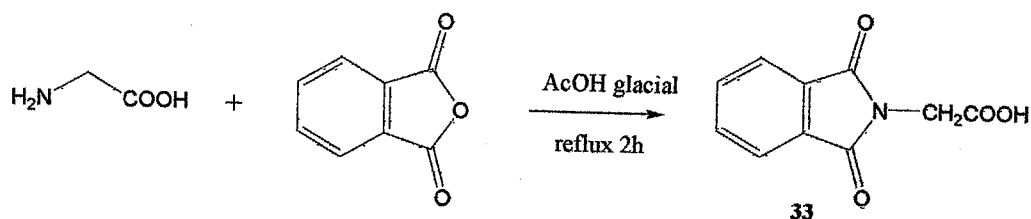


Schéma 4 : Protection par l'anhydride phtalique.

La condensation de la glycine (le seul aminoacide que nous avons utilisé) avec l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial sous un reflux de deux heures fournit un phtalimidoacide qui a ensuite été recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1 : 4).

La réaction donne un rendement de 81% de phtalimidoacide avec un point de fusion de 193-195°C. Le spectre IR confirme bien la présence des bandes caractéristiques du groupe phtalimido.

2. Préparation de l'azide :

2.1. Introduction :

Les azides organiques sont des composés thermiquement et photochimiquement instables ; en revanche, ils sont d'une utilité considérable dans la génération d'une variété de fonctions ⁽¹³⁾ :

- les amines par réduction.
- Les imines par réarrangement.
- Les tétrazoles et d'autres hétérocycles par une réaction de cycloaddition ⁽¹⁴⁾.

En général, les azides constituent de bons exemples de composés que l'on obtient par le biais de réactions de substitution. Leur synthèse s'effectue aisément par substitution d'un halogénure par un ion azote.

2.2. Exemples de synthèse :

Dans la littérature, de nombreux exemples de substitution de l'halogène par l'ion azote ont été développés ^(15,16), cependant on peut citer les exemples suivants à titre indicatif :

- La réaction d'un dérivé halogéné avec l'azote de sodium dans l'hexaméthyl phosphoramide (HMPA) en présence de la triéthylamine se déroule selon une réaction de substitution nucléophile et conduit à un bon rendement, mais avec une mauvaise stéréosélectivité ⁽¹⁷⁾.

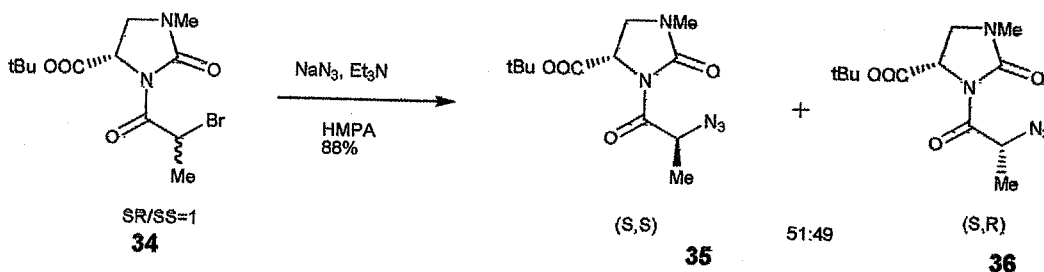


Schéma 5.

- Les azido alcools sont des précurseurs très importants dans la synthèse des β -amino-acides ⁽¹⁸⁾ ; ils sont également utilisés comme intermédiaires dans la synthèse des amino-sucres et des nucléosides carboxyliques ⁽¹⁹⁾. L'exemple suivant illustre la synthèse d'un

azido-alcool à partir d'un alcène. En effet, le dérivé acrylique est facilement transformé en diol correspondant selon une dihydroxylation de Sharpless ⁽²⁰⁾. L'introduction du sulfate de thionyle en présence d'une base donne l'intermédiaire cyclique qui peut s'ouvrir pour engendrer l'azido alcool correspondant avec un bon rendement, accompagné d'une régio et d'une stéréosélectivité totales ⁽²¹⁾.

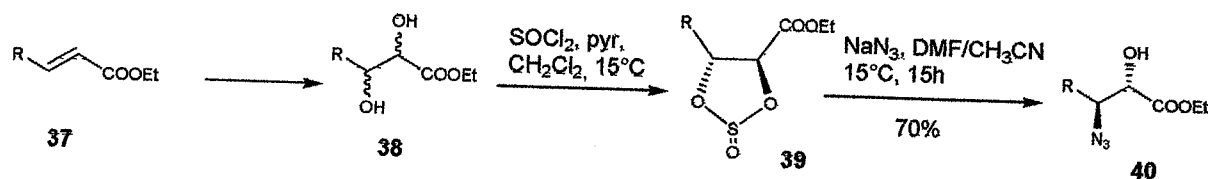


Schéma 6.

• En ce qui concerne les azides d'acyle, ceux provenant des acides carboxyliques sont synthétisés selon deux voies :

✓ **A partir d'un chlorure d'acyle :**

Cette réaction, qui se déroule en deux étapes, consiste à préparer le chlorure d'acyle correspondant par traitement d'un acide carboxylique avec SOCl_2 ou le $(\text{COCl})_2$ dans le benzène pendant environ 4h à reflux. Ensuite, ce dernier subit une réaction de substitution de l'halogène par l'azoture de sodium dans le DMF ou l'acétone ^(15, 16) (schéma 7).

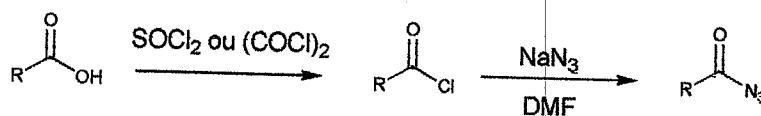


Schéma 7.

✓ **Passage direct de l'acide vers l'azide :**

On peut éviter tous les inconvénients dus à la manipulation des chlorures d'acyle en recourant à une méthode de conversion directe du carboxyle selon Palomo. Elle est appelée ainsi d'après le nom de l'auteur qui l'a exploitée avec le plus de fréquence ⁽²²⁾.

La réaction met en jeu des conditions réactionnelles qui permettent une activation *in situ* de la fonction carboxylique, ce qui permet de la transformer directement en acylazide ⁽²³⁾. Par conséquent, la réaction se déroule en deux étapes :

La première consiste à préparer le chlorure de *N,N*-diméthylchlorosulfite de méthaniminium. Ce réactif est formé à partir d'une réaction préalable entre le chlorure de thionyle et le diméthylformamide (Schéma 8).



Schéma 8.

Dès la découverte de ce réactif (41), beaucoup de recherches se sont développées afin d'en étudier la réactivité et les applications synthétiques⁽²²⁾. Il a été mis en évidence que le réactif est principalement utilisé pour activer le groupe carboxylique qui peut ainsi être fonctionnalisé par utilisation de différents nucléophiles sur le motif acyle⁽²⁴⁾.

Ainsi par exemple, il s'est avéré efficace dans la préparation des chlorures d'alkyle⁽²⁵⁾ et celle des dichlorures géminés à partir des alcools⁽²⁶⁾. Suite au fait que le réactif est obtenu *in situ* et qu'il n'est pas isolable, quelques auteurs se sont efforcés d'en donner le protocole d'utilisation^(23, 27, 28).

La seconde étape dans la formation de l'azide d'acyle consiste à faire réagir le réactif obtenu ci-dessus avec l'acide carboxylique. La réaction se déroule dans le dichlorométhane en présence de la triéthylamine comme base et une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium (TBAB). Le mécanisme est représenté dans le Schéma 9.

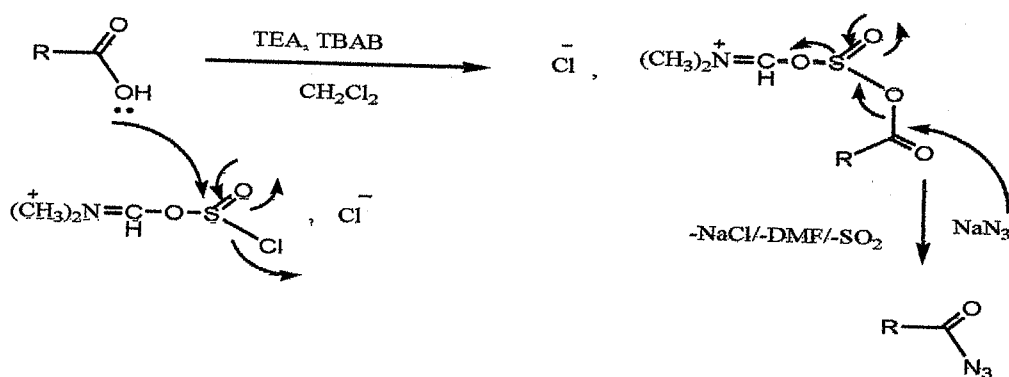


Schéma 9 : mécanisme de la deuxième étape de la formation de l'azide d'acyle.

2.3. Synthèse effectuée :

Nous avons adopté la méthode de Palomo pour la synthèse de l'acylazide à partir de la glycine dont nous avons déjà protégé la fonction amine par le groupe phtalimido (Schéma 10).

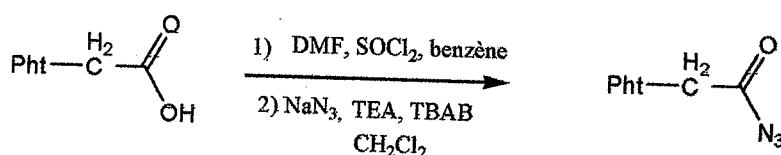


Schéma 10.

Après avoir extrait l'azide formé, l'évaporation du solvant s'effectue à une température qui se situe entre 40 et 45°C pour éviter une éventuelle explosion du produit.

L'acylazide est obtenu avec un rendement de 93% sous forme pâteux et le spectre IR confirme la présence d'une bande caractéristique de la fonction azide entre 2100 et 2400 cm^{-1} ; en même temps, la bande caractéristique de la fonction acide carboxylique disparaît.

3. Synthèse d'iminophosphorane effectuée :

L'iminophosphorane, intermédiaire clé dans notre synthèse est obtenu par action de l'acylazide formé sur un composé trisubstitué du phosphore selon la réaction de Staudinger (Schéma 11).

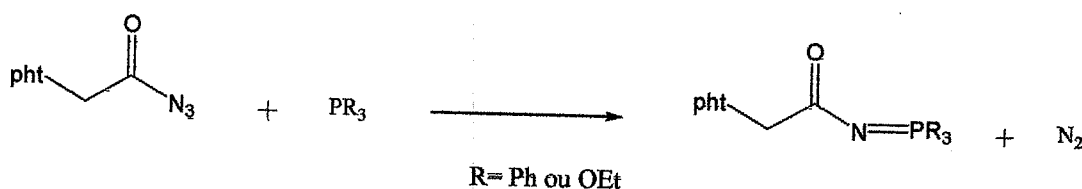


Schéma 11.

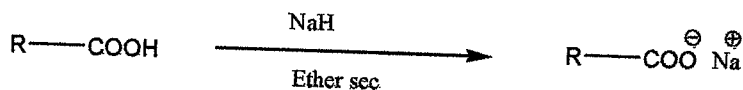
Comme la réaction de Staudinger est quantitative, nous avons réalisé toutes les condensations (avec différents carboxylates) au départ de l'azide en générant *in situ* l'iminophosphorane correspondant.

Outre la rapidité de la méthode, ce procédé présente l'avantage de ne pas obliger le manipulateur à isoler l'iminophosphorane, composé souvent sensible aux traces d'humidité ou susceptible à des réactions d'autocondensation⁽²⁹⁾.

4. Condensation avec les différents carboxylates :

D'autre part, les carboxylates sont préalablement formés sous l'action de l'hydrure de sodium sur quelques acides carboxyliques dans l'éther sec (Schéma 12). Ainsi le mélange

réactionnel formé est ajouté à la solution d'iminophosphorane déjà préparé en maintenant la température à 0°C pendant toute l'addition ; ensuite l'ensemble est chauffé à reflux pendant 90 min. La réaction continue sous agitation à froid pendant toute une nuit.



R = CH₂=CH, CH₂Cl, CH₂BrCHBr

Schéma 12. Formation des carboxylates.

Après avoir extrait le produit de chaque réaction et évaporé le solvant, nous avons entamé l'étape de la purification et ensuite nous avons utilisé toutes les méthodes d'analyse à notre portée afin d'avoir une identification aussi complète que possible des produits obtenus. Nous discuterons des résultats de chaque condensation à part :

4.1. condensation avec l'acide acrylique :

Après un reflux de 90 min, nous avons obtenu une solution jaune avec apparition d'un dépôt d'un solide blanc ; même après traitement avec le chlorure d'ammonium, le solide est toujours présent et il ne se dissout complètement qu'après addition du dichlorométhane. Cela laisse supposer qu'il s'agit de l'oxyde de triphénylphosphine.

Nous avons pu séparer trois produits selon leurs solubilités différentes conformément au diagramme suivant :

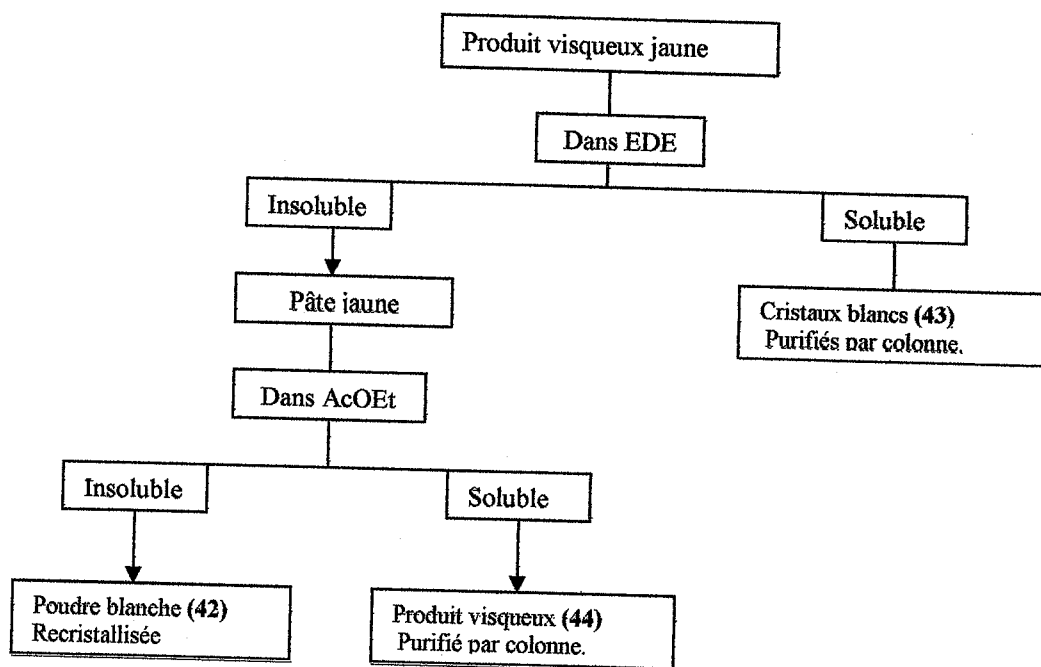
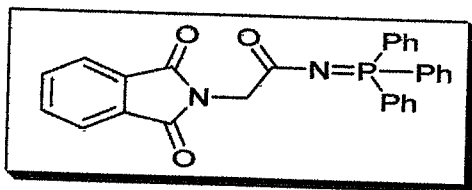


Diagramme 1.

a. Identification des produits :

- **Produit (42)** : après avoir effectué toutes les analyses à notre portée (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , analyse élémentaire), nous avons pu proposer la structure suivante :



42

Ce produit, qui représente donc l'imino-phosphorane, indique que la réaction n'a pas été complète. Il a été isolé par solubilité sous forme d'une poudre blanche recristallisée dans le méthanol et il représente un rendement de 26.54% et un point de fusion de 201°C. Ce résultat n'est pas troublant. En effet, lorsqu'on se réfère à la littérature, on trouve d'une part que les iminophosphoranes isolables existent généralement sous forme de solides (**Schéma 13**)⁽³⁰⁾. Ces derniers le sont lorsque l'intermédiaire est fort encombré, ce qui gêne sa réaction avec des nucléophiles ou électrophiles présents, comme le montre l'exemple suivant.

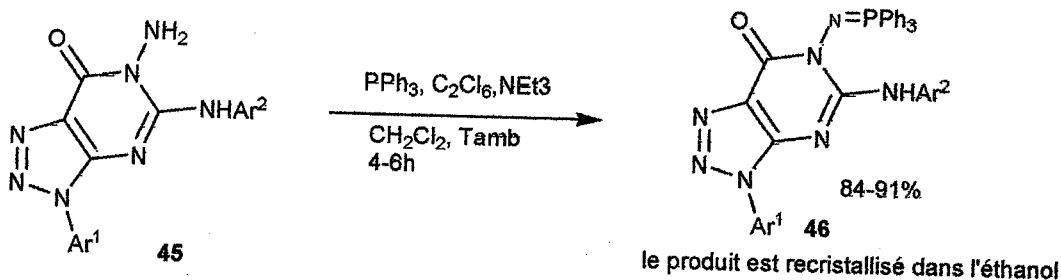
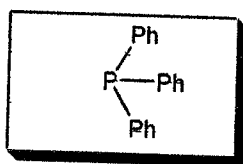


Schéma 13

- **Produit (43)** : ce produit a été obtenu d'abord par solubilisation dans l'éther diéthylique ; ensuite, il a été purifié sur colonne en utilisant le dichlorométhane comme éluant. Les cristaux blancs obtenus représentent un rendement de 49% et le spectre IR et la température de fusion correspondent à ceux de la triphénylphosphine. Ce résultat va dans le même sens que le résultat précédent : la triphénylphosphine n'a pas complètement réagi pour former l'imino-phosphorane correspondant.



43

• **Produit (44)** : nous avons pu isoler ce produit en utilisant une colonne dont nous avons au préalable éliminé des impuretés qui représentent des produits présents en quantités trop faibles. Cependant, le produit majoritaire isolé représente deux taches qui sont confondues sur une plaque CCM.

Vu la faible quantité isolée de ce produit, nous avons tiré son spectre RMN sans une deuxième purification. Malheureusement, il ne nous est pas possible de tirer une conclusion significative sur sa nature.

b. Conclusion partielle:

Avec le choix de l'acide acrylique, nous avons postulé la formation de deux produits selon deux mécanismes différents (**Schéma 14**)

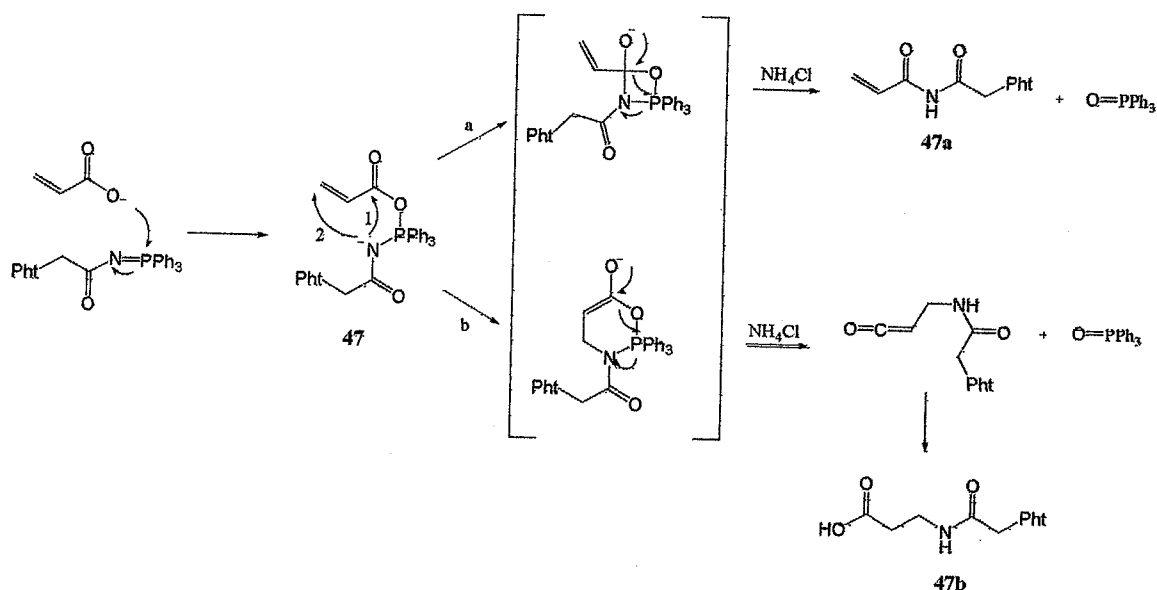


Schéma 14.

L'anion qui est engendré par l'action de l'hydrure de sodium sur l'acide acrylique effectue en premier lieu une attaque sur le phosphore pour donner l'intermédiaire **47**. La charge portée par l'atome d'azote peut ensuite attaquer le centre électrophile présent sur la molécule. Cependant, on peut envisager l'attaque sur le carbone du carbonyle ou bien sur le

carbone vinylique pour donner les intermédiaires cycliques à quatre et cinq chaînons respectivement.

La décomposition des deux cycles résulte du fait que le phosphore a une plus grande affinité pour l'atome d'oxygène que pour celui de carbone génère les composés **47a** et **47b**.

Le cétène est un intermédiaire réactionnel très instable qui peut être facilement converti en acide en présence de l'eau. Dans les deux cas envisagés, il se forme l'oxyde de triphénylphosphine. Cependant, le spectre RMN¹H du produit que nous avons obtenu ne convient à aucune des deux structures. Par conséquent, nous pouvons envisager les deux possibilités suivantes :

✓ Soit la réaction a eu lieu et l'un des deux produits envisagés **47a** ou **47b** a été formé, mais en faibles quantités puisque nous avons retrouvé 26,5% de l'iminophosphorane qui n'a pas réagi et 30% de triphénylphosphine. Dans ce cas, et puisqu'on ne connaît pas la réactivité de ces produits, une éventuelle dégradation peut avoir eu lieu.

✓ soit la réaction n'a pas eu lieu, et le produit isolé ne représente que des impuretés ou une dégradation des réactifs (azide); toutefois, la dégradation de l'acide acrylique dans ces conditions opératoires est peu probable et nous ne pouvons l'envisager.

En conclusion, cette réaction ne nous a pas permis de connaître la nature de l'intermédiaire qui a pu se former selon les deux mécanismes postulés, en revanche nous avons pu isoler et identifier une nouvelle structure qui est l'iminophosphorane dérivé de la glycine protégée par le groupe phtalimido.

4.2. Condensation avec l'acide 1-2-dibromopropanoïque :

L'inconvénient majeur qui résulte de l'utilisation de la triphénylphosphine dans ce genre de réaction réside dans la difficulté à éliminer l'oxyde de triphénylphosphine qui est d'une polarité importante, qui est soluble dans plusieurs solvants organiques, ce qui rend difficile la purification du produit obtenu. Dans le but de contourner ce problème, nous avons utilisé le triéthylphosphite.

Après extraction et évaporation du solvant, le produit a pu être isolé sous sa forme visqueuse verdâtre insoluble dans l'éther et partiellement soluble dans l'acétate d'éthyle. Le

diagramme suivant détaille le processus complet suivi pour la séparation et la purification des trois produits obtenus:

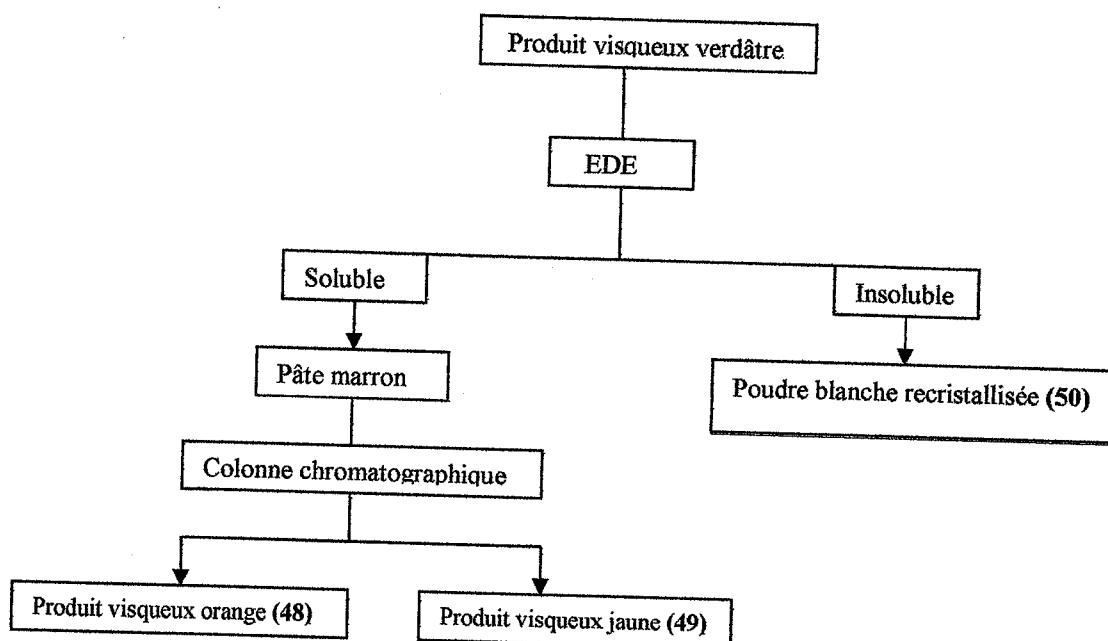
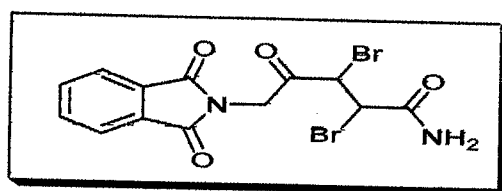


Diagramme 2.

a. Identification des produits :

• **Composé (48) :**

Les analyses RMN ^1H et IR de ce composé nous ont permis de lui attribuer la structure suivante :



48

Le spectre IR donne bien une absorption à 1770.84 cm^{-1} qui correspond aux $\text{C}=\text{O}$ du groupe phthalimido, les $\text{C}=\text{O}$ de la cétone et de l'amide absorbent vers les 1720.37 cm^{-1} , tandis que le NH_2 a donné un doublet à 3463.31 cm^{-1} .

Le spectre RMN- ^1H confirme les résultats en donnant les déplacements qui correspondent à chaque proton de la structure proposée selon le mécanisme que suggérons ci-dessous.

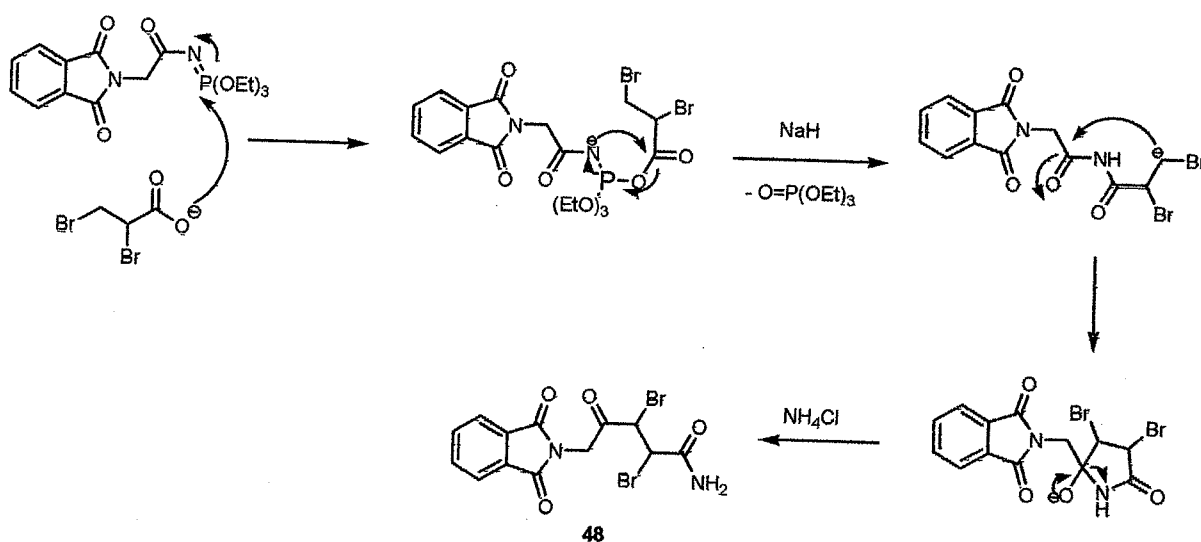


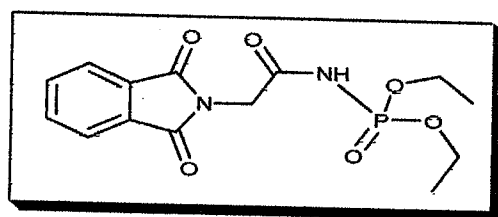
Schéma 15.

L'anion dérivé de l'acide dibromopropoïque effectue une première attaque sur le phosphore de l'imino-phosphorane, ce qui crée une charge négative sur l'atome d'azote qui peut attaquer le C=O de l'acide en provoquant le départ de l'oxyde de triéthylphosphite.

Le milieu étant basique suite à la présence d'un excès de NaH, le proton acide le plus dégagé peut être arraché pour engendrer un nucléophile qui va attaquer le C=O de la glycine et donner un intermédiaire cyclique à cinq chaînons ; sa décomposition suivie d'une hydrolyse en présence de NH_4Cl produit l'amide 48.

• **Produit (49) :**

Ce produit a été obtenu sous la forme d'une pâte, dont les spectres IR et RMN permettent de suggérer la structure suivante :



49

Le mécanisme proposé pour comprendre ce résultat est le suivant :

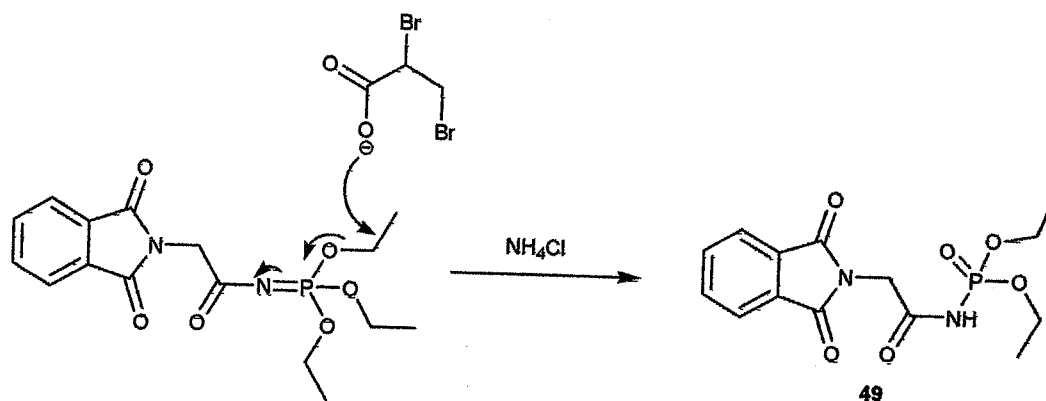
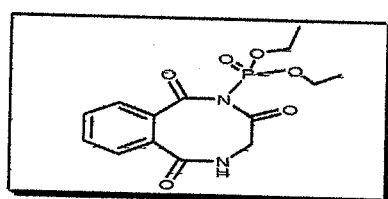


Schéma 16.

C'est donc une partie de la réaction d'Arbuzov qui a eu lieu, puisque l'anion engendré de l'acide carboxylique peut aussi attaquer le méthylène du triéthylphosphite qui représente en fait le centre électrophile le plus dégagé par rapport au phosphore de l'imino-phosphorane. Cette proposition est tout à fait plausible si l'on tient compte de la forte gêne stérique qui existe au niveau de cet iminophosphorane.

• **Produit (50) :**

Il a été isolé par solubilité différentielle sous forme d'une poudre blanche qui a été recristallisée dans l'éthanol. Les analyses (IR, RMN¹H, RMN¹³C, analyse élémentaire) nous permettent de proposer la structure suivante :



50

Le mécanisme proposé est le suivant :

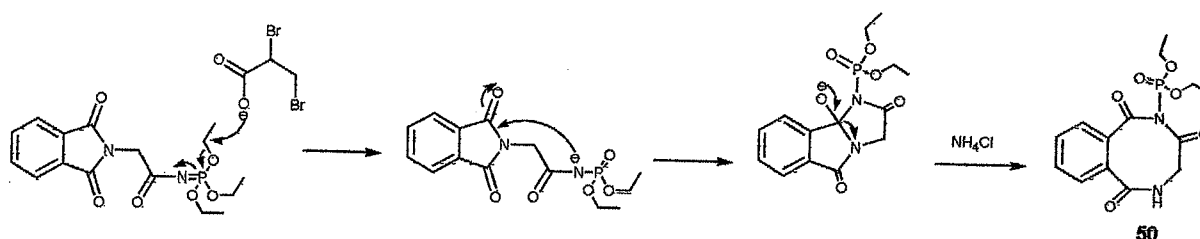


Schéma 17.

Dans ce cas, la charge négative portée par l'atome d'azote attaque le C=O du groupe phtalimido ; ceci donne un intermédiaire cyclique à cinq chaînons qui, par décomposition habituelle, génère le composé 50.

b. Conclusion partielle :

Avec l'acide 2,3-dibromopropanoïque, nous avons envisagé la possibilité de la formation de trois produits différents selon trois mécanismes distincts nécessitant le passage par trois intermédiaires cycliques différents tels qu'ils sont représentés sur le schéma suivant.

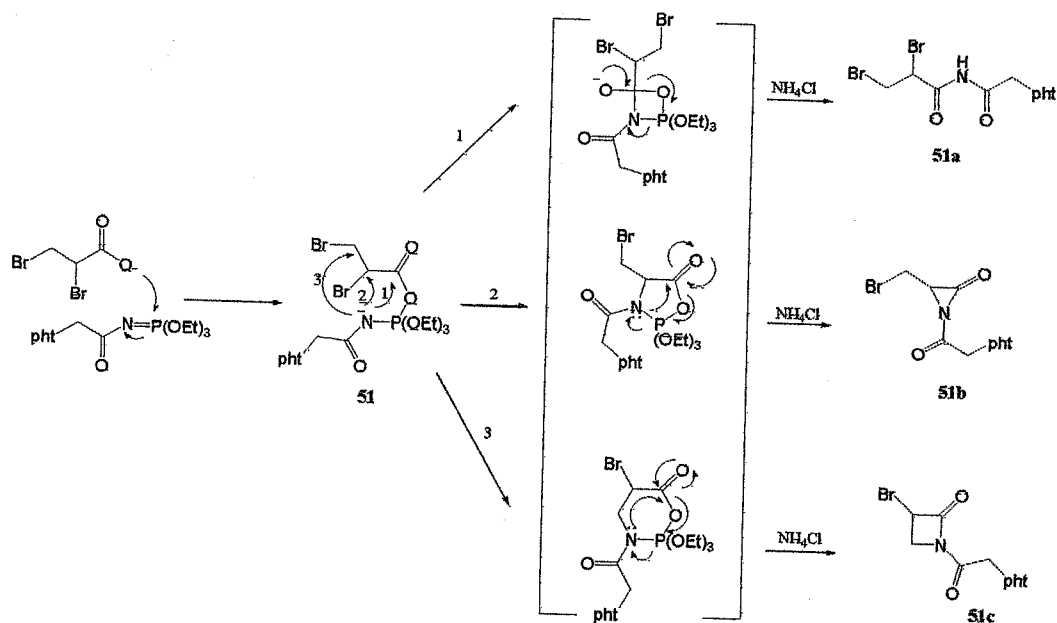


Schéma 18.

La première attaque qui pourra s'effectuer est bien l'attaque nucléophile de l'oxygène sur le phosphore en donnant lieu au premier état de transition. Ce dernier, contenant une charge négative sur l'atome d'azote peut attaquer tout autre centre électrophile présent sur la molécule. Cependant, elle peut s'effectuer sur le centre (1), (2) ou (3) en générant les intermédiaires cycliques à 4, 5 et 6 chaînons respectivement. Et ainsi, l'amide, le α -lactame et le β -lactame résulteraient respectivement de la décomposition des intermédiaires à 4, 5 et 6 chaînons.

Néanmoins, les résultats des analyses effectuées sur les différents produits de la réaction nous ont orientés vers d'autres molécules totalement différentes de celles que nous attendions. Cela est principalement dû à l'utilisation du triéthylphosphite au lieu de la triphénylphosphine.

En effet, la réaction du carboxylate avec l'imino-phosphorane peut se dérouler de manière compétitive entre une attaque sur le méthylène du triéthylphosphite et sur le phosphore de l'imino-phosphorane. Cependant, les résultats montrent que c'est l'attaque sur le CH_2 qui l'emporte, puisque nous n'avons obtenu que 34.25% du produit **48** qui résulte de l'attaque sur le phosphore.

Ceci peut être expliqué par l'encombrement stérique sur le phosphore qui rend la réaction difficile sur la double liaison. De plus, la charge négative sur l'atome d'azote est conjuguée avec le $\text{C}=\text{O}$ de la glycine, d'où une nucléophilie amoindrie. Tout ceci est confirmé par la formation de 40.5% du produit **49** et seulement 9.17% du composé **50**.

En conclusion, malgré le fait que nous n'ayons pas obtenu dans cette réaction ce que nous attendions afin d'expliquer le passage par un intermédiaire ou un autre dans les trois possibilités envisagées, nous avons tout de même pu isoler, purifier et identifier trois produits qui résultent du passage par un autre mécanisme rendu possible par la présence du triéthylphosphite. Par conséquent, l'utilisation de ce réactif dans la réaction d'aziridination est à surveiller, puisqu'elle peut conduire à des réactions parasites avec le glycidol.

4.3. Condensation avec l'acide chloroacétique :

Le produit de la réaction a été isolé après extraction et évaporation sous forme d'une pâte de couleur jaune. Nous avons séparé par solubilités différentielles trois produits qui ont été purifiés selon leur nature (recristallisation ou colonne chromatographique)(**diagramme 3**).

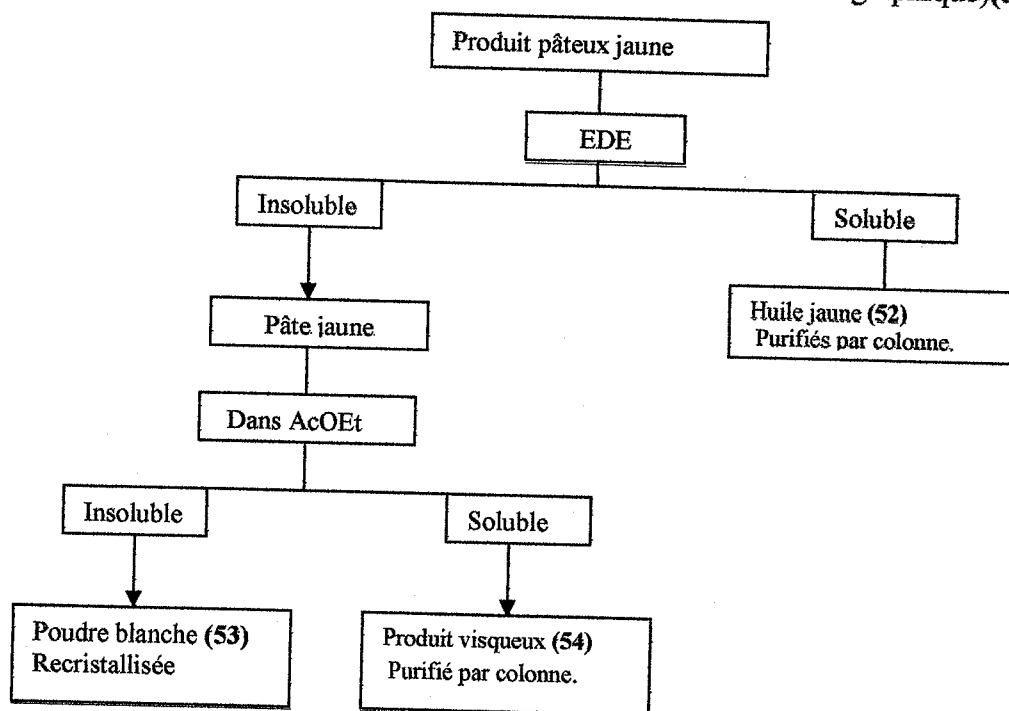


Diagramme 3.

a. **Identification des produits :**

• **Composé (53) :** ce produit a été isolé sous forme d'une poudre blanche ; toutes les analyses effectuées (IR, RMN¹H, RMN¹³C, analyse élémentaire) donnent des résultats similaires à ceux obtenus avec le produit 50. A priori, cela est surprenant dans la mesure où le nucléophile utilisé est totalement différent de celui engagé lors de l'obtention de 50. Par conséquent, le même composé a été formé dans cette réaction selon probablement le même mécanisme réactionnel. En effet, dans ce cas aussi, l'anion engendré suite à l'action de l'hydrure de sodium sur l'acide chloroacétique attaque le CH₂ du triéthylphosphite. La charge négative portée par l'atome d'azote attaque le C=O du groupe phthalimido menant à un intermédiaire à cinq chaînons ; ce dernier subit une expansion qui le convertit en un cycle intermédiaire à huit chaînons (Schéma 19).

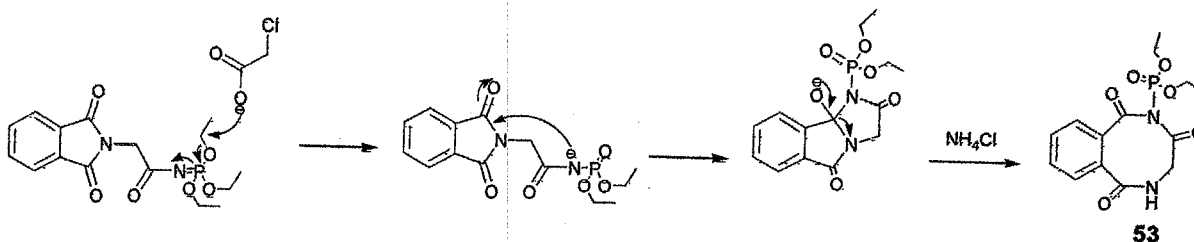
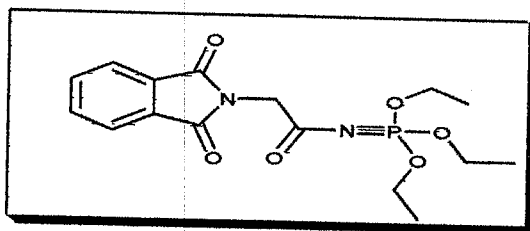


Schéma 19.

• **Composé (54) :** la purification par colonne du produit soluble dans l'acétate d'éthyle, nous a donné deux produits différents dont nous avons choisi le majoritaire pour en tirer un spectre RMN-¹H. Ce dernier nous a orienté vers la structure suivante :



54

Nous supposons que, dans ce cas aussi, nous avons pu isoler l'imino-phosphorane qui n'a pas réagi.

• **Composé (52)** : d'autre part, le produit soluble dans l'éther diéthylique a été purifié sur colonne chromatographique. Cette dernière a révélé la présence de deux produits dont nous avons pris aussi le plus abondant pour tirer son spectre RMN-¹H. Malheureusement dans ce cas aussi, nous n'avons pas pu identifier correctement sa structure dans la mesure où son analyse par CCM laisse entrevoir la présence d'autres taches que nous n'arrivons pas à séparer.

b. Conclusion partielle :

Dans le cas de l'acide chloroacétique, nous avons envisagé la possibilité d'avoir deux produits différents qui se formeraient en passant par un intermédiaire cyclique à quatre ou à cinq chaînons (**Schéma 20**).

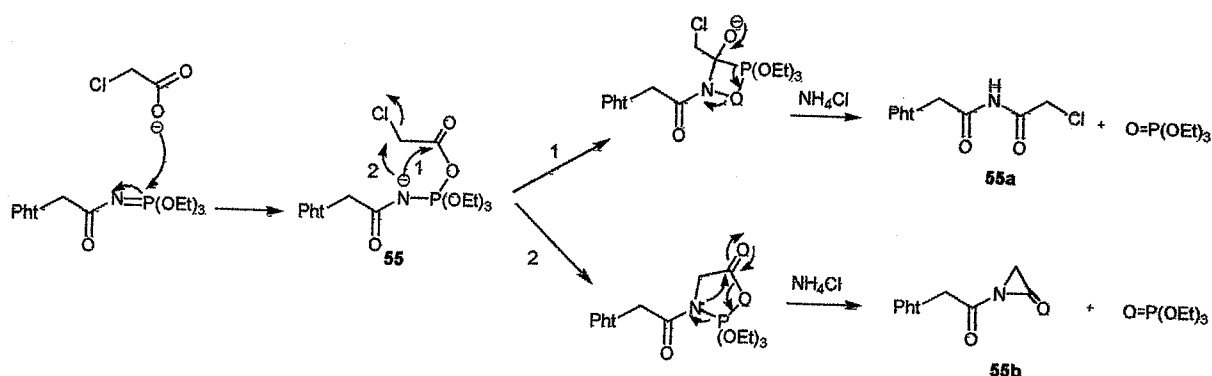


Schéma 20.

De la même manière que précédemment, nous avons envisagé l'attaque du nucléophile sur le phosphore en générant une charge négative sur l'atome d'azote qui peut attaquer les deux centres électrophiles présents à savoir, le carbone du carbonyle ou bien le carbone portant l'halogénure. Cela mène bien évidemment aux intermédiaires cycliques à quatre et à cinq chaînons respectivement. La décomposition de ces derniers génère les composés correspondants en provoquant le départ de l'oxyde du triéthylphosphite.

Cependant, encore une fois, nous nous sommes rendu compte que la présence du triéthylphosphite détourne la réaction vers un autre mécanisme. Et au lieu que l'attaque du nucléophile se fasse sur le phosphore, elle se fait plutôt sur le CH₂ du triéthylphosphite, plus accessible.

Dans cette réaction, nous avons pu identifier deux produits sur quatre ; cependant nous ne savons pas si l'un des produits formés et non identifié correspond à ce qu'on attendait. Malgré tout, nous avons bien confirmé que l'utilisation du triéthylphosphite dans la réaction d'aziridination implique d'autres réactions non envisagées à ce jour dans ce genre de processus.

« Références bibliographiques »

1. Medjahed, W.; Tabet Zatla, A.; Kajima Mulengi, J.; Baba Ahmed, F. Z.; Merzouk, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1211.
2. Bodanszky, M.; Klausner, Y. S.; Ondentti, A. M. *Peptide synthesis*. Wiley, New York, **1976**, 26.
3. Schnabel, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *188*, 702.
4. Ali, A.; Fahrenholz, F.; Weinstein, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 29.
5. Itoh, M.; Hgiwara, D.; Kamiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4393.
6. Itoh, M.; Hgiwara, D.; Kamiya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 718.
7. Yajima, H.; Kawatani, H.; Kiso, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *1*, 50.
8. Kaiser, E.; Colescott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595.
9. Carter, E. H.; Franc, L. R.; Johnston, W. H. *Organic Synthesis*. **1955**, *3*, 167.
10. Hwang, R. D.; Helquist, P.; Shekhani, S. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1264.
11. Levenson, H. C.; Meyer, B. R.; Jr. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 228.
12. Mathieu, J.; Panico, R. *Mécanismes réactionnels en Chimie Organique*. **1972**, Hermann Ed.n° 1357.
13. a) Scriven, E. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.
b) Smith, S. C.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6339.
c) McDonald, F. E.; Danishefsky, S. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7001.
14. a) Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Mehrotra, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2265.
b) Moorthy, S. N.; Devaprabaka, D. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 357.
15. Quitt, P.; Hellerback, J.; Vogler, K. *Helv. Chim. Acta.* **1963**, *26*, 327.
16. Hassner, A.; Stern, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *25*, 478.
17. Kubo, A.; Kuboto, H.; Takahashi, M.; Nunami, I. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4960.
18. a) Scriven, E. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.
b) Patai, S. *The Chemistry of Azido Group*, Ed.; Wiley: New York, **1971**.
19. a) Coe, D. M.; Myers, P. L.; Parry, D. M.; Roberts, S. M.; Storer, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 151.
b) Jacobs, G. A.; Tino, J. A.; Zahler, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6955.
20. Kolb, H. C.; VanNienwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
21. Bonini, C.; Chiummiento, L.; Debonis, M.; Funicello, M.; Lupatteli, P.; Suanno, G.; Berli, F.; Campner, P. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 6580.

22. a) Palomo, L. A.; Torrens, E. *Afinidad*. **1971**, 28, 975.
b) Ballester, M.; Riera, J.; Castaner, J.; Rovira, C.; Vecianu, J.; Onrubia, C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3716.
23. Palomo, C. A.; Arrieta, A.; Aizpurua, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 26, 3365.
24. Palomo, L. A. *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* **1969**, 65, 1167.
25. Palomo, L. A.; Ferrer, G. *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* **1969**, 55, 163.
26. Newman, S. M.; Sujeeth, K. P. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4367.
27. Palomo, L. A.; Ferrer, G.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 26, 2161.
28. böhme, H. Viehe, G. H. "Iminium Salts in Organic Chemistry" John Wiley, New York, **1979**.
29. Zbiral, E.; Bauer, E.; Stroh, J. *Monatsh. Chem.* **1971**, 102, 168.
30. Jun-Feng, Z.; Chang, X.; Sheng-Zhen, X.; Ming-Wu, D.; Wen-Jing, X. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 130.

Chapitre 2

Essai de synthèse de N-acyl-2-hydroxyméthylaziridine

Essai de synthèse d'une N-acyl-2-hydroxyméthylaziridine

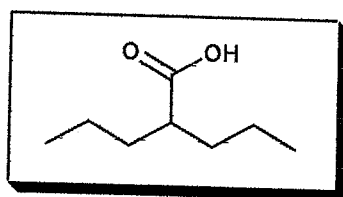
Ce chapitre est consacré à une application de notre hypothèse de travail à une condensation de l'imino-phosphorane provenant de l'acide valproïque et du triéthylphosphite avec l'alcoolate du glycidol.

A priori, nous nous sommes fixé cet objectif dans le but d'associer ces deux squelettes (acide valproïque et aziridine), dont chacun est doué d'une activité biologique spécifique, dans l'espoir de déboucher sur une nouvelle molécule dont une évaluation de son activité biologique ne peut qu'être importante à vérifier. Cependant, vu les résultats obtenus dans le chapitre 1, nous n'excluons aucune réaction parasite qui pourrait avoir lieu suite à l'utilisation du triéthylphosphite.

Nous commençons d'abord par la synthèse de l'acide valproïque, ensuite nous passerons à sa condensation avec l'alcoolate du glycidol. Au passage, il nous faut signaler que ce chapitre n'est pas fondamental dans l'étude du mécanisme que nous nous étions proposé au départ.

I. Synthèse de l'acide valproïque :**1. Introduction :**

Le choix de l'acide valproïque dans notre synthèse n'a pas été fait au hasard, car et malgré la simplicité de sa structure, l'acide 2-propylpentanoïque est un acide carboxylique qui est utilisé dans le traitement des crises variées de l'épilepsie ; de plus il s'est avéré d'une activité biologique très prometteuse dans le traitement du VIH ⁽¹⁾.



Acide valproïque

1.1. Propriétés de l'acide valproïque :

Les propriétés thérapeutiques de l'acide valproïque ont été découvertes au début des années soixante à la faculté de médecine et de pharmacie de Grenoble par un hasard heureux ⁽¹⁾. En effet, l'acide valproïque, produit liquide, était le solvant utilisé dans le laboratoire pour solubiliser certaines molécules supposées actives. En fait, il s'est avéré que ce solvant était

lui-même actif. Effectivement, l'acide valproïque commercialisé en France sous le nom de Depamide par la firme Sanofi-Aventis est un anticonvulsivant utilisé en association pour traiter certaines épilepsies avec des manifestations psychiatriques. Il est aussi employé dans le traitement de psychoses maniaco-dépressives ou d'états agressifs ⁽²⁾.

1.2. L'acide valproïque dans le traitement du SIDA :

L'infection à VIH est une infection chronique qui touche les cellules hôtes porteuses du récepteur CD4, c'est-à-dire les lymphocytes T, mais aussi les monocytes-macrophages. Une fois intégré, le rétrovirus commence son cycle de réplication aboutissant à la production de nouvelles particules virales (quantifiables en dosant la charge virale). Cette réplication aboutit à la mort lente des cellules infectées.

La disparition des lymphocytes CD4 (quantifiables par le nombre de CD4) se traduit par un déficit immunitaire induisant la survenue d'infections opportunistes et de néoplasies (stade SIDA).

L'objectif idéal à atteindre dans le traitement du sida serait de pouvoir d'une part, prévenir l'infection et d'autre part guérir les cellules infectées. Mais l'incorporation aléatoire de l'ADN pro-viral au sein du génome hôte rend ceci difficile. C'est donc souvent un contrôle de l'infection qui est recherchée, c'est-à-dire un blocage de la réplication virale, l'infection restant latente dans les cellules hôtes. Les différentes cibles possibles des thérapies anti-rétrovirales découlent directement du cycle de réplication du VIH. En pratique, les médicaments anti-rétroviraux disponibles appartiennent à deux grandes catégories : les inhibiteurs de transcriptases inverses et les inhibiteurs de protéases.

L'introduction des trithérapies a considérablement amélioré la situation des personnes vivant avec le VIH, mais à défaut d'offrir la guérison, ces traitements forcent l'inscription de la maladie dans la durée avec, à la clef, la survenue d'effets secondaires parfois très handicapants et d'inévitables problèmes en matière d'application de traitements existants. De plus, la prescription de mono et bithérapies a conduit à l'apparition de virus résistants, source de difficultés supplémentaires de plus en plus importantes dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Il apparaît donc nécessaire de trouver d'autres pistes de traitements.

Cependant, des recherches préliminaires publiées dans la revue médicale « *The Lancet* » en août 2005 dévoilent comment des chercheurs ont utilisé l'acide valproïque pour affaiblir le virus HIV dormant dans l'organisme ⁽³⁾.

En effet, des médecins ont réalisé une étude sur quatre personnes vivant avec le VIH, sous trithérapie. Ils les ont traitées par l'acide valproïque à une dose de 500 à 750 mg deux fois par jour pendant 3 mois.

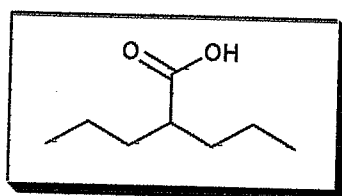
L'efficacité du traitement a été évaluée en déterminant la proportion de cellules infectées par le VIH dans la population des lymphocytes CD4 dormants, avant, pendant et après le traitement par l'acide valproïque. Alors que cette proportion était stable avant la mise en œuvre du traitement par l'acide valproïque, après 18 semaines de traitement, les chercheurs ont observé, chez 3 des patients traités, une diminution de la proportion de cellules infectées par le VIH dans la population des lymphocytes CD4 dormants de 68, 72 et 84%.

Chez la 4ème personne, cette diminution n'était que de 29%. Après l'interruption de traitement par l'acide valproïque, un rebond du nombre de cellules infectées par le VIH dans la population des lymphocytes CD4 dormants a été observé. La charge virale de chacune des personnes traitées n'avait pas subi de changement notable au cours de l'étude.

Cependant, l'acide valproïque, outre ces propriétés, est un inhibiteur de la désacétylation des histones de la cellule quiescente, inhibition qui active l'expression du virus, lequel devient accessible aux anti rétroviraux alors que la cellule réservoir disparaît. En d'autres termes, le mode d'action de l'acide valproïque consiste à « réveiller » les cellules CD4 latentes, pour qu'elles expriment les virus qu'elles contiennent, et les rendent ainsi sensibles à un traitement renforcé, ce qui vise donc une possible éradication du virus.

2. Synthèse effectuée :

L'objectif à atteindre en premier lieu est la synthèse de l'acide 2-propylpentanoïque de la structure suivante :



Acide valproïque

Pour ce faire, nous avons eu recours à la synthèse malonique qui nécessite le passage par trois étapes :

- Estérification de l'acide malonique.
- Alkylation de l'ester malonique.
- Hydrolyse et décarboxylation.

2.1. Estérification de l'acide malonique :

La première étape de notre schéma réactionnel consiste à estérifier le réactif de base, en l'occurrence l'acide malonique, dans lequel les deux fonctions acide sont protégées sous forme d'ester méthylique. L'ester malonique a été obtenu selon la méthode habituelle d'estérification, qui consiste à additionner l'alcool méthylique en excès sur l'acide malonique en présence de l'acide sulfurique dans le benzène ; le tout étant porté à reflux pendant 6h.

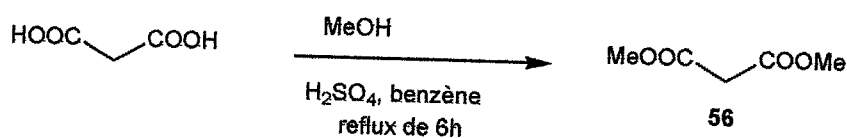


Schéma 1.

Le produit obtenu après extraction, lavage, évaporation des solvants et distillation finale a pu être isolé sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 76% et une température d'ébullition de 170°C.

2.2. Alkylation de l'ester malonique :

a. Introduction :

Du fait des effets inductifs et mésomères (-I, -M) des groupes esters, les atomes d'hydrogène sur le carbone central sont relativement acides ($pK_A = 13$), comparativement à l'acidité des hydrogènes sur un groupe alkyle, de l'ordre de 40-50. C'est ce qui permet la première étape de la synthèse :

- ♦ On fait réagir le méthanolate dans le méthanol sur le malonate de diméthyle (réaction acide-base relativement facile ; $\Delta pK_A \approx 5$). Le méthanolate est obtenu par réaction du sodium sur le méthanol.

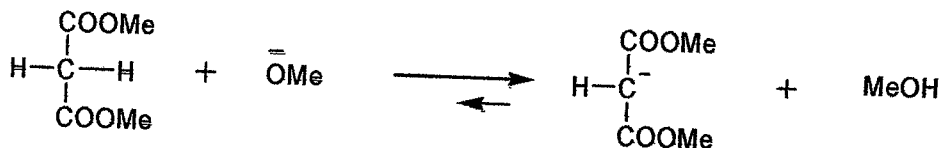


Schéma 2.

Le carbanion ainsi formé est stabilisé par résonance. La présence du diester et d'une base forte implique une réaction de type saponification de l'ester ; cela ne pose pas de problème, puisque la base choisie est en fait la même que le groupe partant ; l'anion méthanolate. Une réaction de saponification de l'un des esters ne modifie donc pas celui-ci.

- ♦ La deuxième étape consiste à faire une substitution nucléophile du carbanion obtenu précédemment sur un dérivé halogéné.



Schéma 3.

b. alkylation effectuée :

- *Préparation de l'halogénure :*

Pour arriver à notre produit, nous avons effectué une double alkylation sur l'ester malonique en utilisant l'iodure de n-propyle ; ce dernier a été préparé à partir du propanol en présence du HI (Schéma 4).



Schéma 4.

La distillation lente du mélange des deux réactifs donne l'halogénure attendu sous forme de liquide incolore avec un rendement de 66,9% après une purification par distillation atmosphérique à 96°C.

La pureté du produit est confirmée par l'analyse chromatographique qui donne un seul pic, et par son spectre IR.

- **Alkylation :**

L'ester diméthylique est traité avec deux équivalents d'halogénure préparé auparavant en présence de deux équivalents de méthanolate de sodium (**Schéma 5**).

La base étant utilisée en excès, elle peut à nouveau arracher le deuxième proton acide de l'ester pour permettre une deuxième alkylation. Après addition des réactifs, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3h.

Après lavages, extraction et évaporation du solvant, nous avons isolé le produit sous forme d'un liquide incolore. La CPG donne deux pics chromatographiques correspondants au deux produits mono et dialkylé (identifié aussi par RMN) avec le même pourcentage. Nous avons rencontré une difficulté majeure dans la séparation de ces deux produits.

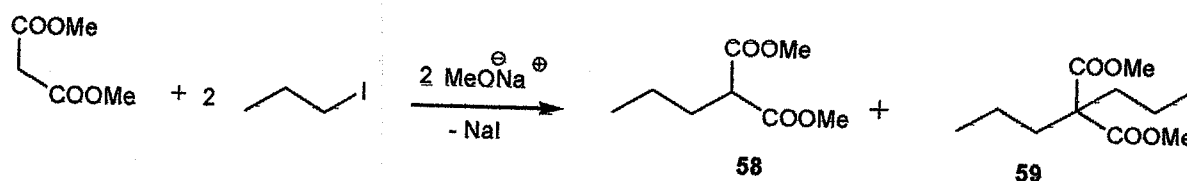


Schéma 5.

En effet, vu leurs polarités très proches, nous n'avons pas réussi à faire de séparation ni par distillation sous vide poussé, ni par colonne chromatographique. C'est pourquoi nous avons choisi de refaire la réaction en allongeant le temps de la réaction dans le but d'augmenter la quantité du produit dialkylé. Après un reflux de 6h, nous n'avons obtenu qu'un léger excès du produit souhaité par rapport aux premiers résultats.

Nous avons ensuite engagé le produit ainsi obtenu dans une deuxième alkylation. Malheureusement, dans ce cas aussi, les résultats n'ont pas été satisfaisants et le problème persiste.

Une alkylation par transfert de phase a ensuite été envisagé : ceci est réalisé en utilisant le bicarbonate de potassium comme base et le bromure de tétrabutylammonium (TBAB) comme catalyseur, le tout étant mis sous reflux pendant 8h. Les résultats ont montré cette fois-ci que la réaction n'a pas été complète et l'ester de départ restait en solution.

Cependant, même si la réaction donne un meilleur rendement du produit doublement alkylé, le second produit se trouve toujours dans le mélange. Par conséquent, il fallait trouver la meilleure méthode de séparation. L'utilisation d'une colonne chromatographique n'étant pas efficace, nous avons tenté une distillation sous pression réduite en utilisant le bec Bunsen

comme source de chaleur, sans succès. Dans ce cas aussi, les deux produits distillent en même temps malgré l'utilisation d'une colonne de 20cm de longueur.

Après toutes ces tentatives de séparation, nous étions obligés d'engager le mélange des deux produits dans les réactions suivantes en espérant pouvoir les séparer dans l'une ou l'autre des étapes suivantes.

2.3. Hydrolyse et décarboxylation :

a. Introduction :

Une hydrolyse consiste à dissocier une molécule en présence d'eau (Schéma 6).



Schéma 6.

La réaction avec OH^- est une saponification, cette réaction chimique est une des plus anciennement utilisée, puisqu'elle permet la synthèse des savons. L'ester est transformé à chaud de manière irréversible en carboxylate de sodium ou de potassium et en alcool.

b. Préparation effectuée :

La saponification du mélange des deux esters mono et doublement alkylés a été effectuée en présence d'hydroxyde de potassium sous un reflux de 3h. A la fin de ce temps, le méthanol résultant est évaporé à sec et le sel ainsi obtenu est acidifié avec une solution de HCl puis porté à reflux pendant 3h afin de décarboxyler le diacide (Schéma 7).

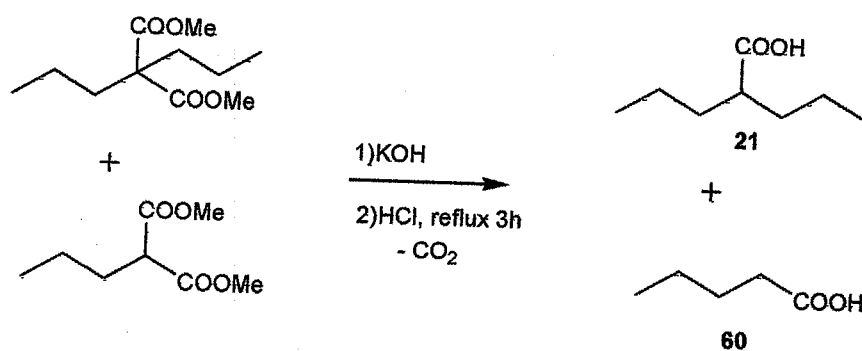


Schéma 7.

Le produit a pu être isolé sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 65%. La plaque CCM donne une seule tache en utilisant différents éluants, ce qui montre encore une fois la difficulté de la séparation des deux produits sous leur forme acide. Le spectre IR montre une bande large vers 3060 cm^{-1} confirmant le bon déroulement de la réaction.

La RMN montre que nous disposons bien d'un mélange de deux acides, l'acide 2-propylpentanoïque et l'acide pentanoïque. Nous avons choisi de les engager dans les réactions qui suivent en espérant les séparer dans la dernière étape de la synthèse.

II. Synthèse de l'aziridine :

1. Introduction :

Les nombreuses méthodes de préparation des aziridines citées dans la littérature sont basées principalement sur trois approches différentes ⁽⁴⁾ :

- Substitution nucléophile intramoléculaire par l'atome d'azote possédant un groupe partant en position α (Schéma 8, (a)).
- Toute les additions [1,2] des nitrènes sur les oléfines (Schéma 8, (b)).
- Toute les additions [1,2] des carbènes sur les imines (Schéma 8, (c)).

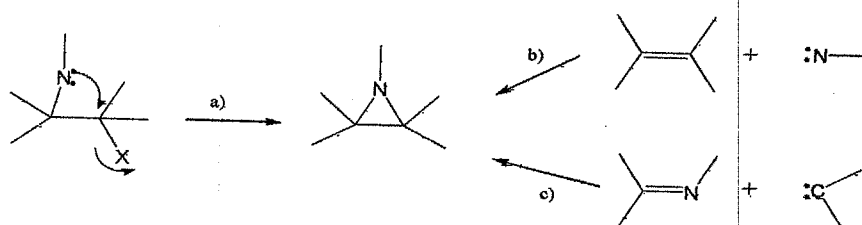


Schéma 8 : méthodes de préparation des aziridines.

Bien que, les différentes méthodes de préparation des aziridines aient été décrites en détail dans le mémoire de W. Drici, nous pouvons tout de même en citer quelques exemples.

1.1. Synthèse d'aziridines par une substitution nucléophile intramoléculaire :

La littérature mentionne la synthèse, comme intermédiaire, des aziridines à partir des α -azido alcools ^(5,6) et dans tous ces cas, il s'agissait d'une réaction intramoléculaire entre un iminophosphorane dérivé de l'azide et l'alcool voisin.

Un procédé bien établi permet la synthèse des aziridines chirales à partir des époxydes correspondants (Schéma 9)⁽⁷⁾. Dans ce processus, l'ouverture nucléophile de l'époxyde en utilisant l'azide de sodium selon une S_N2 donne un mélange de deux régioisomères avec un rapport de 2 :3. L'azide est un excellent nucléophile pour l'ouverture de l'époxyde et les azido alcools correspondants peuvent être facilement convertis en aziridines.

En effet, le traitement des azido alcools avec la triphénylphosphine donne, selon la réaction de Staudinger, les iminophosphoranes correspondants qui subissent une cyclisation suite à une attaque nucléophile intramoléculaire du groupe hydroxyle sur le phosphore.

Le chauffage des oxazaphospholidines formées provoque l'ouverture de la liaison P-N suivie d'une attaque nucléophile du doublet de l'azote, le départ de l'oxyde de triphénylphosphine et donc la formation des aziridines avec un excès énantiomérique de 82-95%, et un rendement de 40-91%.

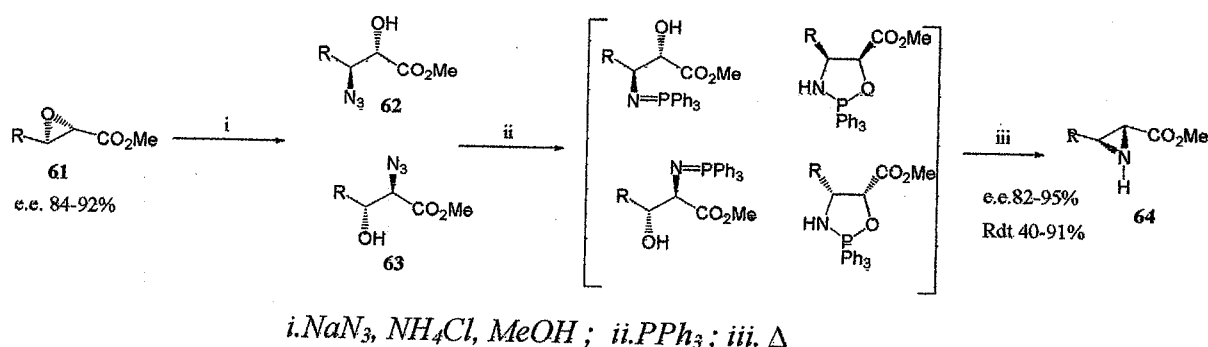


Schéma 9.

Les esters d'aziridines 2- carboxyliques formées sont des composés très importants non seulement à cause de la réactivité unique du cycle aziridine mais aussi à cause de leurs structure qui ressemble à celles des α et β amino acides.

La transformation époxyde-aziridine représente une route très attrayante dans la synthèse des aziridines chirales, particulièrement après la découverte de l'époxydation de Sharpless. Cette synthèse asymétrique catalytique rend possible l'obtention de tous les stéréoisomères possibles d'un 2,3-aziridinoalcool, synthon chiral très utile en synthèse organique⁽⁸⁾ (Schéma 10).

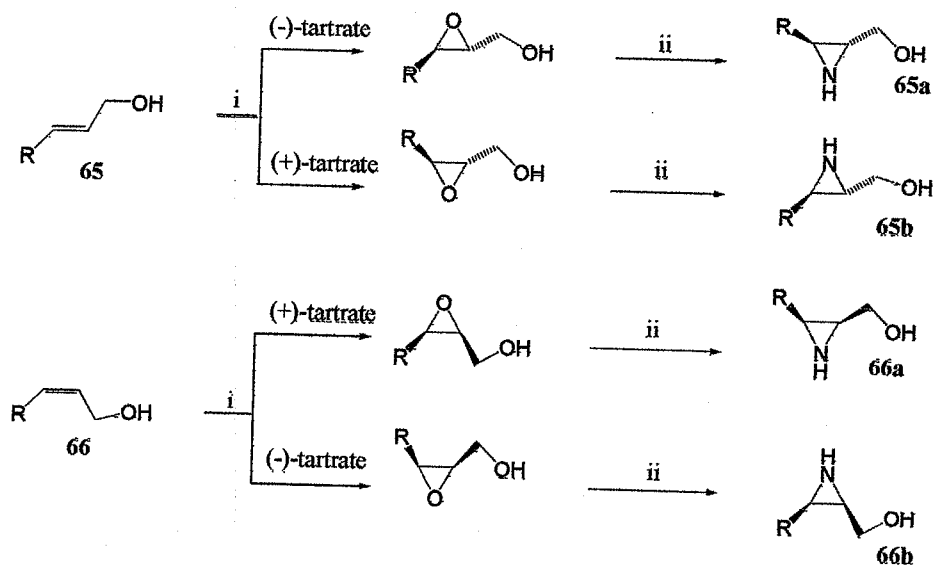


Schéma 10.

1.2. Addition sur les alcènes :

Maintenant qu'il est connu que les ylures d'iodonium ($\text{RN}=\text{IR}'$)^(9,10) peuvent être utilisés comme précurseurs de nitrènes, la préparation d'aziridines par cette voie s'est énormément développée et une large gamme d'aziridines a pu être obtenue en une seule étape.

Depuis les années 90, une attention particulière a été portée vers l'application de nitrènes stabilisés par un métal dans la synthèse d'aziridines. Les premiers travaux sur cette méthode qui ont été réalisés par Evans et coll⁽¹¹⁾ démontrent qu'une quantité catalytique de $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ ou $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ facilite l'addition d'un nitrène sur une variété d'oléfines pour donner les aziridines correspondantes avec de bons rendements (Schéma 11).

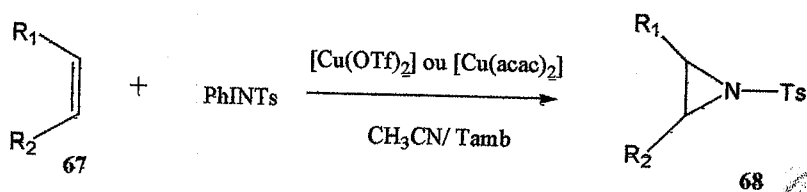


Schéma 11.

En dépit des avancées remarquables qui ont eu lieu dans les additions catalytiques des nitrènes menant aux aziridines^(12, 13), quelques défis à relever subsistent encore. En effet, la

source de nitrene dans la réaction catalytique est plutôt limitée et le N-tosyl iminophényliodonane (TsN=IPh) reste le composé le plus utilisé.

Cependant, des modifications dans les propriétés électroniques et stériques des nitrenes ont été proposées pour surmonter ces limitations ⁽¹⁴⁾.

Dans l'intention de développer un système d'aziridination pratique, une étude réalisée en 2004 ⁽¹⁵⁾ utilise le 5-Me-2-pyridine sulfonamide **71** comme source d'azote en combinaison avec un oxydant tel que $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ pour générer le nitrene **72** qui s'additionne en présence d'un catalyseur sur les oléfines (**Schéma 12**).

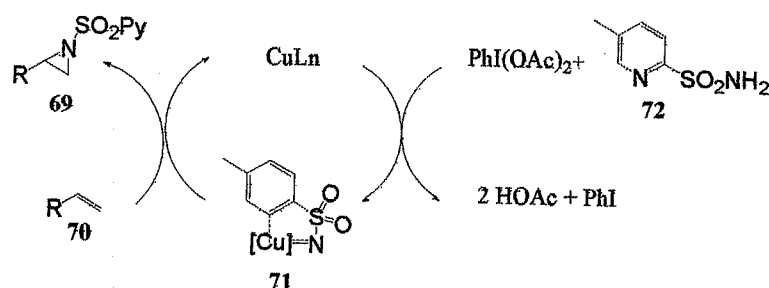








Schéma 12.

Il a également été démontré que l'utilisation de $\text{Cu}(\text{tfac})_2$ pour catalyser cette réaction donne de meilleurs résultats comparés à ceux obtenus avec d'autres catalyseurs à base de métaux de transition. Les résultats du **tableau 1** montrent l'efficacité de cette réaction avec une variété d'oléfines.

Tableau 1

substrat	produit	Rdt %
	 73	84
	 74	60
	 75	68

1.3. Addition des carbènes sur les imines :

Très récemment ⁽¹⁶⁾, une autre approche qui permet la synthèse des aziridines à partir de l'addition d'une imine aromatique sur le silyldibromométhyllithium a été développée. Elle permet d'aboutir au composé **77** comme intermédiaire ; en présence d'un réactif de Grignard,

ce dernier forme des aziridines avec de bons rendements et une excellente stéréosélectivité (Schéma 13).

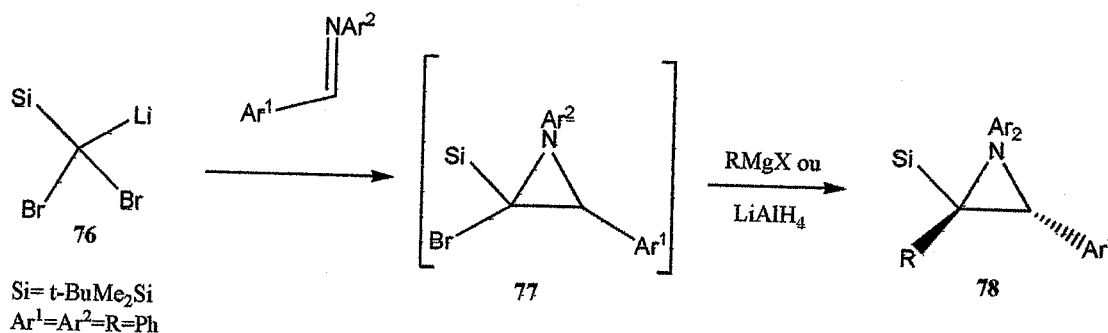
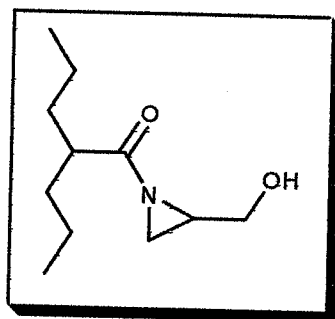


Schéma 13.

2. Préparation effectuée :

En ce qui nous concerne, nous avons envisagé la préparation de la *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridine **23** à partir de l'imino-phosphorane provenant de l'acide valproïque et le glycidol selon la méthode utilisée dans le premier chapitre.

**23**

Cependant, nous n'avons pas pu isoler l'acide valproïque de son produit secondaire ; par conséquent, nous disposons d'un mélange de deux acides, l'acide 2-propylpropanoïque et l'acide pentanoïque.

2.1. Synthèse de l'azide :

Nous avons engagé le mélange des deux acides dans la préparation de l'azide correspondant en utilisant toujours la méthode de Palomo (Schéma 14). Le nombre de moles de NaN₃ engagées dans la réaction a été calculé en prenant la masse molaire de l'acide pentanoïque comme référence, de façon à avoir un excès de réactifs, ce qui permet d'éviter

d'avoir du substrat non transformé. Par ailleurs, les différents réactifs en excès sont ultérieurement tous éliminés avec les eaux de lavage.

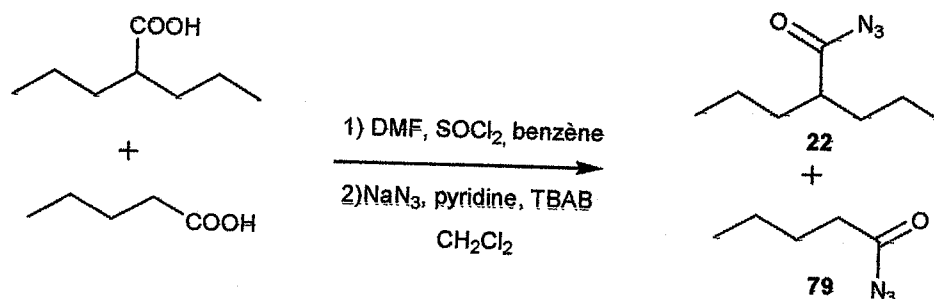


Schéma 14.

Le produit a été obtenu sous forme d'une pâte avec un rendement de 80% en prenant toujours le nombre de mole correspondant à l'acide pentanoïque comme référence. Le spectre IR confirme le bon déroulement de la réaction en donnant la bande de l'azide vers les 2300 cm⁻¹ tandis que la bande OH de l'acide carboxylique disparaît.

2.2. Synthèse de l'imino-phosphorane et condensation avec l'alcoolate de glycidol

L'imino-phosphorane provenant de deux azides a été obtenu selon la réaction de Staudinger en utilisant le triéthylphosphite (Schéma 15).

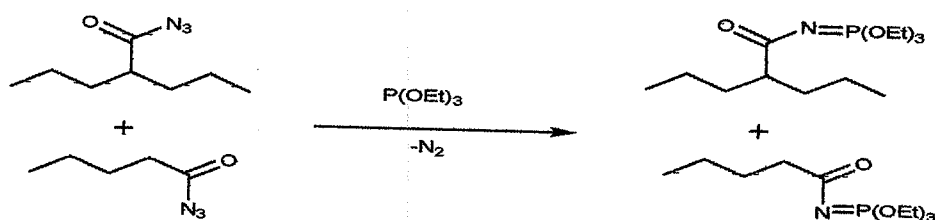


Schéma 15.

La condensation avec l'alcoolate du glycidol a été effectuée au départ de l'azide en générant *in situ* l'imino-phosphorane. En effet, l'alcoolate du glycidol a été préalablement formé suite à l'action de l'hydruire de sodium sur le glycidol (Schéma 16).

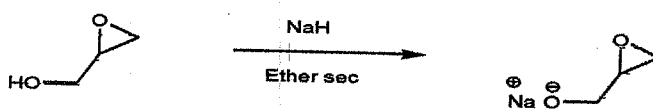


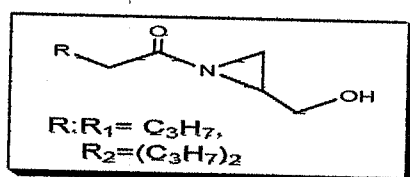
Schéma 16.

Ainsi, le mélange réactionnel formé est ajouté *in situ* à la solution d'imino-phosphorane déjà préparé en maintenant la température à 0°C pendant toute l'addition ; ensuite, l'ensemble est chauffé à reflux pendant 90 min, et la réaction continue sous agitation à froid pendant toute la nuit.

Après extraction et évaporation du solvant, nous avons obtenu le produit sous forme d'une huile de couleur jaune, le spectre IR donne une absorption vers $1743,85\text{ cm}^{-1}$ qui correspond au C=O de l'amide et une bande à $3405,96\text{ cm}^{-1}$ qui correspond au OH de l'alcool. D'autre part la CPG donne des pics chromatographiques d'intensités différentes.

Cependant, et en nous basant sur les résultats obtenus dans le premier chapitre, la réaction de l'imino-phosphorane avec l'alcoolate du glycidol nous laisse la possibilité de formation des produits suivants selon des mécanismes différents :

- ✓ Si la réaction se déroule selon le mécanisme proposé dans la réaction d'aziridination, nous pouvons nous attendre au produit suivant, l'aziridine recherchée.



Cette dernière est obtenue selon le mécanisme suivant :

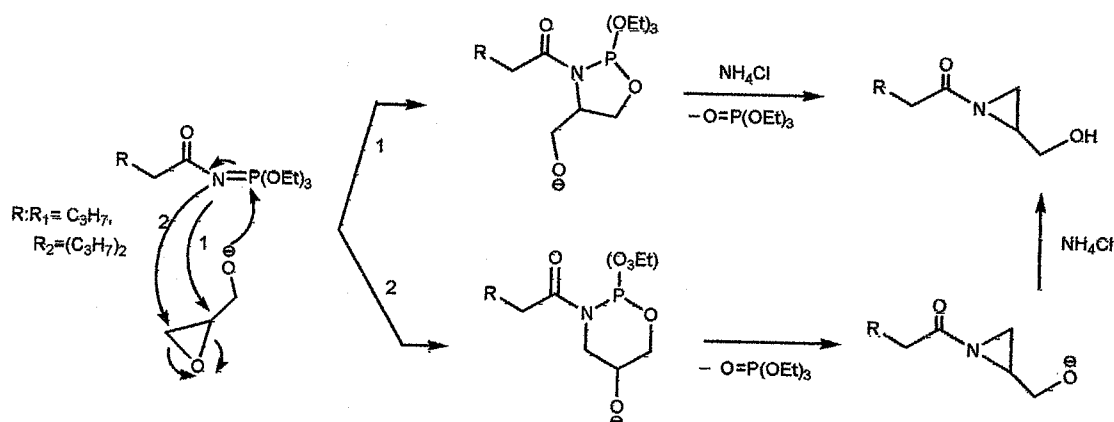


Schéma 17.

Dans ce cas, la réaction se déroule suivant le mécanisme réactionnel d'aziridination proposé dans les travaux de Magister de W. Drici, en aboutissant aux aziridines correspondantes.

✓ Maintenant, en tenant compte des résultats obtenus dans le chapitre 1, et à cause de l'utilisation du triéthylphosphite, d'autres possibilités sont envisageables (Schéma 18).

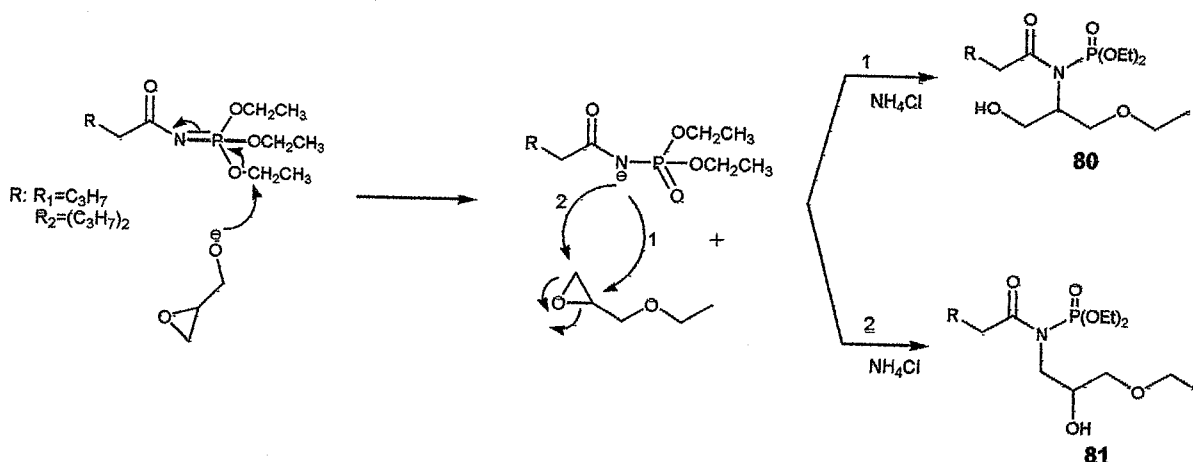


Schéma 18.

En effet l'alcoolate du glycidol attaque le méthylène du triéthylphosphite en engendrant une charge négative sur l'atome d'azote et le glycidol, ce dernier peut être attaqué par la charge négative portée par l'atome l'azote sur ces deux centres électrophiles en donnant les produits correspondants 80 et 81.

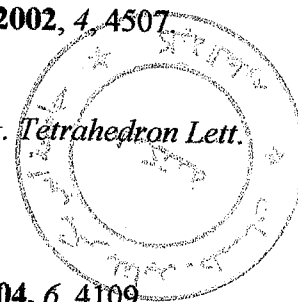
3. Conclusion :

Vu la possibilité d'avoir plusieurs produits résultant de cette condensation, ce qui est confirmé par l'analyse chromatographique qui donne plusieurs pics avec des intensités différentes, une séparation avec les moyens dont nous disposons semble très difficile et par conséquent une identification exacte des produits ne peut être effectuée et nous ne pouvons donc tirer aucune conclusion sur la nature de cette condensation.

Le mélange réactionnel renferme sans doute les différents produits possibles découlant des différents mécanismes exposés plus haut. A ce stade, il serait utile de procéder à une analyse par HPLC analytique et quantitative pour pouvoir distinguer les aziridines des autres produits.

« Références bibliographiques »

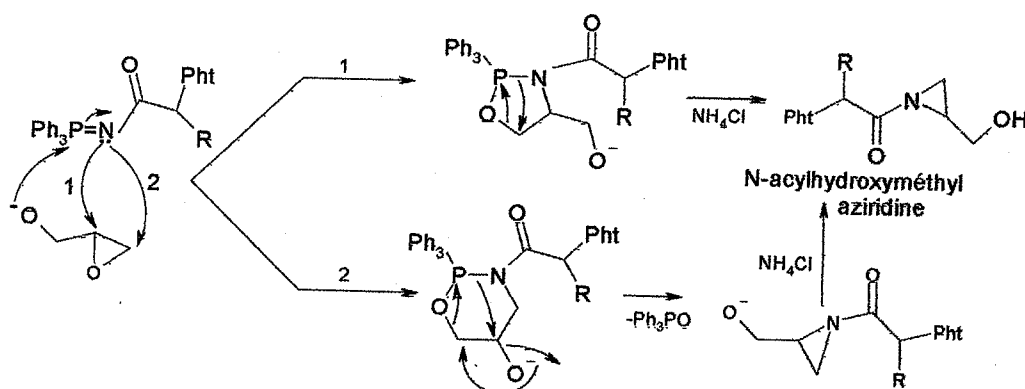
1. Lehman, G. *Lancet*. **2005**, 366, 549.
2. a) Berthelot-Moritz, F; Chadda, K; Chanavaz, I; Leroy, JP; Droy, JM; Bonmarchand, D; Leroy, J. *Fatal. Intensive Care Med*. **1997**, 23, 599.
b) Bolanos JP, Medina JM. Mini review. *Life Sci*. **1997**, 60, 1942.
3. Routy, J-P. HIV infection. *Lancet*. **2005**, 366, 523.
4. a) Davis, F. A.; Zhou, P., *Tetrahedron Lett*. **1994**, 35, 7525.
b) Gardiner, J. M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11515.
c) Shao, H., Zhu, Q., Goodman, M. *J. Org. Chem*. **1995**, 60, 790.
d) Padwa, A. A. D. Woolhouse, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. W. Lwowski, Pergamon, **1984**, 7, 47.
5. Lothar, B. W.; Maria, F. C.; De Araùjo. *Molecules*. **2002**, 7, 902.
6. Ariza, X.; Pineda, O.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett*. **2001**, 42, 4995.
7. Binne, Z.; Lambertus, T. *Pure & Appl. Chem*. **1996**, 68, 735.
8. Payne, G. B.; *J. Org. Chem*. **1962**, 27, 3819.
9. Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron. Asymmetry*. **1997**, 8, 3563.
10. Södergren, M. J.; Alonso, D.A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron. Lett*. **1997**, 38, 6897.
11. Evans, D.A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, 116, 2742.
12. a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem*. **1991**, 56, 6744.
b) Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, 115, 5326.
c) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, 123, 7707.
13. a) Au, S. M.; Huang, J. S.; Yu, W. Y. ; Fung, W. H.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, 121, 9120.
b) Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, 124, 13672.
c) Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Org. Lett*. **2002**, 4, 4507.
d) Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, 125, 16202.
14. a) Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A.V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett*. **1997**, 38, 6897.
b) Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem*. **1999**, 64, 5204.
15. Han, H.; Bae, I.; Yoo, J. E.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *Org. Lett*. **2004**, 6, 4109.
16. Yagi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett*. **2004**, 6, 4339.



Conclusion et Perspectives

Conclusion générale :

Au cours de ce travail de mémoire, notre objectif principal était de vérifier expérimentalement le mécanisme réactionnel proposé lors de travaux de magister de W. Drici que nous rappelons ci-dessous.



L'alcoolate du glycidol utilisé pour réagir avec l'imino-phosphorane possède non seulement un sommet nucléophile (l'alcoolate), mais aussi deux sommets électrophiles, ceux du cycle oxirane. C'est cette caractéristique qui nous a poussé à chercher d'autres réactifs aux propriétés analogues, afin de voir si on pouvait généraliser le mécanisme proposé et l'étendre à d'autres systèmes réactionnels. En d'autres termes, il nous avait paru intéressant de soumettre un iminophosphorane à des nucléophiles beaucoup plus doux qu'un alcoolate, mais possédant les mêmes caractéristiques chimiques que celui du glycidol.

Si avec l'alcoolate du glycidol, la réaction première qui a lieu se produit entre le nucléophile fort et le sommet électrophile de l'imino-phosphorane, la situation est totalement différente lorsque nous utilisons des réactifs portant de sommets nucléophiles moyens comme le groupe carboxylate. De plus, le dérivé phosphoré engagé dans la synthèse de l'imino-phosphorane n'est plus la triphénylphosphine, mais le triéthylphosphite.

Il est utile de signaler ici qu'une vérification d'un mécanisme, au sens strict du terme, aurait supposé de reprendre exactement la même réaction que W. Drici, en utilisant cependant des réactifs marqués aux radioisotopes afin de vérifier l'emplacement de ces derniers dans les produits de réaction.

Cela n'étant pas réalisable dans nos conditions actuelles, c'est par une voie détournée que nous avons réalisé cette étude. En effet, l'examen de la réactivité d'un imino-phosphorane avec quelques nucléophiles met en lumière l'ampleur du mécanisme étudié et nous permet

d'en définir les limites et les applications possibles. C'est ce que le nombre de produits obtenus dans cette série nous a permis de vérifier.

La vérification du mécanisme que nous avons envisagée s'est plutôt convertie en une évaluation de la réactivité de l'iminophosphorane que nous avons utilisé avec des nucléophiles doux. Ceci cadre bien avec l'étude projetée au départ dans la mesure où on retrouve, comme réactifs principaux, un iminophosphorane et un nucléophile aux propriétés chimiques analogues à celles du glycidol.

A l'issue de tous les travaux réalisés, il nous semble que nous pouvons retenir quelques enseignements fondamentaux :

- ◆ l'iminophosphorane utilisé étant encombré, il ne réagit pas toujours complètement avec les différents réactifs qui lui ont été opposés ; cela permet de comprendre que nous en ayons récupéré à l'issue de nos manipulations.

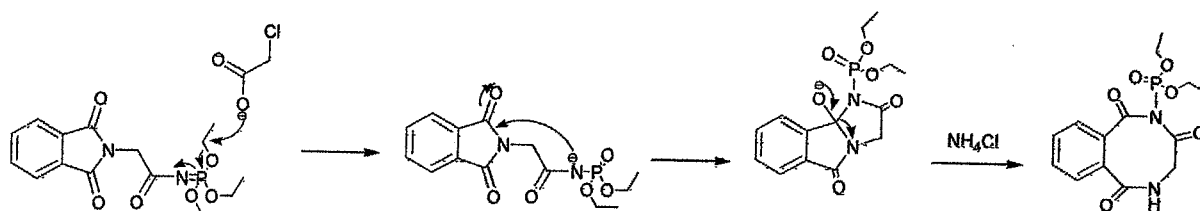
- ◆ la faible réactivité de notre iminophosphorane s'explique aussi par le fait qu'il s'agit d'un intermédiaire non stabilisé par résonance et qui porte des groupes donneurs sur le phosphore. Ces derniers réduisent la charge partielle portée par cet atome, si bien que les nucléophiles ne s'y fixent que très lentement.

- ◆ les iminophosphoranes encombrés sont connus pour agir également comme des bases, ce qui explique le passage par d'autres états de transition cycliques plus étendus et la formation subséquente d'autres composés que ceux initialement prévus.

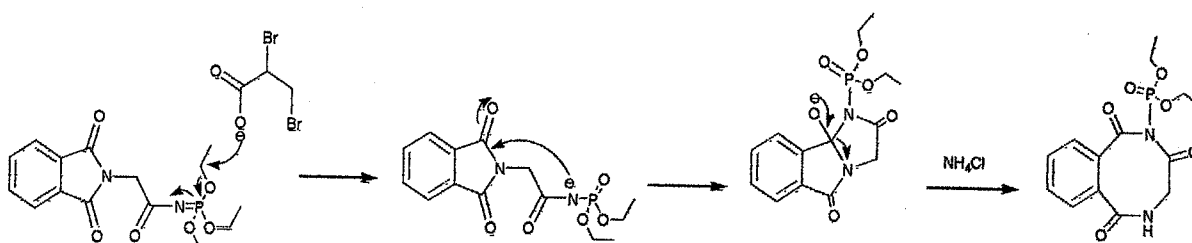
- ◆ on sait que la réaction d'Arbusov se déroule généralement à chaud. Et nos réactions se sont déroulées à reflux, ce qui laisse supposer qu'elle peut avoir lieu.

- ◆ le résultat le plus remarquable que nous avons obtenu au cours de nos travaux est celui d'avoir obtenu un même produit lorsque le substrat de départ était soit l'acide chloroacétique, soit l'acide dibromopropanoïque. En effet, les analyses effectuées ont donné les mêmes caractéristiques spectroscopiques, les mêmes microanalyses ainsi que le même point de fusion. Cela nous conduit à supposer qu'un mécanisme identique ou assez approché a pu avoir lieu dans les deux cas. On peut rappeler les mécanismes généraux que nous avons proposés pour chacune des réactions :

a) pour l'acide chloroacétique :



b) pour l'acide 2,3-dibromopropionique :



Dans ces deux réactions, l'intermédiaire clé est constitué par un système tricyclique contenant un motif bicyclo à cinq chaînons dont l'ouverture de la jonction angulaire engendre le cycle à 8 atomes.

◆ quoi qu'il en soit, cette étude nous a permis d'approfondir la réactivité des iminophosphoranes et d'y apporter une contribution intéressante, susceptible de mieux comprendre le déroulement de la réaction de Wittig ou celle de Michaelis-Arbusov.

Perspectives :

En guise de perspectives de ce travail, il semble important et intéressant de réussir à identifier tous les produits provenant de différentes réactions afin d'obtenir une vue d'ensemble sur les différents mécanismes qui peuvent intervenir dans la réactivité des iminophosphoranes avec différents nucléophiles.

Partie expérimentale

Généralités :

1. Purification des solvants :

Les solvants utilisés ont été purifiés comme suit :

- Le dichlorométhane : après un reflux de 2h sur le P_2O_5 , il est distillé et gardé dans une bouteille contenant le P_2O_5 .
- Ether : distiller et garder dans une bouteille contenant du sodium effilé.
- Benzène : sécher sur sodium effilé.
- Méthanol : le méthanol à 99% est traité avec le CaO sec sous un reflux de 2h puis distillé et gardé dans une bouteille contenant du tamis moléculaire 4Å.

2. Chromatographie :

Les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaques de silice sur support plastique 60 F₂₅₄SDS, de 0.25mm d'épaisseur avec détection UV à 254 et 365nm ou par des vapeurs d'iode.

Les chromatographies sur colonne de silice sont effectuées sur gel de silice 60 A.C.C (Merck).

3. Appareils utilisés :

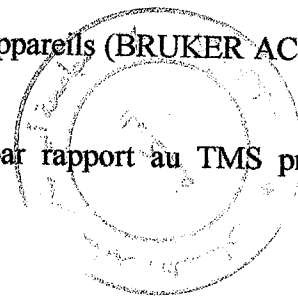
- **Infra rouge :**

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés au centre de mesure du laboratoire COSNA sur un spectromètre « Mattson Genesis II FTIR », et les valeurs de fréquences sont exprimées en cm^{-1} . Les produits huileux ont été traités directement dans des cellules sous forme de film, et les solides ont été analysés sous forme de pastilles de KBr.

- **Résonance magnétique nucléaire :**

Les spectres RMN 1H et RMN ^{13}C sont enregistrés sur des appareils (BRUKER AC, à 300MHz) à l'université Es Sénia (Oran).

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne, le solvant d'analyse étant le $CDCl_3$.



- **Chromatographie phase gazeuse :**

Les chromatogrammes sont enregistrés sur un appareil (SHIMADZU GC-17A).

- type de colonne : DB-35 de longueur 30 m ; diamètre intérieur 0,25mm ; épaisseur de la phase stationnaire 0,25 μ m.
- gaz vecteur : azote ; débit : 1,7 mL/min ;
- détecteur à FID
- temps d'analyse : 40 min

- **Analyse élémentaire :**

Les microanalyses ont été effectuées sur un appareil (LECO CHN-900).

- étalonnage : acétanilide
- température four de réduction : 650°C
- température four oxydation : 1000°C
- gaz vecteur : hélium à une pression de 40 psi

- **Température de fusion :**

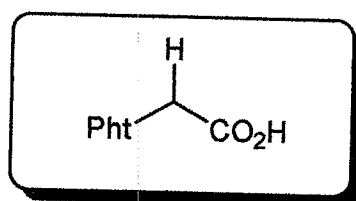
Tous les points de fusion ont été déterminés grâce à un fusionomètre digital de la série IA9200 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

1. Protection de la fonction amine des acides aminés.

Mode opératoire :

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit 0.13 moles de glycine, 0.13 moles d'anhydride phtalique dans 40ml d'acide acétique glacial, et on porte à reflux pendant 2 heures. Ensuite on laisse refroidir le mélange et le solide cristallisé est filtré sous vide en faisant des lavages à l'eau pour entraîner l'acide acétique. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange éthanol-eau (1 : 4).

N-phtalimidoglycine



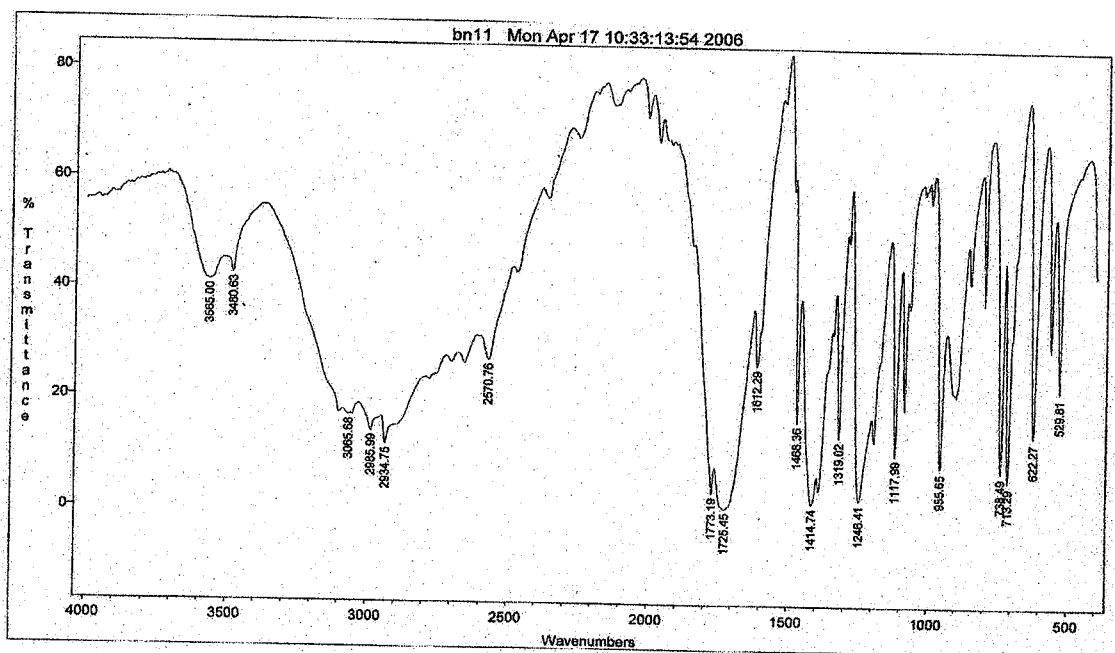
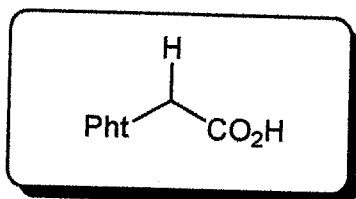
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solide blanc, Tf = 193-194°C

M = 205g mol⁻¹, Rdt = 81%

Données spectrales :

IR σ (cm^{-1}) : 3100-2700 (OH de la fonction acide), 1773 (C=O phthalimido), 1725 (C=O carboxyle), 1613 (doublet aromatique).



2. Synthèse du N-acylazide par la méthode de Palomo

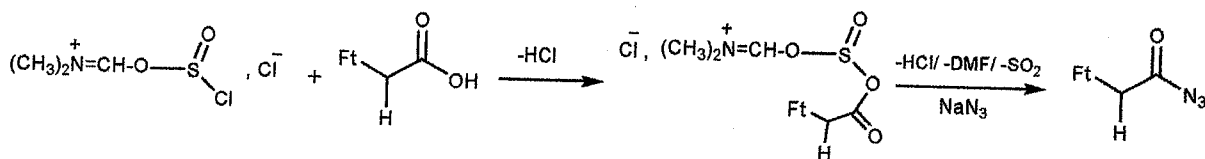
Mode opératoire :

Etape 1. Préparation du réactif de Palomo :



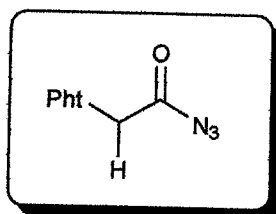
Ce premier réactif est préparé in situ dans une ampoule à décanter de 50 ml à partir d'un mélange de benzène sec 15 ml, de DMF 0.03 moles et de SOCl_2 0.033 moles. Les différents réactifs sont additionnés dans l'ordre indiqué ci-dessus. Après 5 min, deux phases sont séparées et le réactif d'activation du carboxyle se trouve dans la phase inférieure.

Etape 2.



L'acylazide est préparé en additionnant le réactif obtenu ci-dessus sur une suspension contenant l'acide aminé 0.03 moles, l'azoture de sodium 0.06 moles, le bromure de tétrabutylammonium 0.003 moles et la pyridine 0.06 moles dans le dichlorométhane sec. On laisse agiter toute une nuit à température ambiante. On ajoute au mélange refroidi de l'eau 50 ml, puis on lave successivement avec une solution à 5% de HCl (3 x 25 ml) et avec de l'eau saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur CaSO_4 et le solvant est chassé sous vide.

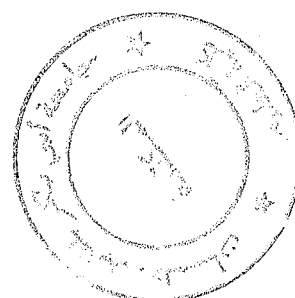
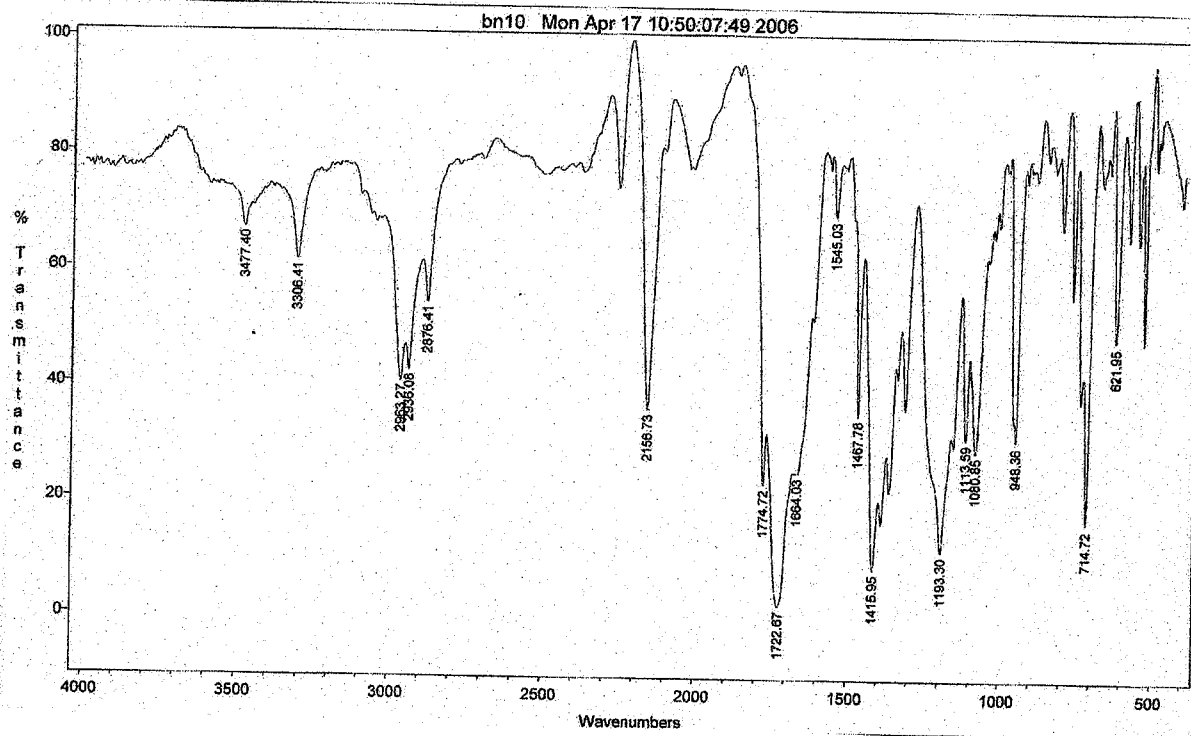
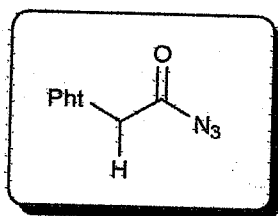
Azide de N-phthalimido glycyle



Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : pâteux de couleur orange.

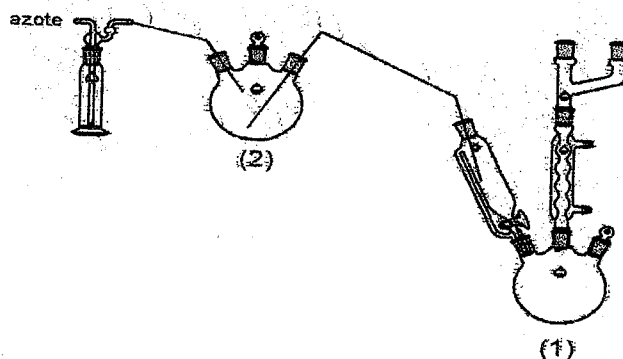
$M = 230.17 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, Rdt = 93%

Données spectrales :**IR σ (cm^{-1}) :** 2156.73 (N_3), 1774 ($\text{C}=\text{O}$ phthalimido), 1722 ($\text{C}=\text{O}$ acyle)

3. Condensation des iminophosphoranes avec les différents carboxylates

Mode opératoire :

On commence par faire le montage suivant en s'assurant que la verrerie est bien sèche, ensuite, on fait barboter un courant d'azote dans tout le montage pendant un quart d'heure. La réaction se fait en trois étapes :



a. Synthèse de l'imino-phosphorane :

Dans le tricol (1), on place 0.025 moles de N-acylazide dans 100 ml de dichlorométhane sec. La solution est refroidie à 0°C, puis la triphénylphosphine ou le triéthylphosphite 0.925 moles est ajoutée par petites fractions. On laisse la température remonter au niveau ambiant et on agite pendant 2 heures.

b. Préparation des carboxylates :

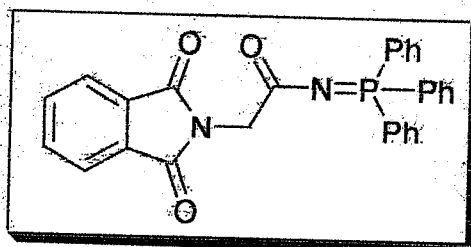
Dans l'autre tricol, on introduit 0.027 moles d'hydrure de sodium à 50%, en solution dans l'éther anhydre 50 ml ; on agite pendant 45 min à froid, puis on ajoute goutte à goutte l'acide carboxylique 0.025 moles et on laisse agiter pendant 30 min.

c. Condensation des carboxylates :

On transvase sous courant d'azote le contenu du deuxième ballon dans l'ampoule à addition et on l'additionne goutte à goutte au mélange réactionnel précédent, en maintenant la température à 0°C pendant toute l'addition. Ensuite l'ensemble est chauffé à reflux pendant 90 min. à la fin de ce temps, on ajoute au mélange réactionnel une solution de chlorure d'ammonium à 10%, puis on extrait avec le dichlorométhane (3 x 25 ml). Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaSO₄. Enfin, on évapore le solvant et le produit ainsi obtenu est purifié par séparation dans différents solvants, puis par colonne chromatographique ou par recristallisation.

3.1. Condensation avec l'acide acrylique :

Composé (42) : *phthaloylglycyliminotriphénylphosphorane*



Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : poudre blanche,

Tf = 201°C M = 452g .mol⁻¹,

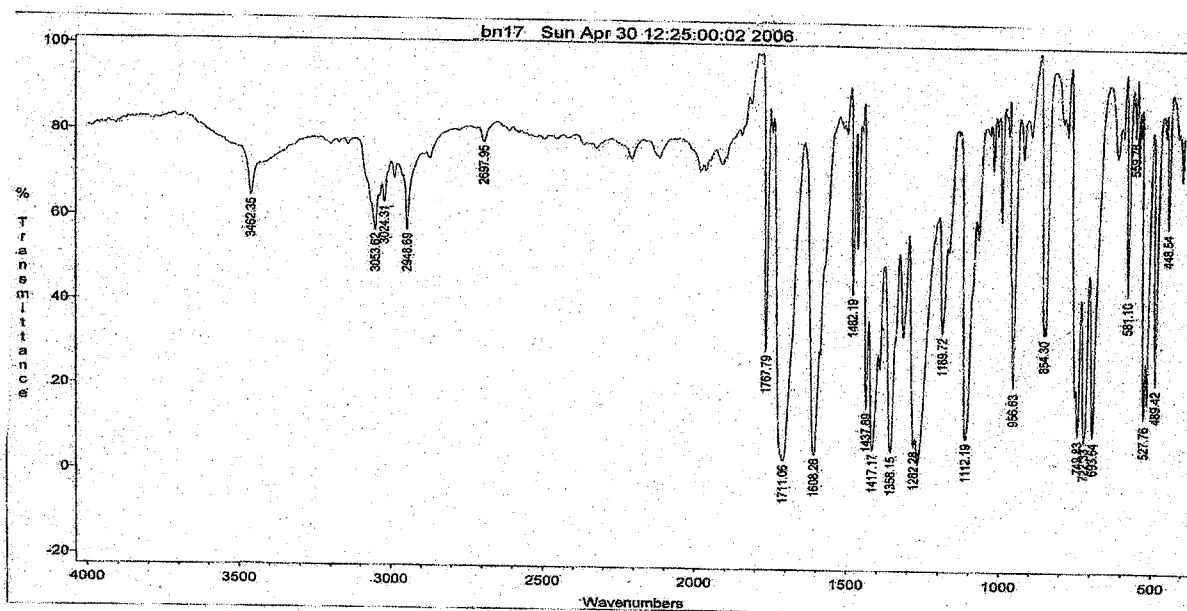
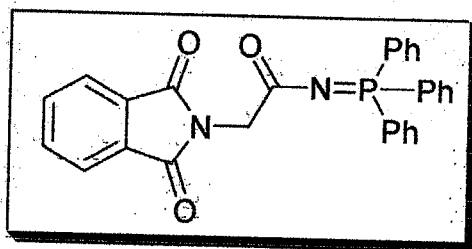
Rdt = 26.54% Recristallisation dans le MeOH

Analyse élémentaire :

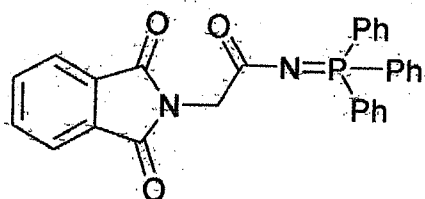
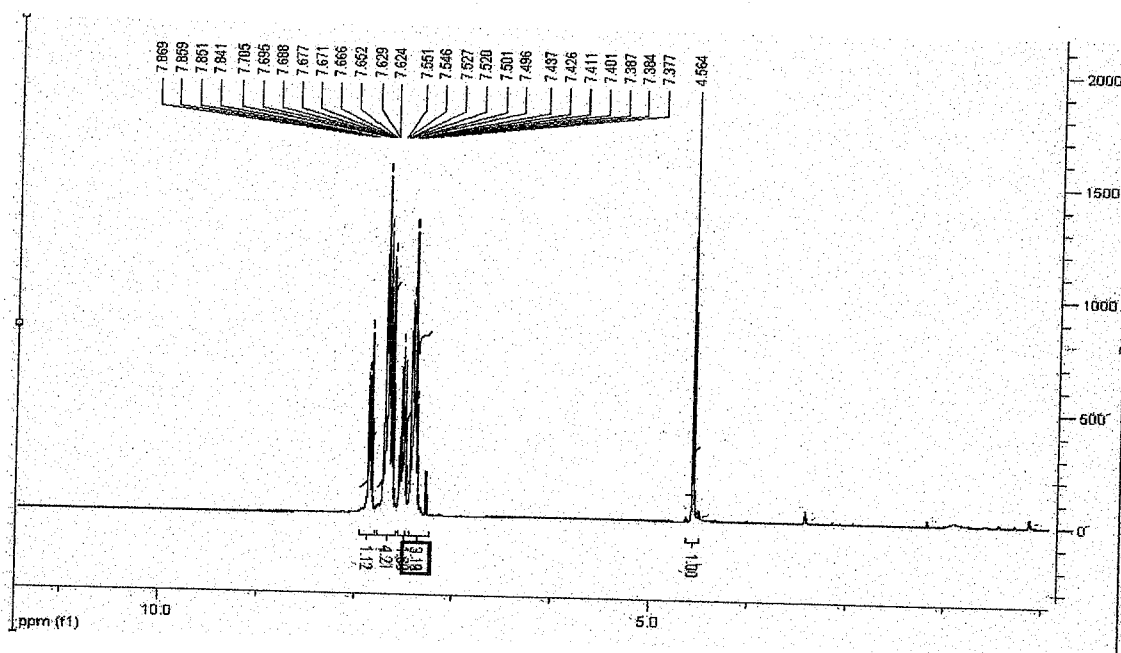
	<i>% théorique</i>	<i>% expérimental</i>
C :	71.68	69.69
H :	4.646	3.78
N :	6.194	6.041

Données spectrales :

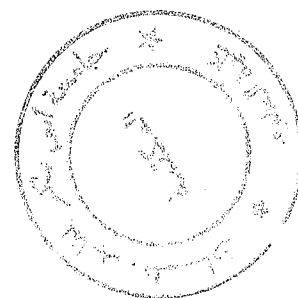
IR σ (cm^{-1}) : 1767.79 (C=O (pht)), 1711.06 (C=O (gly)), (1608.26 (doublet aromatique))



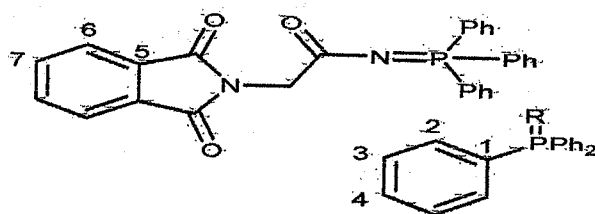
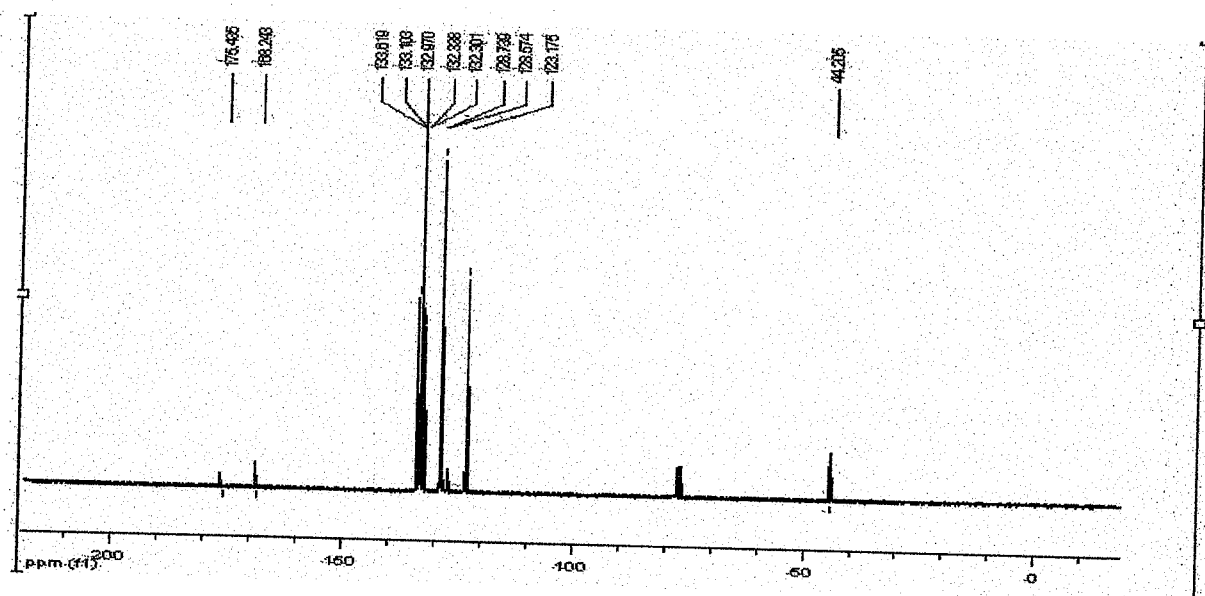
RMN^H ($CDCl_3$, 300 Mhz):



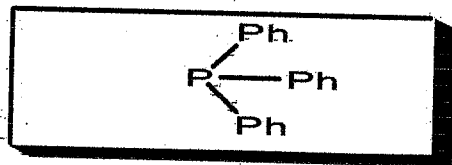
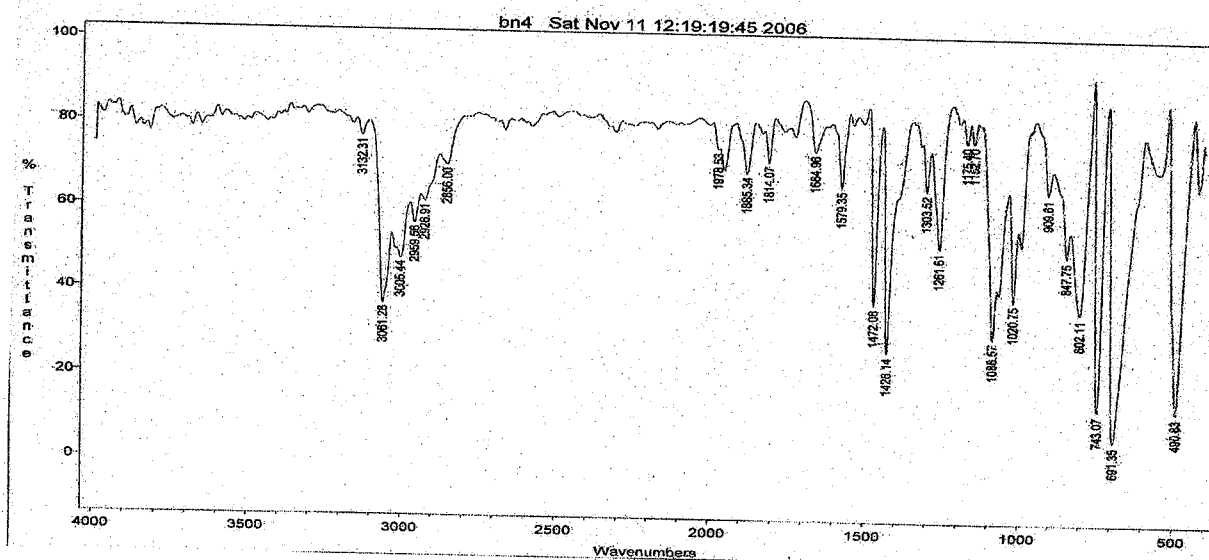
	δ (ppm)	multiplicité	intégration
CH_2 (gly)	4.56	s	2
CH (pht)	7.5	m	15
CH (Ph)	7.7	m	4



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 300 MHz)

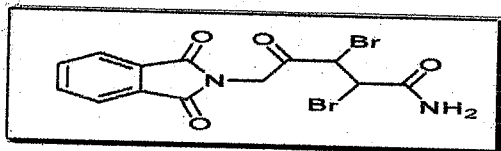


	δ (ppm)		δ (ppm)
CH_2 (Gly)	44.206	C(3)	128.574
C=O (Ph)	168.243	C(4)	128.739
C=O (Gly)	175.432	C(5)	132.97
C(1)	133.619	C(6)	123.175
C(2)	133.103	C(7)	133.619

Composé (43) : triphénylphosphine**Caractéristiques physico-chimiques**Aspect : solide blanc, $T_f = 70^\circ\text{C}$ $M = 118 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, Rdt = 30%Eluant : CH_2Cl_2 , $R_f = 0.7$ **Données spectrales :****IR σ (cm^{-1}):**

3.2. Condensation avec l'acide 2,3-dibromopropanoïque :

Composé (D) : 2,3-dibromo-4-phthaloylglycylpropionamide



Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : pâteux orange

M = 404 g.mol⁻¹

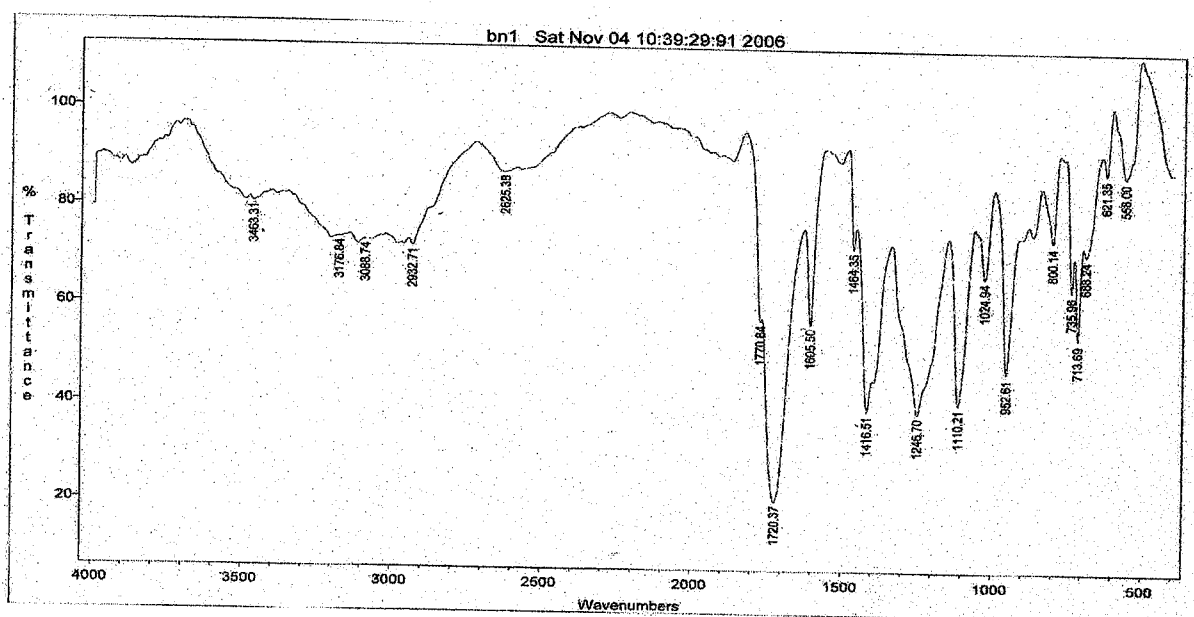
Rdt = 34.25%

Eluant : AcOEt

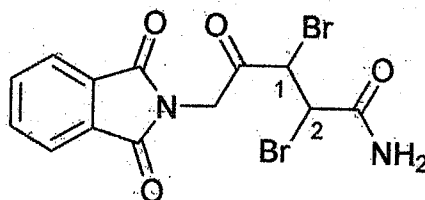
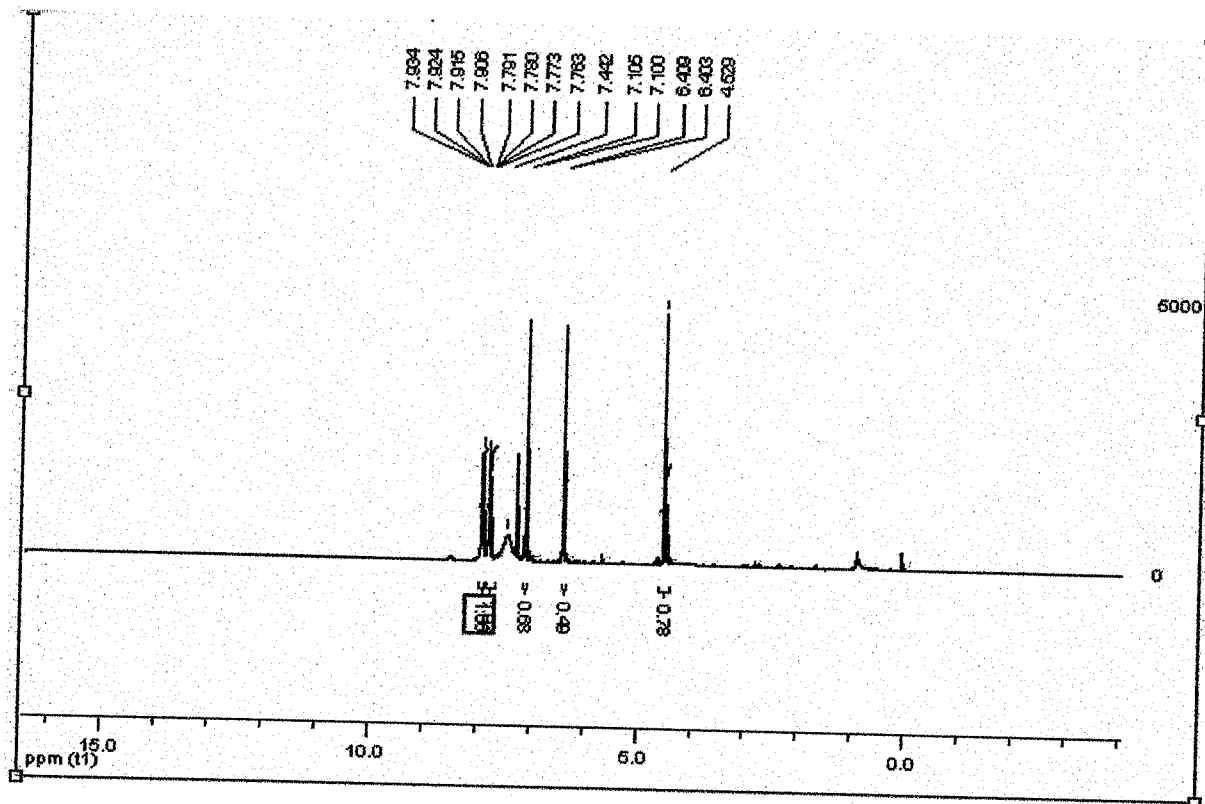
Rf = 0.52

Données spectrales :

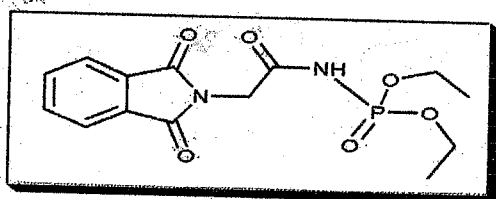
IR σ (cm⁻¹): 1770.84 (C=O (pht)), 1720.37 (C=O (Gly), C=O (Amide)), 3463.31 (NH₂),
713(CBr)



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):



	δ (ppm)	multiplicité	$^3J_{(\text{H-H})}$ (Hz)	intégration
CH_2 (Gly)	4.529	s	/	2
CH (1)	6.4	d	1.8	1
CH (2)	7.1	d	1.8	1
NH_2	7.8	s	/	2
CH (pht)	7.8	m	/	4

Composé (49): phthaloylglycyl-diéthoxyphosphonamide**Caractéristiques physico-chimiques :**

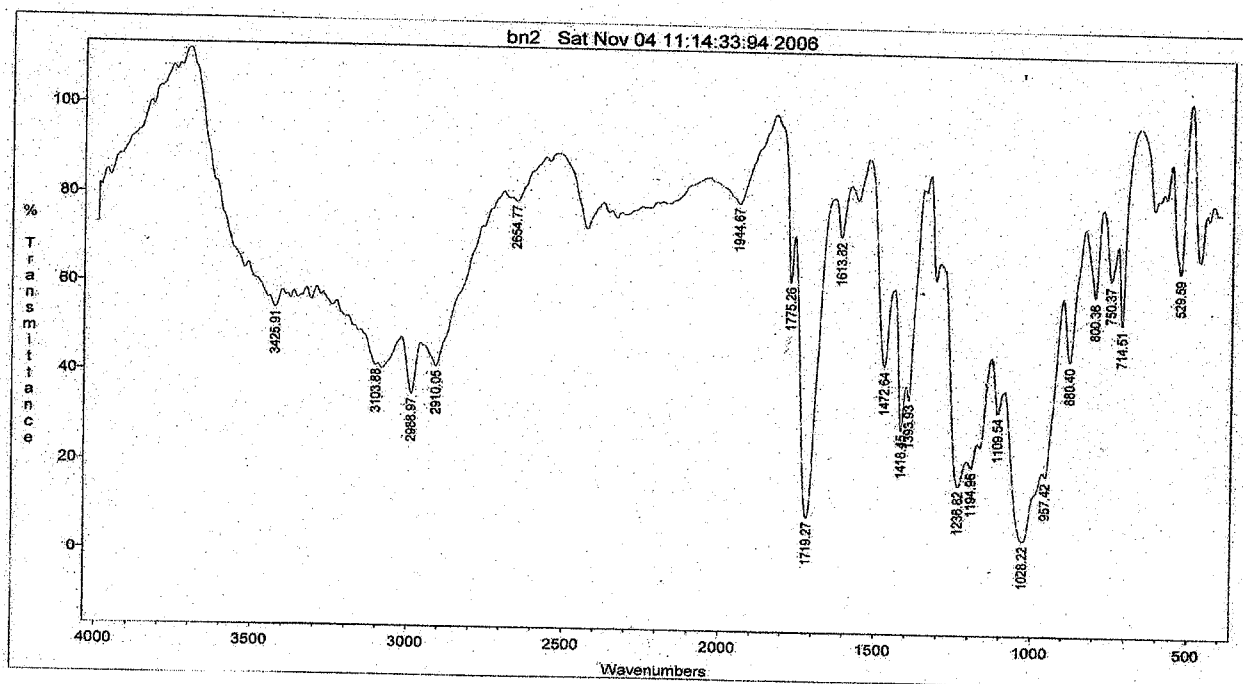
Aspect: pâteux marron

M = 320g.mol⁻¹, Rdt = 40.5%

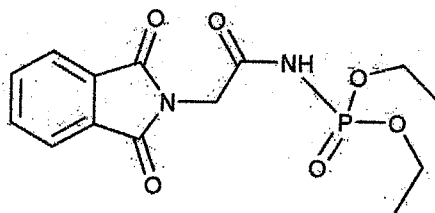
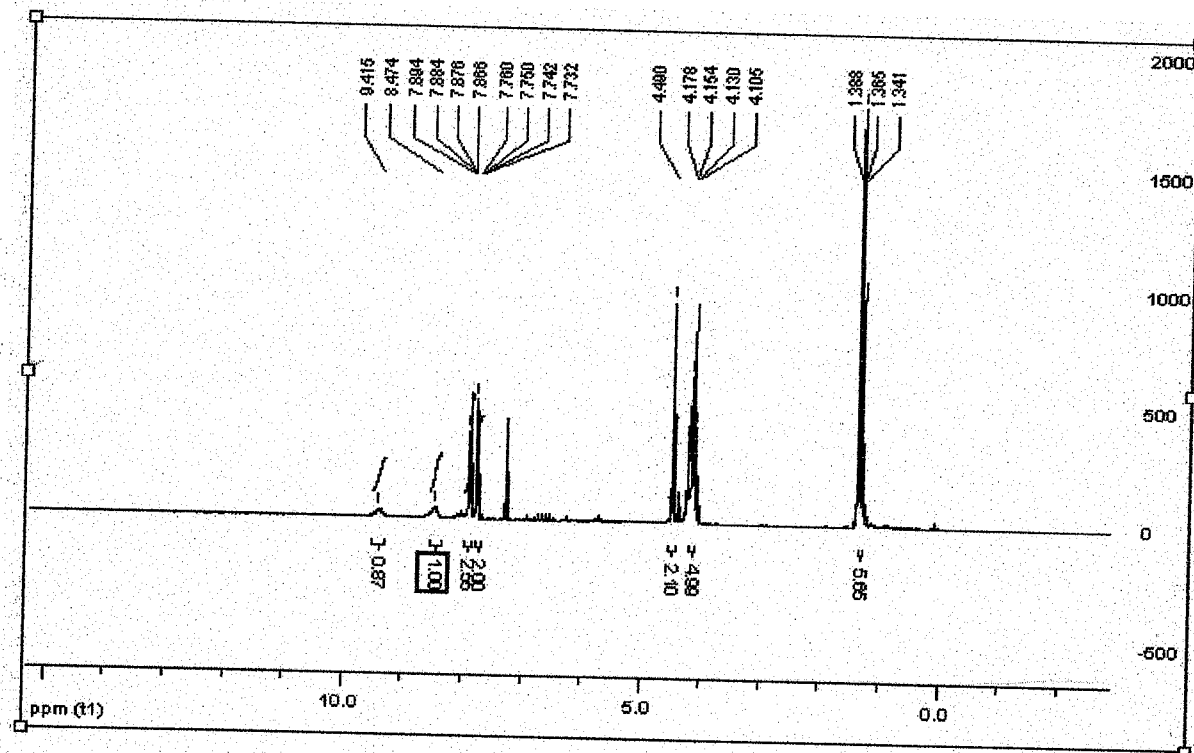
Eluant : AcOEt Rf = 0.20

Données spectrales :

IR σ (cm⁻¹): 1775.26 (C=O (pht)), 1719.27 (C=O (Gly)), P=O (980), 3425.91 (NH).

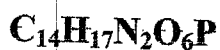
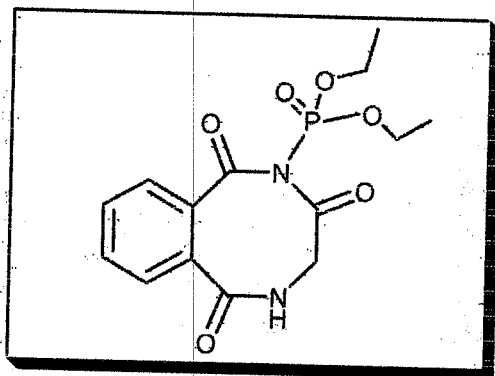


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):



	δ (ppm)	multiplicité	$^3J_{\text{(H-H)}}(\text{Hz})$	intégration
CH_3	1.3	t	7.2	6
OCH_2	4.1	q	7.2	4
CH_2 (Gly)	4.49	s	/	2
CH (pht)	7.8	m	/	4
NH	8.4	s	/	1
N=OH	9.4	s	/	/

Composé (50) : 1-diéthoxyphosphonyl-6,7-phényl-2,5,8-trioxocycloocta-1,4-diazine



Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solide blanc, Tf = 194°C

M = 340 g.mol⁻¹, Rdt = 9.14%

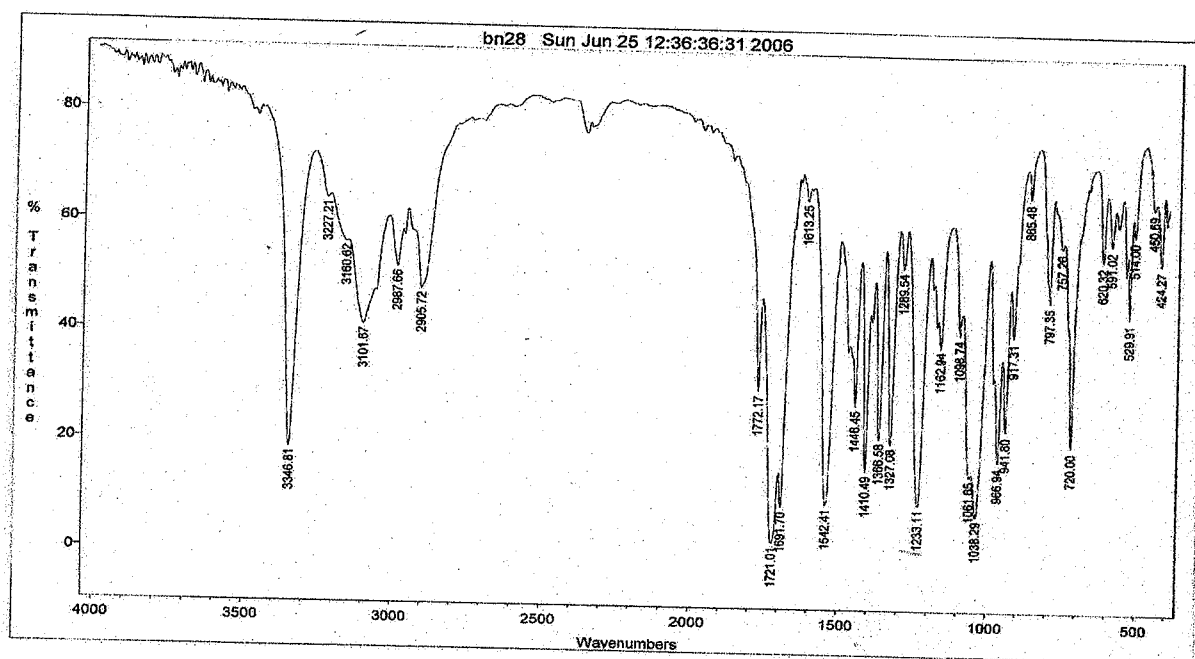
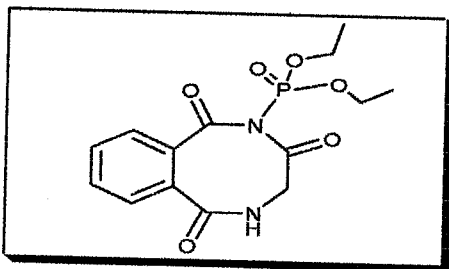
Recristallisation dans le MeOH

Analyse élémentaire :

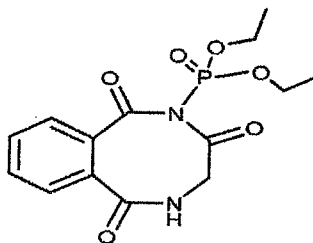
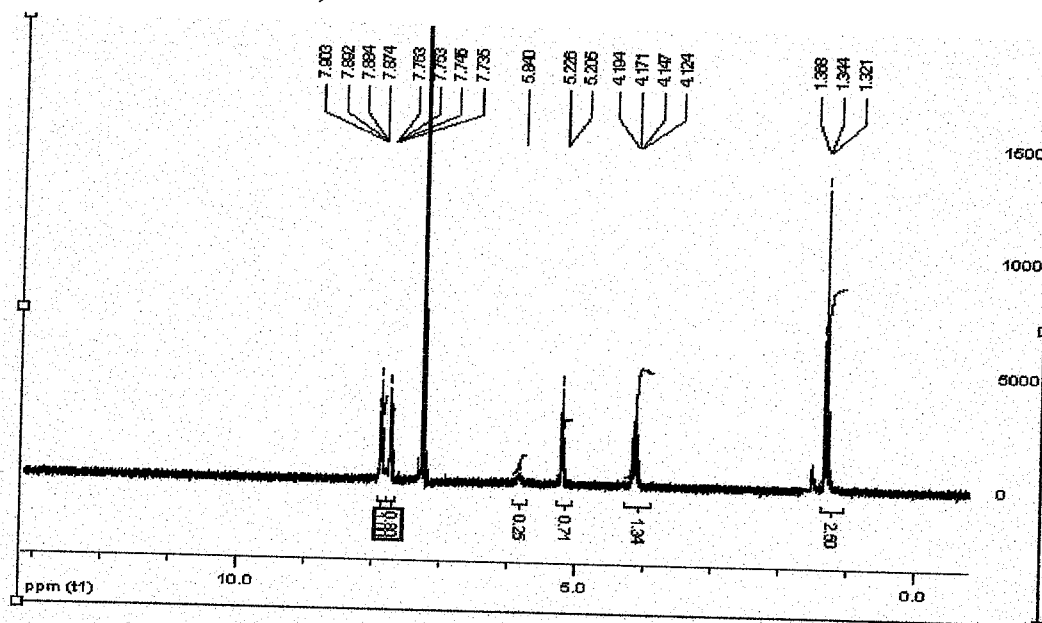
	<i>%théorique</i>	<i>%expérimental</i>
C :	49.118	47.83
H :	5	4.043
N :	8.23	11.4

Données spectrales :

IR σ (cm^{-1}) : 1772.17 (C=O (pht)), 1721.01 (C=O (Gly)), 966.94 (P=O), 3346.81 (NH)

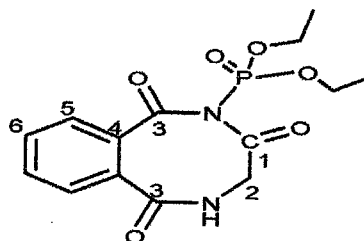
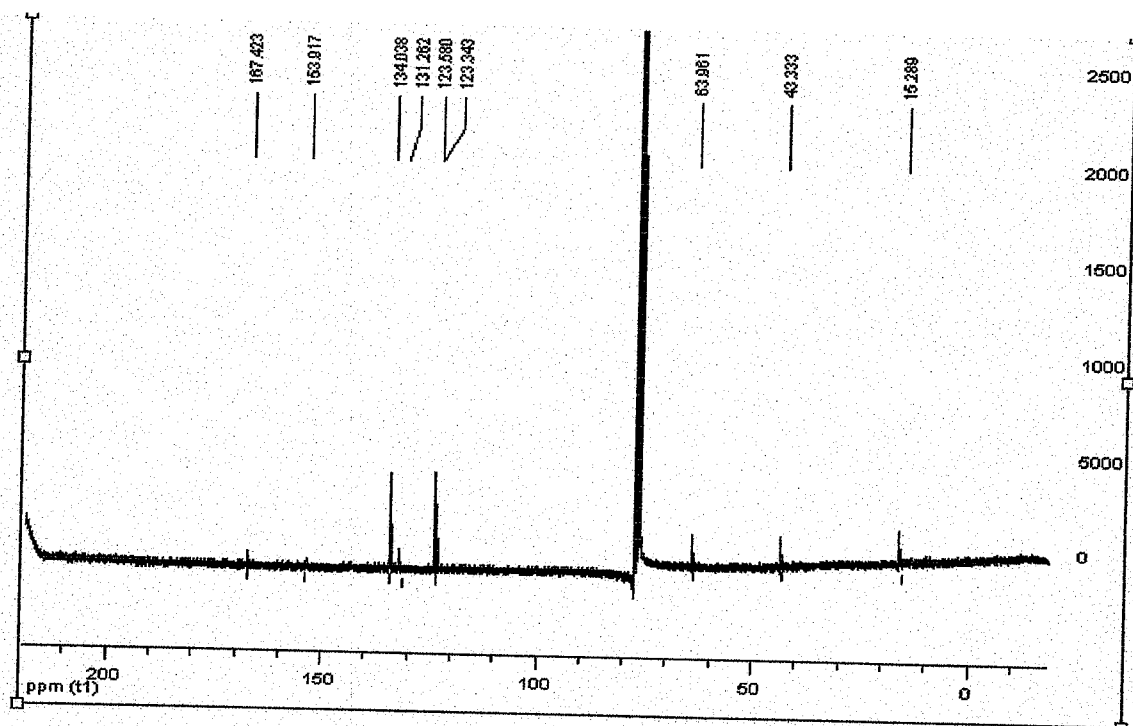


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):



	δ (ppm)	Multiplicité	$^3J_{(\text{H-H})}$ (Hz)	Intégration
CH_3	1.3	t	7.2	6
OCH_2	4.1	q	7.2	4
CH_2 (Gly)	5.2	d	6.3	2
NH	5.8	t	/	1
CH (pht)	7.8	m	/	4

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz):

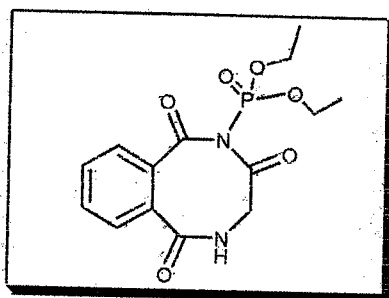


	δ (ppm)		δ (ppm)
CH_3	15.289	C(3)	167.423
OCH_2	43.333	C(4)	131.262
C(1)	153.917	C(5)	123.844
C(2)	63.961	C(6)	134.303

Remarque: nous avons rencontré un problème de solubilité de ce produit dans le CDCl_3 lors du tirage du spectre, il fallait mettre une petite quantité du produit dans un maximum du solvant, ce qui n'a pas permis d'avoir un spectre plus clair.

3.3. Condensation avec l'acide chloroacétique:

Composé (53): 1-diéthoxyphosphonyl-6,7-phényl-2,5,8-trioxocycloocta-1,4-diazine



Caractéristiques physico-chimiques:

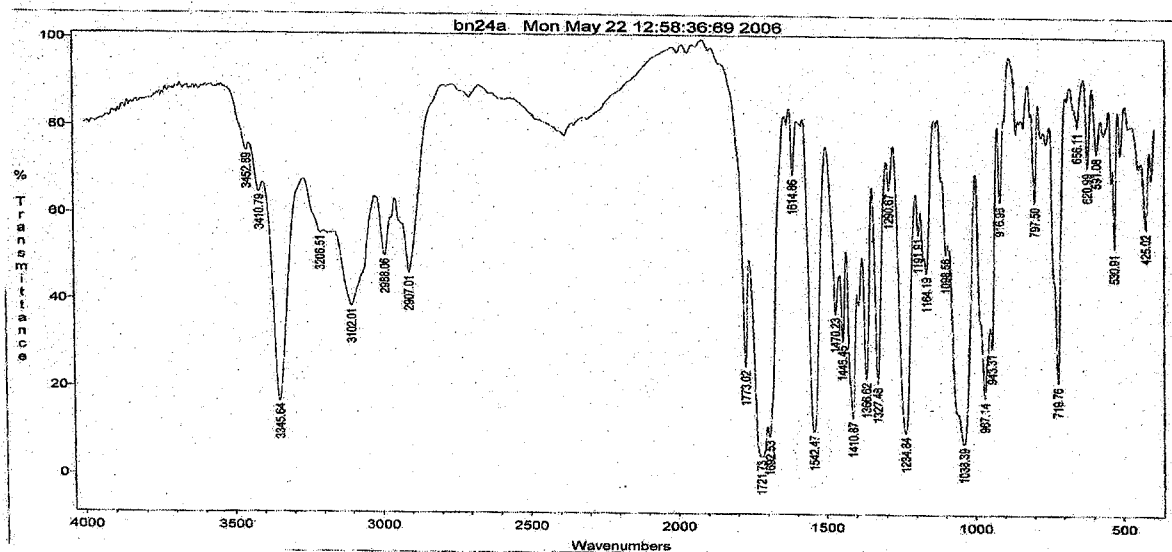
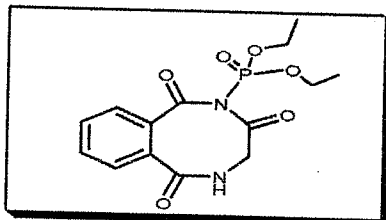
Aspect: solide blanc, Tf = 192°C

Rdt = 6.4% M = 340 g.mol⁻¹

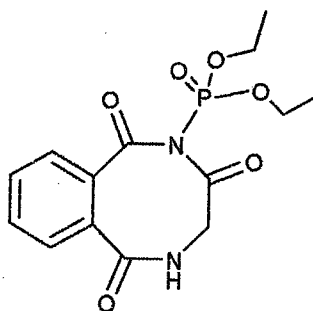
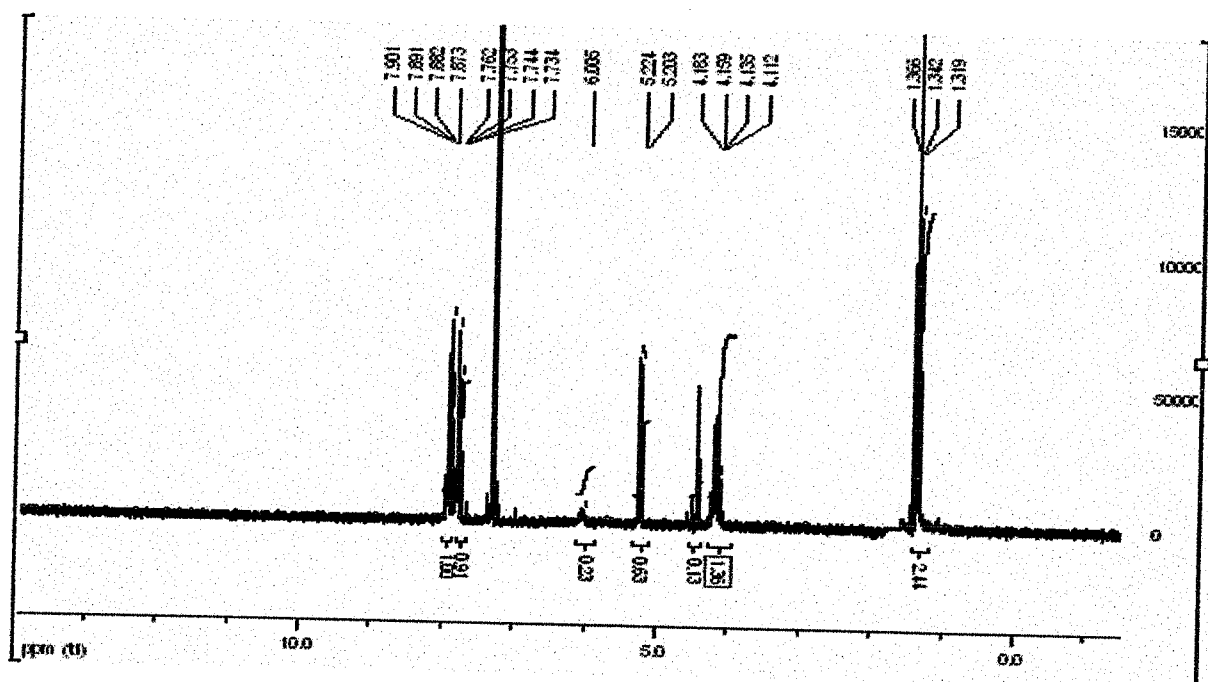
Non recristallisé

Analyse élémentaire :

	<i>%théorique</i>	<i>%expérimental</i>
C :	49.118	46.58
H :	5	4.041
N :	8.23	11.70

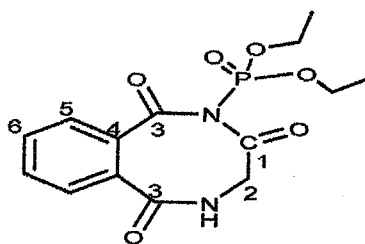
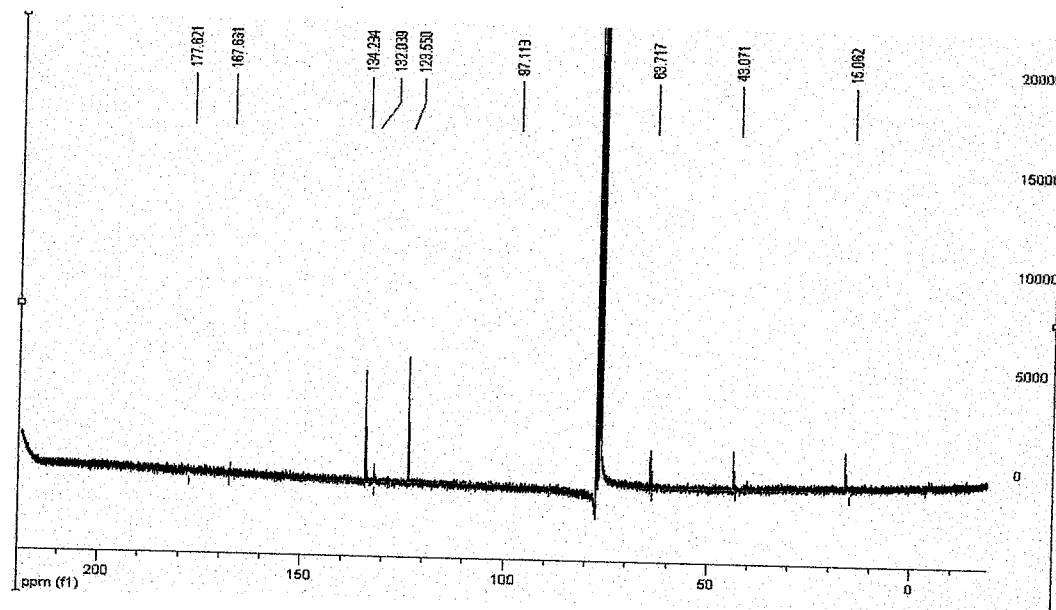
Données spectrales :**IR σ (cm^{-1}):** 1772.17 (C=O (pht)), 1721.01 (C=O (Gly)), 966.94 (P=O), 3346.81 (NH)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):



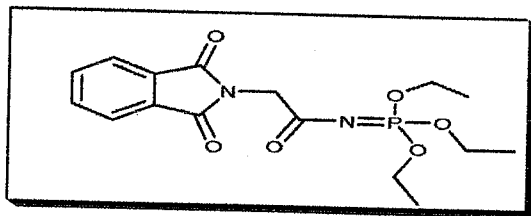
	δ (ppm)	Multiplicité	$^3J_{(\text{H-H})}$ (Hz)	Integration
CH_3	1.3	t	7.2	6
OCH_2	4.1	q	7.2	4
CH_2 (Gly)	5.2	d	6.3	2
NH	5.8	/	/	1
CH (pht)	7.8	m	/	4

*RMN*¹³C (CDCl₃, 300 MHz):



	δ (ppm)		δ (ppm)
CH ₃	15.062	C(3)	167.661
OCH ₂	43.071	C(4)	132.039
C(1)	154.418	C(5)	123.550
C(2)	64.717	C(6)	134.284

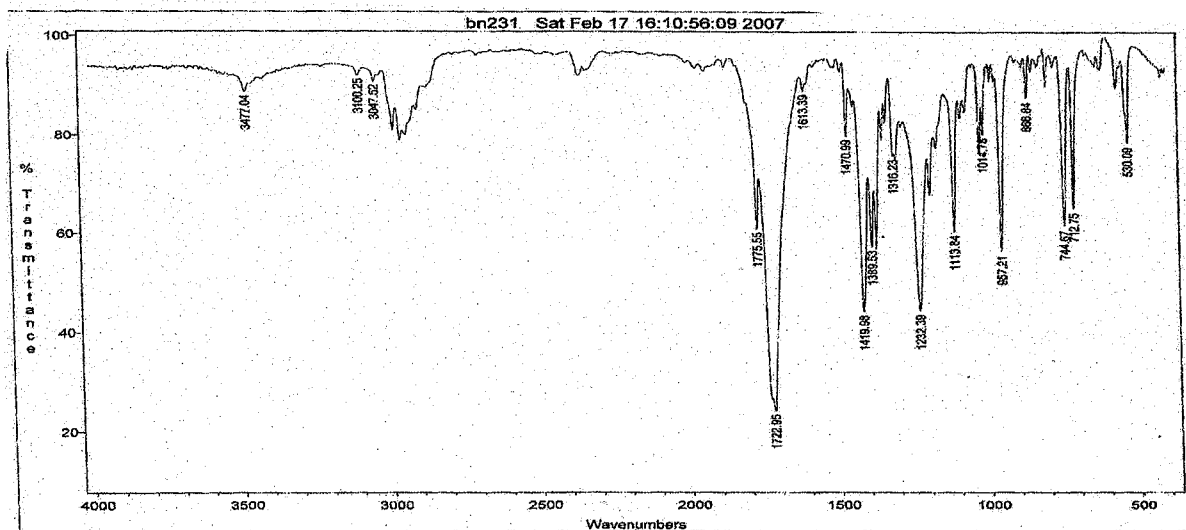
Remarque : le même problème a été observé là aussi, le produit n'était pas très soluble dans le CDCl₃, d'où les faibles signaux des carbones

Composé (54): phthaloylglycyliminotriéthoxyphosphorane**Caractéristiques physico-chimiques:**

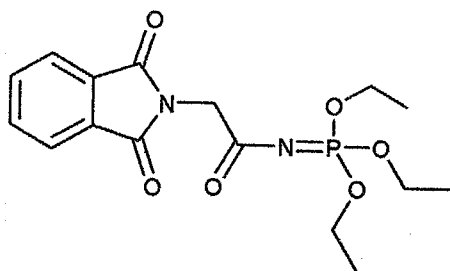
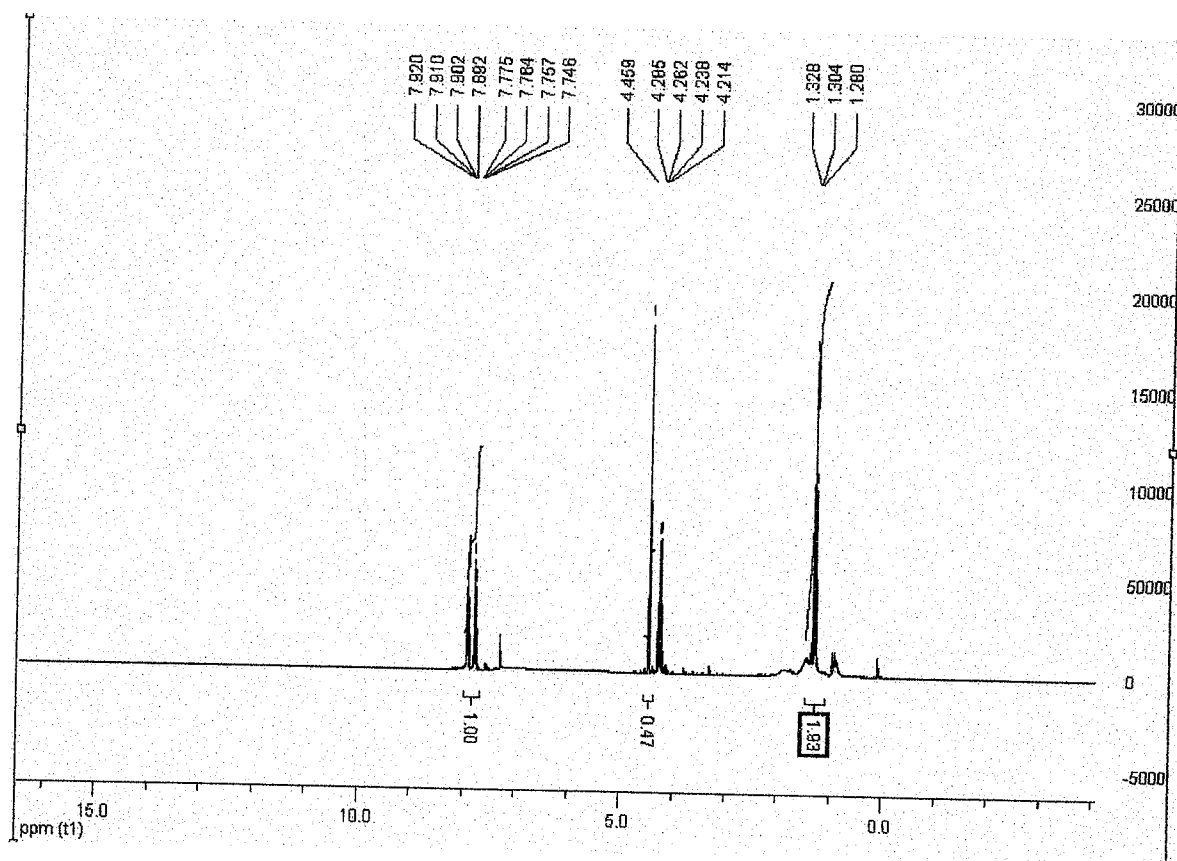
Aspect: pâteux,

M = 368 g.mol⁻¹, Rdt = 25%

Eluant : AcOEt Rf = 0.8

Données spectrales :IR σ (cm⁻¹): 1775.55 (C=O (pht)), 1722.95 (C=O (Gly))

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz):



	δ (ppm)	multiplicité	$^3J_{(\text{H-H})}$ (Hz)	intégration
CH_3	1.3	t	7.2	9
OCH_2	4.2	q	7.2	6
$\text{CH}_2(\text{Gly})$	4.459	s	/	2
$\text{CH}(\text{pht})$	7.8	m	/	4

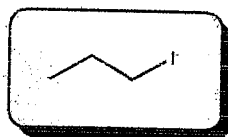
4. Préparation d'iodure de n-propyle

Mode opératoire :

On mélange 0.5 moles de n-propanol avec 265 mL de HI dans un ballon à distiller de 500 ml. On fixe un réfrigérant droit et on distille lentement (1 à 2 gouttes par seconde). Lorsque environ la moitié du liquide qui était dans le ballon aura distillé, on arrête cette dernière. On sépare la phase inférieure d'iodure de propyle brut. On redistille la phase aqueuse pour récupérer encore un peu d'iodure de propyle. Les couches de l'halogénure réunies sont lavées successivement avec un volume équivalent de HCl concentré, de l'eau et enfin une solution à 5% de bicarbonate de sodium. Le produit est ensuite séché sur le chlorure de calcium et purifié par une distillation sous pression normale.

Iodure de n-propyle

57

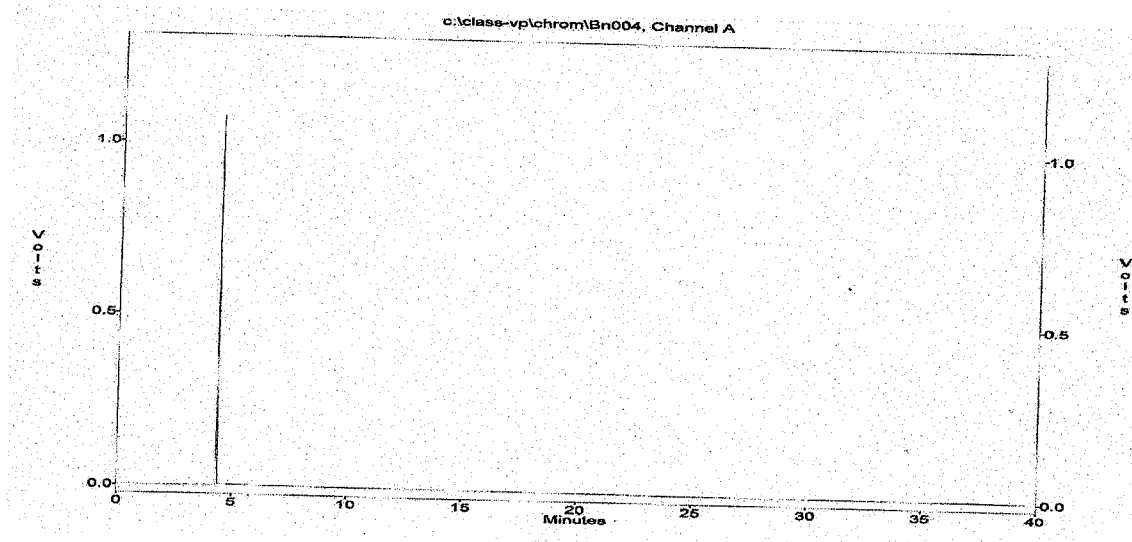
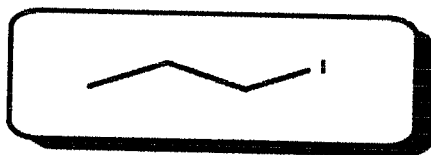


Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : liquide incolore, $T^{\text{cb}} = 96^\circ\text{C}$

$M = 169.99 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ $\text{Rdt} = 66.85\%$

Chromatogramme :



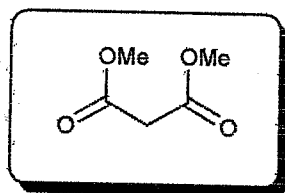
5. Estérification de l'acide malonique :

Mode opératoire :

0.961 moles, 100g d'acide malonique sont dissous dans 136.22 ml, 3.363 moles du méthanol sec et 187.50 mL de benzène. 13.73 ml de H_2SO_4 concentré sont ajoutées au mélange. La solution est portée à reflux pendant 6 heures. Le méthanol est évaporé au maximum, et le mélange est versé dans de l'eau glacée et extrait avec de dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de $NaHCO_3$, puis de l'eau distillée ; ensuite elles sont séchées sur $CaSO_4$, puis évaporées à sec sous vide. Et le résidu est enfin distillé.

Le malonate de diméthyle

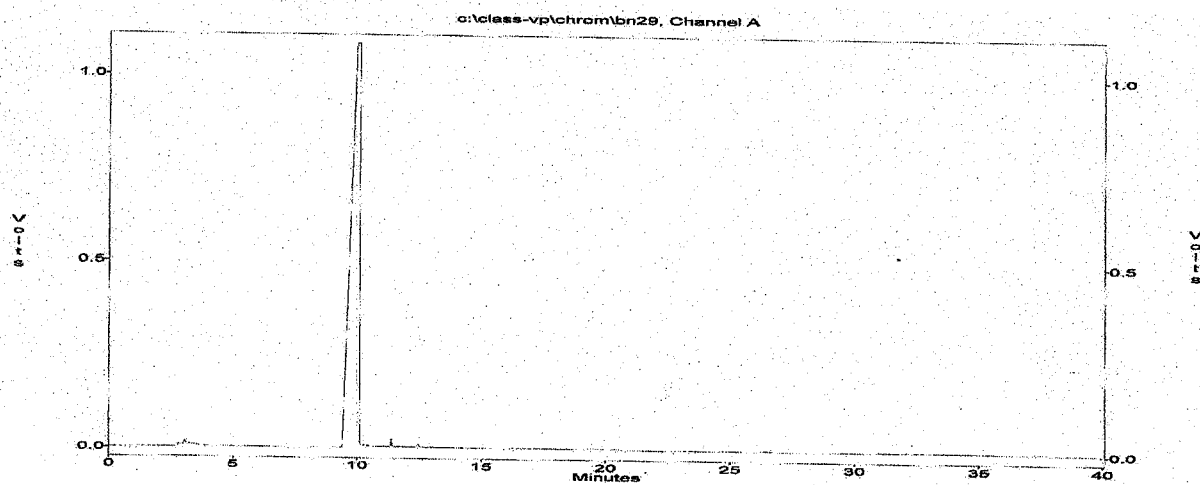
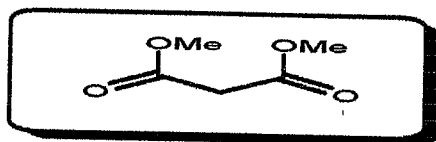
56



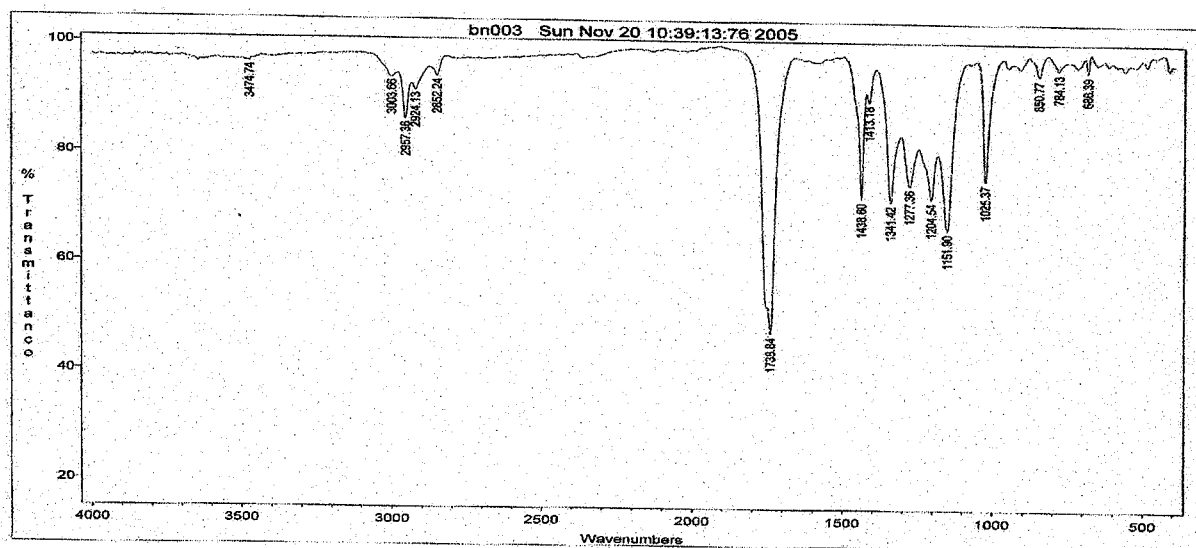
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solution incolore, $T^{eb} = 170^\circ C$

$M = 132 \text{ g.mol}^{-1}$, $Rdt = 76\%$

Chromatogramme :**Données spectrales :**

IR σ (cm^{-1}) : 1738.77 (doublet du C=O)



6. Alkylation de l'ester malonique :

Mode opératoire :

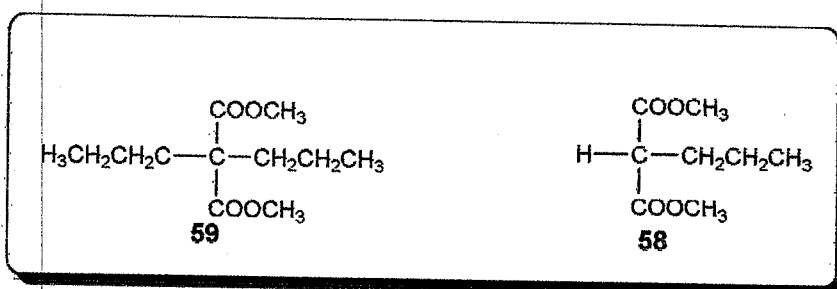
Dans un tricol de 250 ml, muni d'une arrivée d'azote anhydre, une ampoule à décanter et un réfrigérant à reflux protégé par une garde de CaCl₂, on introduit du sodium coupé en fines lamelles débarrassées de toute trace d'oxydation (0.78g, 34.06 mmole).

Ajouter rapidement par le réfrigérant et en refroidissant le ballon 50 ml du méthanol sec. Lorsque tout le sodium s'est dissous, ajouter à la solution du malonate de méthyle (5g, 31.25mmol.) et laisser agiter pendant 30 min à température ambiante. A la fin de ce temps, ajouter goutte à goutte l'halogénure d'alkyle (31.25mmole), agiter pendant 1h à température ambiante, puis porter à reflux sur bain marie pendant 1h 30.

Refroidir et chasser l'excès de méthanol à l'évaporateur rotatif. Acidifier le résidu avec une solution à 5% de HCl. Extraire avec du CH₂Cl₂ (3 fois 30ml). Réunir les extraits organiques, laver successivement avec une solution à 5% de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse de sel saturé et enfin, avec de l'eau. Sécher sur le sulfate de calcium anhydre et chasser le solvant sous vide.

dipropylmalonate de méthyle

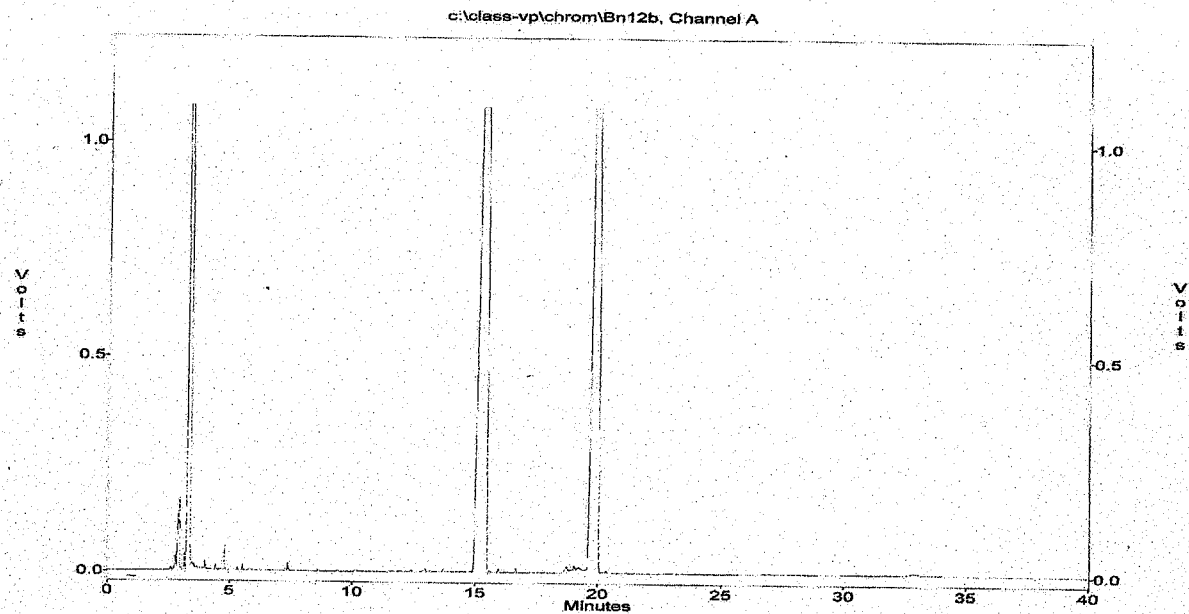
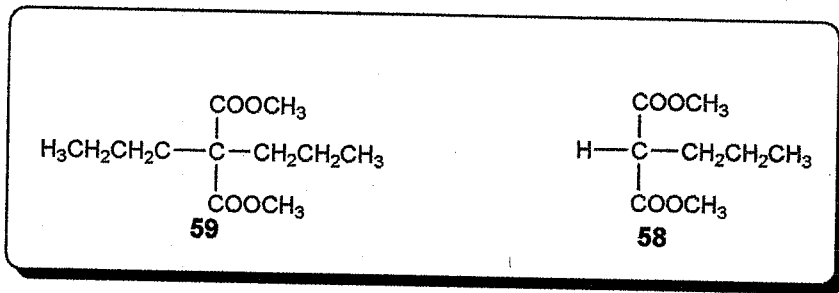
n-propylmalonate de méthyle



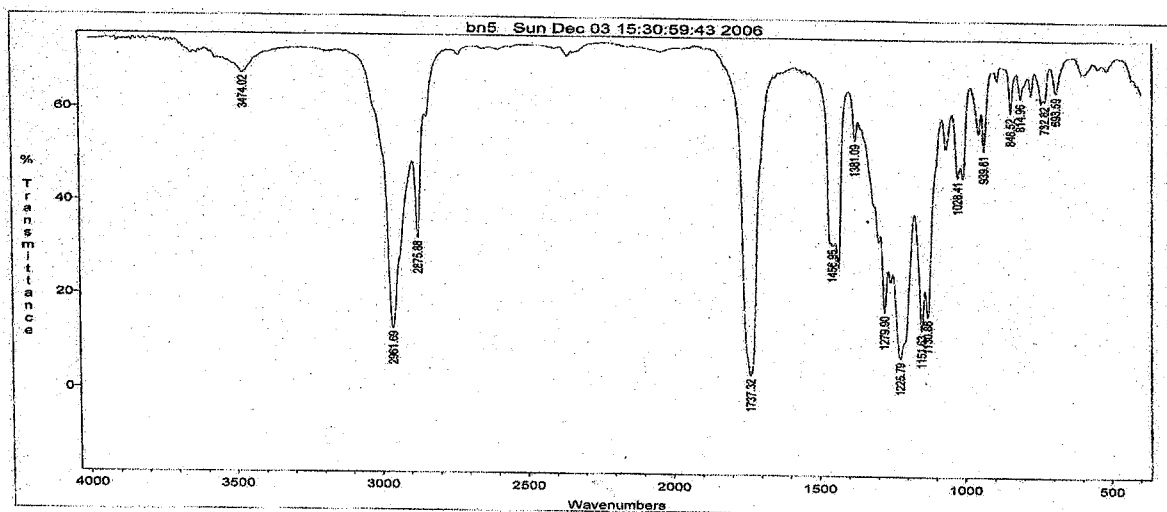
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solution incolore,

M₅₉ = 216 g.mol⁻¹ M₅₈ = 174 g.mol⁻¹

Chromatogramme :**Données spectrales :**

IR σ (cm⁻¹): 1737.32 (doublet du C=O), 2961.69-2875.88 (CH₂, CH₃).



*RMN*¹H: (CDCl₃, 400 MHz):

	δ (ppm)	multiplicité
OCH ₃	3.7	s
CH	3.4	t
CH ₂ CH ₂	1.9	m
CH ₂ CH ₃	1.2	m
CH ₂ CH ₃	0.9	q

7. Hydrolyse et décarboxylation :

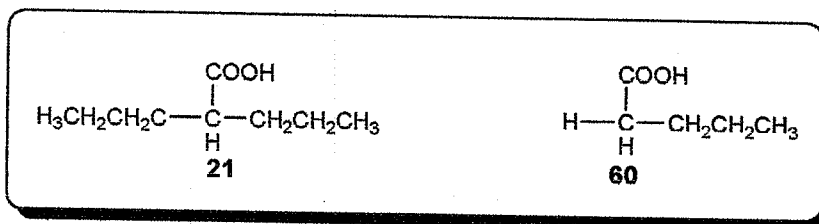
Mode opératoire :

Dans un bicol muni d'un réfrigérant à reflux, d'une ampoule à décantier, introduire une solution de 0.15 moles d'hydroxyde de potassium dans 10 mL de l'eau. 0.037 moles de diester sont ajoutés par petites fractions. Le tout étant porté à reflux pendant 3h.

A la fin de ce temps, le mélange est dilué avec 10 ml d'eau, ensuite évaporer tout le méthanol qui résulte de la saponification. Le résidu est acidifié avec une solution de HCl puis porté à reflux pendant 3h. La phase supérieure contenant l'acide organique est séparée de la phase aqueuse. On extrait de cette dernière le maximum d'acide avec de l'éther. Réunir les extraits étherés, les laver avec de l'eau, puis sécher sur CaSO₄ anhydre et chasser le solvant sous vide.

Acide 2-propylpentanoïque

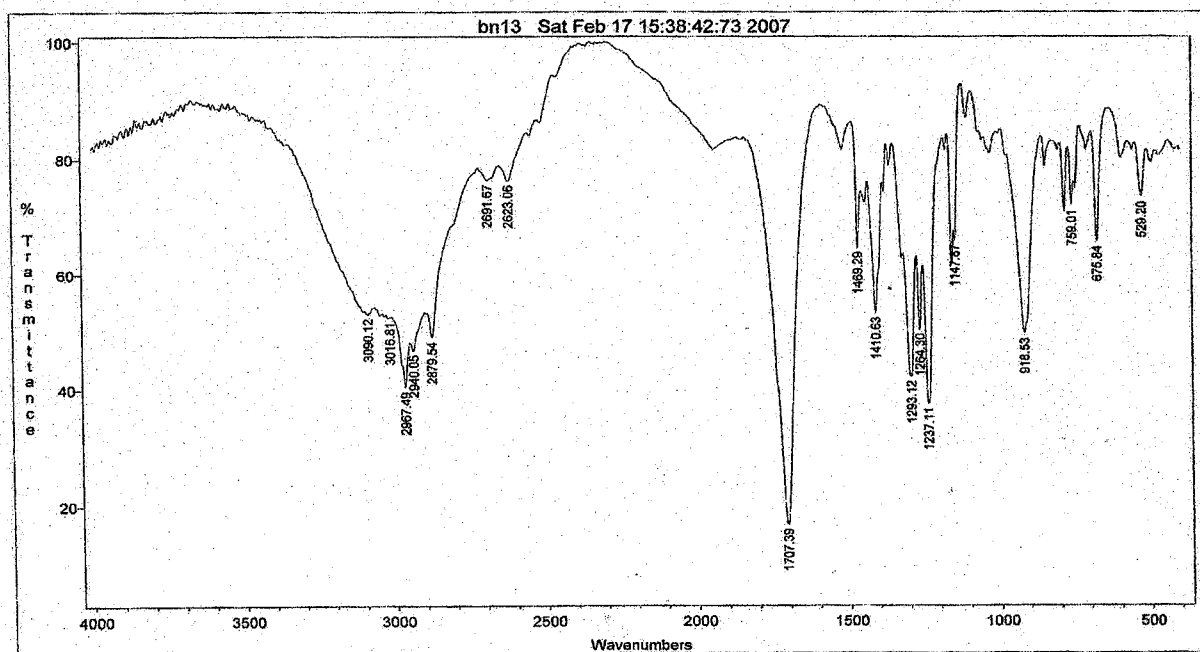
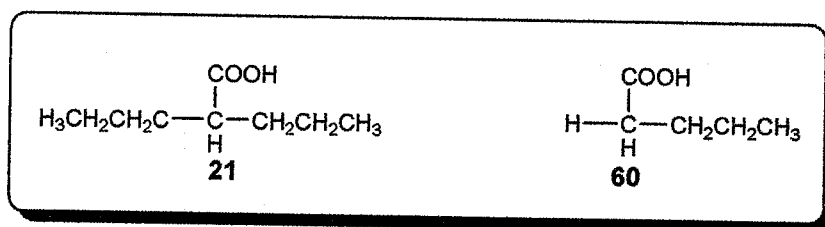
Acide pentanoïque

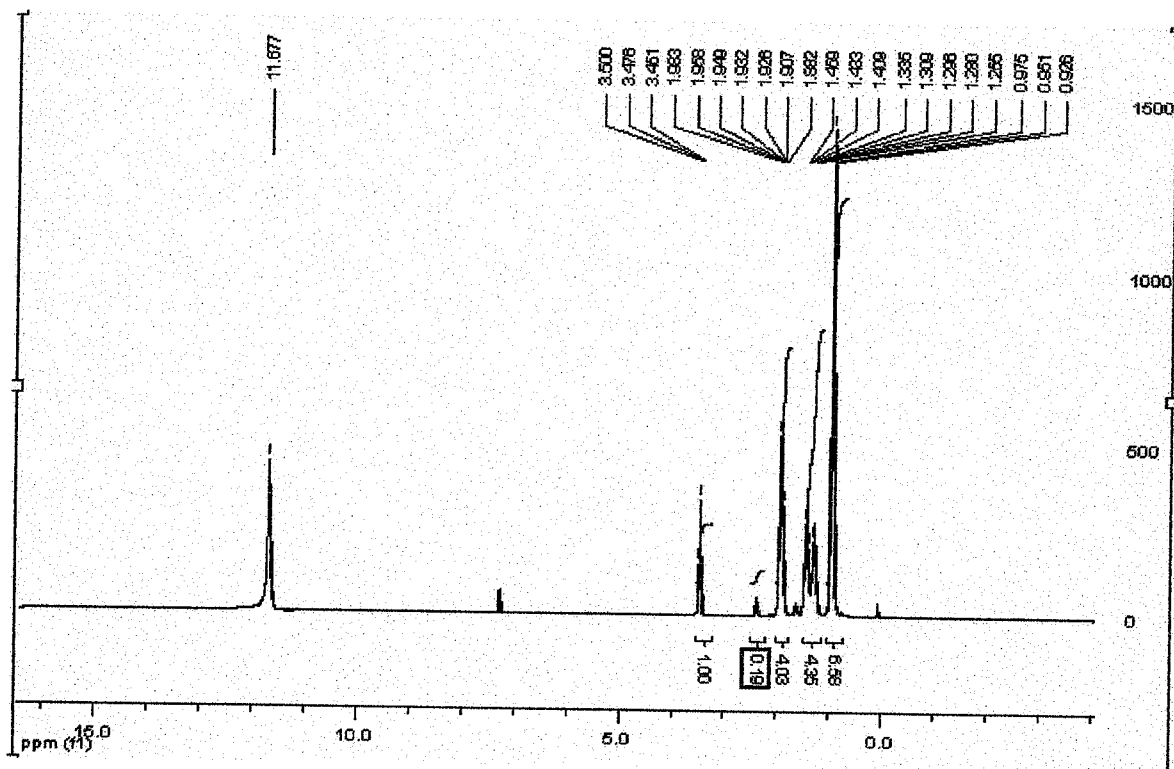


Caractéristiques physico-chimiques :

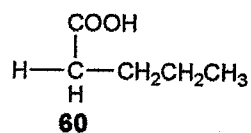
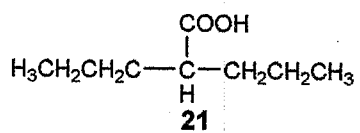
Aspect : solide blanc,

$M_{60} = 102 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{21} = 144 \text{ g.mol}^{-1}$

Données spectrales :**IR σ (cm^{-1}) :** 3090.12 (OH acide), 1707.39 (C=O)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

On voit bien l'apparition du signal du proton de l'acide à 11.677 ppm.

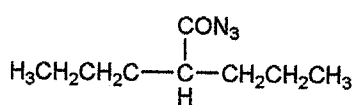


8. Préparation de l'azide:

Mode opératoire :

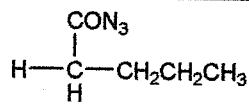
Préparés selon la méthode de Palomo.

azide de 2-dipropylacétyle



22

azide de n-propylacétyle



79

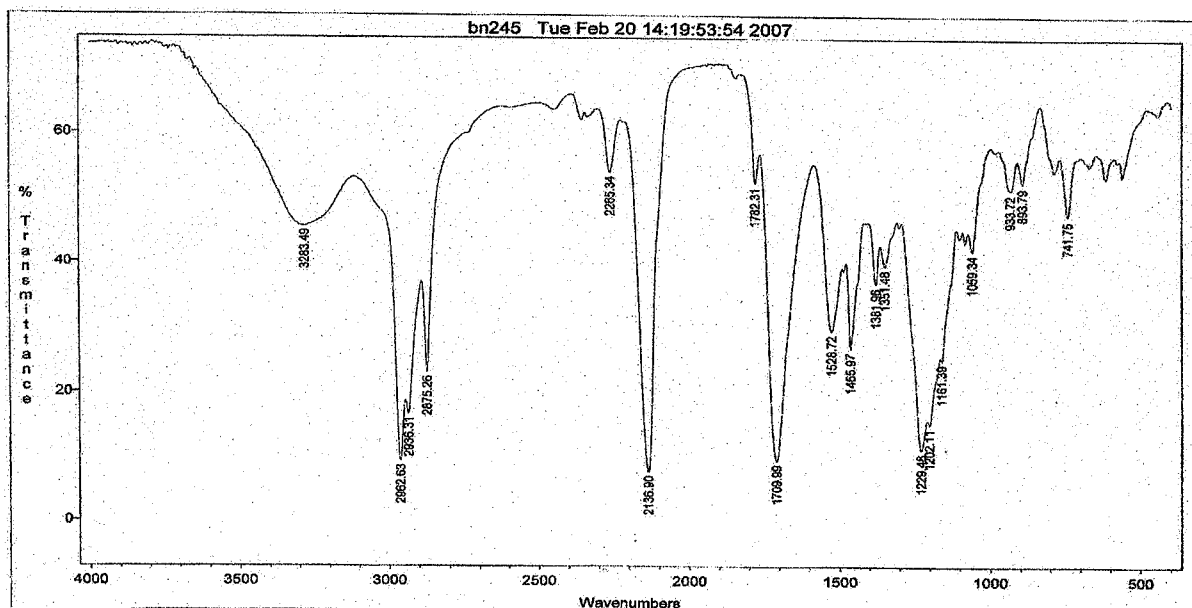
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solution visqueuse orange

$M_{79} = 185 \text{ g.mol}^{-1}$ $M_{22} = 143 \text{ g.mol}^{-1}$

Données spectrales :

IR σ (cm^{-1}) : 2136.90 (N_3 de l'azide), 1709.99 ($\text{C}=\text{O}$)



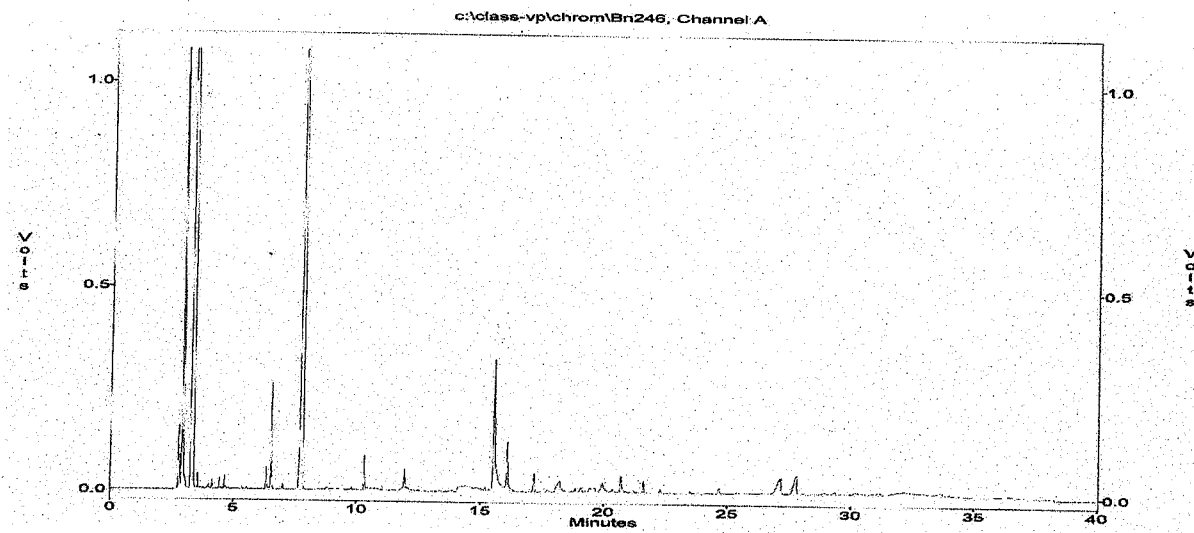
9. Condensation avec le glycidol :

Mode opératoire :

Le même mode opératoire que les condensations précédentes a été utilisé.

Le produit a été obtenu sous forme liquide de couleur jaune.

Chromatogramme :



IR σ (cm^{-1})

