

M1507-Lo/02

Date 11/07/06  
Code 2382

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

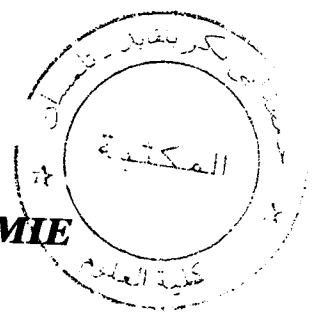
**MINISTERE  
DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE  
ABOU BEKR BELKAID  
\*TLEMCEM\*  
FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

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

# MEMOIRE



**En vue de l'obtention du MAGISTER EN CHIMIE**

**Option : Chimie Organique Appliquée**

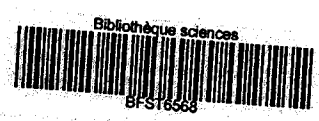
**Présenté par : Mme RIAH née CHAFAI MERIEM HADJER**

## **SYNTHESE ET REACTIVITE DES NITRONES**

**Soutenu en juin 2006 devant le jury :**

- |                        |                       |           |
|------------------------|-----------------------|-----------|
| ❖ Mr S.GHALEM          | Professeur            | Président |
| ❖ Mr A.ATMANI          | Maître de conférences | Examineur |
| ❖ Mr B.TABTI           | Professeur            | Examineur |
| ❖ Mr J. KAJIMA MULENGI | Professeur            | Encadreur |

**Année Universitaire 2005/2006**



Inscrit Sous le N°:	
Date Inscrit:	10 NOV. 2015
Code:	1593

Inscrit	28 FEV. 2012
Date Inscrit	
Code	656

A mon père, à ma mère

En les assurant de ma plus profonde reconnaissance

A mon mari

En reconnaissance de son encouragement à cet aboutissement

A ma jolie petite fille

A mon frère, à mes sœurs et à mes neveux

A ma belle famille

A tous ceux qui me sont chers



## **Remerciements**

*Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de synthèse organique du laboratoire de chimie organique, Substances Naturelles et Analyse de l'université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, sous la direction de Monsieur le Professeur J.Kajima Mulengi, qu'il veuille trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour la formation scientifique qu'il m'a donnée et surtout pour l'esprit de responsabilité qu'il a su développer en moi.*

*J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur S.GHALEM, Professeur à l'université de Tlemcen, pour avoir bien voulu me faire l'honneur de présider ce jury.*

*Je remercie vivement Monsieur B.TABTI pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer au jury.*

*L'expression de ma gratitude va également à Monsieur A. ATMANI pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je tiens à remercier vivement Madame W. DRICI pour ses conseils et l'aide qu'elle m'a apportée dans la réalisation de ce travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements à tous mes camarades pour la sympathie et l'amitié qu'ils m'ont sans relâche témoignées.*

### *Abréviations*

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AMP** : Adénosine monophosphate

**AZT** : Azidothymidine

**J** : Constante de couplage

**Tf** : Température de fusion

**Rdt** : Rendement

**Ft** : groupe phtalimido

**Boc** : groupe t-butoxycarbonyle

**Cbz** : groupe benzyloxycarbonyle

## ***TABLES DES MATIERES***

### **Introduction générale :**

A- Généralités	1
B- Exemples illustratifs de composés synthétisés à partir des nitrones	4
1- Alcaloïdes	4
2- Aminoacides et dérivés	5
3- Hydrates de carbone	7
4- Analogues de nucléosides	8
C- Objectif et plan général du travail	9
Références	12

### **Chapitre I :**

A- Protection des aminoacides	
1- Introduction	14
2- Protection de la fonction amine	15
a- par le groupe Cbz	15
b- par le groupe Boc	16
3- Protections effectuées	18
B- Synthèse des hydroxylamines	20
I- Introduction	20
II- Méthodes de synthèse des hydroxylamines	21
N-alkylhydroxylamines	21
1.1 Méthodes d'oxydation	22
1.2 Méthodes de réduction	23
1.3 Alkylation des hydroxylamines	24

1.4 Hydrolyse des nitrones	26
1- N-aryhydroxylamines	27
III- Travail effectué	28
Synthèse de <i>N</i> -Benzyhydroxylamine	28
Références	30

## Chapitre II :

Synthèse des nitrones	33
I- Introduction	34
II- Méthodes de synthèse des nitrones	34
1- Méthodes d'oxydation	35
2- Condensation des aldéhydes ou des cétones avec les hydroxylamines	36
3- Autres méthodes	37
III- Synthèse des nitrones chirales	37
a- Synthèse des aldéhydes à partir des amino acides protégés	41
b- Synthèse des nitrones	43
Références	43

## Chapitre III

Réactivité des nitrones	
I- Introduction	45
II- Additions nucléophiles	46
A- Additions nucléophiles aux $\alpha$ -alkoxy nitrones	46
1- Considérations mécanistiques	48
B- Additions nucléophiles aux $\alpha$ -aminonitrones	50
III- Cycloaddition 1,3 dipolaire	52

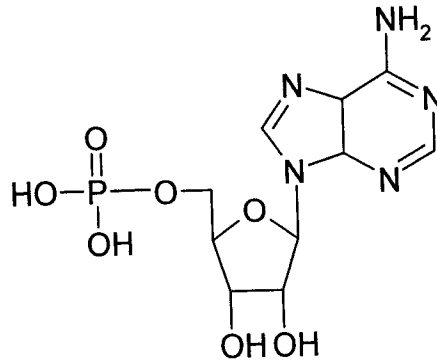
A- Introduction	52
B- Cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones	55
Références	57
<b>Conclusion générale</b>	59
<b>Partie expérimentale</b>	60
<b>Annexe</b>	

# ***INTRODUCTION GENERALE***



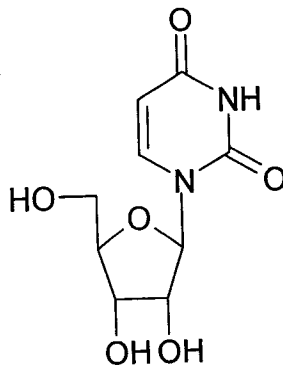
**A- Généralités :**

Toute l'information génétique se trouve concentrée au cœur de la cellule où elle est portée par les acides nucléiques et principalement par l'ADN. Cet acide, comme tous les autres acides nucléiques, est constitué des nucléotides<sup>(1)</sup> [1] qui dérivent eux mêmes des nucléosides<sup>(2)</sup> [2].



Exemple de nucléotide: Adénosine monophosphate (AMP)

[1]

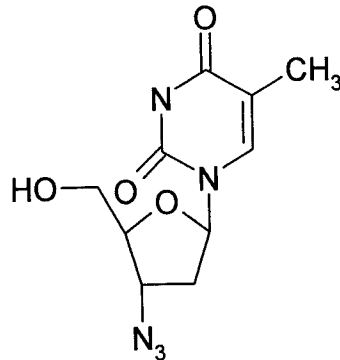


Exemple de nucléoside: Uracile

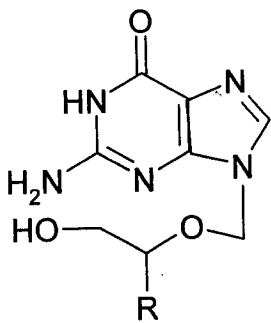
[2]

Les nucléotides, les nucléosides et structures apparentées sont facilement acceptées au niveau cellulaire, ce qui constitue une base de référence permettant la mise au point des médicaments antiviraux<sup>(3)</sup> [3-5].

Par conséquent, on comprend pourquoi les structures de ce genre ont conduit au développement d'un domaine spécifique de la chimie organique, la chimie des nucléotides<sup>(4)</sup>.

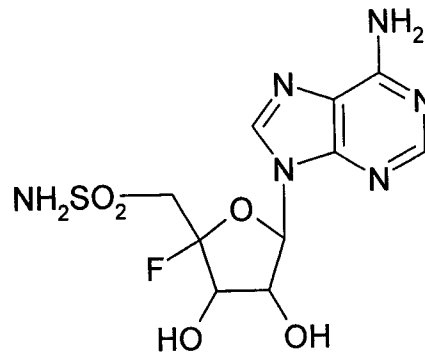


AZT [3]



R=H : Acyclovir [4]

R=CH<sub>2</sub>OH : Gancyclovir



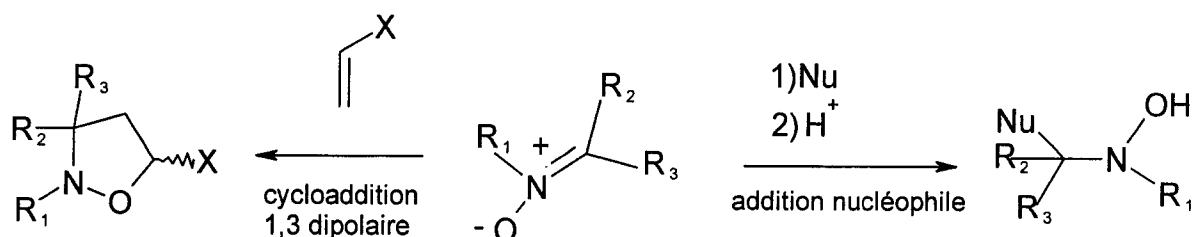
Nucléosidine [5]

Au cours de la mise au point des méthodes synthétiques destinées à l'obtention des nucléosides ainsi que leurs analogues, les chercheurs ont axé leurs travaux sur la modification du squelette tétrahydrofuranosique provenant du ribose ou déoxyribose, avec comme objectif soit, d'étendre le spectre d'activité du produit soit, d'en améliorer la bio disponibilité, soit encore d'en augmenter la résistance vis-à-vis des germes pathogènes<sup>(5)</sup>.

L'une des modifications les plus importantes du cycle à cinq consiste à le transformer en isoxazole, et cela a été réalisé par l'intermédiaire d'une cycloaddition dipolaire 1-3 des nitrones avec des réactifs adéquats <sup>(6-8)</sup>.

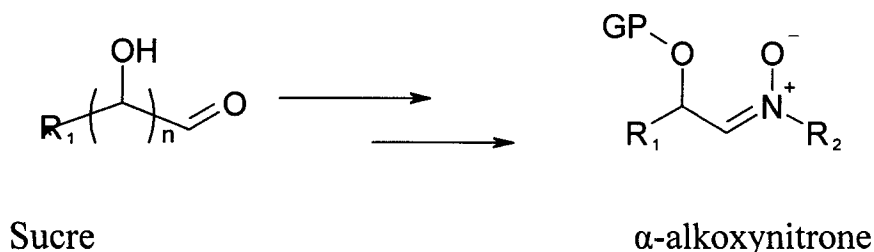
Les nitrones ont été découvertes en 1880 par E. Beckman ; elles avaient suscité un intérêt constant mais peu soutenu, et progressivement, avec l'introduction du terme chiralité et l'examen des nitrones sous l'angle de la stéréochimie, elles finirent par être considérées comme des intermédiaires de grande valeur synthétique en chimie organique <sup>(9)</sup>.

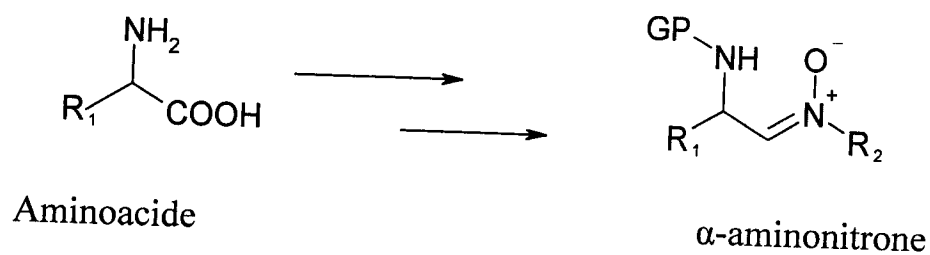
Le système dipolaire 1,3 des nitrones fait d'elles des molécules versatiles dans des réactions de cycloadditions inter et intramoléculaires <sup>(10)</sup>. La double liaison des nitrones montre une grande stabilité par rapport à d'autres liaisons C=N sans perdre de sa réactivité. D'autre part, grâce à leur caractère électrophile, les nitrones se caractérisent par une grande réactivité vis-à-vis des différents nucléophiles.



A travers ces processus, plusieurs produits d'intérêt biologique peuvent être obtenus.

Les nitrones chirales dérivées des sucres ou des aminoacides sont appelées respectivement  $\alpha$ -alkoxynitrones et  $\alpha$ -aminonitrones <sup>(11)</sup>.





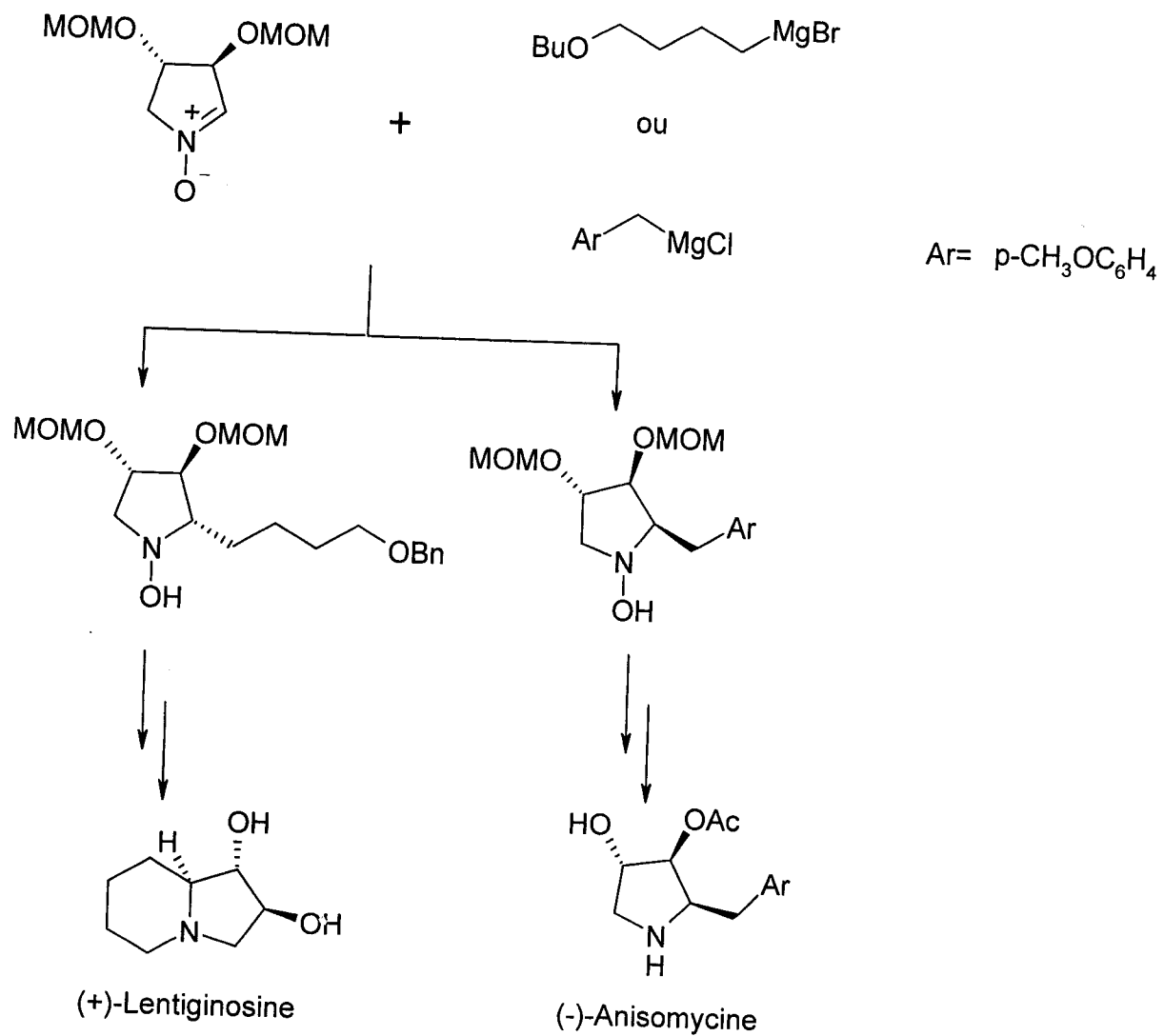
GP : groupe protecteur

## B- Exemples illustratifs de composés synthétisés à partir des nitrones :

Les hydroxylamines obtenues par des additions nucléophiles aux  $\alpha$ -alkoxy et  $\alpha$ -aminonitrones sont des intermédiaires clefs dans la synthèse d'une grande variété de composés azotés tels que les aminoacides, les hydrates de carbone, les alcaloïdes, les analogues des nucléosides...etc. Nous pouvons illustrer cela par quelques exemples.

### 1. Alcaloïdes :

Les nitrones cycliques possédant deux groupements alkoxy en position  $\alpha$  et  $\beta$  peuvent être utilisées dans la synthèse des alcaloïdes optiquement actifs comme la (-)-anisomycine <sup>(12)</sup> et la (+)-lentiginosine <sup>(13)</sup>.

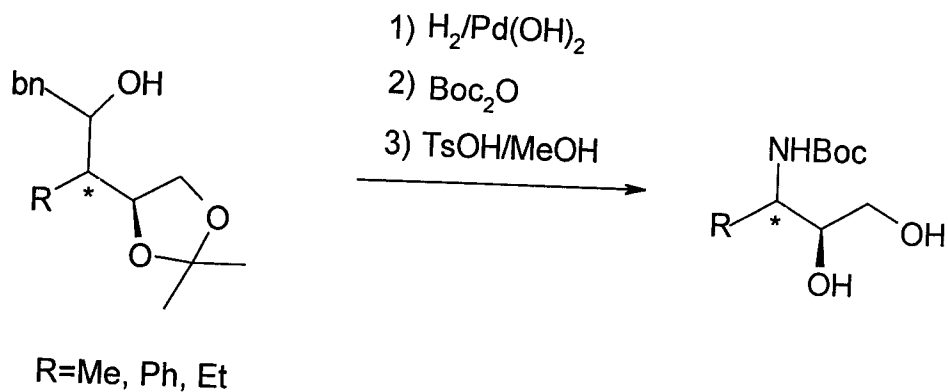


MOM: méthoxyméthyle

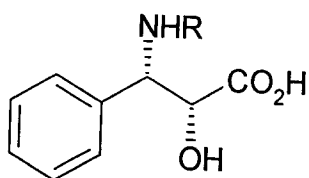
## 2. Aminoacides et dérivés :

L'intérêt porté aux nitrones dérivées du glyceraldéhyde et de la L-sérine, provient du grand potentiel synthétique qu'elles peuvent présenter comme précurseurs d'aminoacides, hydroxylaminoacides, aminodiols...etc

L'obtention des 3-amino-1,2-diols avec une bonne sélectivité a été rendue relativement simple par le biais de la réduction des hydroxylamines<sup>(14)</sup>.

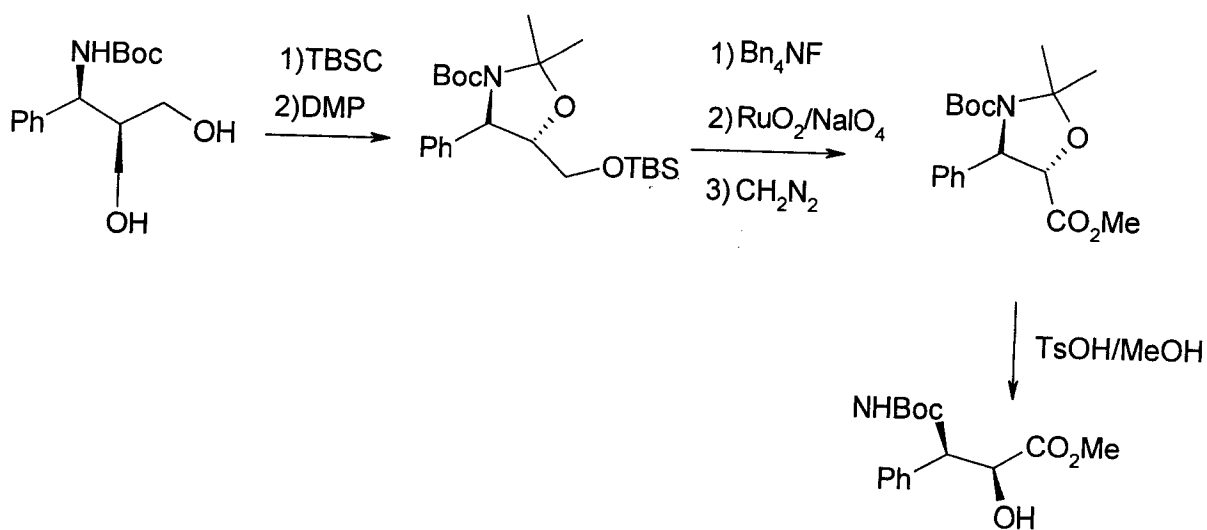


Ces aminodiols rendent ainsi les  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoacides biologiquement actifs facilement accessibles. Les plus importants parmi eux sont la (2R,3S)-N-phénylisosérine **a** et la (2R,3S)-N-(tert-Butoxycarbonyl) 3-phénylisosérine **b** :

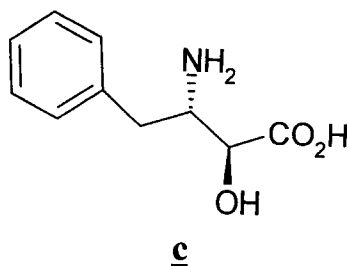


**a** R=PhCO  
**b** R=tBuOCO-

**a** et **b** sont les constituants des anticancéreux Taxol et Taxotère respectivement<sup>(15)</sup>. Nous donnons l'exemple de la synthèse de l'antipode du Taxol :

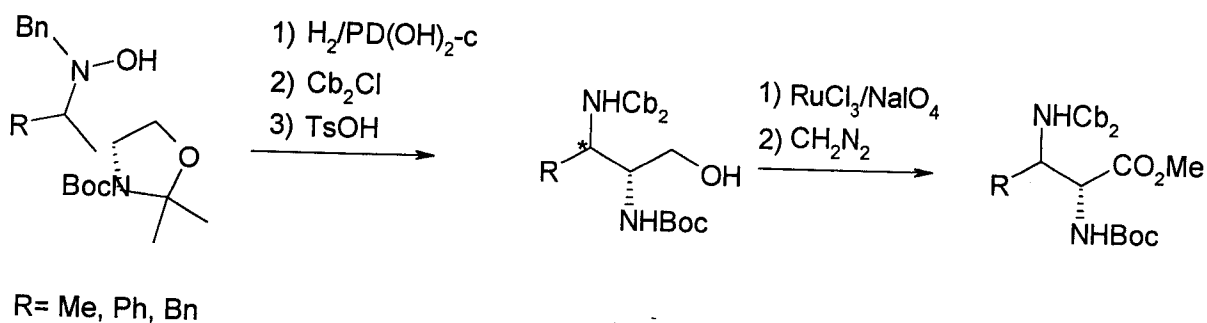


Un autre constituant important des kynostatines, une classe d'inhibiteurs de HIV-1<sup>(16)</sup> est l'allophénylnorstatine **c**.



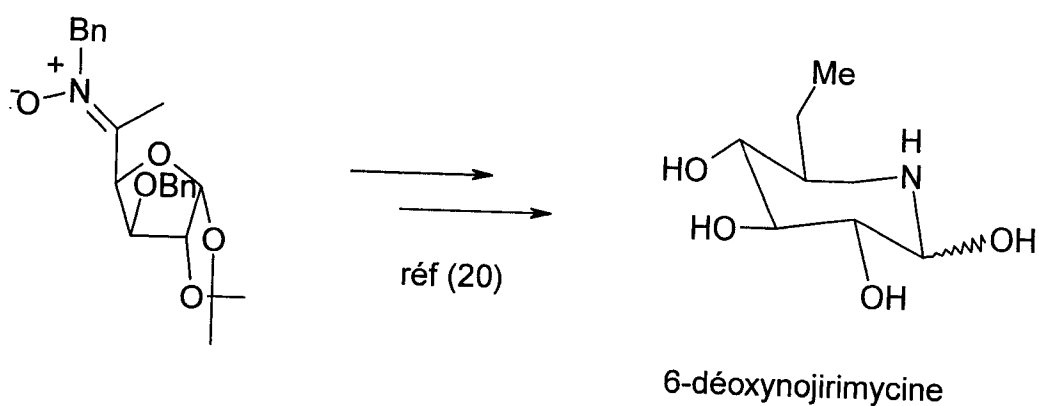
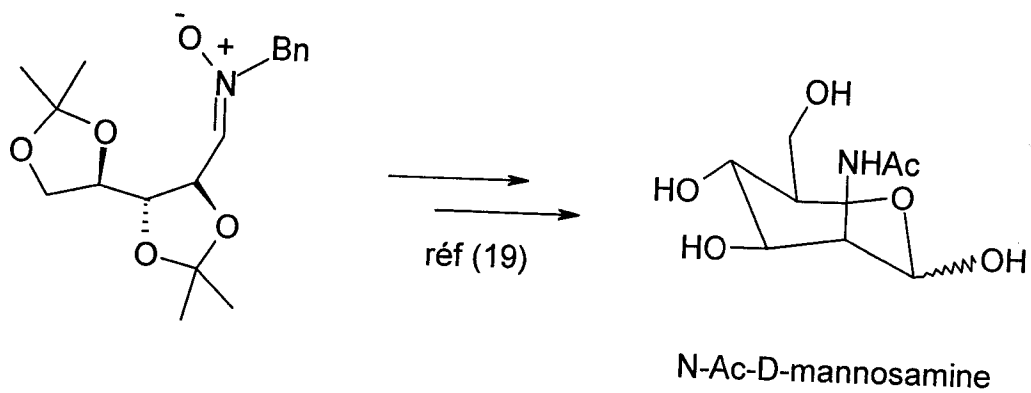
Par ailleurs, les  $\alpha$ ,  $\beta$  diaminoacides optiquement actifs (2S,3R) constituent une importante classe de composés à cause de la présence de leur squelette de base dans une grande variété d'antibiotiques et d'autres produits naturels importants<sup>(17)</sup>.

Leur synthèse a été rendue possible par une addition nucléophile sur une nitroène dérivée de la L-sérine, laquelle peut, par conséquent, être transformée facilement en diaminoalcool et ensuite en diamino ester<sup>(18)</sup>.



### 3. Hydrates de carbone:

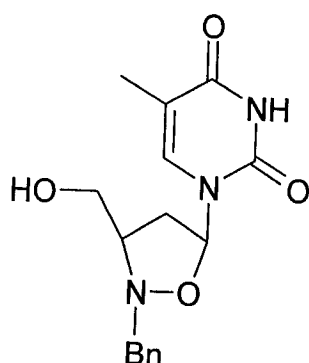
L'addition nucléophile aux nitrones dérivées des sucres est une méthode efficace pour la préparation des azasucres et des aminosucres.



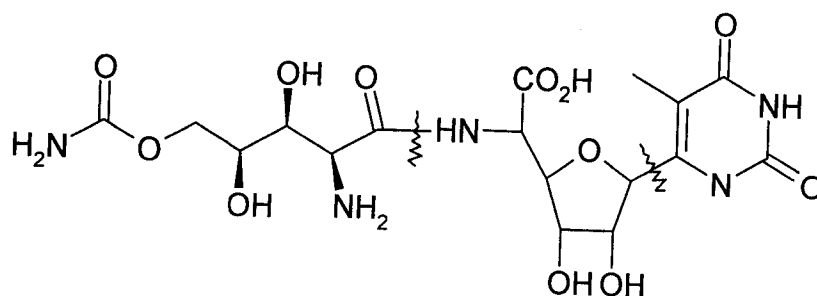
#### 4. Analogues des nucléosides :

Une nouvelle génération des analogues de nucléosides dans lesquels un deuxième hétéroatome est inséré dans le cycle furanosyle a donné des produits possédant des propriétés biologiques très intéressantes<sup>(21)</sup>. C'est le cas en particulier des isoxalidines et des isoxazolines qui sont substituées par une base nucléosidique et un hydroxyméthyle. Ces derniers composés sont devenus des modèles très convenables dans l'étude des activités antivirales<sup>(22-23)</sup>.





Isoxazolidinylnucléoside



(+) - Polyxin J « antibiotique »

### C- Objectif et plan général du travail :

Vu l'importance des nitrones comme intermédiaires réactionnels, nous nous sommes intéressés à leur obtention à partir des aminoacides qui, de part leur potentiel et propriétés déjà connues et prouvées, constituent des synthons de choix pour la mise au point de produits facilement acceptables par des organismes malades.

L'utilisation des aminoacides en tant que produits de départ pour la conception et la synthèse de nouveaux composés d'isoxazolidines et quinazoleïne, y compris les analgésiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques, antimicrobiens, anticonvulsivants, fongicides, antidépresseurs et tout autre produit actif sur le système nerveux central affectant des activités, est un sujet d'un grand intérêt <sup>(24)</sup>.

Des investigations récentes ont montré que les  $\alpha$ -alkoxy et  $\alpha$ -aminonitrones peuvent servir comme précurseurs versatiles dans la préparation de produits analogues aux nucléosides.

C'est dans ce sens de la recherche qu'on peut situer notre travail :

Une première approche a été réalisée par Meroufel<sup>(25)</sup>, au sein de notre laboratoire, et qui consistait à synthétiser à partir du D-mannitol quelques nitrones asymétriques comme précurseurs.

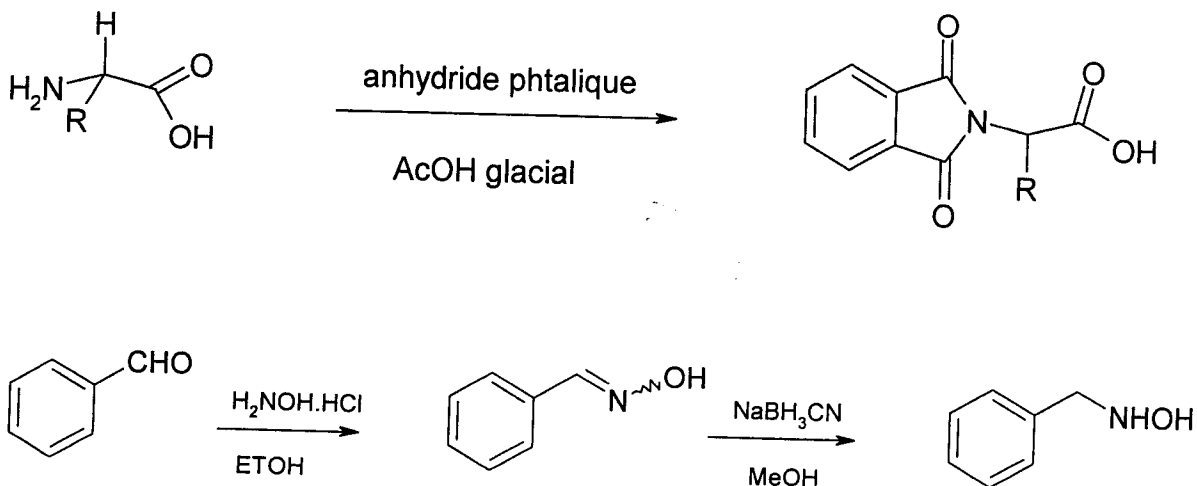


Une deuxième approche, qui fait l'objet de notre travail, et qui consiste à synthétiser les N-benzylnitrones à partir des  $\alpha$ -aminoacides.

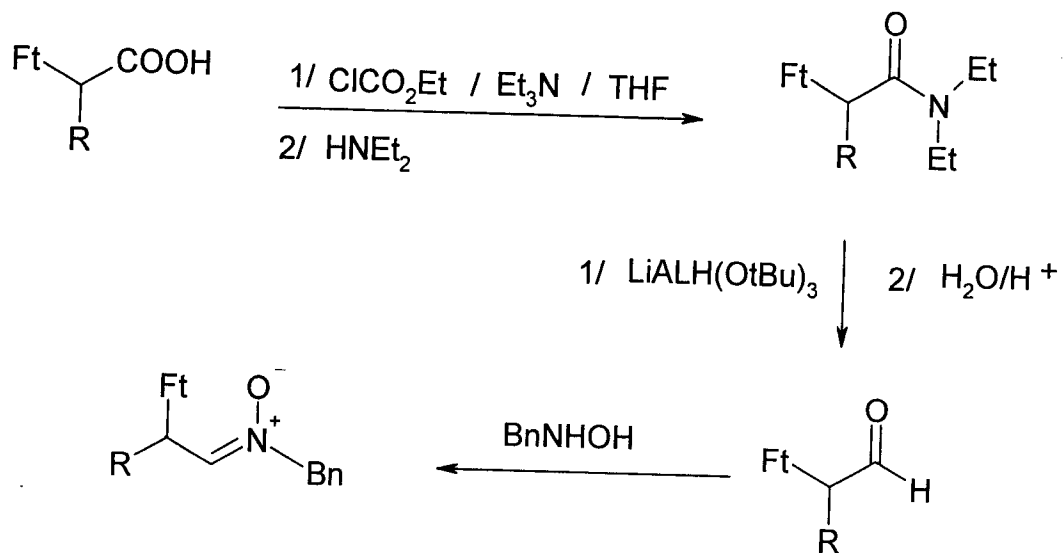
L'intérêt majeur de ces travaux est de réaliser des cycloadditions 1,3 dipolaires pour aboutir à des cycles isoxazolidines capables de réagir avec une base purique ou pyrimidique pour donner des analogues de nucléosides.

Notre travail se présentera de la manière suivante :

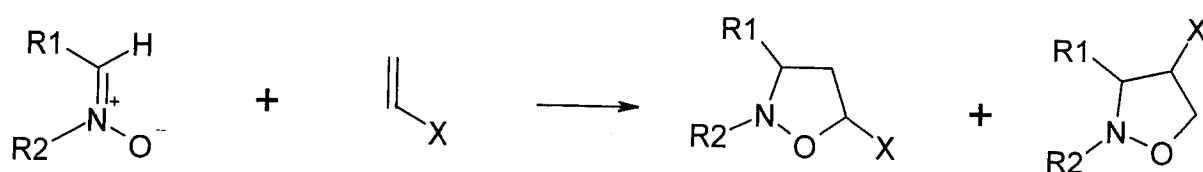
Un premier chapitre, composé de deux parties, est consacré à la préparation des précurseurs synthétiques : une pour la protection des aminoacides et l'autre pour la synthèse de la N-Benzylhydroxylamine.



Un deuxième chapitre est consacré à la synthèse des  $\alpha$ -aminonitrones.



Un troisième chapitre est consacré à la réactivité des nitrones en général.



## Références :

- 1- S.H. Pine, J.B. Hendrickson, D.J. Cram, G.S. Hammond, *Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed. Me Graw-Hill*, 1982, 769.
- 2- P. Krosggaard- Larsen, H. Bundgaard, *A Text Book of Drug Design and Development*, 1991, 529.
- 3- S. Baron, Md, *Medical Microbiology 3<sup>rd</sup> Ed. Churchill Living Stone* 1991, 695.
- 4- A.R. Maginre, Wei-dongMeng, S.M. Roberts and A.J. Willehs, *J.Chem.Soc.PerkinTrans*, 1993, 1795.
- 5- E. De Clercq, *Pharmacochemistry Library* 1990, 14, 175.
- 6- R.Huisgen, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl*, 1975, 14, 528.
- 7- P. Merino, E. Alamo, S.Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11, 1543.
- 8- T. Misayaka, H. Tanaka, M. Baba, H. Hayakawa, R.T. Walker, J.Balzarini, E.De Clerq, *J.Med.Chem*, 1989, 32, 2507.
- 9- K.B.J. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*. VCH, Weinheim 1988.
- 10- a) A. Padois, B.M. Trost, I. Fleming, *Intramolecular 1,3 Dipolar Cycloadditions in Comprehensive Organic Synthésis*. (Eds). Pergamon Press. Oxford, 1991.  
b) P.A. Wade, B.M. Trost, I. Fleming, *Intramolecular 1,3 Dipolar Cycloadditions in Comprehensive Organic Synthésis*. (Eds). Pergamon Press. Oxford, 1991.
- 11- P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, *Synlett*, 2000, 4, 442.
- 12- R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 1316 .
- 13- R. Giovannini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5706 .
- 14- P. Merino, E. Castillo, F.L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8, 1725.

- 15- K.C. Nicolaou, W.H. Dai, R.K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*,
- 16- M.E. Bunnage, S.G. Davies, C.J. Goodwin, *Synlett*, **1993**, 731.
- 17- P.J. Dunn, R. Haner, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5017.
- 18- P. Merino, A. Lanaspá, F.L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *38*, 1813.
- 19- A. Dondoni, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, P. Merino, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4221.
- 20- D.D. Dhavale, V.N. Desai, M.D. Sindkhedkar, R.S. Mali, C. Trombini, *Tetrahedron asymmetry*, **1992**, *8*, 1475.
- 21- H. Jin, A. Siddiqui, C.A. Evans, H. Tse, T.S. Mansour, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2621.
- 22- P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, N. Garces, *Chem. Commun.*, **1998**, 493.
- 23- A. Dondoni, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, P. Merino, F. Junquera, *Chem. Commun.*, **1995**, 2127.
- 24- A.M.Sh. El-Sharief, Y.A. Ammar, M.A. Zahran, A.H. Ali and M.S.A. El-Gaby, *Molecules*, **2001**, *6*, 267.
- 25- B. Meroufel, *Thèse de Magister*. Université de Tlemcen, **2001**.

# CHAPITRE I

*PROTECTION DES AMINOACIDES*

*SYNTHESE DES HYDROXYLAMINES*

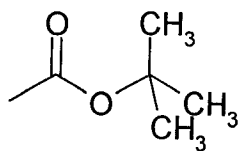
## A- Protection des aminoacides :

### 1- Introduction :

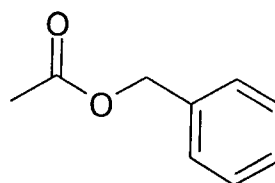
Pour effectuer des transformations chimiques satisfaisantes avec les aminoacides, il est souvent nécessaire de protéger une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule (les groupes amino, hydroxy, thiol ou carboxylique). Chaque groupement protecteur présente une spécificité de stabilité, de fixation et d'élimination en fonction des conditions opératoires.

Le groupe acide carboxylique peut être converti facilement en une fonction ester par simple estérification <sup>(1)</sup>.

D'autre part, la fonction amine doit être protégée par un groupe qui est stable vis-à-vis de la plupart des manipulations chimiques et qui peut être facilement enlevé dans des conditions douces. Les groupes tels que le t-butoxycarbonyle (**Boc**) et le benzyloxycarbonyle (**Cbz**) satisfont à ce genre d'exigence et comptent parmi les groupes les plus utilisés.



Boc



Cbz

Schéma 1

Le chlorure d'acide d'un amino acide N-protégé se transforme souvent par une réaction parasite en une oxazolidinone lorsqu'on le soumet à des transformations qui se déroulent en milieu basique <sup>(2)</sup> (schéma 2).

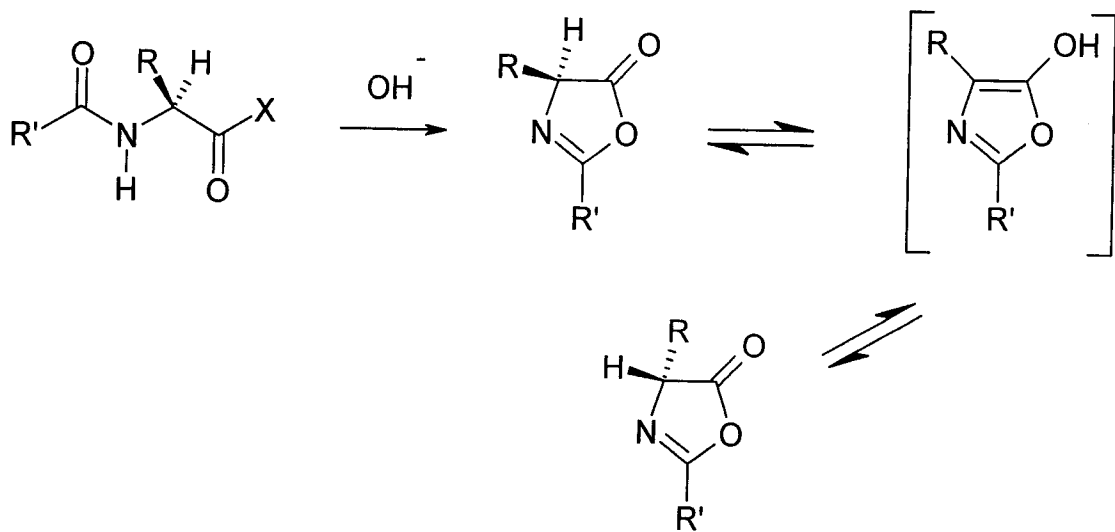


Schéma 2 : Synthèse parasite de l'oxazolidinone

En outre, le même chlorure d'acide peut être le siège d'une prototropie qui est à l'origine d'une racémisation de l'acide. Cette dernière se produit suite à l'acidité du proton en  $\alpha$  de la fonction acyle.

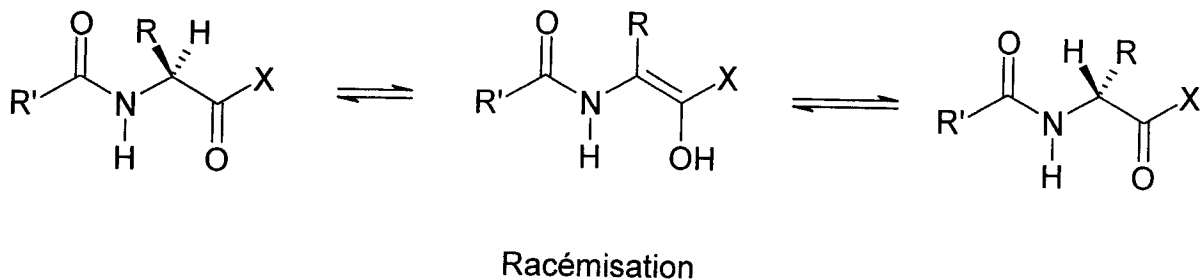


Schéma 3

## 2-Protection de la fonction amine :

### a- par le groupe benzyloxycarbonate (Cbz) :

Le groupe Cbz est le groupe protecteur le plus utilisé pour la fonction amino ; cette protection est réalisée par addition d'un équivalent de



chloroformiate de benzyle et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N à une solution alcaline préparée à partir d'un équivalent de l'acide aminé dans l'hydroxyde de sodium 2N<sup>(3)</sup>. Le processus se déroule à reflux.

A la place de la soude caustique, d'autres bases comme le bicarbonate de sodium<sup>(4)</sup> ou le bicarbonate de potassium<sup>(5)</sup> peuvent être utilisées. Dans ce cas, le rendement en acide aminé protégé est sensiblement amélioré

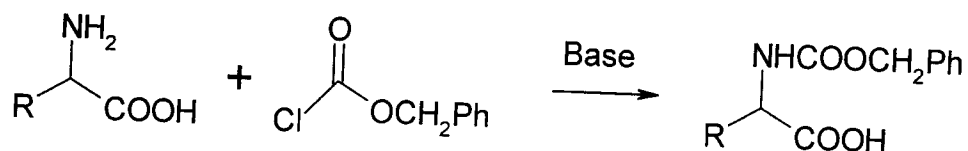


Schéma 4

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

***b- par le t-butoxycarbonyl (Boc) :***

Alors que la protection avec le Cbz se déroulait à chaud, le groupe Boc ne peut pas être utilisé dans les mêmes conditions à cause du chloroformiate de t-butyle qui est instable thermiquement. Pour éviter cet inconvénient, une méthode générale a été développée : elle consiste à utiliser le di-t-butyl dicarbonate (Boc anhydre) à la place du Boc<sup>(6)</sup>.

La protection se fait par agitation d'un mélange du dérivé d'acide aminé et d'une base organique comme la triéthylamine, la tétraméthylguanidine ou le triton B dans le DMF sur lequel le di-t-butyl dicarbonate est ajouté.

Après une agitation à température ambiante, le mélange doit être extrait par une solution diluée d'acide acétique. L'élimination du solvant conduit au dérivé Boc-acide aminé avec un rendement généralement élevé<sup>(7)</sup>.



### 3- Protections effectuées :

Dans le but d'obtenir les N-benzylnitrones ayant un potentiel synthétique et qui peuvent être des précurseurs des composés possédant deux fonctions azotées dans des états d'oxydation différents, nous nous sommes intéressés d'abord à la protection des aminoacides<sup>(14)</sup>. Cela nous permet de travailler sur la fonction acide, la fonction amine étant déprotégée à la fin de la synthèse. Dans notre laboratoire, la protection de la fonction amino des aminoacides s'effectue avec l'anhydride phtalique<sup>(15)</sup>.

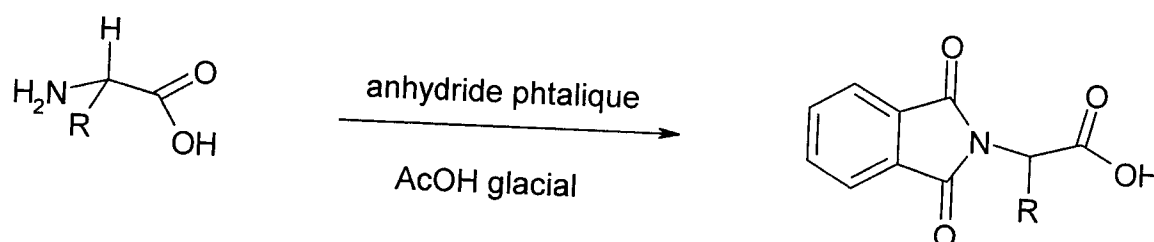


Schéma 7

La condensation de l'acide amino avec l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial sous un reflux de deux heures fournit un phtalimidoacide qui est ensuite recristallisé dans un mélange éthanol-eau.

Les propriétés physiques des aminoacides protégés sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau 1

## Aminoacides protégés

Aminoacide	Structure	Rdt %	Tf (°C)
Glycine [1]	$\text{FtCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	81	196
L-Alanine [2]	$\text{FtCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$	76	130
Phénylalanine [3]	$\begin{array}{c} \text{Ft} \quad \text{CO}_2\text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2\text{Ph} \end{array}$	83	181
L-Leucine [4]	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Ft} \\   \quad   \\ \text{Me}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CONEt}_2 \\   \\ \text{Me} \end{array}$	79	290
L-Valine [5]	$\begin{array}{c} \text{Ft} \quad \text{CO}_2\text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$	75	118
Acide 6-aminocaproïque [6]	$\text{Ft}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$	91	106

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence du groupe phtaloyle : on observe une bande caractéristique dans la zone de  $1780 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la fonction  $\text{C}=\text{O}$  de phtalimido, et une bande caractéristique des acides carboxyliques dans la zone de  $3500 \text{ cm}^{-1}$  et  $2300 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la fonction  $\text{O}-\text{H}$  de l'acide.

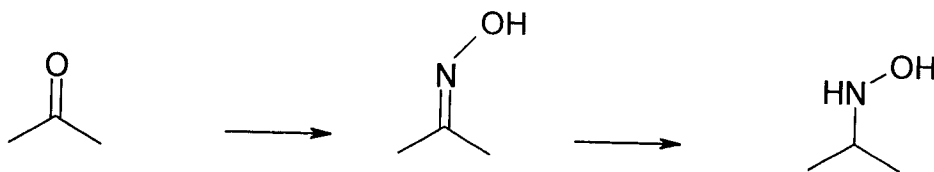
**B- Synthèse des hydroxylamines :****I. Introduction :**

Les hydroxylamines sont des intermédiaires clefs dans des synthèses menant à des substances analogues aux produits naturels et synthétiques d'intérêt biologique et/ou économique.

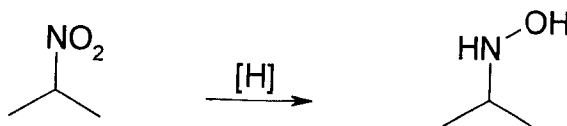
Les méthodes de synthèse décrites dans la littérature sont nombreuses <sup>(16)</sup>, mais les procédés les plus utilisés sont au nombre de trois :

**Méthode A:**

A partir d'un carbonyle, on forme une oxime qui est ensuite réduite en l'hydroxylamine correspondante <sup>(17)</sup>. Cette méthode peut être la plus efficace si le carbonyle de départ est accessible.

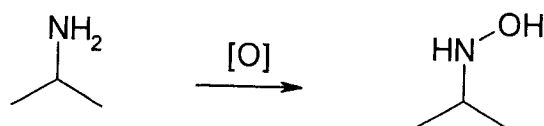
**Schéma 8****Méthode B:**

Elle consiste à réduire les composés nitrés correspondants. Elle est très utile pour la préparation des arylhydroxylamines, mais elle présente l'inconvénient de conduire à des rendements généralement peu satisfaisants <sup>(18)</sup>.

**Schéma 9**

Méthode C:

Elle consiste à oxyder les amines primaires ; elle fournit souvent des produits secondaires difficiles à séparer des hydroxylamines <sup>(19)</sup>.

**Schéma 10**

Les énantiomères (R) et (S) des hydroxylamines chirales présentent un intérêt synthétique particulier à cause de leur possibilité d'engendrer des synthons chiraux, achiraux ou racémiques <sup>(20)</sup>.

**II. Méthodes de synthèse des hydroxylamines :**

Il existe deux types d'hydroxylamines, les N-alkylhydroxylamines et les N-arylhydroxylamines.

**1. N-alkylhydroxylamines :**

Leurs méthodes de préparation sont nombreuses, mais il est nécessaire de rechercher, dans chaque cas, la méthode la plus appropriée pour chaque application envisagée.

### 1.1.Méthode d'oxydation :

a) La réaction des amines primaires et secondaires avec le peroxyde de dibenzyle  $(\text{BnO})_2$  donne une O-benzyloxyamine <sup>(21)</sup>; l'hydrogénolyse de cette dernière fournit la N-alkylhydroxylamine correspondante :

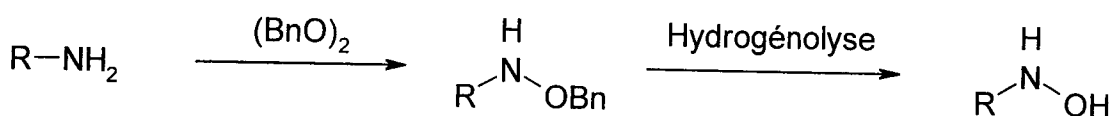


Schéma 11

b) Le traitement d'une amine primaire avec le peroxyde de dibenzoyle <sup>(20a)</sup> conduit à la N-benzoyloxyamine  $\text{RNHOCOPh}$ ; l'hydrolyse de cette dernière donne la N-alkylhydroxylamine souhaitée :

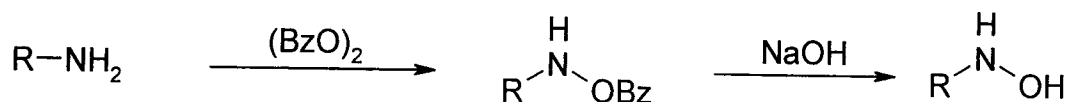


Schéma 12

Ce procédé ne peut pas être envisagé sur une grande échelle, à cause du danger d'explosion que peut présenter cette manipulation.

c) L'oxydation des amines primaires avec les peroxydes de diphenylphosphinyloxyamines <sup>(22)</sup>, lesquelles subissent des transpositions sous l'effet de la chaleur et du méthanolate de sodium pour donner des

hydroxylamines, représente également une approche intéressante de synthèse des hydroxylamines :

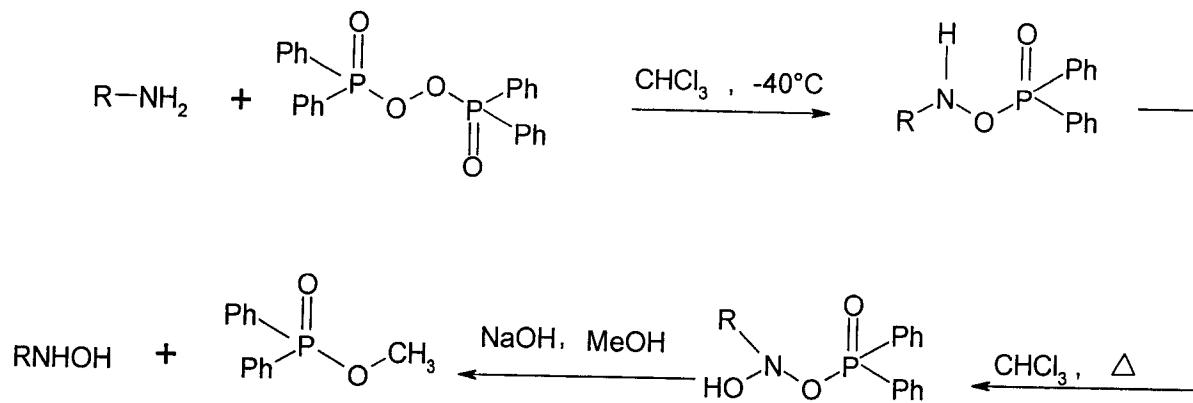


Schéma 13

### 1.2.Méthodes de réduction :

La méthode la plus courante pour la synthèse des N-alkylhydroxylamines est la réduction d'un précurseur azoté d'un état d'oxydation supérieur.

a) Les composés nitrés sont en général réduits par le diborane <sup>(23)</sup> pour donner des N-alkylhydroxylamines.

b) la réduction des nitroalcanes avec quatre équivalents de SmI<sub>2</sub> constitue une méthode adéquate d'obtention des hydroxylamines et conduit à des rendements acceptables <sup>(24)</sup>.

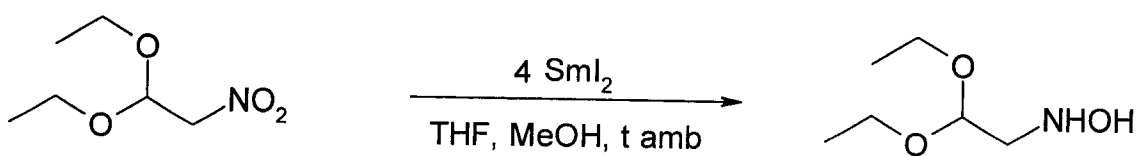


Schéma 14



Cette réduction est compatible avec les arènes, acétals, esters et alkoxy-silanes.

c) La réduction avec  $\text{NaBH}_4$  en utilisant une quantité catalytique du complexe de Borane est également efficace <sup>(25)</sup>.

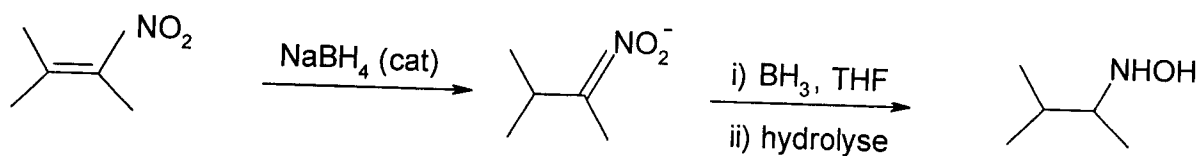


Schéma 15

d) La réduction des oximes est une méthode très utilisée avec des réactifs comme  $\text{LiBH}_4$  ou  $\text{NaBH}_4$  en milieu acide ou basique <sup>(26)</sup>,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en milieu acide <sup>(27)</sup>,  $\text{BH}_3/\text{THF}$  et  $\text{BH}_3\cdot\text{PY}/\text{HCl}$  <sup>(28)</sup>.

Cette méthode est applicable par exemple dans la synthèse des nucléotides d'hydroxylamine :

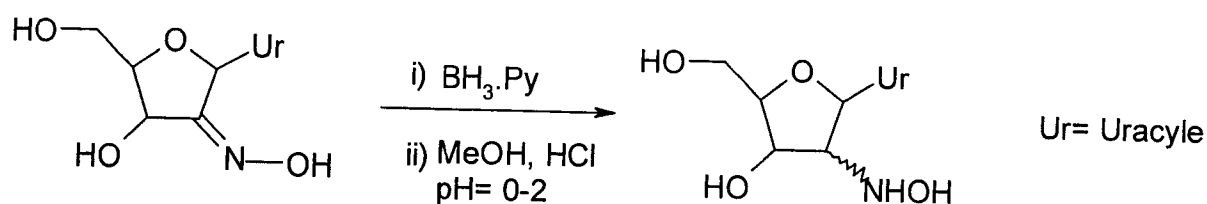


Schéma 16

### 1.3. Alkylation des hydroxylamines :

En général, la monoalkylation des hydroxylamines ne constitue pas un bon procédé pour la préparation des N-alkylhydroxylamines <sup>(29)</sup>. Néanmoins, la découverte des agents alkylants spécifiques a permis leurs synthèses sélectives :

a) La réaction entre la O-benzyloxyamine  $\text{BnONH}_2$  et les halogénures d'alkyle donne des produits N-alkylés ; ensuite le groupement benzyle s'élimine pour donner une N-alkylhydroxylamine.



Schéma 17

b) Comme cas particulier, la N-alkylation d'un dérivé d'isoxazole<sup>(30)</sup> avec les halogénures d'alkyle constitue aussi une excellente méthode de synthèse des N-alkylhydroxylamines.

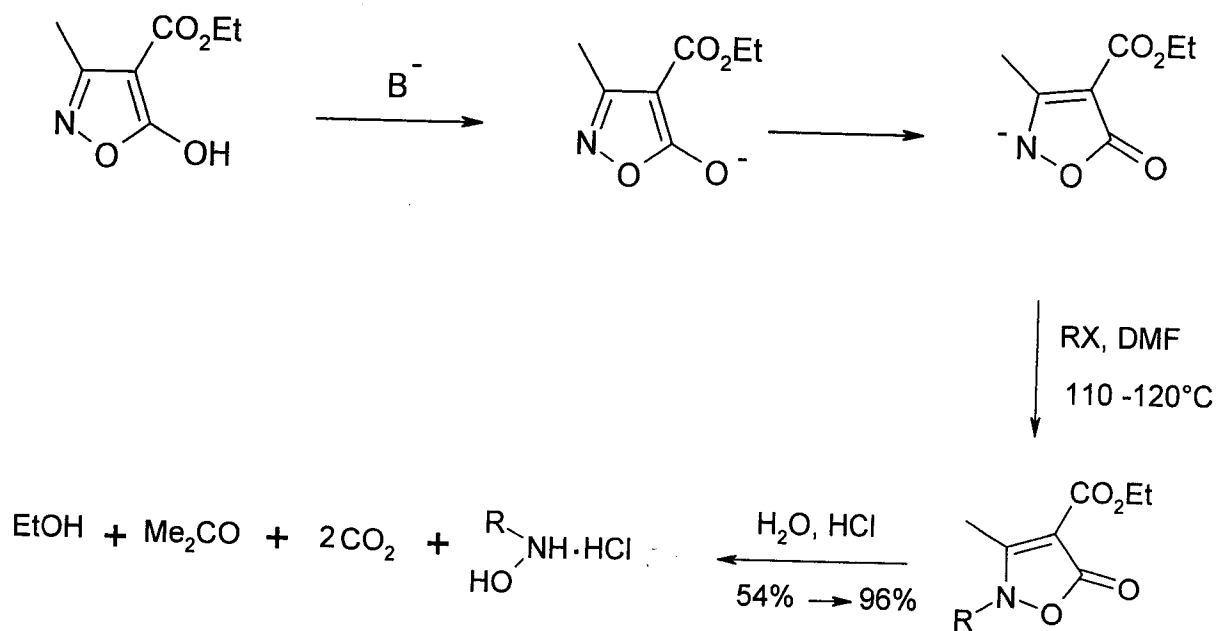


Schéma 18

c) L'isodisulfonate d'hydroxylamine  $\text{HO}_3\text{S-NH-O-SO}_3\text{H}$  peut être alkylé en milieu fortement basique pour donner un intermédiaire  $\text{RN}(\text{SO}_3^-)\text{OSO}_3^-$ , lequel donne, après hydrolyse acide, une N-alkylhydroxylamine <sup>(29-31)</sup>.

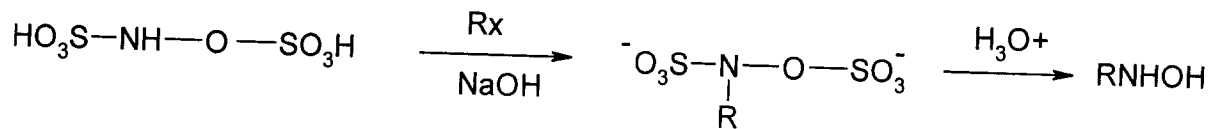


Schéma 19

#### 1.4. Hydrolyse des nitrones :

L'hydrolyse des nitrones dérivées des aldéhydes ou des cétones pour donner des N-alkylhydroxylamines est aussi une méthode très utilisée <sup>(32)</sup>.

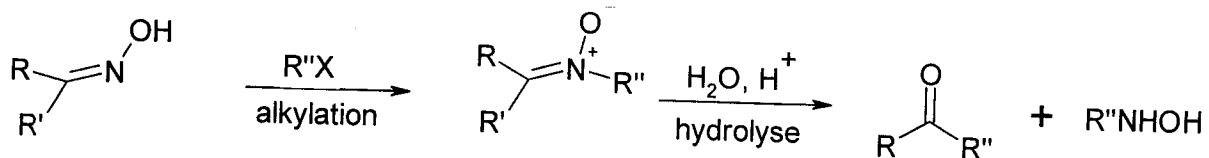


Schéma 20

L'usage des oxaziridines <sup>(33)</sup> est un processus de plus en plus utilisé pour la conversion des amines en N-hydroxylamines correspondantes.

Cette méthode est particulièrement importante puisqu'elle intervient dans la conversion des amines chirales en hydroxylamines chirales correspondantes <sup>(34)</sup>. Nous pouvons citer comme exemple la synthèse de la S (-) phényléthylhydroxylamine à partir de la S (-) phényléthylamine <sup>(35)</sup>.

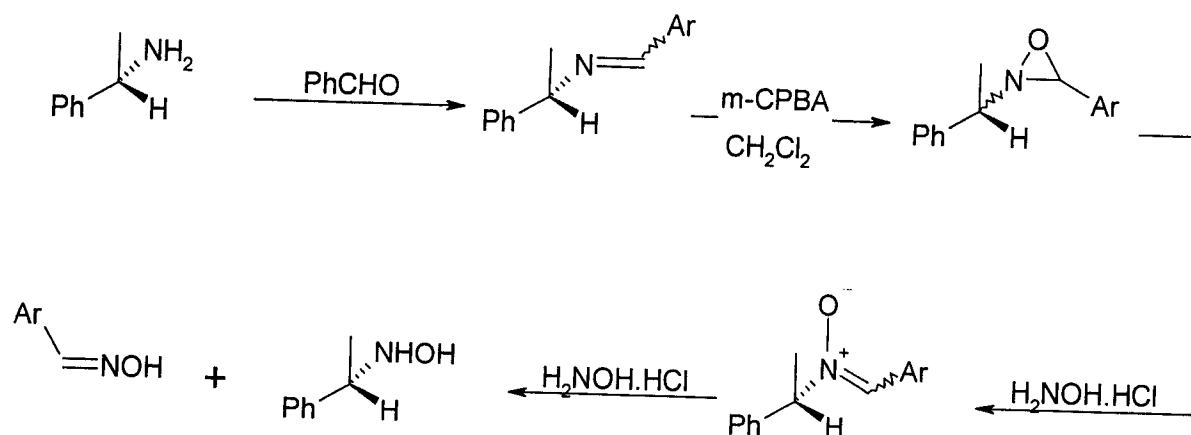


Schéma 21

## 2. N-arylhydroxylamines :

Comme pour les N-alkylhydroxylamines, il existe plusieurs méthodes de préparation des hydroxylamines aromatiques. La majorité des méthodes consiste à réduire le nitrobenzène et ses dérivés. Quelques unes de ces méthodes sont utilisées pour oxyder les dérivés de l'aniline.

La réduction des nitrobenzènes conduit aux N-arylhydroxylamines correspondantes <sup>(36)</sup> :

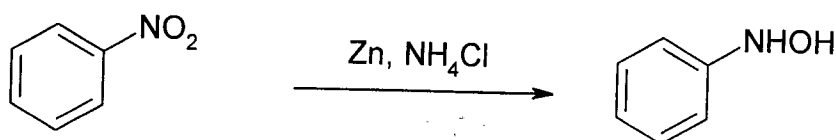


Schéma 22

Cette réduction peut être effectuée avec des métaux ou avec un système KBH<sub>4</sub> / BiCl<sub>3</sub> <sup>(37)</sup>, ou catalysée avec Sb <sup>(38)</sup>. Néanmoins ces méthodes présentent quelques inconvénients comme la complexité du mode opératoire, la nécessité

d'un matériel spécial (cellules électrolytiques spéciales, autoclaves à pression...etc.) et des conditions réactionnelles strictes.

Afin d'éviter toutes ces difficultés, il est préférable de choisir les méthodes d'hydrogénation avec différentes sources d'hydrogène comme l'acide formique, l'acide phosphorique et ses sels ainsi que l'hydrazine en présence des métaux de transition (Pd, Ir et Rh) comme catalyseurs <sup>(39)</sup>.

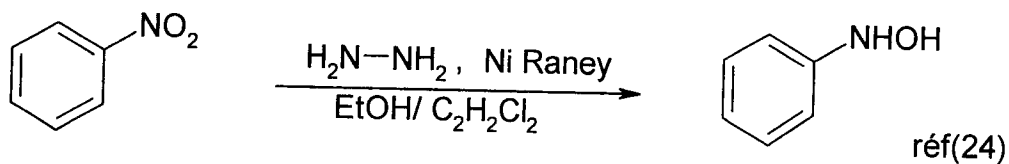


Schéma 23

Les tellures ( $\text{H}_2\text{Te}$ ,  $\text{PhTeH}$ ,  $\text{NaTeH}$  et  $\text{Na}_2\text{Te}$ ) sont aussi des agents efficaces et économiques pour réduire les composés nitrés. Ainsi par exemple, une quantité catalytique de l'un de ces réactifs en présence de  $\text{NaBH}_4$  permet de réduire les nitrobenzènes para substitués <sup>(40)</sup>.

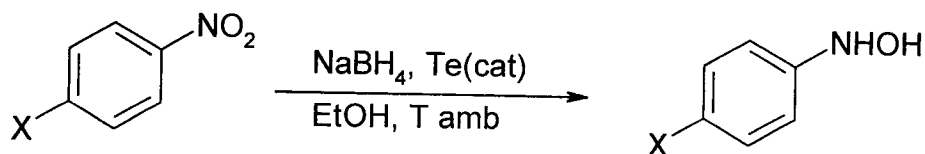
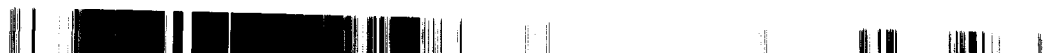


Schéma 24

### III. Travail effectué :

#### Synthèse de la N-benzylhydroxylamine :

Dans le but d'obtenir des N-benzylnitrones ayant un intérêt particulier comme intermédiaires permettant la synthèse de plusieurs produits naturels <sup>(41)</sup>, nous nous sommes intéressés à synthétiser la N-benzylhydroxylamine.



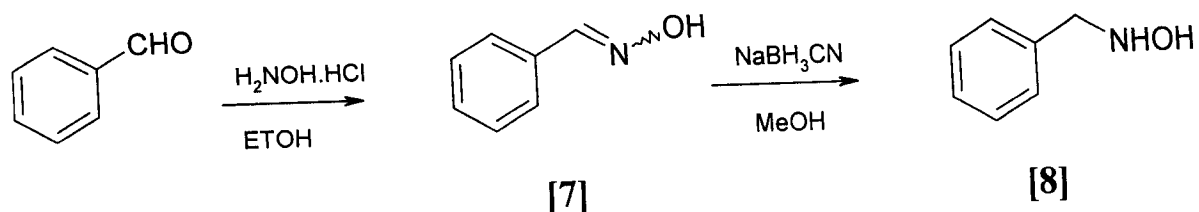


Schéma 25

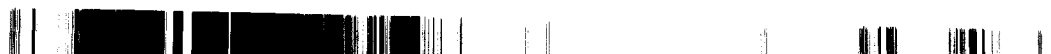
La condensation du benzaldéhyde avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'éthanol fournit l'oxime avec ses deux configurations Z et E. Le mélange d'oximes obtenu est réduit par traitement avec le cyanoborohydruure de sodium dans le méthanol afin d'obtenir la N-benzylhydroxylamine sous forme d'un solide blanc et avec un rendement de 70%. Le produit obtenu présente les propriétés physiques et spectroscopiques suivantes :

Tableau 2

Produit	Rdt(%)	Tf(°C)	$\delta$ (NH) ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> ) ppm	$\delta$ (H <sub>arom</sub> ) ppm
[8]	65	58	3,87	3,97	7,30

**Référence :**

- 1- a) M. Mikolajczyk, P. Balczewski, *Synthesis*, **1987**, 659.  
b) J. Domagala, J. Wemple, *Tetrahedron Lett*, **1973**, 1179.
- 2- G.M. Coppola, H.F. Schuster, *Asymmetric synthesis* (Sandoz Research Institute), John, Wiley & Sons, New York, **1987**.
- 3- H.E. Carter, R.L. Frank and H.W. Johnston in E.C. Horning, Ed, *Organic Synthesis*, **1955**, 3, 1
- 4- D.R. Hwang, P. Helquist and M.S. Shekhani, *J. Org. Chem*, **1985**, 50, 1264.
- 5- C.H. Levenson and R.B. Meyer, Jr, *J. Med. Chem*, **1984**, 27, 228.
- 6- L. Moroder, A. Halett, E. Wunsch, O. Keller and G. Wersin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem*, **1976**, 357, 1651.
- 7- M. Bodanszky, Y.S. Klausner and M.A. Ondetti, *Peptide Synthesis*, Wiley, New York, **1976**, 26.
- 8- D.S. Tarbell, Y. Yamamoto, B.M. Pope, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, **1972**, 67, 730.
- 9- E. Schnabel, *Liebigs Ann. Chem*, **1967**, 188, 702.
- 10- A. Ali, F. Fahrenholz and B. Weinstein, *Angew. Chem. Int. Ed*, **1972**, 11, 29.
- 11- M. Itoh, D. Hgiwara and T. Kamiya, *Tetrahedron Lett*, **1975**, 4393.
- 12- M. Itoh, D. Hgiwara and T. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1977**, 50, 718.
- 13- H. Yajima, H. Kawatani and Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull*, **1970**, 1, 50.
- 14- a) A. Haas, *L'actualité Chimique mai* **1987**, 183.  
b) M. Ho, J.K.K. Chung, N. Tang, *Tetrahedron Lett*, **1993**, 34, 6513.  
c) W.M. deBorggreave, F.J.R. Rombouts, E. Van der Eycken, S.M. Toppet, G.J. Hoornaert, *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42, 5693.
- 15- J. Mathieu, R. Panico, *Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique* **1972**,  
Hermann Ed. n° 1357.
- 16- C. M. Marson, A. D. Hobson, *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*, Pergamon ed. **1995**, 2, 340



- 17- R. F. Borch, M. D. Durst, *J. Am. Chem.Soc*, **1971**, *93*, 2897.
- 18- M. Bartra, P. Romeo, F. Urpi, J. Vilarrsa, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 587.
- 19- a) A. J. Biloski, B. Ganem, *Synthesis*, **1983**, 537.  
b) M. Psiorz, G. Zinner, *Synthesis*, **1984**, 217
- 20- P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Synlett*, **2000**, *4*, 442.
- 21- G. Boche, R.H. Sommerslade, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2703.
- 22- G.W. Kabalka, R.S. Varma, *Comp.Org.Synth*, **1991**, *8*, 373.
- 23- A.S. Kende, J.S. Mendoza, *Tetrahedron Lett*, **1991**, *32*, 1699.
- 24- M.S. Monrad, R.S. Varma, G.W. Kabalka, *J.Org.Chem* , **1985**, *50*, 133.
- 25- R.O. Hutchins, M.K. Hutchins, *Comp.Org.Synth*, **1991**, *8*, 60.
- 26- a) P.H. Morgan, A.H. Beckett, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 505.  
b) D.A. Evans, E.B. Sjorgen, *Tetrahedron Lett*, **1986**, *27*, 496
- 27- T. Gefflant, U. Baner, K. Airola, A.M.P. Koskinen, *J.Am.Chem.Soc*, **1979**, *71*, 643.
- 28- a) S.R. Sandler, W. Karo, *Organic Functional Group Preparations*,  
*Academic Press*, New York, **1989**, *3*, 377.  
b) R. Askani, D.F. Taber, *Comp.Org.Synth*, **1991**, *6*, 171.
- 29- G. Doleshall, *Tetrahedron Lett*, **1987**, *28*, 2993.
- 30- G. Tennant, *Comp.Org.Chem.* **1979**, *3*, 121.
- 31- a) E. Breuer, *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds*,  
Suppl.F.Ed, Wiley, Chichester, **1982**, 459.  
b) R. Andree, J.F. Neuth, H.S.J. Wroblowsky, *Methoden Org.Chem*,  
(Houben-Weyl), **1990**, *E16*, 1.
- 32- a) T. Polenski, A. Chimiak, *Tetrahedron Lett*, **1974**, 2453.  
b) F.A. Davis, A.C. Sheppard, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5703.
- 33- a) P.H. Morgan, A.H. Beckett, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2595.  
b) S.W. Badwin, R.B. Fayden, J. Aubé, J.D. Wilson, *Tetrahedron Lett*, **1991**,  
*32*, 4431.
- 34- P.M. Wovkulisch, M.R. Uskokovic, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3455.



- 35- a) O. Kamm, *Org. Synth. Coll*, **1941**, 1, 445.  
b) C.V. Dehwala, *Proc, Indian Acad. Sci. Sect*, **1950**, A31, 185.
- 36- P.D. Ren, X.W. Pan, Q.H. Jin, Z.P. Yao, *Synth. Commun*, **1997**, 27, 34
- 37- P.D. Ren, J.W. Dong, S.H. Wu, *Synth. Commun*, **1997**, 27, 1547.
- 38- a) I.D. Entwistle, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 213.  
b) P.M.G. Bevin, *Can.J.Chem*, **1958**, 36, 238.  
c) K. Taya, *J.Chem.Soc.Chem. Commun*, **1966**, 464.  
d) C.S. Rondstvedt, *Synthesis*, **1984**, 11, 938.
- 39- N. Ayyangar, *Synthesis*, **1984**, 11, 938.
- 40- S.Uchida, K. Yamaguri, *Tetrahedron Lett*, **1986**,
- 41- A. Dondoni, P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero,  
*Synth. Commun*, **1994**, 24, 2537.

**CHAPITRE II**

***SYNTHESE DES NITRONES***

## I- Introduction :

Les composés azotés sont largement répandus dans la nature. Lorsqu'ils possèdent une chiralité intéressante, ils sont alors très recherchés pour la synthèse des composés énantiomériquement purs. Il n'est donc pas surprenant que l'addition stéréosélective aux doubles liaisons C=N soit considérée maintenant comme une des réactions parmi les plus importantes de la synthèse asymétrique <sup>(1)</sup>.

Les additions nucléophiles sur les doubles liaisons carbone azote comme celles des imines, oximes, hydrazones et sels d'imminium ont été étudiées en détail <sup>(2)</sup> ; par contre les nitrones ont été peu examinées, elles n'ont reçu qu'une faible attention jusqu'à une période pas très éloignée dans le temps, car elle remonte à peu près aux vingt dernières années <sup>(3)</sup>.

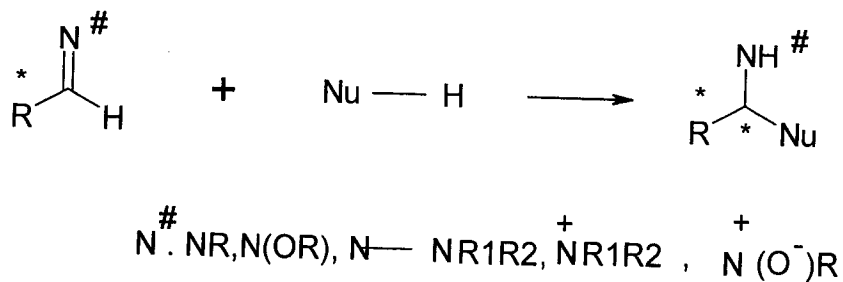


Schéma 1

Au cours de ces vingt dernières années, les réactions caractéristiques des nitrones comme les cycloadditions 1,3 dipolaires révèlent leur intérêt croissant dans l'obtention des isoxazolidines selon un processus à la fois régio- et stéréosélectif <sup>(4)</sup>. C'est l'atome d'oxygène qui confère le caractère dipolaire aux nitrones et qui fait aussi de cette partie de la molécule un groupe fonctionnel attracteur capable de subir des additions nucléophiles <sup>(5)</sup>.

Les additions nucléophiles sur les nitrones chirales ont connu un grand succès au cours des vingt dernières années <sup>(5)</sup>. Il s'agit d'un procédé rapide pour l'obtention des hydroxylamines optiquement pures ; ces hydroxylamines peuvent être présentes dans des produits naturels et des composés biologiquement actifs et leur synthèse facilite souvent l'obtention des produits azotés diversifiés.

## II. Méthodes de synthèse des nitrones :

Il existe dans la littérature plusieurs méthodes de synthèse des nitrones qui enrichissent ce domaine de recherche déjà fourni, avec un nombre élevé de produits. Les plus utilisées étant les réactions d'oxydation des amines et des hydroxylamines ainsi que les condensations des hydroxylamines avec les aldéhydes ou les cétones.

### 1. Méthode d'oxydation :

Une des méthodes d'oxydation les plus couramment utilisées dans la synthèse des nitrones est l'oxydation des hydroxylamines *N,N*-bisubstituées <sup>(6)</sup>.

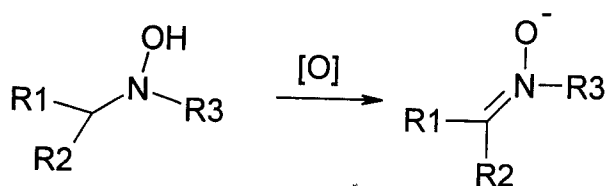


Schéma 2

Plusieurs agents oxydants peuvent être utilisés : l'eau oxygénée, l'hydroperoxyde de tertio-butyle, le ferrocyanure de potassium, le dioxyde de plomb, le periodate de sodium ou l'oxyde d'argent.

Cette stratégie de synthèse des nitrones est particulièrement recommandable dans la conversion des hydroxylamines cycliques en nitrones cycliques. Des rendements élevés sont observés si l'oxydant est HgO.

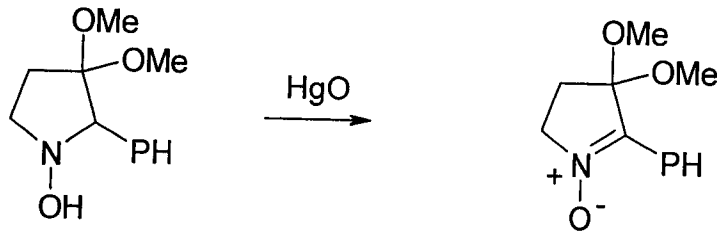


Schéma 3

Il existe d'autres méthodes de préparation des nitrones par le processus d'oxydation :

a) Méthodes qui utilisent les imines comme produits de départ <sup>(7)</sup>

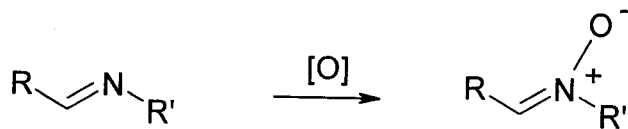


Schéma 4

b) Méthodes qui utilisent les amines secondaires <sup>(8)</sup> :

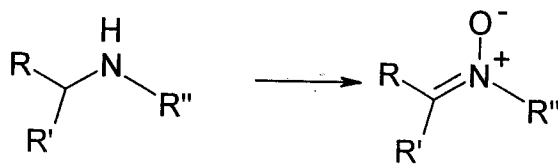


Schéma 5

## 2. Condensation des aldéhydes ou des cétones avec les hydroxylamines :

Le procédé le plus simple et le plus général pour l'obtention des nitrones est la condensation d'une hydroxylamine *N*- substituée avec un aldéhyde ou une cétone <sup>(9)</sup>.

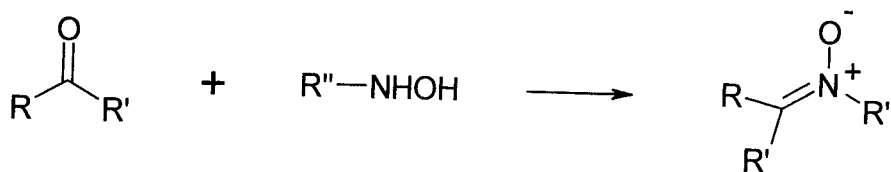


Schéma 6

Des rendements élevés, supérieurs à 80% sont obtenus pour cette transformation, ce qui fait de cette méthode la plus efficace pour la synthèse de ces produits. Néanmoins, cette stratégie peut présenter dans certains cas quelques inconvénients :

- comme les cétones sont moins réactives que les aldéhydes, l'augmentation de la température ou l'addition d'un acide de Lewis est nécessaire pour la condensation.
- les substituants volumineux dans n'importe quel produit de départ entraînent une gêne stérique et rendent la réaction difficile.
- dans certains cas, l'obtention de quelques hydroxylamines comme produits de réaction peut être complexe.

## 3. Autres méthodes :

La littérature cite également d'autres méthodes de préparation de nitrones. Dans certains cas, l'alkylation d'une oxime est possible pour préparer la nitronne correspondante <sup>(10)</sup>. Cette méthode présente l'inconvénient d'être en compétition avec la O-alkylation qui est généralement plus favorisée.

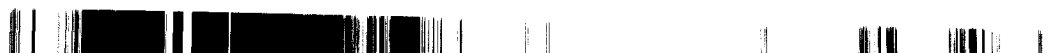




Schéma 7

La condensation des réactifs de Grignard avec les composés  $\alpha$ -chloronitrosés, permet aussi l'obtention des nitrones<sup>(11)</sup>.

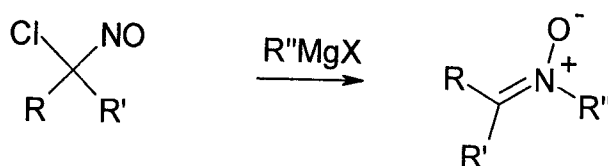
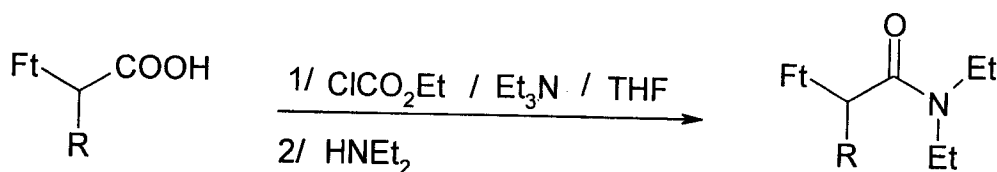


Schéma 8

### III. Synthèse des nitrones chirales :

Nous nous sommes intéressés à la synthèse des nitrones chirales à partir des aminoaldéhydes ; la condensation de ces derniers avec la *N*-benzylhydroxylamine dans les solvants organiques et en présence d'un desséchant constitue une méthode de choix pour la préparation des aldonitrones<sup>(12)</sup>.

#### a) Synthèse des aldéhydes à partir des amino acides protégés :



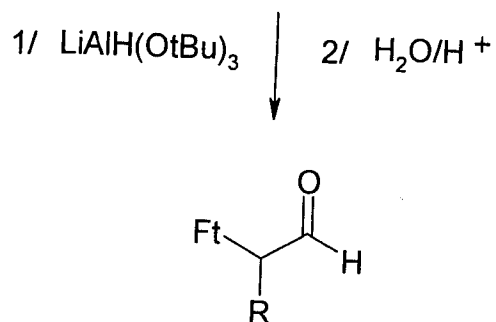


Schéma 9

La synthèse des aldéhydes se fait en deux étapes :

- La première étape consiste à former les amides correspondants, en traitant les différents phtalimidoacides, en premier lieu, avec le chloroformiate d'éthyle dans le THF et ensuite, en ajoutant la diéthylamine<sup>(13)</sup>.
- La seconde étape est la réduction de la fonction amide en aldéhyde correspondant par le tri- tertibutoxyaluminate de lithium<sup>(14)</sup>.

Cette méthode présente l'avantage d'être efficace et nous permet d'obtenir des rendements satisfaisants des différents phtalimidoaldéhydes.

Une première synthèse a été effectuée pour aboutir aux différents phtalimidoamides :

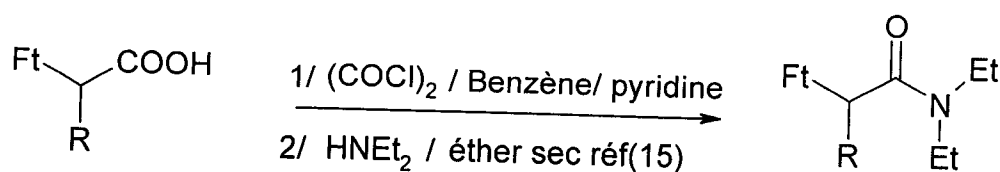


Schéma 10



A la suspension du phtalimidoacide dans le benzène sec, en présence de quelques gouttes de pyridine, le chlorure d'oxalyle distillé juste avant la réaction est ajouté goutte à goutte. La réaction se déroule en milieu anhydre et on porte à reflux pendant 1h30. Un chlorure d'acide est formée *in situ* ; l'excès de solvant est chassé sous vide. Le résidu obtenu est traité par une solution de diéthylamine dans l'éther sec.

Les rendements en phtalimidoamides obtenus par cette réaction sont faibles, et l'inconvénient majeur est que lors du processus d'évaporation du solvant, le chlorure d'acide s'hydrolyse trop rapidement.

Quelques propriétés des phtalimidoamides obtenus sont regroupées dans le tableau suivant :

**Tableau 1**  
N-amides protégés

N-amide	Rdt %	Tf (°C)
$\text{FtCH}_2\text{CONEt}_2$ [9]	71	135
$\text{FtCH}(\text{CH}_3)\text{CONEt}_2$ [10]	63	132
$\begin{array}{c} \text{Ft} \quad \text{CONEt}_2 \\   \quad / \\ \text{C} \\   \\ \text{CH}_2\text{Ph} \end{array}$ [11]	67	112
$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \text{Ft} \\   \quad   \\ \text{C} \quad \text{C} \\   \quad   \\ \text{Me} \quad \text{CONEt}_2 \end{array}$ [12]	51	Solide pâteux
$\begin{array}{c} \text{Ft} \quad \text{CONEt}_2 \\   \quad / \\ \text{C} \\   \quad \backslash \\ \text{Me} \quad \text{Me} \end{array}$ [13]	76	Solide pâteux
$\text{Ft}(\text{CH}_2)_5\text{CONEt}_2$ [14]	88	huile

Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence de la fonction amide dans tous les échantillons : on observe en effet une bande caractéristique dans la zone de  $1720\text{ cm}^{-1}$  correspondant à la fonction C=O de l'amide avec, en même temps, la disparition de la bande caractéristique de la fonction acide carboxylique entre  $3300$  et  $2300\text{ cm}^{-1}$ .

Les spectres RMN-  $^1\text{H}$  confirment bien la disparition de la fonction acide :  $\delta$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ) entre 10 et 11 ppm, et, en même temps, la présence des deux groupements éthyle : ( $\delta$  ( $\text{CH}_3$ )) entre 1,10 et 1,30 ppm et  $\delta$  ( $\text{CH}_2$ ) entre 2,7 et 3,8 ppm.

Les propriétés physiques des aldéhydes obtenus sont regroupées dans le tableau suivant :

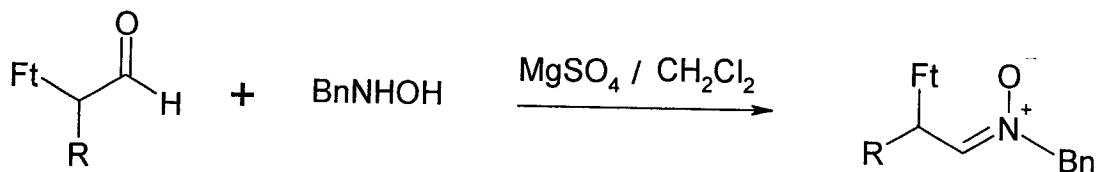
**Tableau 2**

Phtalimidoaldéhydes

Phtalimidoaldéhydes	Rdt %	Tf (°C)
Phtalimidoglycinal [15]	82	106
Phtalimidoalaninal [16]	70	Huile
Phtalimidophénylalaninal [17]	64	Solide pâteux
L-Phtalimidoleucinal [18]	11	Huile
L-Phtalimidovalinal [19]	84	Huile
Phtalimidoaminocaproylaldéhyde [20]	85	Solide pâteux

**b) Synthèse des nitrones :**

La synthèse des nitrones consiste à condenser les différents aldéhydes avec la *N*-benzylhydroxylamine préparée antérieurement <sup>(12)</sup>.

**Schéma 11**

Du point de vue du mode opératoire, toutes les nitrones que nous avons préparées sont synthétisées de la même manière et elles sont toutes solubles dans le dichlorométhane.

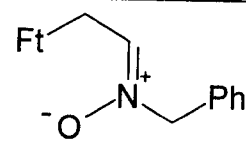
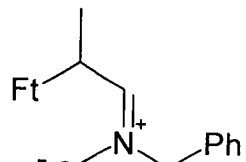
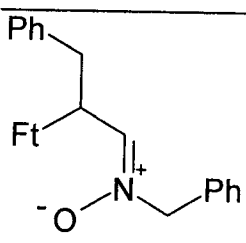
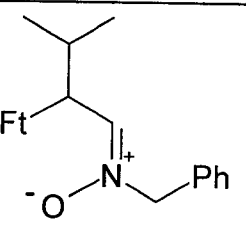
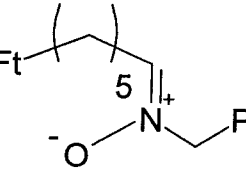
Ces composés sont purifiés sur colonne de gel du silice et analysés ensuite grâce à deux méthodes spectroscopiques : la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN  $^1\text{H}$ ) et l'Infra Rouge (IR).

En IR les bandes caractéristiques du groupe (C=O) de l'aldéhyde qui sont dans la zone de  $1710\text{ cm}^{-1}$  disparaissent pour faire place aux bandes de nitrones qui sont situées entre  $1580$  et  $1660\text{ cm}^{-1}$ .

En RMN les protons H-C résonent dans l'intervalle (6,50 et 7,50) ppm.

Quelques propriétés physiques des nitrones obtenues sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 3

Hydroxylamine	Nitrones	Rdt(%)	Pf(°C)
$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NHOH}$ <b>[8]</b>	 <b>[21]</b>	72	73
	 <b>[22]</b>	88	Solide pâteux
	 <b>[23]</b>	68	Huile
	 <b>[24]</b>	51	61
	 <b>[25]</b>	89	85

**Références :**

- 1- Formation of C-C bonds by addition to Imino Groups in *Stereoselective Synthesis*, Houben- Weyl, (Eds). Thieme-Stuttgart, **1996**, 3, 1833.
- 2- a) J.P. Adams, *Comtemp. Org. Synth*, **1997**,571.  
b) S.M. Weinreb, *Topics Curr.Chem*, **1997**, 190, 131.  
c) D. Euders, U. Reinhold, *Tetrahedron asymmetry*, **1997**, 8, 1895.  
d) R. Bloch, *Chem.Rev*, **1998**, 27, 13.
- 3- K.B.J. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*. VCH, Weinheim **1988**.
- 4-a) A.Padwa, A.M.Schoffstall, *In Advances In Cycloaddition*, D.P. Curran, Ed., JAI Press: Greenwich **1990**, 2, p2.  
b) U Chiacchio, A. Rescifina, G.Romeo, *In Tergats in Heterocyclic Systems*  
c) O.A. Attanasi, D.S. Pinelli, Eds., Rome *Italian Society of Chemistry*, **1997**,1, P225.  
d) K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen, *Chem. Rev*, **1998**, 98, 863.
- 5- P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Synlett*, **2000**, 4, 442.
- 6- a) Nitronates *In Organic Synthesis*, VCH, **1988**, Chapter 3, 75.  
b) E. Breuer, *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivates*, Wiley, New York, **1971**, 459.
- 7- D. Christensen, R.A. Jorgensen, *J.Org.Chem*, **1989**, 54, 126.
- 8- a) S.J. Murahashi, J.Shiota, *Tetrahedron Lett*, **1989**, 28, 2383.  
b) S.J. Murahashi, J.Shiota, T. Tsuda, *J.Chem.Soc*,**1984**, 874.
- 9- a) K. Trsell, D. Zenthen, *Acta Chem.Scand. Ser.B*, **1978**, 32, 118.  
b) H.G. Aurich, M. Franzke, H.P. Kesselheim, M. Rohr, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 663.
- 10- a) L. Semper, L. Lichtenstdt, *Chem. Ber*, **1918**, 51, 928.  
b) A. Basha, J.D. Ratajczyk, D.W. Brooks, *Tetrahedron Lett*, **1991**, 32,3783.
- 11- a) C. Schenk, M.L. Beekes, T.J. Deboer, *Rec. Trav. Chem. Pays-Bas*, **1980**, 99, 246.

- b) C. Schenk, M.L. Beekes, J.A.M. Vander Drift, T.J. Deboer, *Rec. Trav. Chem. Pays-Bas*, **1980**, *99*, 278.
- c) A.R. katritzky, N. Dabbas, R.C. Patel, A.J. Cozens, *J.R. Neth. Chem. Pays-Bas*, **1986**, *105*, 161.
- d) J. Lub, T.J. Deboer, *Rec.Trav.Chem. Pays-Bas*, **1984**, *103*, 328.
- e) J. Lub, M.L.Beekes, T.J. Deboer, *Rec.Trav.Chem. Pays-Bas*, **1986**, *105*, 161.
- f) N. Katarigi, H. Sato, A. Kurimoto, M. Okada, C. Kaneko, *J.Org.Chem*, **1994**, *59*, 8101.
- 12- a) S. Franco, F. Junquera, F. Merchan, P. Merino and T. Tejero, *Synthetic Communication*, **1994**, *24*, 253
- b) S.I. Murhashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuta, S. Watanabe, *J. Org. Chem*, **1990** , *55*, 1736.
- 13- H. Allali, *Thèse d'Etat à l'Université de Tlemcen*, **2004**.
- 14- A. Dondoni, F. Junquera, P. Merino, F.L. Merchan, T. Tejero, V. Bertolasi, S. Franco, *Chem, Eur. J*, **1995**, *1*, 8.
- 15- J.E. Nordlander, M.J. Paye, M.A. Balk, J.L. Gress, F.D. Harris, J.S. Lane, R.F. Lewe, S.E. Marshall, D. Nagy, D.J. Rachlin. *J.Org.Chem*, **1984**, *49*, 133.

**CHAPITRE -III-**

***REACTIVITE DES NITRONES***

## I- Introduction:

L'importance des nitrones comme intermédiaires clés dans la synthèse des composés azotés biologiquement actifs est devenue très courante ces dernières années<sup>(1)</sup>, principalement dans deux types de réactions, les cycloadditions et les additions nucléophiles.

### Les cycloadditions :

Les nitrones sont des réactifs 1,3 dipolaires qui peuvent réagir avec les systèmes insaturés pour donner des cycles isoxazolidines<sup>(2)</sup>. La réduction de la liaison N-O permet d'obtenir des fonctions amine et alcool qui rentrent dans la synthèse de plusieurs produits d'intérêt thérapeutique<sup>(3)</sup>.

### Les additions nucléophiles :

Les nitrones interviennent comme des électrophiles capables de réagir avec différents nucléophiles, spécialement avec les composés organométalliques<sup>(4)</sup>.

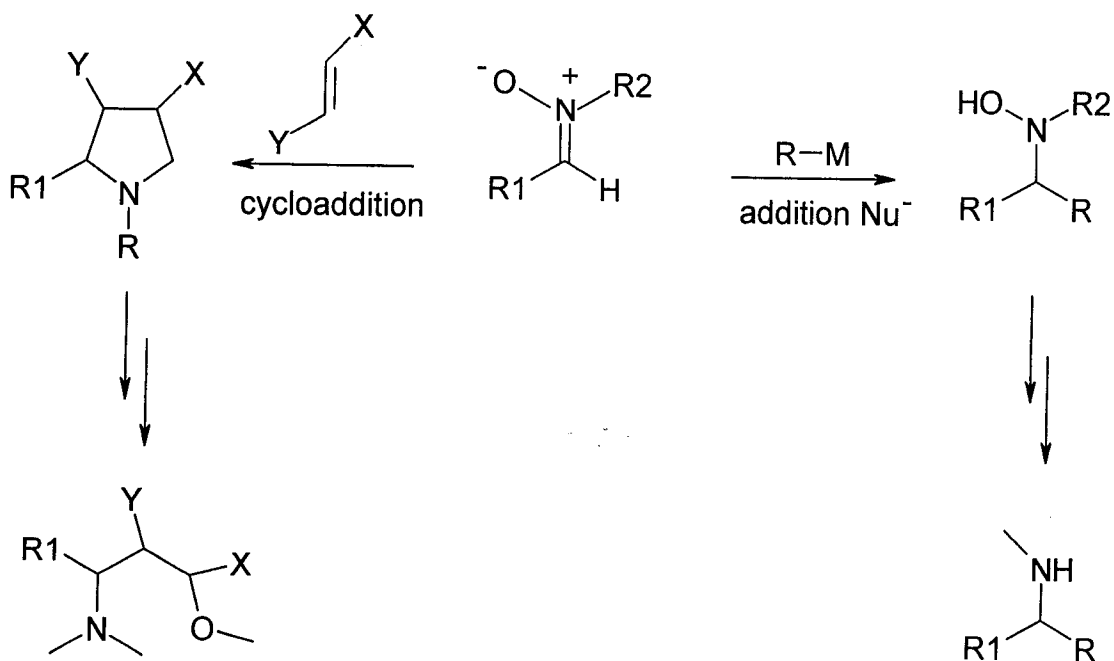


Schéma 1



A travers ces processus, plusieurs produits d'intérêt biologique peuvent être obtenus.

## II- Additions nucléophiles :

La synthèse organique de synthons spécifiques est devenue un enjeu majeur en synthèse asymétrique, en particulier dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse de composés azotés basées sur les additions nucléophiles aux systèmes C=N, comme les imines, les oximes, les hydrazones, les sels d'iminium et bien sûr les nitrones.

Ces additions nucléophiles sont soumises à un contrôle de la stéréosélectivité des réactions comme c'est le cas des additions sur les  $\alpha$ -alkoxy et les  $\alpha$ -aminonitrones chirales correspondant aux structures suivantes :

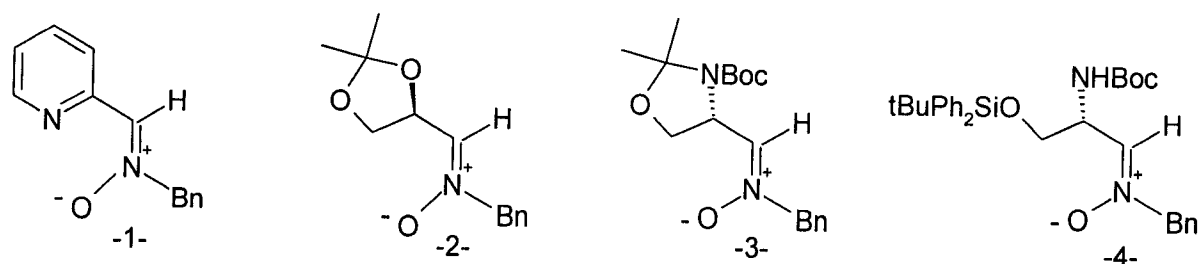


Schéma -2-

L'addition nucléophile sur ce genre de composés chiraux est un processus très utile pour la synthèse stéréosélective des hydroxylamines énantiomériquement pures.

### A- Additions nucléophiles aux $\alpha$ -alkoxynitrones :

La *N*-benzyl-C-(2-pyridyl) nitrone -1- réagit avec les réactifs de Grignard pour donner des produits majoritairement *syn* et avec un rendement de 93%<sup>(5)</sup>.

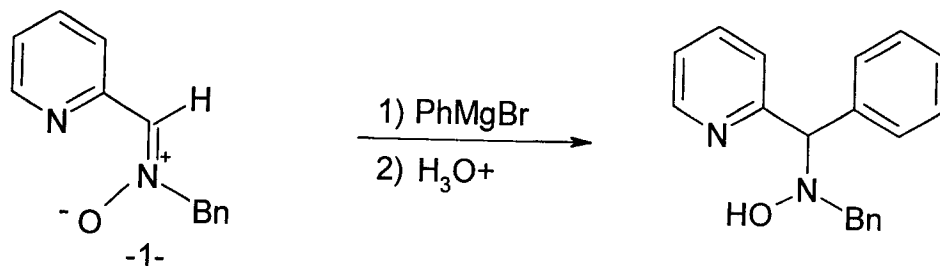


Schéma -3-

La N-benzyl-2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde nitrone -2- réagit avec les réactifs de Grignard<sup>(6)</sup> et avec le O-tert-butyldiméthylsilyl-O-méthyl cétène acétal<sup>(7)</sup> en présence de ZnBr<sub>2</sub> comme acide de Lewis pour donner des produits majoritaires *syn* et avec de bons rendements.

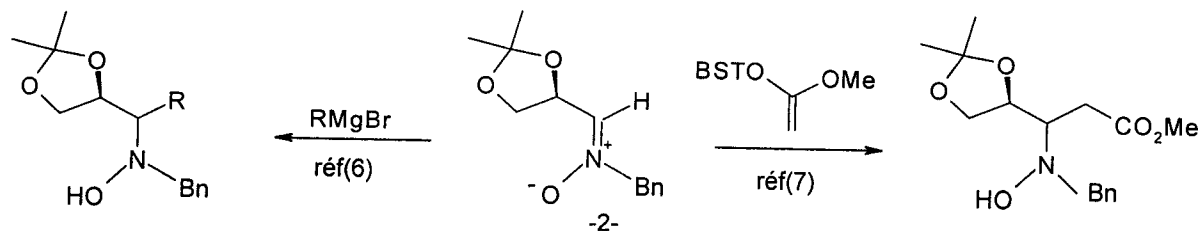
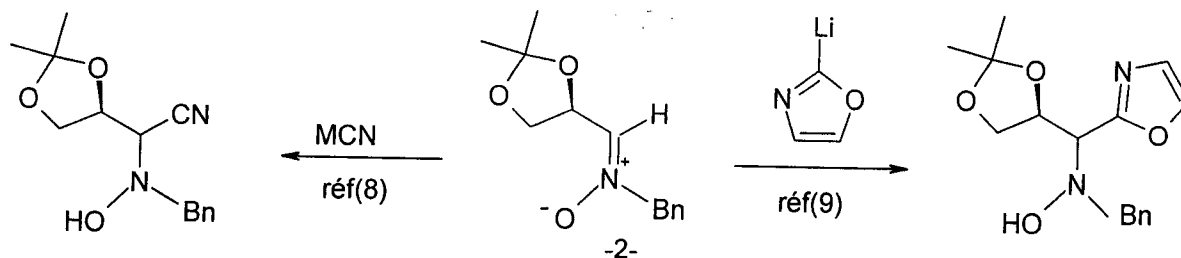


Schéma 4

Par contre, les réactions de -2- avec le cyanure de diéthylaluminium<sup>(8)</sup> ou le 2-lithiothiazole<sup>(9)</sup> donnent des produits majoritaires *anti* et elles sont considérablement plus lentes que celles des dérivés lithiens<sup>(10)</sup>.



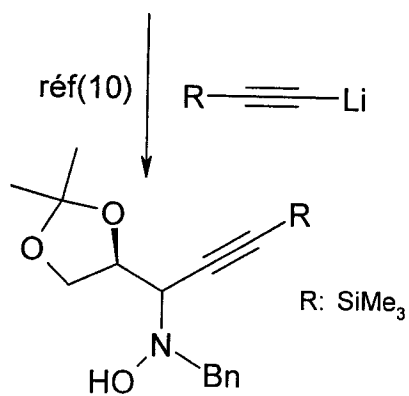


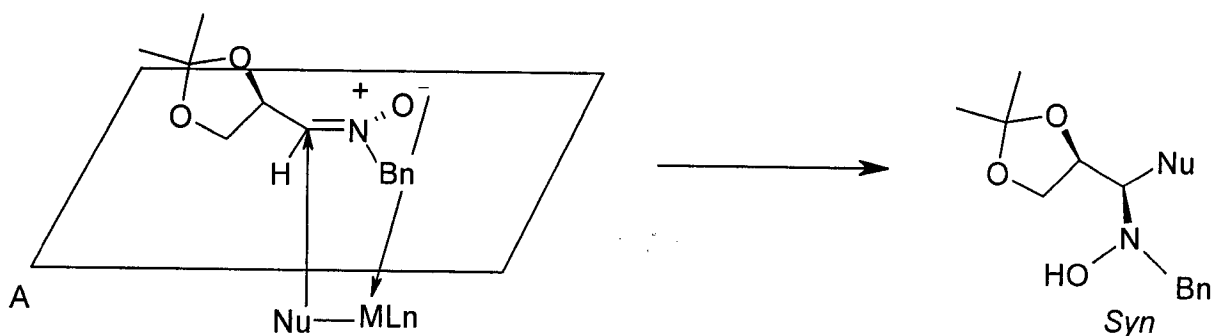
Schéma -5-

### A-1 Considérations mécanistiques :

Lors de la formation de la liaison carbone-carbone, la stéréochimie *syn* est déterminée dans la plupart des cas, par la manière dont la coordination s'effectue entre la nitronne et le réactif organométallique<sup>(11)</sup>.

Dans le modèle représenté ci-dessous ; l'addition se fait préférentiellement sur la face Re.

Attaque sur la face Re



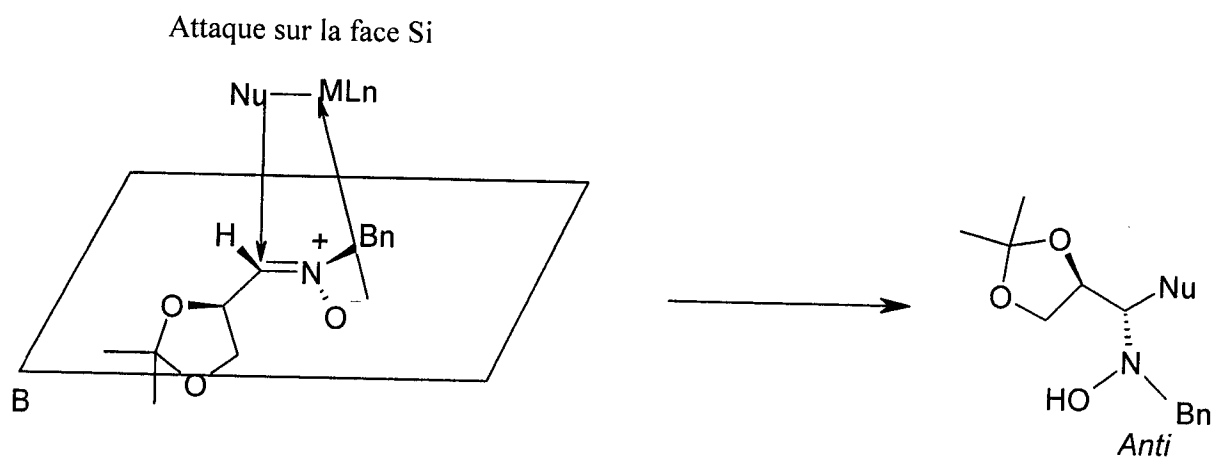


Schéma-6-

La complexation d'une nitrone avec un acide de Lewis mène à une sélectivité diastéréofaciale totalement différente. Les hydroxylamines *anti* peuvent être obtenues par un simple traitement de l' $\alpha$ -alkoxynitronne avec un équivalent de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  suivie par l'addition du nucléophile correspondant<sup>(12)</sup>, alors que  $\text{ZnBr}_2$  et  $\text{MgBr}_2$  fournissent des hydroxylamines *syn*<sup>(6)</sup>.

$\text{ZnBr}_2$  et  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  exercent des effets différents sur la même nitrone<sup>(5)</sup>. La sélectivité *syn* élevée lors de l'utilisation de  $\text{ZnBr}_2$  comme agent complexant exige le modèle  $\alpha$ -chélaté (schéma 7A), alors que la sélectivité *anti* en présence de  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  est justifiée par un modèle  $\beta$ -chélaté (schéma 7B).

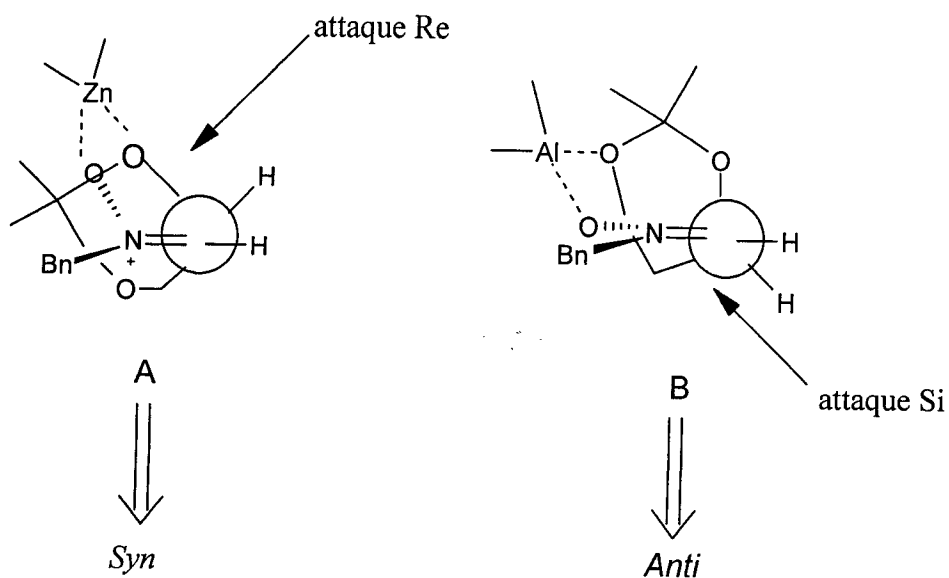


Schéma -7-

Les modèles A et B correspondent aux modèles classiques de Felkin-Ahn. Le modèle A est similaire au modèle des alkoxy proposé par Houk pour les cycloadditions 1,3 dipolaires<sup>(13)</sup>.

Le modèle B se rapporte à la proposition de Felkin-Ahn<sup>(14)</sup>, confirmée par Hook<sup>(15)</sup>, pour les additions nucléophiles aux composés carbonyles.

La formation des complexes entre la nitronne -2- et les différents acides de Lewis a été bien démontrée par Dondoni et ses collaborateurs à travers la spectrométrie RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C<sup>(16)</sup>.

### B- Additions nucléophiles aux $\alpha$ -aminonitrones :

Les  $\alpha$ -aminonitrones sont des intermédiaires d'un grand intérêt synthétiques car elles sont des précurseurs des composés possédant deux fonctions azotés dans des états d'oxydation différents.

La réaction des N-Benzylnitrones-3- et -5- dérivées de la L-sérine et la L-thréonine avec une variété de nucléophiles donne dans tous les cas des *syn* hydroxylamines correspondantes<sup>(17)</sup>

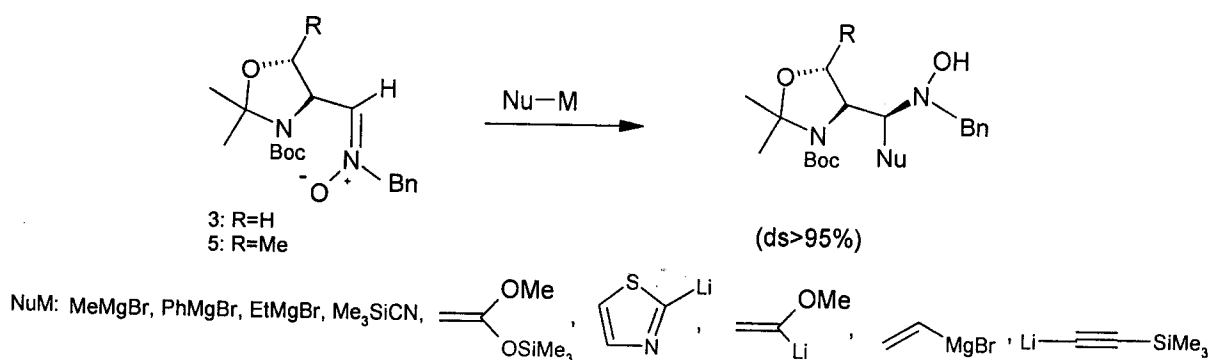
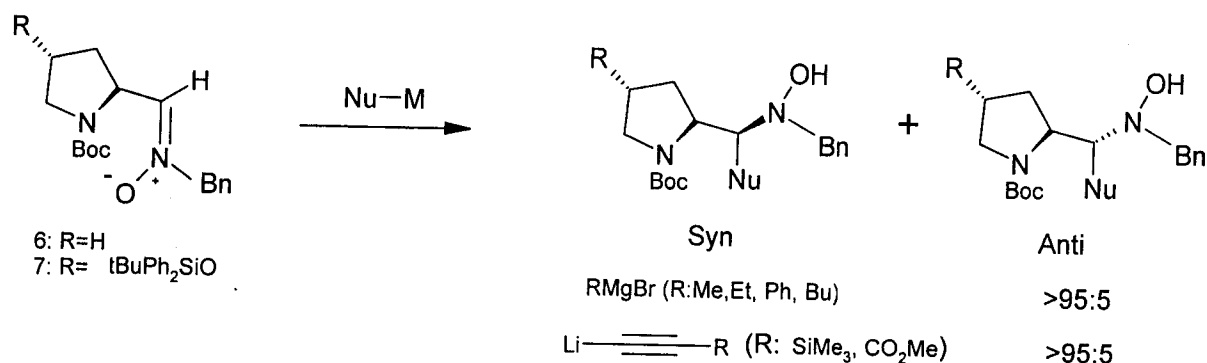


Schéma -8-

Les nitrones -6- et -7- dérivées de la L-proline, réagissent aussi avec les réactifs de Grignard et les acétylures de lithium pour donner une sélectivité *syn*.



### Schéma -9-

La diastéréosélectivité observée sur les nitrones 3, 5, 6 et 7 est très élevée par rapport à celle observée sur les  $\alpha$ -alkoxynitrones<sup>(4)</sup>.

L'étude faite sur le modèle du schéma 6 n'est pas valable pour les  $\alpha$ -(tert-butoxycarbonylamino) nitrones, car la présence du groupement carbamate en position  $\alpha$  de la nitronone permet la formation d'un chélate entre l'oxygène de la nitronone et celui du carbamate.

Dans ce contexte, des études semi empiriques et *ab initio* ont confirmé une stéréosélectivité totale *syn* dans le cas des additions à ce genre de nitrones, même en présence de Et<sub>2</sub>AlCl<sup>(18)</sup>.

Une importante exception à ce comportement est la nitronone -4- qui donne une sélectivité *anti* dans tous les cas<sup>(17-19)</sup>.

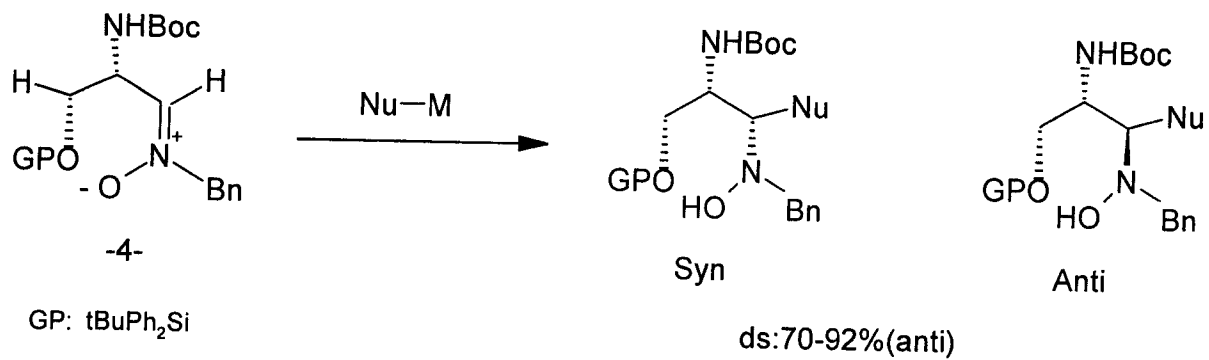


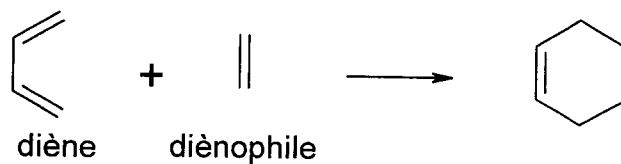
Schéma -10-

### III- Cycloaddition 1,3 dipolaire :

#### A- Introduction :

Les réactions 1,3-dipolaires font intervenir un dipôle, c'est-à-dire une espèce qui possède des charges mais qui est globalement neutre, et un dipolarophile qui a donc une certaine affinité pour le dipôle <sup>(20)</sup>.

#### Réaction de Diels-Alder



#### Réaction 1,3 dipolaire

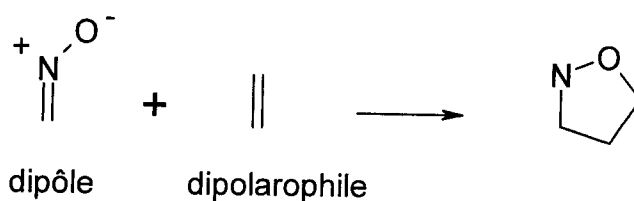


Schéma -11-

Il existe un grand nombre de dipôles dont seulement quelques uns sont représentés ici. A noter que pour ces dipôles, il y a des formes limites mésomères dont il faudra tenir compte pour écrire la structure du cycloadduit.

Dans le tableau suivant nous avons fait figurer plusieurs fois dans la même molécule le groupe R. Ce groupe R représente un groupe quelconque et peut être différent à chaque fois.

Tableau 1

Famille	Formule
Diazoalcanes	$\text{N}^{\oplus}=\text{N}-\text{C}(\text{R})_2 \longleftrightarrow \text{N}^{\oplus}=\text{N}-\text{C}^{\ominus}(\text{R})_2$
Azoture	$\text{N}^{\oplus}=\text{N}-\text{N}^{\ominus}-\text{R} \longleftrightarrow \text{N}^{\oplus}=\text{N}-\text{N}^{\ominus}-\text{R}$
Ylure de nitrile	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{C}(\text{R})_2 \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}-\text{C}^{\ominus}(\text{R})_2$
Oxyde de nitrile	$\text{R}-\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}-\text{O}^{\ominus}$
Ylure d'azométhine	$\text{R}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{C}(\text{R})_2 \longleftrightarrow \text{R}_2\text{C}^{\oplus}-\text{N}-\text{C}^{\ominus}(\text{R})_2$
Nitronne	$\text{R}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \longleftrightarrow \text{R}_2\text{C}^{\oplus}-\text{N}-\text{O}^{\ominus}$
Oxyde de carbonyle	$\text{R}_2\text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus} \longleftrightarrow \text{R}_2\text{C}^{\oplus}-\text{O}-\text{O}^{\ominus}$

Lorsque le dipôle 1,3 et le dipolarophile sont tous les deux dissymétriques, il y a deux orientations possibles, « tête-à-tête » et « tête-à-queue ». Les facteurs stériques et les facteurs électroniques jouent un rôle important dans la détermination de la régiosélectivité de la cycloaddition.



L'interprétation la plus généralement satisfaisante de la régiosélectivité des cycloadditions dipolaires se base sur les concepts d'orbitales frontières.

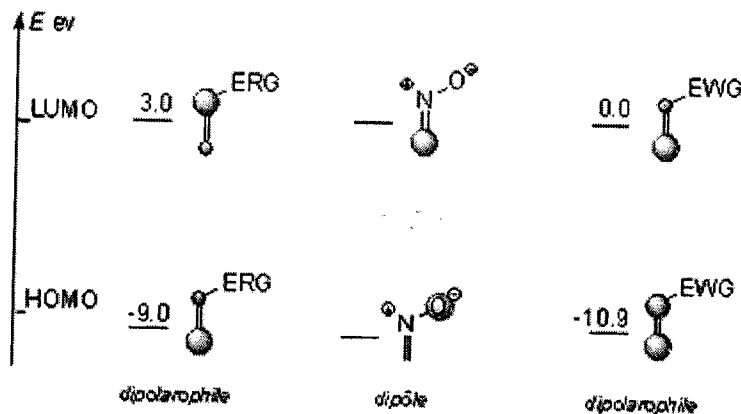
L'orientation la plus favorable est celle qui met en jeu une interaction complémentaire entre les orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile.

En général, si le dipolarophile est substitué par un groupe électroattracteur (EWG), on a une réaction entre la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile. En revanche, si le dipolarophile est substitué par un groupe électrodonneur (ERG), alors on a une réaction entre la HOMO du dipolarophile et la LUMO du dipôle<sup>(21)</sup>.

L'analyse de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire 1,3 nécessite donc des données sur l'énergie et les coefficients atomiques des orbitales frontières du dipôle ainsi que ceux du dipolarophile.

On peut donc établir un tableau comme suit<sup>(21)</sup>:

Tableau -2-



### B- Cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones :

Les nitrones présentent un caractère électrophile fort sur l'atome de carbone, ce qui leur permet de se comporter comme des dipôles. Leurs réactions de cycloaddition avec des systèmes insaturés donnent des isoxazolidines. Ces cycloadditions sont souvent effectuées avec une stéréochimie et une régiosélectivité bien déterminées, ce qui fait d'elles une méthode importante de synthèse de ce type de système hétérocyclique.

Les isoxazolidines formées par ce type de réaction peuvent être transformées en une grande variété d'unités de constructions chirales, les « building blocks »<sup>(22)</sup>.

Plusieurs problèmes structuraux dans les processus de cycloaddition peuvent être rencontrés notamment celui relatif à la régiosélectivité. La réaction de cycloaddition d'une nitroène avec une oléfine monosubstituée peut fournir deux régioisomères différents, dont un présente le substituant de l'oléfine en position 4, tandis que l'autre le fait en position 5, (schéma 13).

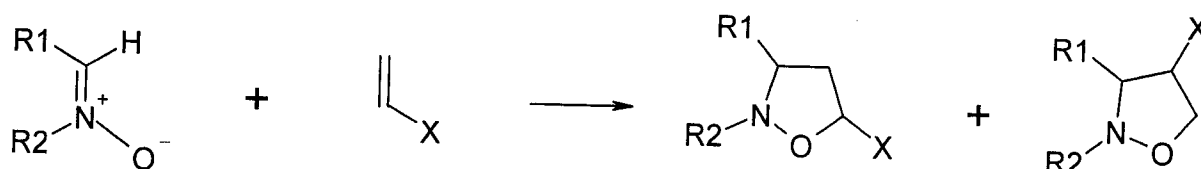


Schéma -13

En général, on observe que plus l'effet attracteur du substituant du dipolarophile est fort, plus la proportion du produit substitué en position 4 est élevée. Si le dipolarophile possède deux groupements attracteurs, le produit

majoritaire sera encore celui dont la position 4 est occupée, et d'autre part, s'il ne possède aucun groupe attracteur, généralement une perte de régiosélectivité est observée. Mais en grandes lignes, la polarisation du dipôle et celle du dipolarophile suffisent bien à expliquer la régiosélectivité des cycloadduits.

En plus de la régiosélectivité, la stéréosélectivité est aussi un facteur très important à considérer dans ce type de réactions, puisque chacun des deux régioisomères peut apparaître comme deux stéréoisomères différents *cis* et *trans*.

Si on considère le mécanisme de la réaction, les deux réactifs, dipôle et dipolarophile sont placés dans deux plans parallèles. Deux états de transitions sont possibles, l'endo et l'exo. Les interactions orbitales ainsi que le facteur stérique déterminent la diastéréosélectivité de la réaction.

## Références :

- 1- K.B.J. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*. VCH, Weinheim **1988**.
- 2- S. Franco, F.L. Junquera, E. Alamo, F. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, *11*, 1543.
- 3- M. Frederickson, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 403.
- 4- P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, *Synlett*, **2000**, *4*, 442.
- 5- P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, E. Castillo, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12301-12322.
- 6- P. Merino, F.L. Merchan, T. Tejero, E. Castillo, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 1725.
- 7- P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, E. Castillo, E.M.D. Alamo, M. Bona, O. Vieceli, *Tetrahedron Lett*, **2000**, *41*, 9239.
- 8- P. Merino, F.L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Lett*, **1995**, *36*, 6949.
- 9- a) A. Dondoni, F. Junquera, P. Merino, F.L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Lett*, **1992**, *33*, 4221.  
b) A. Dondoni, S. Franco, P. Merino, F.L. Merchan, T. Tejero, *idem*, **1993**, *34*, 5475.
- 10- a) P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, E. Castillo, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1759.  
b) P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 3489.
- 11- A. Dondoni, S. Franco, P. Merino, F.L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Lett*, **1993**, *34*, 5475.
- 12- K.N. Honk, S.R. Moses, Y.D. Wu, N.G. Rondan, V. Jager, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3880.
- 13- a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett*, **1968**, 2199.  
b) N.T. Anh, *Top. Curr. Chem*, **1980**, *88*, 145.

- 14- K.N. Houk, Y.D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 908.
- 15- A. Dondoni, F. Junquera, P. Merino, F.L. Merchan, T. Tejero, V. Bertolasi, *Chem. Eur. J.*, **1995**, *1*, 505.
- 16- P. Merino, A. Lanaspa, F.L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9028.
- 17- P. Merino, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, J.M. Gascon, *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *9*, 629.
- 18- P. Merino, S. Franco, F. L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5627.
- 19- R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 528.
- 20- Carey. Sundberg, " *Chimie Organique Avancée* " Ed. De Boeck, **1996**.
- 21- a- I. Fleming " *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* " John Wiley & Sons Ltd, **1976**, *4*, 86.
- b- R.B. Woodward, R. Hoffmann, " *The Conservation Of Orbital Symmetry* " Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
- 22- J.J. Tufariello, *1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed, Wiley, New York, **1984**, *2*, 83.

# ***CONCLUSION GENERALE***

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

Nous nous sommes investis dans la mise en œuvre d'une nouvelle classe des nitrones utilisées comme synthons spécifiques. A ce titre nous avons choisi de préparer les *N*-benzylnitrones à partir des  $\alpha$ -aminoacides.

Nous avons déjà rencontré dans la littérature des méthodes de synthèse des nitrones à partir des aminoacides, mais cela n'a pas été fait de manière systématique comme nous avons cherché à le faire.

Pour notre part, nous avons choisi le groupement phthalyle comme groupement protecteur, et toutes nos transformations sont effectuées sur la fonction carboxyle. Seule cette fonction, par sa conversion en aldéhyde, nous permet d'obtenir les *N*-benzylnitrones.

Les aminoacides utilisés comme réactif de départ dans notre travail sont tous des racémiques, à l'exception de la valine et la leucine. Cela ne dérange pas une synthèse stéréosélective ultérieure dans la mesure où les diastéréoisomères des cycloadduits 1,3 sont aisément séparés par chromatographie sur colonne.

A cause de leur caractère de substances naturelles monomères des peptides et des protéines, les amino acides constituent des synthons de choix pour mettre au point des produits à fort potentiel thérapeutique et ou biologique.

D'autre part, les perspectives qui s'ouvrent grâce à ce travail nous permettent d'envisager une prolongation d'activités dans ce domaine et de nous positionner sur deux aspects essentiels :

Le premier consiste en la cycloaddition 1,3 dipolaire des différents nitrones obtenues avec des oléfines substituées.

Les dérivés obtenus constituent à leur tour des synthons qui interviendront dans les synthèses déjà en cours au sein de notre laboratoire : les peptides et leurs isostères, les  $\beta$ -lactames ainsi que les produits de leur hydrogénolyse, sans oublier les aziridines, les oxiranes et les produits de leur ouverture stéréo et régiosélective. L'ensemble de ces considérations situe bien l'intérêt général de ce travail dans le cadre de domaines en développement de la chimiothérapie.

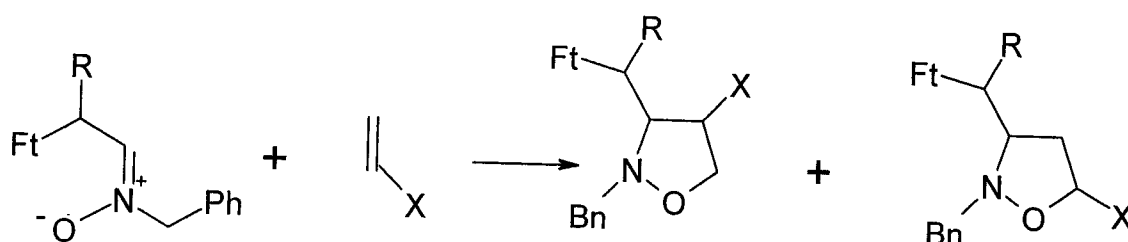


Schéma 1

Le second aspect a pour objectif de greffer des bases pyrimidiques ou puriques sur les isoxazolidines pour aboutir à des analogues de nucléosides qui sont fort demandés pour la thérapie anticancéreuse.

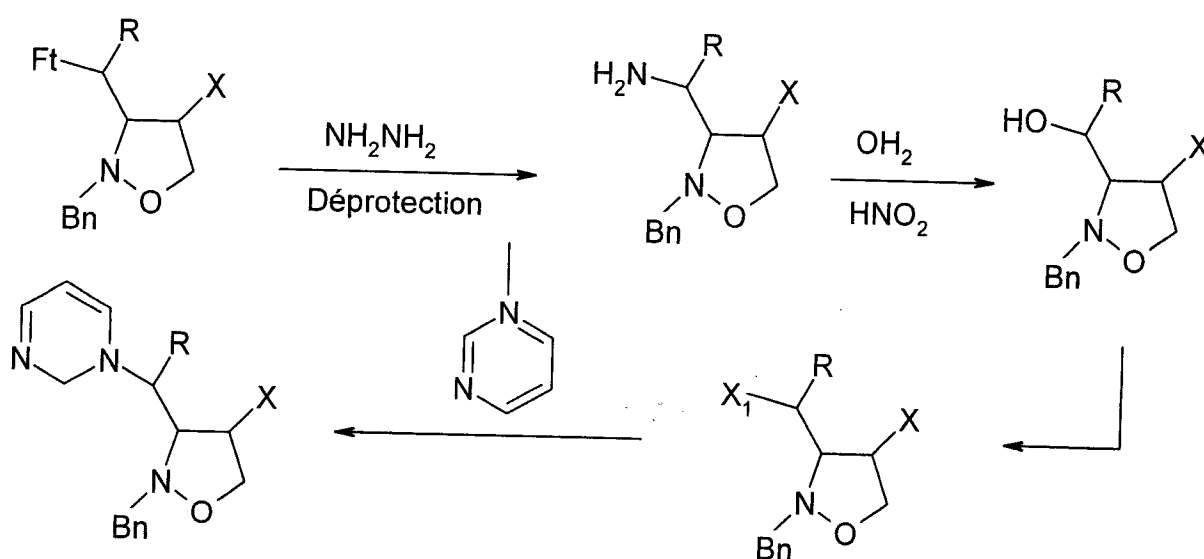


Schéma 2



***PARTIE EXPERIMENTALE***

## Généralités

### A- Résonance Magnétique nucléaire :

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'Université Denis Diderot Paris 7 (France) sur un appareil BRUKER AC, à 200 MHz pour la RMN- $^1\text{H}$  et à 50,32 MHz pour la RMN- $^{13}\text{C}$ .

Quelques spectres RMN- $^1\text{H}$  ont aussi été effectués à l'Université Es Senia sur un appareil BRUKER AC, 300 MHz.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne, le solvant d'analyse étant le  $\text{CDCl}_3$ . Les caractéristiques sont mentionnées dans l'ordre suivant : déplacement chimique, multiplicité, constante de couplage (Hz), intégration et attribution.

### B- Infra-rouge :

Les spectres dans l'infra-rouge ont été obtenus au centre de mesure du laboratoire COSNA sur un appareil «Mattson Genesis II FTIR». Les échantillons étaient traités soit en solution dans le chloroforme ou sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ ).

**C- Chromatographie sur couche mince :**

L'évolution des réactions, ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Différents éluants ont été utilisés. Les taches ont été révélées avec une lampe UV ou avec de la vapeur d'iode.

**D- Chromatographie sur colonne :**

La chromatographie sur colonne utilise comme support solide le gel de silice et comme éluant différents mélanges de solvants selon le cas examiné. En général, l'éluant qui donne les meilleurs résultats sur la couche mince est reconduit sur la colonne.

**E- Température de fusion :**

Tous les points de fusion ont été déterminés grâce à un fusionomètre digital de la série IA9000 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

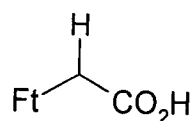
**F- Purification des réactifs et des solvants :**

Les solvants ou réactifs utilisés au cours des différentes réactions ont été distillés à pression atmosphérique et séchés selon le cas soit sur sodium effilé pour l'éther diéthylique, le benzène ; sur chlorure de calcium pour le chloroforme ; sur du pentoxyde de phosphore pour le dichlorométhane et sur potasse pour la pyridine.

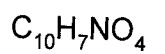
### 1-Protection des aminoacides:

Dans un ballon, on introduit 0,13 moles d'acide aminé dans 40 ml d'acide acétique glacial. Après 30 min d'agitation à température ambiante, on ajoute 0,13 moles d'anhydride phtalique; et on porte à reflux pendant 2 heures. Ensuite on laisse refroidir le mélange et le solide cristallisé est filtré sous vide. Le produit brut est purifié par recristallisation dans un mélange eau-éthanol en proportions correspondant à la meilleure séparation pour chaque composé.

#### a- N-phtalimidoglycine



[ 1 ]



M= 205 g/mole

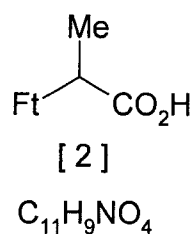
Mélange de recristallisation: eau-éthanol (4 :1)

Rdt= 83%

Tf=196 °C

I.R ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300-2300 (OH de la fonction acide), 1771 (C=O phtalimido), 1728 (C=O carboxyle), 1607,1500 (doublet aromatique).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, Ace- $\text{d}_6$ ): 4,46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,94 (m, 4H, Ft), 11 (s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

**b- N-phtalimidoalanine**

M= 219,09 g/mole

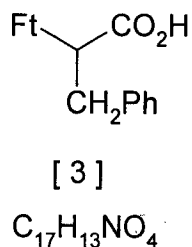
Mélange de recristaliation: eau-éthanol (4 :1)

Rdt= 76%

Tf= 130 °C

**I.R (cm<sup>-1</sup>)** : 3500-2500 (OH de la fonction acide), 1780 (C=O phtalimido), 1710 (C=O carboxyle), 1607,1500 (doublet aromatique).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, Ace-d<sub>6</sub>)**: 1,73 (d, J=8, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,05 (q, J=8,1H, CH), 7,94 (m, 4H, Ft), 10,45 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

**c- N-phtalimidophénylalanine**

M= 295,19 g/mole

Mélange de recristaliation: eau-éthanol (1 :1)

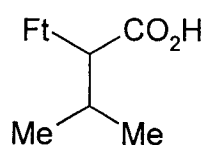
Rdt= 83%

Tf= 181 °C

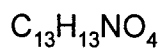
**I.R (cm<sup>-1</sup>)** : 3300-2500 (OH de la fonction acide), 1773 (C=O phtalimido), 1711 (C=O carboxyle).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>)**: 3,6 (d, J=7,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,24 (q, J=7,5, 1H, CH), 7,25 (s, 5H, Ph), 7,79 (m, 4H, Ft), 9,71 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

**d- N-phtalimidovaline**



[ 4 ]



M= 247,15 g/mole

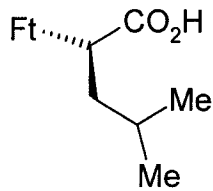
Mélange de recristalisation: eau-éthanol (3 :1)

Rdt= 79%

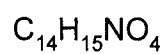
Tf= 118 °C

**I.R (cm<sup>-1</sup>)** : 3500-2500 (OH de la fonction acide), 1760 (C=O phtalimido), 1700 (C=O carboxyle).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, Ace-d<sub>6</sub>)**: 0,98 (d, J=6, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,21 (d, J=6, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,82 (m, 1H, CH), 4,66 (d, J=8,1H, CH-CO) 7,99 (m, 4H, Ft), 10,62 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

**e- N-phtalimidoleucine**

[5]



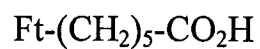
M= 261,18 g/mole

Mélange de recristaliation: eau-éthanol (5 : 2)

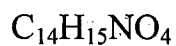
Rdt= 82%

Tf=290 °C

I.R (cm<sup>-1</sup>) : 3500-2500 (OH de la fonction acide), 1778 (C=O phtalimido), 1712 (C=O carboxyle).

**f- N-phtalimido-ε-aminocaproïque**

[6]



M= 261,18 g/mole

Mélange de recristaliation: eau-éthanol (2 : 1)

Rdt= 79%

Tf=106 °C

**I.R (cm<sup>-1</sup>)** : 3300-2500 (OH de la fonction acide), 1767 (C=O phtalimido), 1711 (C=O carboxyle), 720 cycle aromatique).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1,57 [m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 2,31 (t, J=7,2H, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 3,68 (t, J=7, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7,79 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H).

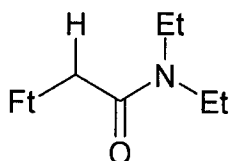
## 2- Synthèse des N- phtalimidoamides:

Dans un bicol équipé d'une garde et d'une ampoule à addition, on fait passer un courant d'azote pendant quinze minutes, ensuite on introduit 10g de phtalimidoacide dans 250ml de THF anhydre.

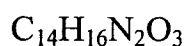
La triéthylamine (1,1équivalent) et le chloroformiate d'éthyle (1,1équivalent) sont ajoutés respectivement goutte à goutte à une température de -5°C (un bain de sel et de glace). et le mélange est agité une demi heure à cette température.

On introduit une solution de diéthylamine (2équivalents) dans le THF anhydre (2équivalents) et on poursuit l'agitation une demi heure à -5°C, ensuite une heure à température ambiante. On filtre le sel qui se forme et on évapore le solvant.

### a- amide de N-phtalimidoglycyle :



[9]



M= 260,07 g /mole

Rdt=71%



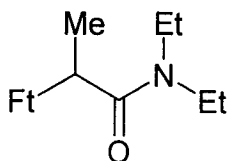
Tf= 135°C

**I.R (cm<sup>-1</sup>)** : 1769 (C=O phtalimido), 1722 (C=O amide).

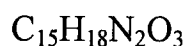
**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1,11 ( t, J=7, 1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 ( t, J=7, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,37 (q, J=7,1, 4H, CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,85 (m, 4H, Ft).

**RMN-<sup>13</sup>C (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>)**: 13,01(CH<sub>3</sub>), 14,27(CH<sub>3</sub>), 41,42(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 40,89(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 39,14(CH<sub>2</sub>-CO), 123,54(CHAR), 132,42, 134,06(Car), 168,22, 164,61 (CO).

**b-** amide de N-phtalimidoalanyle:



[10]



M= 274,31 g /mole

Rdt=63%

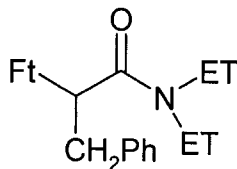
Tf= 89°C

**I.R (cm<sup>-1</sup>)** : 1773(C=O phtalimido), 1723 (C=O amide).

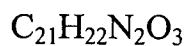
**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1,18 ( t, J=7, 3, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 ( t, J=7, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07 (q, J=7,3, 4H, CH<sub>2</sub>), 4,7 (q, J=7,3, H, CH), 1,65 (d, J=7,3, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,76 (m, 4H, Ft).

RMN-<sup>13</sup>C (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 15,92(CH<sub>3</sub>), 15,71(CH<sub>3</sub>), 14,04 (CH<sub>3</sub>), 41,94(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 41,61(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 49,66(CH-CO), 131,86, 132,43, 134,08(Car), 123,36(CHAR), 167,88, 168,23, 174,88(CO).

**c- amide de N-phtalimidophénylalanyle:**



[11]



M= 350,31 g /mole

Rdt=67%

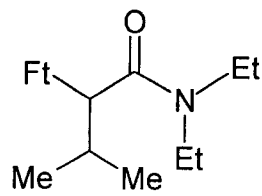
Tf=78°C

I.R (cm<sup>-1</sup>) : 1773 (C=O phtalimido), 1709 (C=O amide).

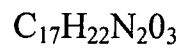
RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1,11 ( t, J=7, 1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,26 ( t, J=7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,37 (q, J=7,1, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,8 (d, J=7, 2H, CH<sub>2</sub>), 5 (t, J=7, H, CH), 7,2 (s, 5H, Ph), 7,85 (m, 4H, Ft).

RMN-<sup>13</sup>C (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 11,13(CH<sub>3</sub>), 35,13(CH<sub>3</sub>), 40,71(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 41,66(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 42,03(CH-CO), 53,11(CH<sub>2</sub>-Ph), 126,33, 126,80, 128,35, 129,11, 132,00, 133,69, 134,06(Carom), 123,37, 123,02(CHAR), 168,05, 167,82 (CO).

**d- amide de N-phtalimidovalinyle:**



[12]



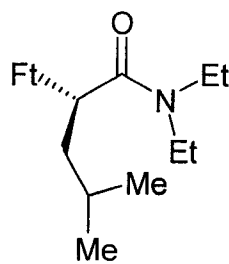
M= 291,12 g /mole

Rdt=51%

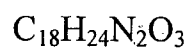
Produit pâteux

I.R ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1772 (C=O phtalimido), 1721 (C=O amide).

**e-** amide de N-phtalimidoleucyle :



[13]



M= 320,12 g /mole

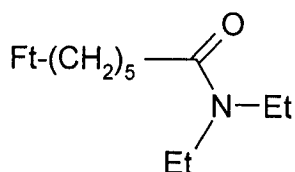
Rdt=76%

Produit pâteux

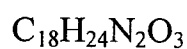
**I.R (cm<sup>-1</sup>) :** 1778 (C=O phtalimido), 1723 (C=O amide).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>):** 0,9 (d, J=4,9, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1,27 (t, J=7,2, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,7 (q, J=7,2, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,95(dt, J=4,2 2H, CH-CH<sub>2</sub>-CHMe<sub>2</sub>), 2,39 (m, H, CHMe), 4,76 (t, J=8,02, H, CH), 7,7 (m, 4H, Ft).

**f- amide de ε-phtalimidoaminocaproyle :**



[14]



M= 320,12 g /mole

Rdt=88%

Huile

**I.R (cm<sup>-1</sup>) :** 1771 (C=O phtalimido), 1711 (C=O amide).

**3-Synthèse des N-phtalimidoaldéhydes :**

Dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à pression constante, on fait passer le courant d'azote pendant 15 minutes. Ensuite, on introduit 25 mmol de poudre de LiAlH<sub>4</sub> et on ajoute 40cc de THF anhydre par le réfrigérant, le tout est mis dans un bain de glace, et on laisse agiter pendant 5 minutes.

On dissout 75mmoles de tBuOH dans du THF anhydre et on l'ajoute goutte à goutte dans le mélange ; on laisse agiter encore 15 minutes.

### Réduction :

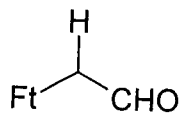
A la suspension de l'hydrure, on ajoute goutte à goutte 6g d'amide (dissous dans le THF anhydre ), et on laisse agiter toute une nuit.

### Hydrolyse :

- On refroidit le mélange dans un bain de glace.
- On prépare une solution H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10%.
- On hydrolyse très lentement avec la solution acide, pH=4-5.
- On extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x 40ml).
- On lave la phase organique avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, ensuite avec une solution aqueuse de sel.
- On sèche sur MgSO<sub>4</sub> et on évapore le solvant.

Tous les aldéhydes obtenus sont testés avec la liqueur de Fehling : apparition d'une coloration rouge brique après un léger chauffage (test positif).

### a- N-phthalimidoglycinal :



[15]



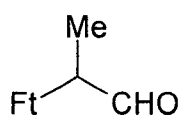
M= 189,07 g /mole

Rdt=82%

Tf= 106°C

I.R (cm<sup>-1</sup>) : 1773 (C=O phtalimido), 1711 (C=O aldéhyde).

### **b- N-phtalimidoalaninal**



[16]

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>

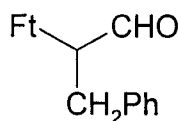
M= 203,31 g /mole

Rdt=70%

Huile

I.R (cm<sup>-1</sup>) : 1772 (C=O phtalimido), 1710(C=O aldéhyde).

### **c-N-phtalimidophénylalaninal**



[17]

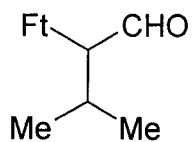
C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

M= 279,31 g /mole

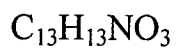
Rdt=64%

Produit pâteux

**d-N-phtalimidovalinal**



[18]

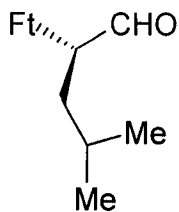


M= 231,15 g /mole

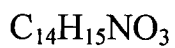
Rdt=84%

Huile

**e- N-phtalimidoleucinal**



[19]

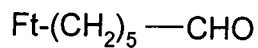


M= 245,12 g /mole

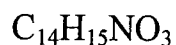
Rdt=11%

Huile

**f- ε-phtalimidoaminocaproylaldéhyde**



[20]



M= 245,12 g /mole

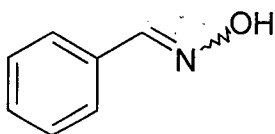
Rdt=85%

Produit pâteux

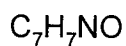
#### 4- Synthèse de la *N*-benzylhydroxylamine :

##### a- Benzyloxime :

On solubilise 20g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 40g d'acétate de sodium dans 200ml d'eau et on chauffe entre 70 et 80°C, puis on ajoute une solution de 10g de benzaldéhyde dans 180ml d'éthanol à 96%. Le mélange est porté à reflux pendant 25mn; on le refroidit et on y ajoute lentement du carbonate de sodium. On extrait avec l'éther (3x60ml), et ensuite on lave la phase organique avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  ; on sèche sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre ; on filtre et on évapore le solvant. Sur une TLC (hexane/éther) (6 :4), On observe deux taches très proches correspondant aux benzyloximes Z et E.



[7]





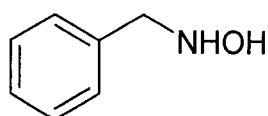
M= 121 g /mole

Rdt=79%

Huile

### **b- benzylhydroxylamine :**

On dissout 8g d'oxime dans 65ml de méthanol et on y ajoute une petite quantité d'orange de méthyle. Ensuite on ajoute par petites fractions du  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2,7g, 42,6mmol) et en même temps, on additionne une solution de HCl 2N dans le méthanol, ce qui donne une coloration rose à la solution. On maintient le pH de cette solution autour de 3. Après une demi heure, la couleur commence à se stabiliser et on laisse agiter encore 1h. Pour finir, on évapore le solvant. Une solution KOH 6N et une solution saturée de NaCl sont ajoutées pour atteindre un  $\text{pH} > 7$ . On extrait avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x60ml) ; on lave avec de l'eau et ensuite avec une solution saturée en NaCl. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$ . On filtre et on évapore le solvant. On obtient un solide jaune pâle.



[8]

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$

M= 123 g /mole

Rdt=65%

Tf=58 °C

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>): 3,87 (s, 1H, NH), 3,97(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,30 (m, 5H, Har).

La benzyloxyamine est un produit peu stable, on le garde sous forme de chlorhydrate en ajoutant une solution de HCl 2N ; on lave avec l'éther ; on décante et on évapore l'eau de la phase aqueuse. On obtient un solide blanc. Rdt=70%.

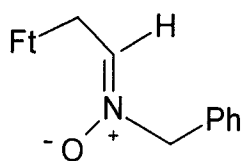
Quand on veut utiliser la benzyloxyamine base, on neutralise son chlorhydrate avec une solution NaOH(1eq) et on extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sinon, lors de la condensation avec l'aldéhyde, on ajoute une quantité équimolaire de Et<sub>3</sub>N.

#### 4- Synthèse des α-aminonitrones :

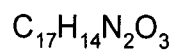
A une solution de N-phthalimidoaldéhyde (1eq) dans 100ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, on ajoute (1eq) de N-benzyloxyamine et 1,1 eq de MgSO<sub>4</sub>. Le mélange est agité 4h à température ambiante. On filtre et on évapore le solvant.

Tous les résidus obtenus sont purifiés sur colonne de gel de silice.

#### a- N-oxyde de N-(phthalimidoglycyle) benzylamine :



[21]

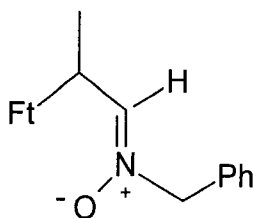


M= 294 g /mole

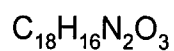
Eluant : éther diéthylique /méthanol (20:1)

Rdt=72%

Tf= 73°C (solide blanc)

I.R (cm<sup>-1</sup>) : 1681(C=O phtalimido), 1649(C=N).**b- N-oxyde de N-(phtalimidoalanyle) benzylamine :**

[22]



M= 308 g /mole

éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (98:2)

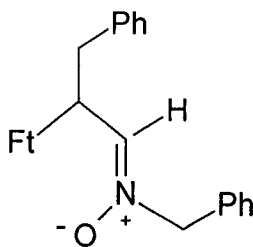
Rdt=88%

(Solide pâteux )

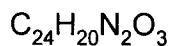
I.R (cm<sup>-1</sup>) : 1716(C=O phtalimido), 1623(C=N).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,62 (d, J=7,5, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,87 (m, 1H, CH), 7,34 (d, J=4,27, 1H, CHN), 7,40 (m, 5H, Harom), 7,81 (m, 4H, Ft).

**ε- N-oxde de N-(phtalimidophénylalanyle) benzylamine :**



[23]



M= 384 g /mole

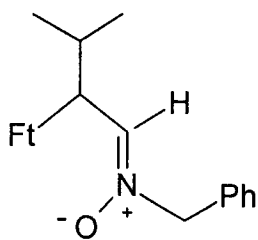
éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (98:2)

Rdt=68%

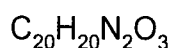
(Huile)

**I.R (cm<sup>-1</sup>) :** 1730(C=O phtalimido),1663(C=N).

**RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,73 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,30 (q, 7,5, 1H, CH), 7,31 (d, J=4,27, 1H, CHN), 7,39(m, 5H, Harom), 7,81 (m, 4H, Ft).

**d- N-oxyde de N-(phtalimidovalinyle) benzylamine :**

[24]



M= 336 g /mole

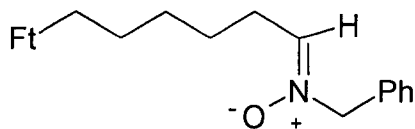
éluant : éther diéthylique-hexane (2 :1)

Rdt=51%

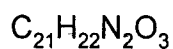
Tf= 61°C (solide blanc)

I.R (cm<sup>-1</sup>) : 1771(C=O phtalimido), 1594(C=N).

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, J:Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1,1 ( d, J=6, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,15 ( m, 1H, CH) 3,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,6 (dt, 6,4, FtCH), 7,70 (d, J=4,27, 1H, CHN), 7,73 (m, 5H, Harom), 7,85 (m, 4H, Ft).

**e- N-oxyde de N-(phtalimidoε-aminocaproyle) benzylamine :**

[25]



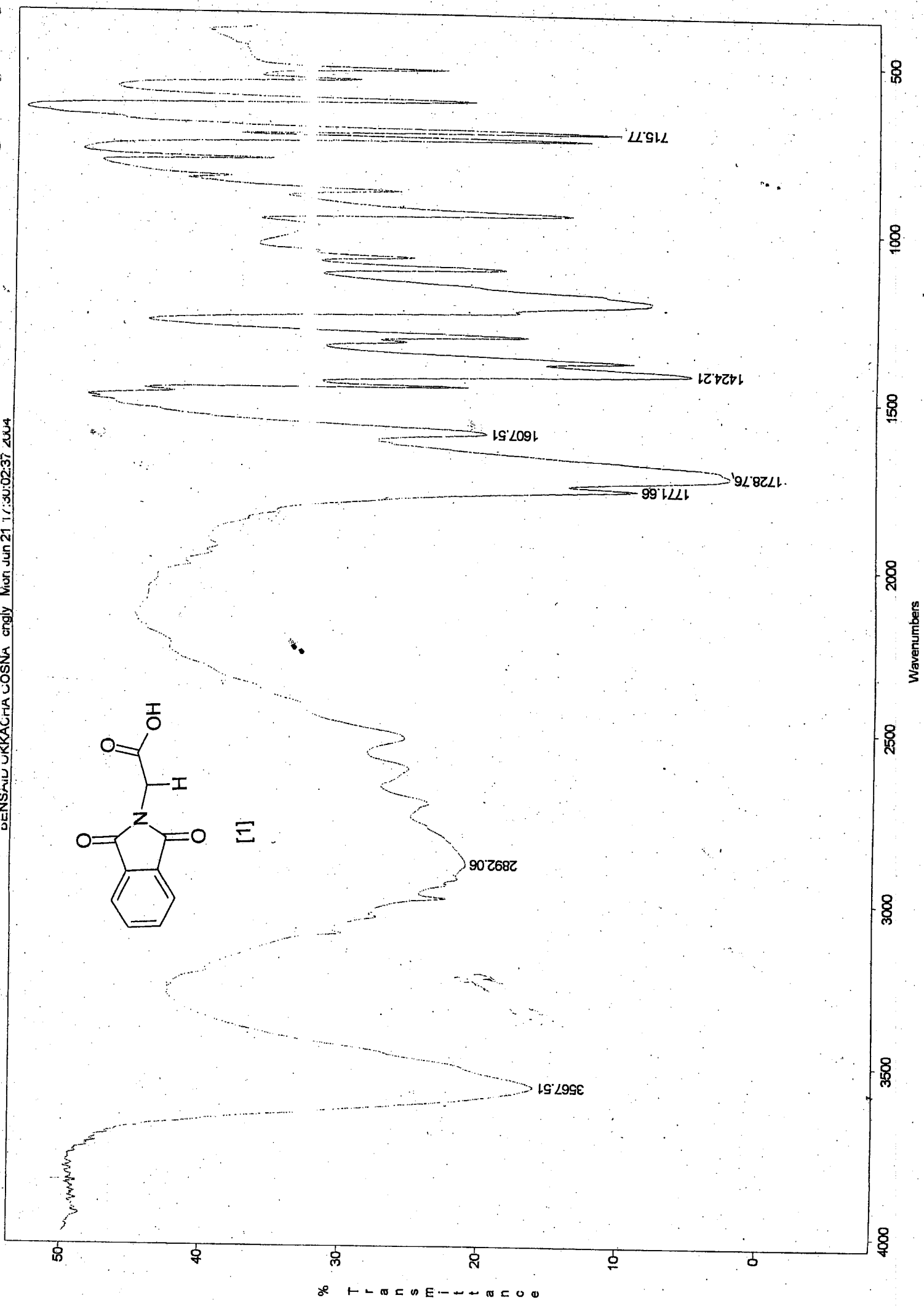
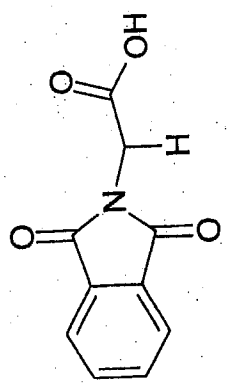
M= 350 g /mole

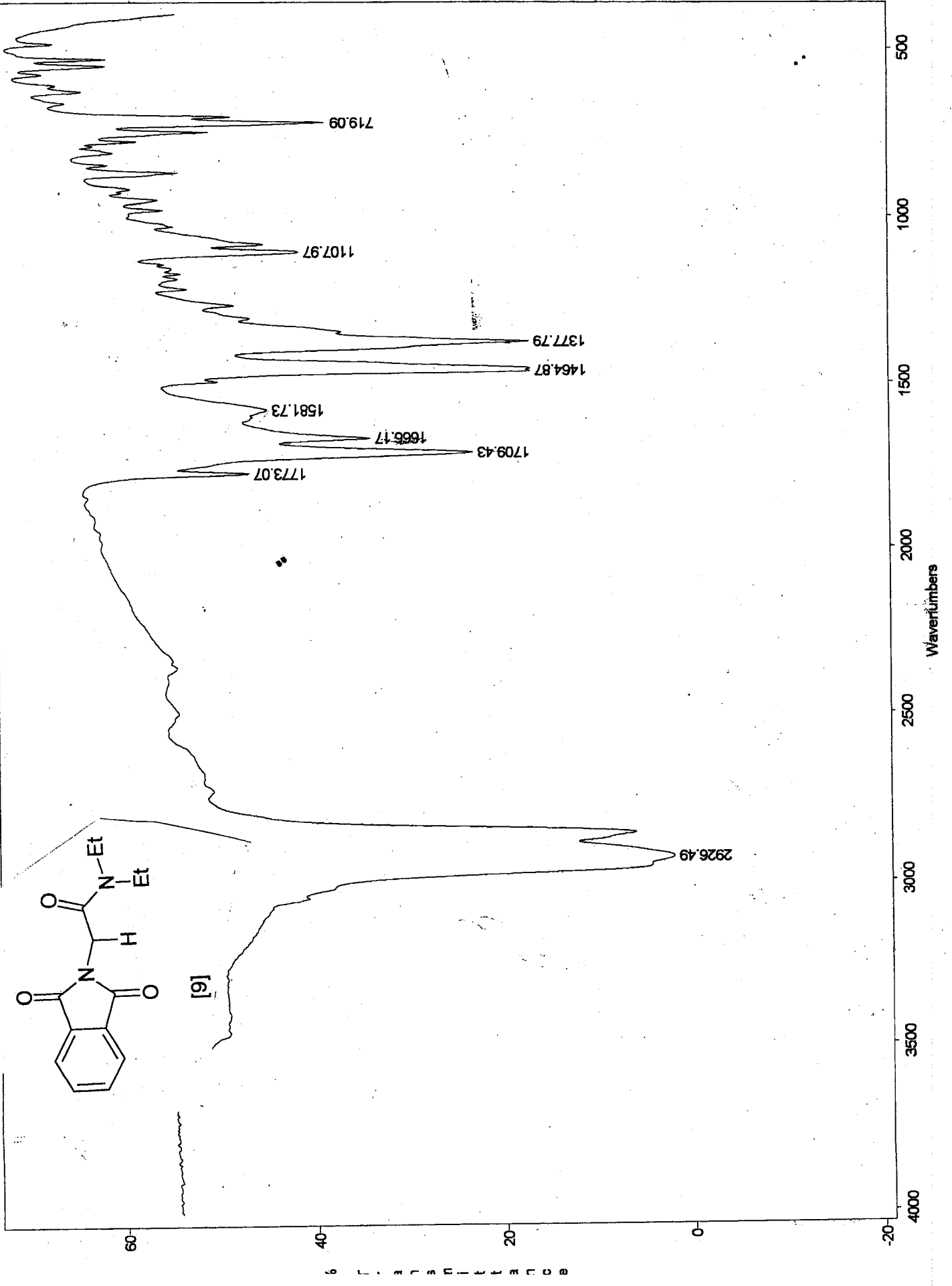
éluant : éther diéthylique-MeOH (20:1).

Rdt=89%

Tf= 85°C (solide jaune pâle)

***ANNEXE***







Current Data Parameters  
 NAME h1  
 EXPNO 4  
 PROCNO 4

FE - Acquisition Parameters

Date\_ 2002-18  
 Time 17:28  
 PROBRD Bm BBI 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 5886.204 Hz  
 FIDRES 0.365516 Hz  
 AQ 1.3052756 sec  
 RG 71.6  
 CH 667.400 usec  
 DE 5.50 usec  
 TE 280.0 K  
 C1 0.5000000 sec

CHANNEL f1

NUC1 1H  
 F1 7.50 usec  
 FL1 0.00 dB  
 SF01 400.1367800 MHz

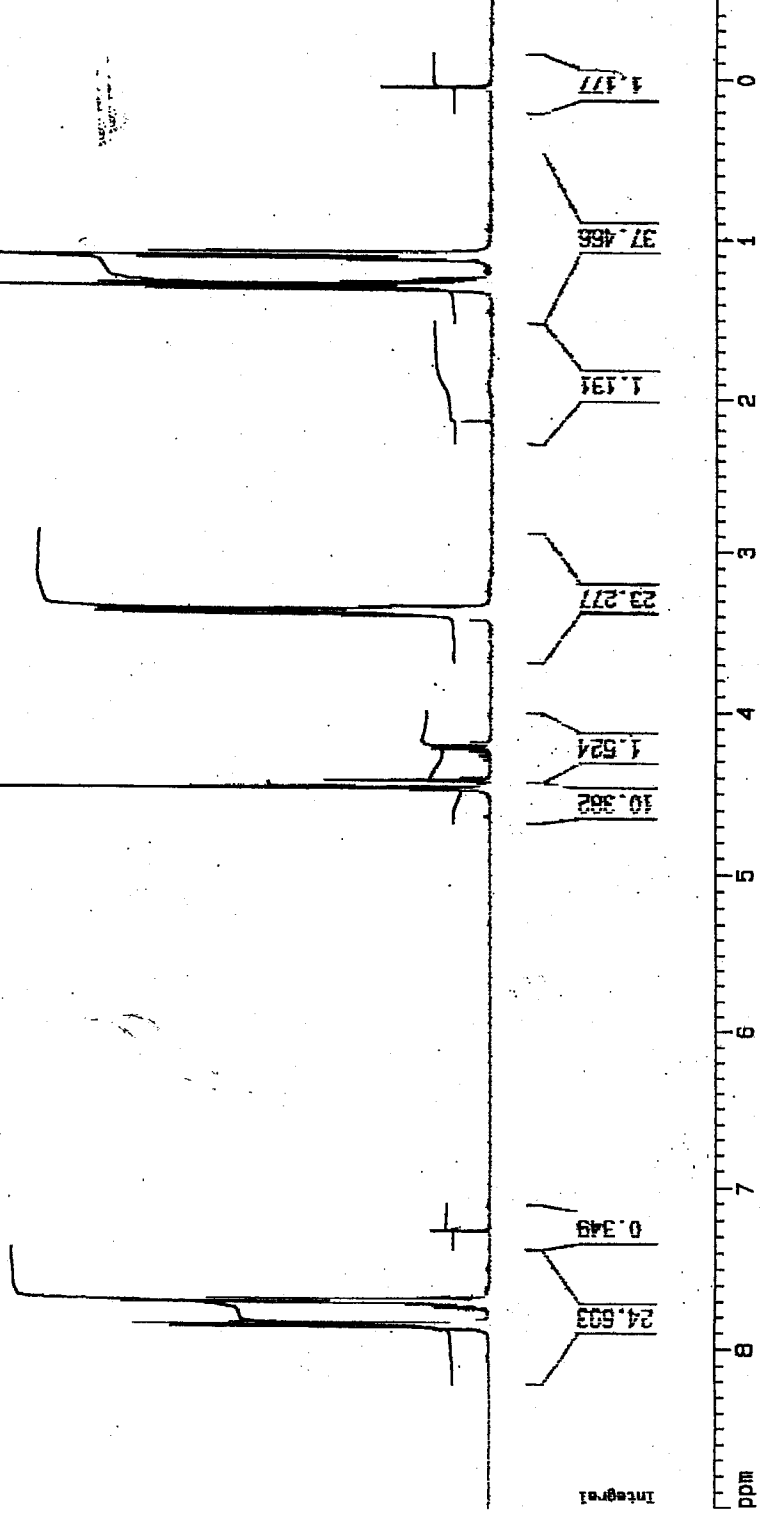
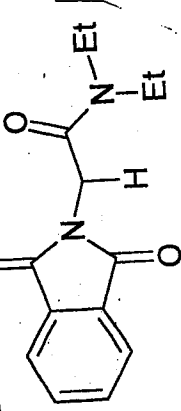
FE - Processing parameters

SI 267.86  
 SF 400.1360000 MHz  
 SP 5.55 Hz  
 ADW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 EB 0  
 EC 1.00

3D MR plot parameters

IX 00.00 cm  
 IY 0.000 ppm  
 F1 3884.17 Hz  
 F2 -0.000 ppm  
 F3 -0.000 ppm  
 IPRCM 0.47800 ppm/cm  
 IZCM 180.06875 Hz/cm

0.05869  
 1.09292  
 1.11080  
 1.12861  
 1.24989  
 1.26774  
 1.28504  
 1.30278  
 1.32066  
 2.15067  
 3.35052  
 3.35947  
 3.36824  
 3.37699  
 3.38599  
 3.39482  
 3.40347  
 3.41263  
 4.18605  
 4.20388  
 4.22172  
 4.23958  
 4.41977  
 4.47029  
 7.26699  
 7.68830  
 7.69595  
 7.70189  
 7.70950  
 7.72174  
 7.72945  
 7.74307  
 7.83704  
 7.84470  
 7.85059  
 7.85829  
 7.86618  
 7.87178  
 ppm



NAME: N1613  
EXPNO: 1  
PROCNO: 1

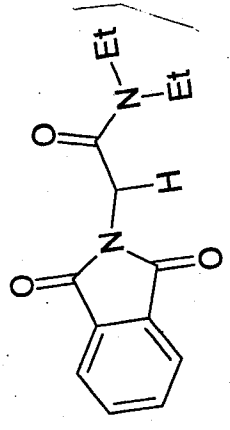
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 2008119  
Time 17.28  
PROBHD 5 mm BBI 1H-  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT CDCl3  
NS 64  
DS 0  
SWH 25075.065 Hz  
FIDRES 0.573877 Hz  
AQ 0.7429432 sec  
RG 4098  
DE 22.850 umsec  
TE 300.0 K  
D1 3.00000000 sec  
D11 0.02000000 sec

CHANNEL F1  
NUC1 13C  
P1 7.30 umsec  
PL1 -9.00 dB  
SFO1 100.6217641 MHz

CHANNEL F2  
PROBHD 5 mm BBI  
NUC2 1H  
P2 100.00 umsec  
PL2 -3.00 dB  
PL3 20.00 dB  
SFO2 400.1317700 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 100.6127650 MHz  
RG 31.04 Hz  
WVW EN  
SBS 0  
LB 10.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

1D NMR plot parameters  
CX 25.00 cm  
FIP 240.000 ppm  
F1 21129.58 Hz  
F2 -10.000 ppm  
F2 -1062.13 Hz  
SFREQ 8.50000 ppm/cm  
HZCM 885.38233 Hz/cm



[9]

13.01  
14.27

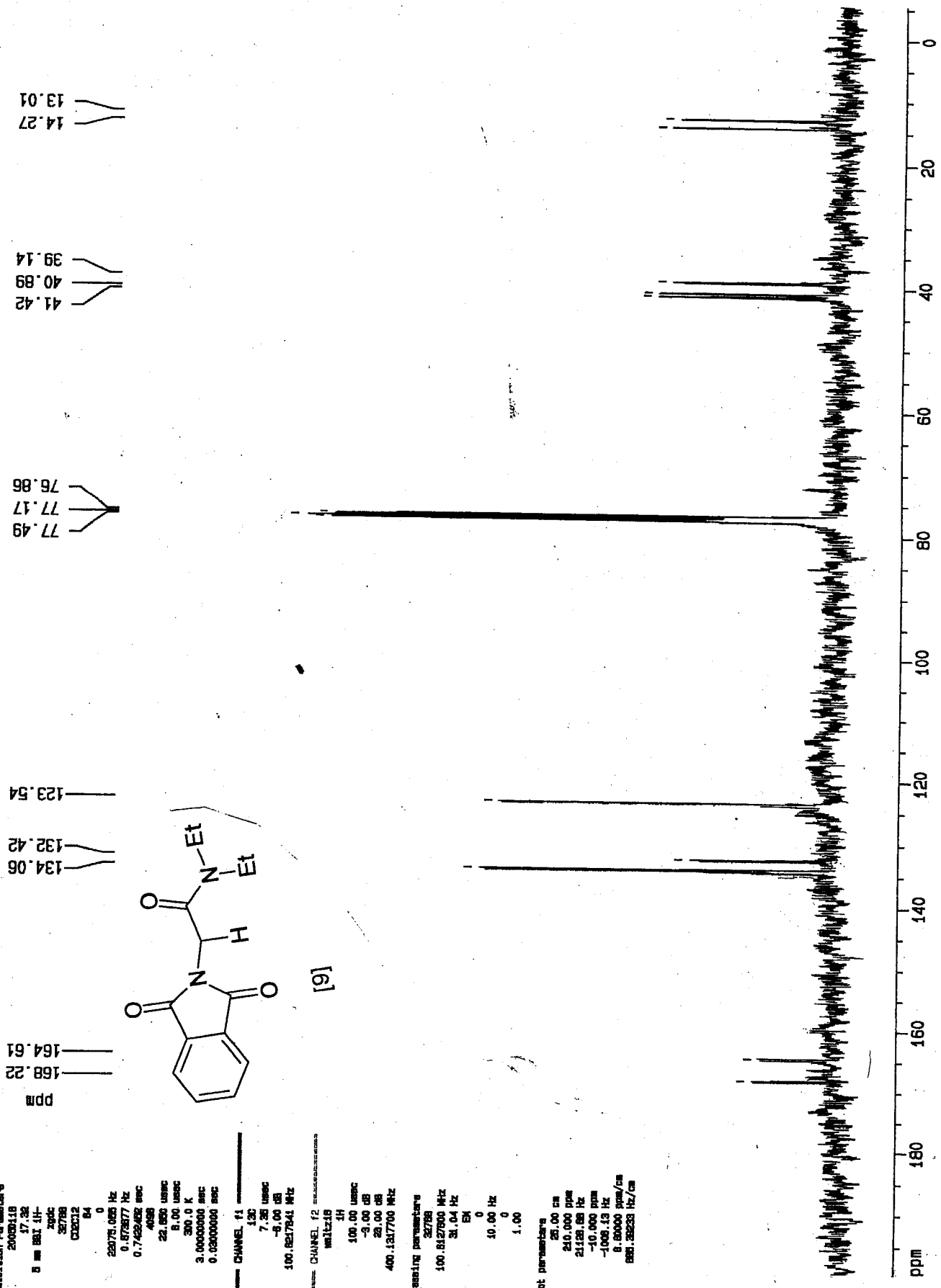
39.14  
40.89  
41.42

76.86  
77.17  
77.49

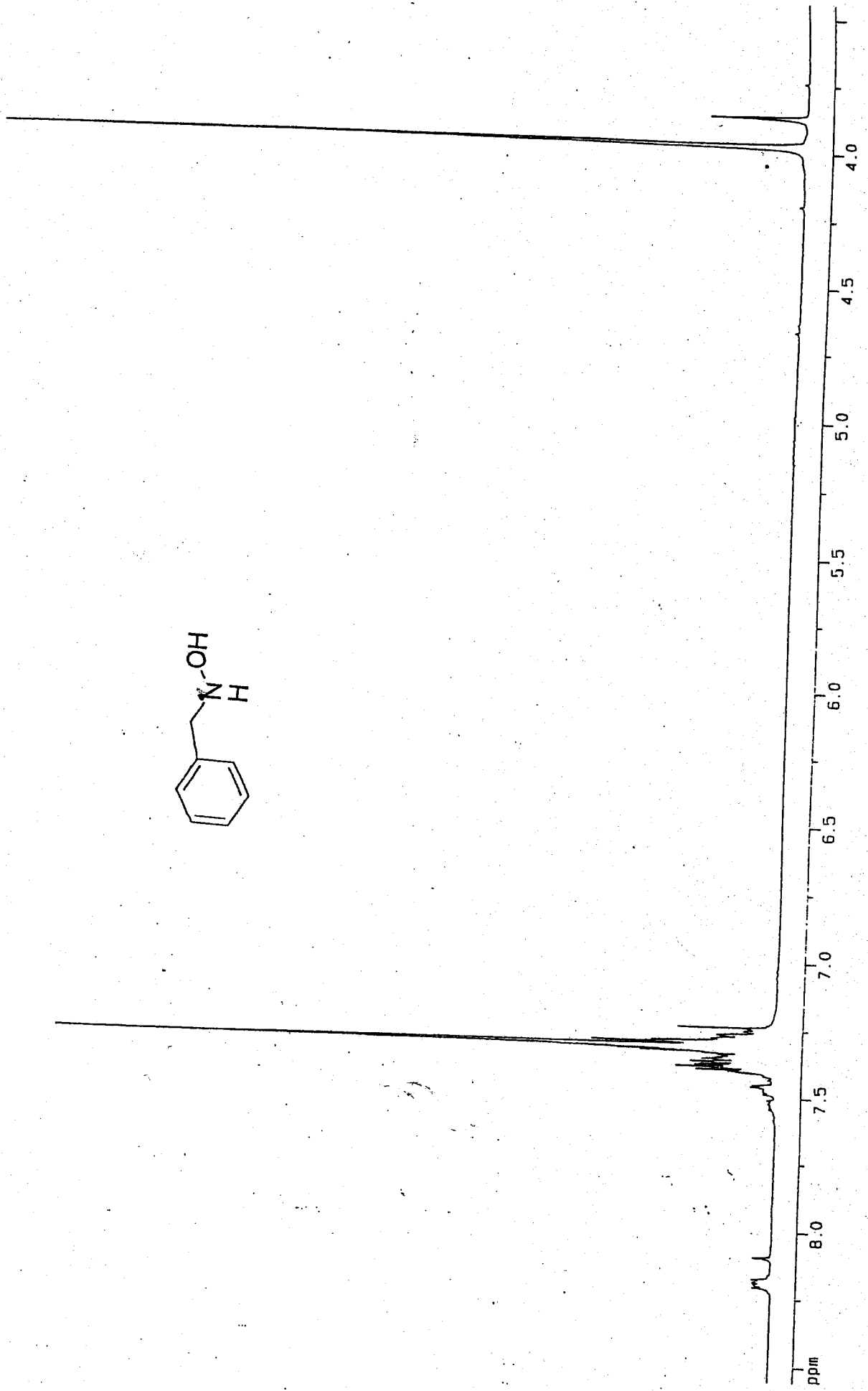
123.54  
132.42  
134.06

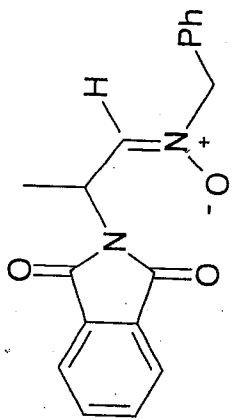
164.61  
168.22  
168.22

ppm

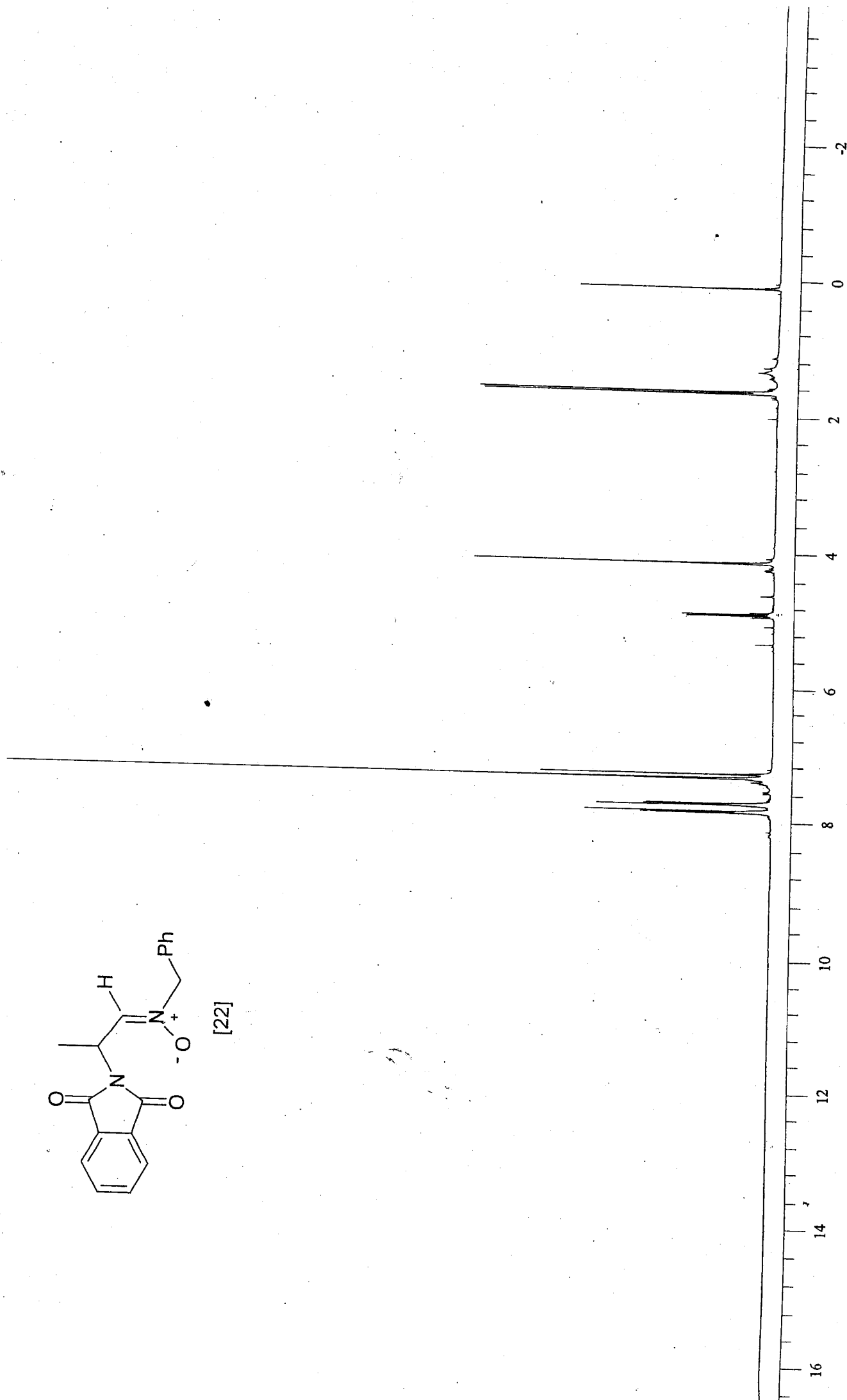


0  
20  
40  
60  
80  
100  
120  
140  
160  
180  
ppm





[22]



Current Data Parameters  
 NAME h1  
 EXPNO 4  
 PROCNO 4

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060418  
 Time 17.28

PROBHD 5 mm BBO 1H-  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 0  
 SFO1 500.136204 MHz  
 FIDRES 0.382518 Hz  
 AQ 1.3064705 sec  
 RG 71.8  
 CH 800.400 usec  
 DE 5.50 usec  
 TE 300.0 K  
 C1 0.50000000 sec

NAME CHANNEL f1  
 F1 7.50 usec  
 F11 0.00 dB  
 SFO1 400.136200 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 257.99  
 SF 400.1360000 MHz  
 SP 5.00 Hz  
 ADN 5H  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D VPR plot parameters  
 KK 20.00 cH  
 F1P 0.000 ppm  
 F1 3681.17 Hz  
 F2P -0.500 ppm  
 F2 -200.07 Hz  
 IPRM 0.47500 ppm/ct  
 IZM 190.06076 Hz/ct

