



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE TLEMCEM

Faculté des Sciences

Département de Chimie



MÉMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme

De MASTER EN CHIMIE

Option : **Chimie Organique**

Présenté par :

Mr. KHETTAR IBRAHIM

Sujet

**Synthèse de la thio-oxazolidinone de Crimmins et application à la synthèse
du fragment ouest de la Pristinamycine II B**

Soutenu le 22/06/2016, devant le Jury composé de :

Président	M ^{me} MERAD-BEDRANE Sumeya	<i>Professeuse à l'Université de Tlemcen</i>
Encadreur	M ^r ZIANI-CHERIF Hocine	<i>M.C.A à l'Université de Tlemcen</i>
Examineurs	M ^r MOSTEFA-KARA Bachir	<i>Professeuse à l'Université de Tlemcen</i>
	M ^{me} KIBOU Zahira	<i>M.C.B au centre universitaire de Ain-Temouchent</i>

Dédicaces

Je dédie cet humble travail avec grand amour

Sincérité et fierté :

*A mes chers parents, sources de tendresse,
de noblesse et d'affectation.*

*A ma sœur, en témoignage de la fraternité, avec
mes souhaits de bonheur de santé et de succès.*

*Et à tous les membres de Mes familles KHETTAR ET
BEN-DIAB.*

*A tous mes amis, particulièrement Soufi, Houari et
Boudjamaa*

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (**LCSCO**) de l'université **ABOU BEKR BELKAID**, Tlemcen

Ce travail n'aurait jamais abouti, sans le savoir et la disponibilité de mon directeur de mémoire Monsieur **H.Ziani-cherif**, Maître de conférence A, je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'intérêt constant que vous avez montré pour ce travail, je tiens à vous exprimer mon profond respect, de m'avoir donné la chance de m'initier à la recherche. Vous avez su me faire profiter de vos connaissances, en me guidant avec vos précieux conseils et vos encouragements que vous n'avez pas cessé de me prodiguer.

Nos sincères remerciements vont à monsieur le directeur **N.Choukchou Braham** Professeur à l'université de Tlemcen pour nous avoir accueilli au sein de son laboratoire et Monsieur **R.Bachir** l'ancien directeur, Professeur à l'université de Tlemcen.

Aussi à Monsieur **C.Ziani-Cherif**, Professeur à l'université de Tlemcen, de m'avoir accueilli dans son master ainsi que tous les enseignants qui ont assurés ma formation notamment, **I.Cherif**, **N.Mered**, **D.Chouikhi**, **O.Bensaid**.

Je remercie Mme **S.Merad-Bedrane** d'avoir accepté de présider ce jury

Mes vifs remerciements à M^r le professeur **B.Mostefa-Kara**, pour sa disponibilité, ses conseils et ses encouragements, ainsi que pour sa présence dans le jury.

Je tiens remercier Mme **Z.Kibou** pour sa présence dans le jury.

Je tiens aussi à remercier Mr **M.benabdallah** pour sa disponibilité, ses conseils et ses encouragements.

Je remercie particulièrement mon ami M^r **A.Selka** pour l'aide et le soutien qu'il m'était apporté durant mon travail, ainsi que pour le temps qu'il était consacré et les doctorants **G.ferouani**, et **S.Bekri**

Je remercie spécialement M^{elle} **F.Mokri** pour m'avoir aidé à réaliser les analyses IR ainsi leur équipe

J'adresse mes sincères remerciements à tous mes camarades de promotion et en particulier **M.Mokri**, **A.Benmansour** et **B.Benznine** pour leurs encouragements.

Que toutes les personnes du laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, trouvent mes sincères remerciements

SOMMAIRE

Abréviation	i
Introduction général	iv
CHAPITRE I	
1. Introduction.....	02
2. Généralités sur les auxiliaires chiraux de type oxazolidinones et thio-	
2.1 Oxazolidinone.....	02
2.2 Définition.....	02
2.3 Historique.....	03
3. Différentes synthèses.....	03
3.1 Oxazolidinone.....	03
3.2 Thio-oxazolidinone.....	04
4. Mécanisme d'action.....	06
5. Applications des auxiliaires d'Evans et de Crimmins.....	07
6. Clivage.....	10
7. Conclusion.....	11
Chapitre II	
Présentation du sujet.....	13
1. La réaction de réduction par différents réducteurs.....	14
2. La réduction de L-phényl-alanine.....	15
2.1 Par $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$	16
2.2 Par $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$	18
2.3 Par LiAlH_4	18

3. La réaction de cyclisation pour obtenir la thio-oxazolidinone.....	19
---	----

Conclusion	21
-------------------------	-----------

Chapitre III

Indication générale.....	23
--------------------------	----

1. Synthèse de l' amino-alcool, la (S)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol (produit1).....	24
---	----

1.1 Réduction par $\text{NaBH}_4 - \text{I}_2$	24
--	----

Mode opératoire 1.....	24
------------------------	----

Mode opératoire 2.....	25
------------------------	----

1.2 Réduction par $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$	25
---	----

1.3 Réduction par LiAlH_4	26
--	----

2. Synthèse de la thio-oxazolidinone,(S)-4-Benzyl-1,3-thiazolidine-2-thione (produit 2).....	27
---	----

3. Spectre IR.....	28
--------------------	----

Références	29
-------------------------	-----------

Conclusion générale	30
----------------------------------	-----------

Abréviation

BuLi :	n-Butyllithium
CCM :	chromatographie sur couche mince
Cl ₂ CO :	phosgène
CS ₂ :	disulfure de Carbone
DCM :	dichlorométhane
MO :	micro-onde
DMF :	N,N-Diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
Et ₃ N :	triéthylamine
Fmoc :	9-fluorenylméthoxycarbone
g :	gramme
h :	heure
H ₂ SO ₄ :	Acidesulfurique
IR :	infrarouge
K ₂ CO ₃ :	carbonate de potassium
KOH :	hydroxyde de potassium
ml :	millilitre
MM	Masse molaire
Mmol :	millimole
mol :	mole
NaOH :	hydroxyde de sodium
NMP :	N-Méthyl-2-pyrrolidone
P _f :	Point de fusion
Phe :	phenyl
R :	Groupe alkyle ou aryle
Rdt :	rendement
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
ta :	température ambiante
THF :	Tétrahydrofurane

TIPS : Triisopropylsilyl

TMS : triméthylsilyl

UV : Ultraviolet



Introduction générale

Introduction Général

- Depuis la découverte du stéréoisomérisme sur les molécules organiques et de son importance en ce qui concerne les processus biochimiques, les chimistes organiciens ont tenté de synthétiser des composés chiraux non racémiques en contrôlant la configuration des centres chiraux introduits sur les molécules cibles.
- Dans les dernières années, l'intérêt pour la synthèse de composés optiquement purs a atteint un sommet.
- Cet intérêt provient de la sensibilisation croissante à l'importance de la pureté énantiomérique au niveau de l'activité biologique des composés organiques. Ainsi, plusieurs médicaments, pesticides, additifs alimentaires et autres composés importants possèdent au moins un centre chiral et peuvent donc exister sous la forme de deux ou plusieurs stéréoisomères.
- Ces stéréoisomères peuvent être, du point de vue de leur activité biologique, considérés comme des molécules très différentes. Cela est expliqué par la formation de complexes diastéréoisomériques entre le composé chiral et ses récepteurs biologiques qui sont faits de molécules chirales telles que des acides aminés, des hydrates de carbone ou des triglycérides.
- De nos jours, encore la plupart des médicaments possédant un ou plusieurs centres stéréogéniques sont disponibles sous leur forme racémique, quoique la majeure partie de l'activité réside dans un énantiomère tel que (Brevenal, la pénicilline, Pristinamycine II B etc.....
- On nous s'est spécialement intéressés à la synthèse d'un fragment de la Pristinamycine II B qui est une antibiotique.
- Nous avons choisi une approche qui est bien fondée d'après M^r C.ZIANI-CHERIF.

Cette approche est une convergente de la Pristinamycine II B qui conduit à des plusieurs fragments.

- Ce travail est divisé en trois grands volets :
 - ✚ Une présentation de l'auxiliaire chiral de type thio-oxazolidinone
 - ✚ Une étude bibliographique sur le choix de notre auxiliaire
 - ✚ Une discussion sur les synthèses réalisées et les résultats obtenus



Chapitre I :
Etude bibliographique

1. Introduction

L'utilisation d'auxiliaires chiraux dans la synthèse des composés énantiomériquement purs a trouvé une large application pour une variété des réactions au cours des trois dernières décennies.

Malgré les évolutions importantes dans ce domaine par de nombreux groupes de chercheurs académiques et industriels, de nouvelles réactions contrôlées, utilisant des auxiliaires chiraux continuent d'évoluer fréquemment.

Les premiers objectifs dans ce domaine ont été de développer des réactions des dérivés d'énolates chiraux dans lesquels l'auxiliaire chiral est à la fois disponible et facilement récupérable après la construction de liaison souhaitée.

En général, les grandes questions qui doivent être abordées dans le développement des transformations diastéréosélectives utilisant des auxiliaires chiraux sont :

- Est-ce que l'introduction de l'auxiliaire est facile ?
- Est-ce que la géométrie de l'énolate est contrôlée et hautement sélective avant la construction d'une nouvelle liaison ?
- Est-ce que son clivage est non destructif ?
- Est-ce qu'il y a une racémisation des produits ou non ?

2. Généralités sur les auxiliaires chiraux de type Oxazolidinones et Thio-Oxazolidinones :

2.1. Définition :

Les auxiliaires chiraux de type oxazolidinones et thio-oxazolidinones sont des composés organiques hétérocycliques à cinq chaînons selon les modèles ci-dessous, **figures 1 et 2**. Ces derniers sont couplés au substrat de départ pour former de nouveaux composés énantiomériquement purs, en appliquant des réactions énantiosélectives par induction asymétrique intramoléculaire.

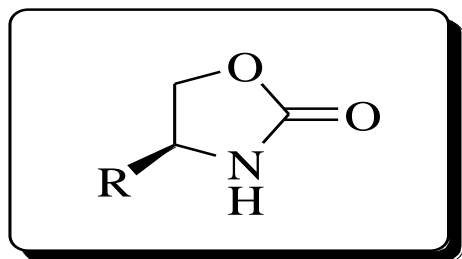


Figure 1 : Structure de l'oxazolidinone

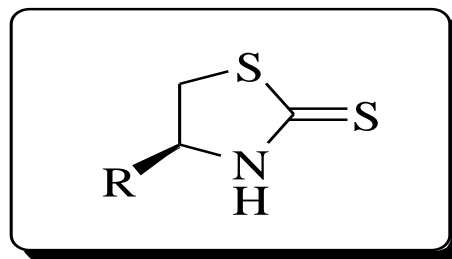


Figure2 :Structure de la thio-oxazolidinone

2.2. Historique :

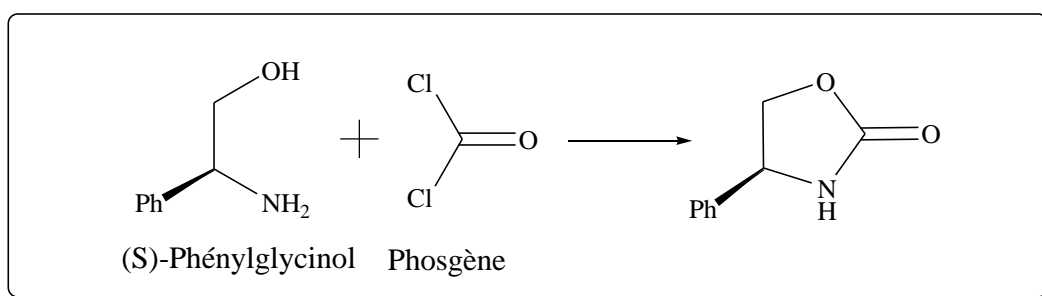
Cette technique utilisant l'oxazolidinones a été développée vers la fin des années 1970 et 1980 par David A. Evans et ses collègues et le thio-oxazolidinones par Fujiata et Nagao en 1985 et mises en valeur par Crimmins en 1997.

Il faut dire que le thio-oxazolidinone développée par Fujiata et Nagao n'ont pas rendu cette technique très populaire comme précurseur, jusqu'à l'arrivée de Crimmins, qui a tellement travaillé sur la thio-oxazolidinone qu'il donner son nom.

3. Différentes Synthèses :

3.1. Oxazolidinones :

Les auxiliaires d'Evans sont formées par action du phosgène (Cl_2CO) sur un amino-alcool de configuration donnée. La configuration absolue des centres (4 et/ou 5) de cet amino-alcool est importante car ce sont eux (4 et/ou 5) qui vont déterminer la configuration des futures centres que l'on veut créer de façon stéréo-contrôlée. Dans l'exemple suivant (schéma 1), Le (S)-phénylglycinol a été utilisé comme amino-alcool. Mais il est à noter qu'une fois que l'on a compris le principe, cette méthode s'applique à beaucoup d'autre amino-alcool¹.

Schéma 1 : 1^{er} synthèse d'auxiliaire d'Evans

Actuellement, le phosgène est remplacé par le diéthylcarbonate qui présente une toxicité moindre, (Schéma 2).

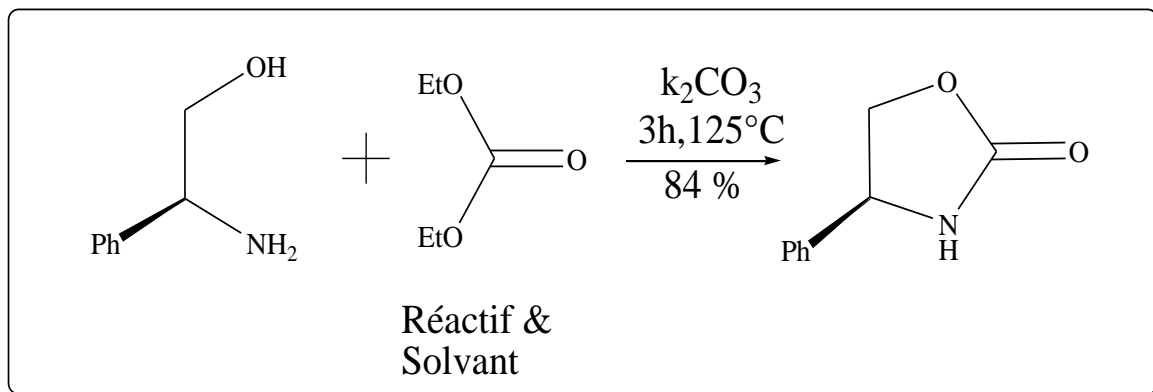


Schéma 2 : 2^{ème} synthèse d'auxiliaire d'Evans ^[1]

3.2. Thio-oxazolidinone :

La thio-oxazolidinone est préparé dans le même principe que l'oxazolidinone c'est-à-dire toujours à partir d'un amino-alcool de configuration donnée, mais cette fois en action avec l'acide sulfurique puis avec le disulfure de carbone en présence d'hydroxyde de potassium (Schéma 3)².

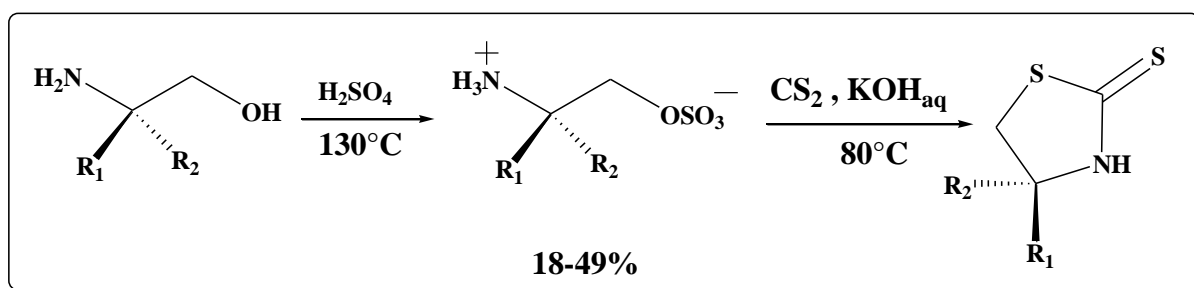


Schéma 3 : synthèse de la thio-oxazolidinone

Une deuxième méthode basée sur un autre substrat de départ en remplaçant l' amino-alcool par l'aziridine qui réagit avec le disulfure de carbone pour donner la thio-oxazolidinone selon le schéma 4².

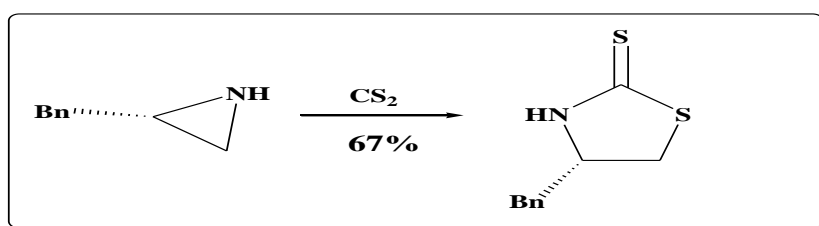


Schéma 4 : synthèse de la thio-oxazolidinone à partir d'aziridine

Une autre approche d'élaboration qui diffère dans son contexte par la modification des conditions opératoires fut introduite par un groupe des chercheurs mexicains qui ont élaboré la synthèse de la thio-oxazolidinone toujours à partir de l'amino-alcool correspondant, mais cette fois-ci sous irradiation à l'aide de micro-ondes (**Schéma 5**). Ils ont obtenu un excellent rendement (92%) et un excès énantiomérique très élevé de l'ordre de 98%³.

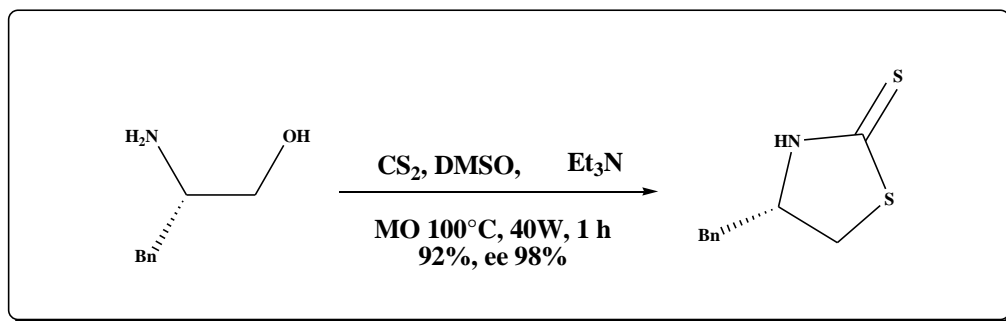


Schéma 5 : synthèse de thio-oxazolidinone en MO

Maintenant que les auxiliaires sont prêtes, il suffit de les faire réagir avec un chlorure d'acide selon le schéma général décrit ci-dessous (**Schéma 6**).

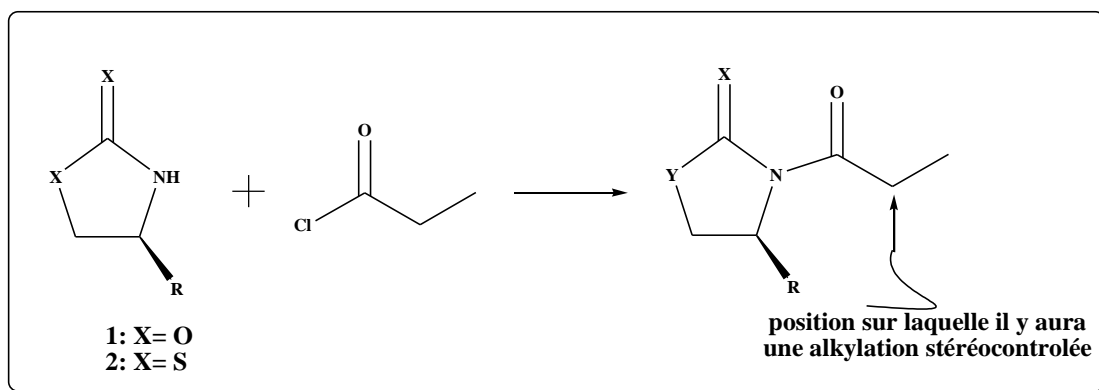


Schéma 6 : préparation de l'auxiliaire pour la synthèse asymétrique¹.

Un exemple élaboré par Crimmins et ses collègues selon le **schéma 7**.

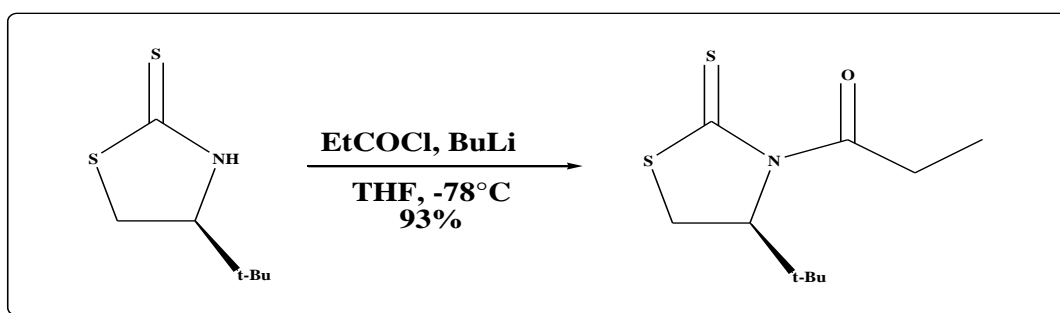


Schéma 7: acylation de l'auxiliaire⁴

4. Mécanisme d'action :

Dans un premier temps nous allons numéroter les atomes de notre auxiliaire selon la nomenclature UICPA.

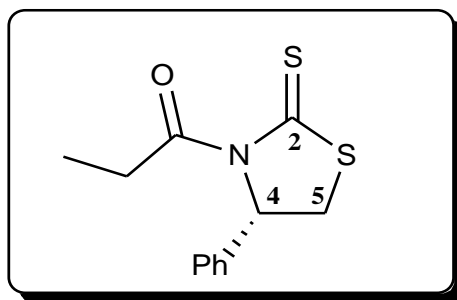


Figure 3 : numérotation des carbones de la thio-oxazolidinone

Nous allons regarder, en trois dimensions, ce qui se passe quand l'auxiliaire ne comporte aucun substituant en 4 et 5.

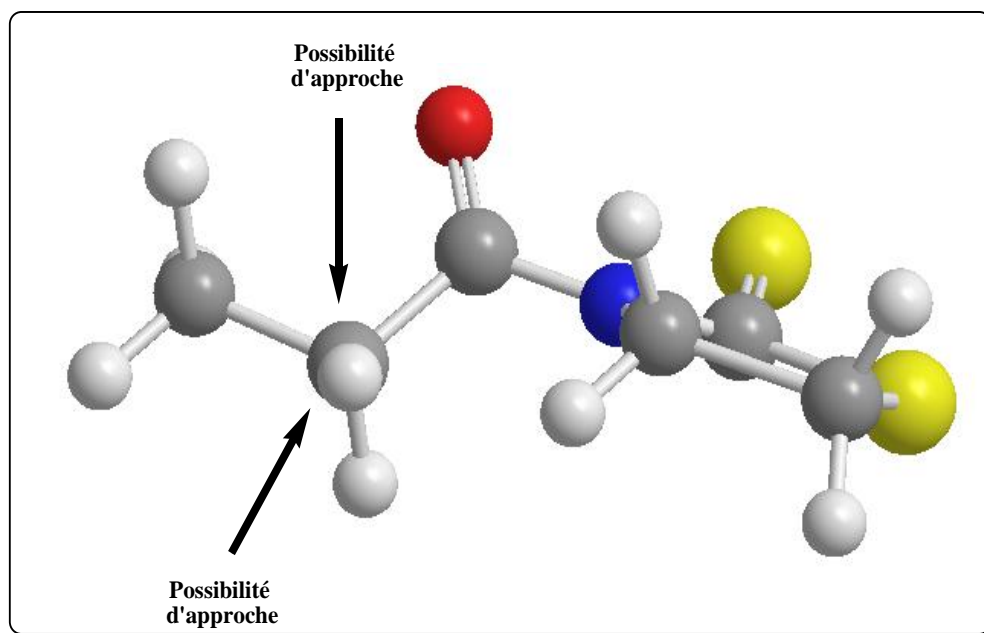


Figure 4 : l'auxiliaire sans substituant

Regardons maintenant ce qui se passe quand on reprend notre auxiliaire issue du (S)-phénylglycinol.

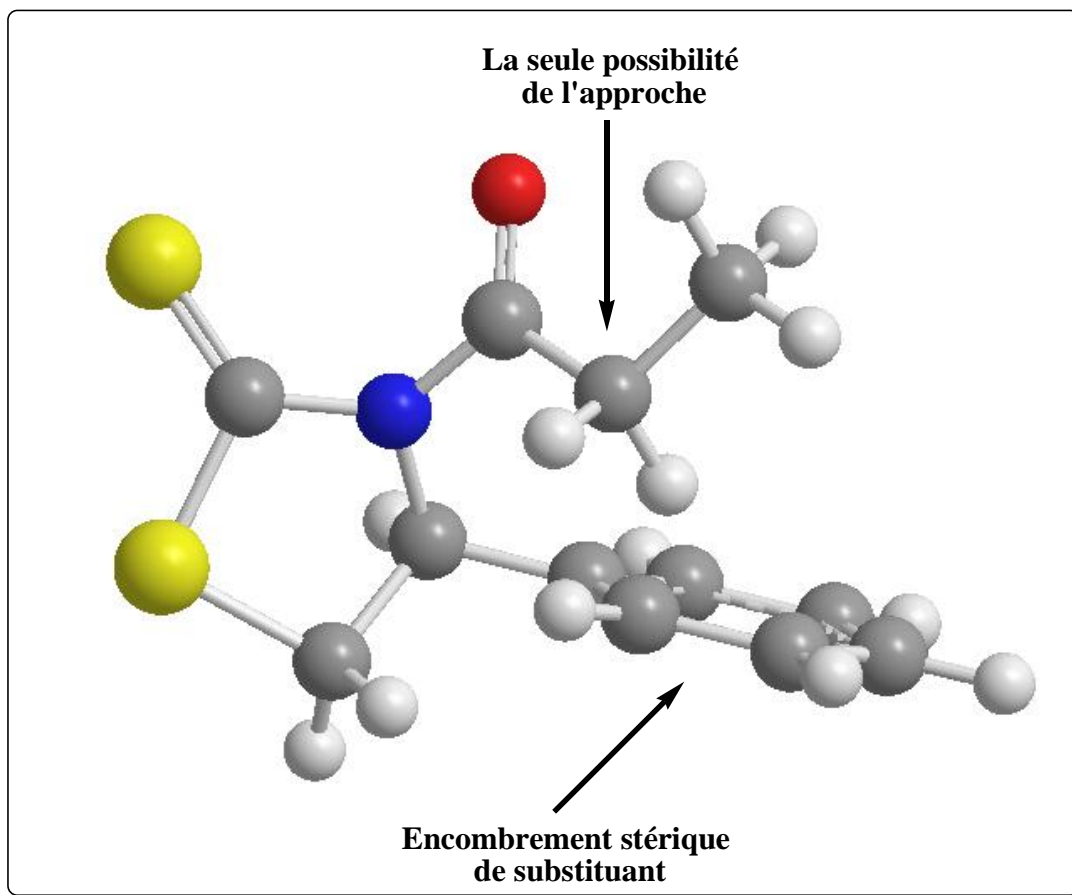


Figure 5 : l'auxiliaire avec de substituant

On constate qu'une face est plus encombrée (à cause des substituants en 4 et/ou 5) par rapport à l'autre. Autant dire tout de suite que le secret de la synthèse asymétrique selon les auxiliaires chiraux dans notre cas ne tient qu'à ces considérations stériques, c'est-à-dire : la configuration des substituants introduits en **4** et **5**. La suite de la synthèse est simple, il suffit de faire agir une base sur l'auxiliaire, pour obtenir l'énolate. Ensuite, on fait réagir un électrophile sur l'énolate, son approche dépendra essentiellement de la configuration de l'auxiliaire chirale.¹

5. Applications des auxiliaires d'Evans et de Crimmins :

De nos jours, l'utilisation des auxiliaires chiraux dans la synthèse asymétrique a trouvé une large application pour une variété des réactions. Cette technique facilite beaucoup des synthèses des composés possédant une architecture complexe. Les exemples présentés dans les **schémas 9** et **10** démontrent leur utilisation dans différentes synthèses.

Cette méthodologie des auxiliaires est applicable à plusieurs types de réactions. On peut réaliser plusieurs types d'addition. L'addition électrophile est un bon exemple :

- Alkylation
- Amination
- Azidation
- Bromation et etc....

Une autre réaction est importante en chimie organique, c'est la condensation aldolique. Avant l'apparition des auxiliaires, ce type de réaction était non stéréocontrôlée, **Schéma 8**.

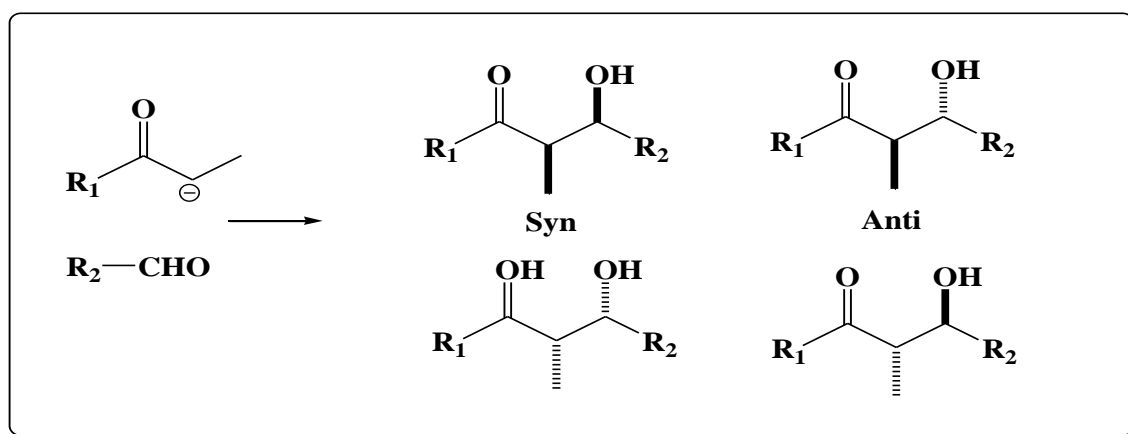
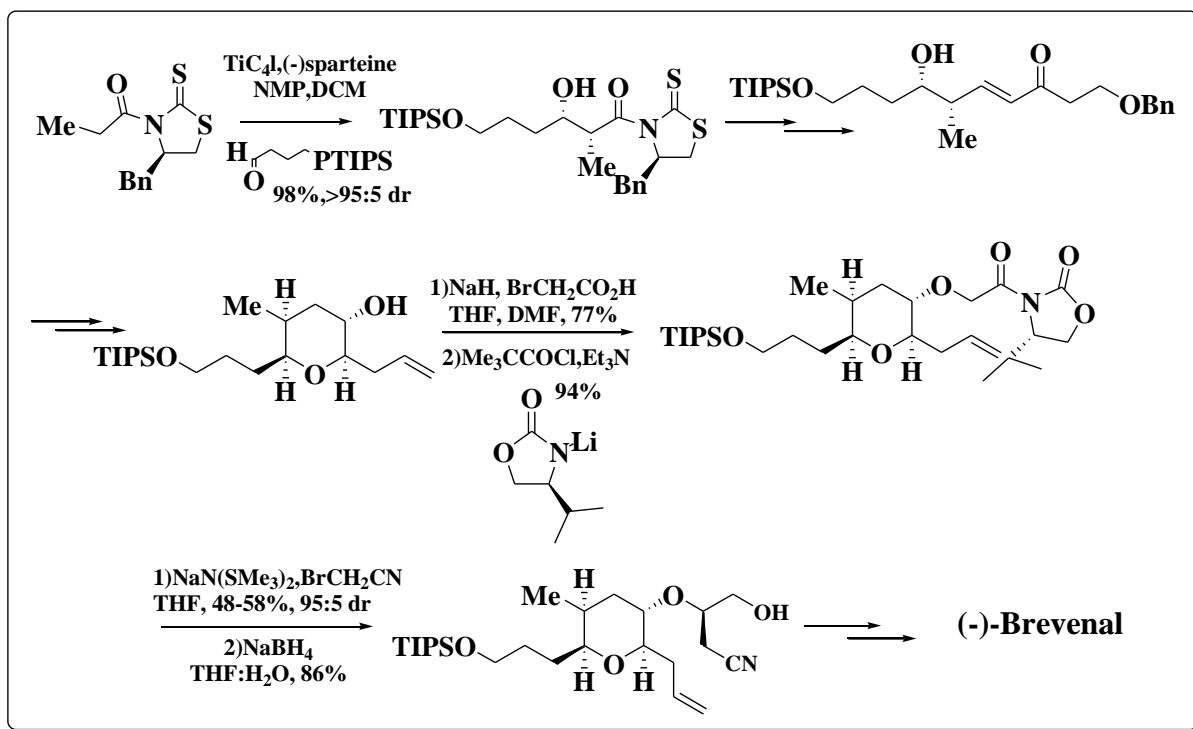


Schéma 8: condensation aldolique non stéréocontrôlée¹

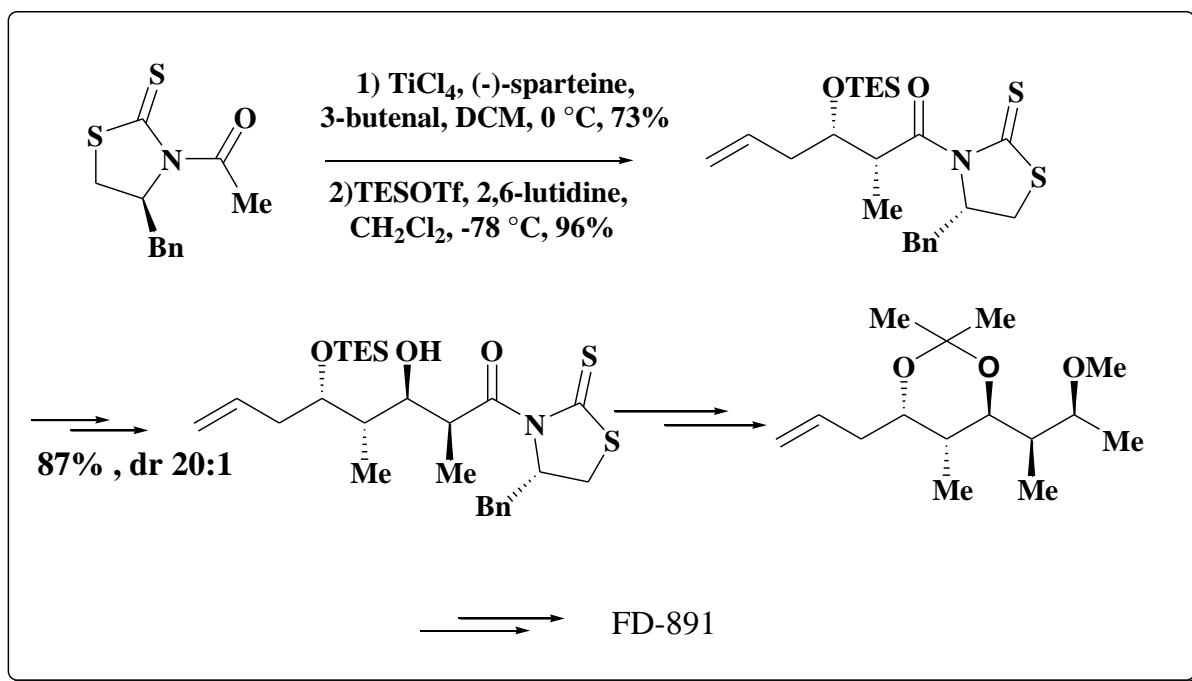
Mais grâce à la méthodologie développée par Evans puis Crimmins, on peut faire des réactions d'aldolisations stéréo-contrôlées à partir d'un aldéhyde introduit comme électrophile.

❖ Le premier exemple est la synthèse de la (-)-Brevenal qui est élaboré par Crimmins et ses collègues en 2010. La Brevenal est connu en compétition avec Brevétoxine traitée pour le site 5 associé au canal sodique sensible au voltage.

Il faut dire que Crimmins a créé 6 centres asymétriques grâce à ces auxiliaires, le schéma suivant montre quelque étapes dans la synthèse totale de Brevenal ou il utilise l'auxiliaire chiral, **schéma 9**.



❖ Le second exemple est toujours élaboré par Crimmins et ses collègues au niveau de la synthèse totale asymétrique de la FD-891. Cette molécule présente une activité cytotoxique. Son activité est apparemment semblable à celle du concanamycin A, inhibiteur spécifique de type vasculaire H⁺-ATPase. Crimmins et ces collègues ont aussi réussi à créer 6 centres asymétriques dans la synthèse totale. Le schéma 10 montre quelques étapes de l'utilisation de l'auxiliaire de Crimmins.

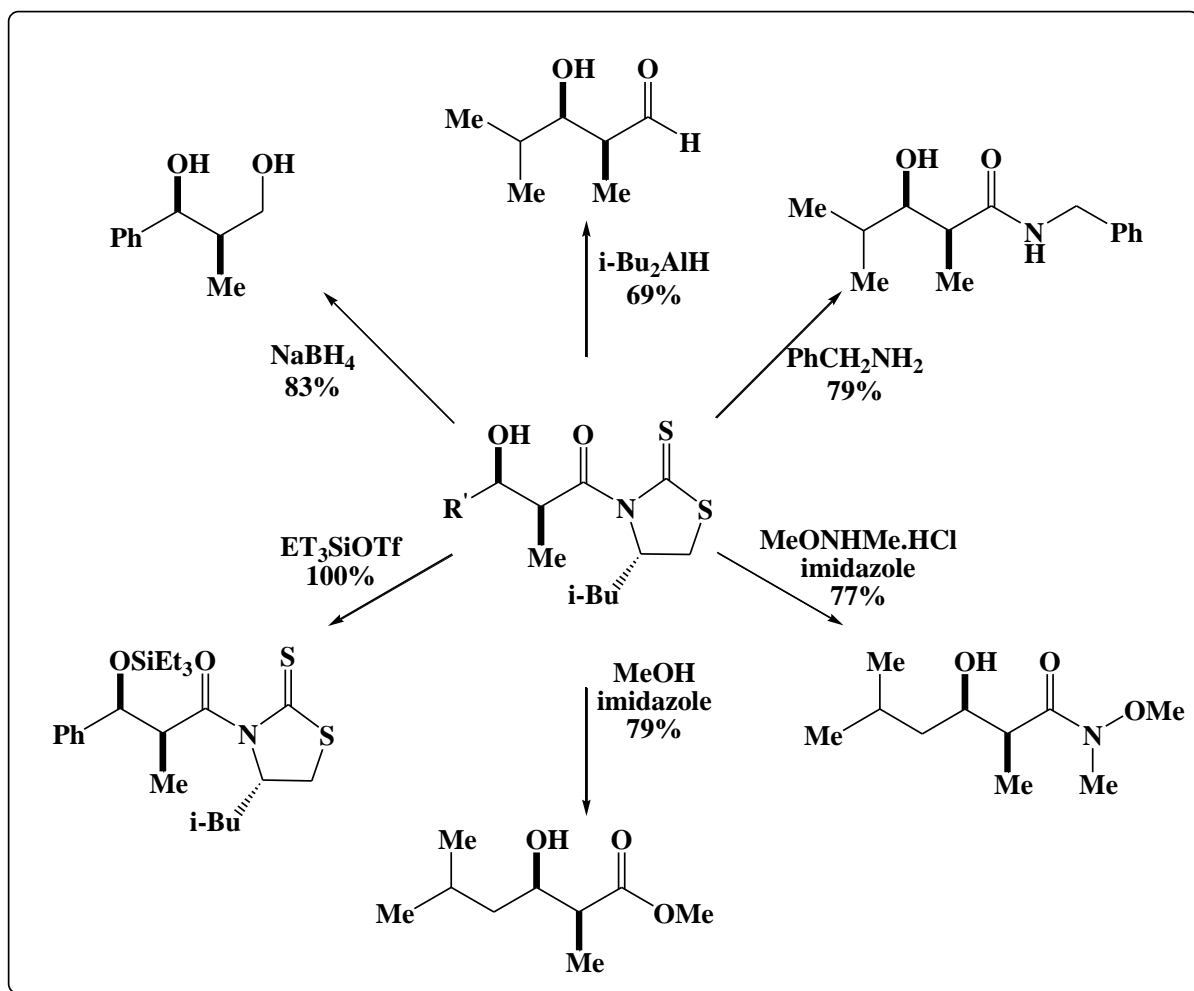
Schéma10 : utilisation d'auxiliaire chiral dans la synthèse de FD-891⁶

Grâce à ces auxiliaires, on constate un bon résultat au niveau du rendement et un excès diastéréosélectif très élevé.

6. Clivages :

Une fois que les centres asymétriques ont été créés, il faut séparer l'auxiliaire chiral de la molécule. La déprotection est une étape très délicate, car il faut faire attention à ne pas épimériser le centre asymétrique en position α du carbonyle, le centre qu'on vient de créer.

Il existe plusieurs méthodes de clivage de l'auxiliaire, dont certaines sont résumées dans le schéma 11.

Schéma 11 : différents clivages d'auxiliaire chiral⁷

7. Conclusion

A travers ce chapitre, nous avons abordé quelques généralités sur la thio-oxazolidinone de Crimmins, leur facilité d'utilisation et leur efficacité en synthèse asymétrique.

Aussi, dans une seconde partie, nous avons passé en revue les différentes méthodes de synthèse d'auxiliaire chiral dans la littérature, et enfin les simplicités de clivages par des réactifs connus et simples. Toute cette simplicité rend la thio-oxazolidinone de Crimmins un bon auxiliaire pour l'utilisation en synthèse asymétrique.

Ibrahim KHETTAR

ملخص

في وقتنا الحالي، تلعب الكيمياء العضوية دورا كبيرا في تركيب المنتجات الطبيعية ذات الفعالية البيولوجية. كل هذا بفضل التوليف الغير المتماثل.

بفضل هذه التقنية أصبح بإمكاننا اليوم توليف جزيئات ذات بنية معقدة. أحد طرق التوليف الغير المتماثل القوية و التي أحدثت في السنوات الأخيرة ثورة كبيرة في هذا المجال هو استعمال المساعدات الانطباقية.

الهدف من هذه المذكرة تركيب مساعد كرميس وتبيين فعاليته القوية و كذا استعماله في تركيب أحد أجزاء بريستيناميسين II ب.

كلمات مفتاحية : مساعد كرميس , كحول أميني , تفاعل إرجاع.

Résumé :

De nos jours, la chimie organique joue un rôle très important au niveau de la reproduction de molécules naturelles et biologiquement actives. Grace à la synthèse asymétrique, nous pouvons maintenant synthétiser des molécules possédant une architecture complexe. L'une des méthodes de cette dernière repose sur l'utilisation des auxiliaires chiraux. Dans ce modeste travail, nos objectifs sont de synthétiser l'auxiliaire de Crimmins et l'appliquer à la préparation de l'un des fragments de la pristinamycine II B.

Mot clé : amino-alcool, auxiliaire achiral, réduction.

Abstract :

Nowadays, organic chemistry plays a very important role in the reproduction of natural and biologically active molecules. Thanks to the asymmetric synthesis, we can now synthesize molecules with a complex architecture. One of these methods is the use of chiral auxiliaries. In this modest work, our objectives are to synthesize the auxiliary of Crimmins and apply to the preparation of one of the fragments of pristinamycin II B.

Keywords : Amino-alcohol, chiral auxiliaries, reduction