AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

b154132

Université de METZ
UFR SciFA

Laboratoire de Chimie Organique

THESE

présentée à l'Université de Metz
en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ
Mention Chimie, Chimie-Physique

par

Tuan BUI-VAN

Synthèse d'acides γ-aminopropylboroniques Etudes du transport de sucres à travers une membrane organique liquide

soutenue le 20 octobre 1999 devant le jury composé de

Mme F. BELLEVILLE-NABET	Professeur à l'Université de NANCY
M. J. BASTIDE	Directeur de Recherche CNRS PERPIGNAN (Rapporteur)
M. M. BABOULENE	Chargé de Recherche CNRS TOULOUSE (Rapporteur)
M. J-L MIELOSZYNSKI	Professeur à l'Université de METZ
M. A. DICKO	Maître de Conférences à l'Université de METZ, Directeur de thèse

S/Mz 99/29

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ
N° inv. 1999077S
Cote S/Mz 99/29
Loc Magasin

Sommaire

Introduction 1

Partie I: Synthèse de dérivés organoborés 4

A.Préparations des borates et comportement face à l'hydrolyse 4
I. Méthode de synthèse 4
1) Méthode A 4
2) Méthode B 6
II.Purification et identification 7
III. Comportement des organoborates vis-à -vis de l'hydrolyse 8
1) Mécanisme de l'hydrolyse 8
2) Facteurs influençants la vitesse d'hydrolyse 9
3) Méthodes permettant de suivre la cinétique d'hydrolyse des organoborates 10
4) Resultats 11
B. Les acides boroniques 11
I. Littérature 12
1) Analogues organoborés d'amino-acides 12
2) Analogues boroniques d'amino-acides 13
II. Etude de la réaction d'hydroboration 15
1) Mécanisme de la réaction d'hydroboration 16
2) Choix de l'agent hydroborant 18
III. Synthèse des acides boroniques 19

1) Groupements protecteurs des amines 19
a) Urée 20
b) Carbamates 20
c) Phosphoramidates 21
d) Le groupement bistriméthylsilyles 22
2) Synthèse des N-allyle N-silazanes 22
3) Amino boranes silylés 26
4) Acides γ-aminoboroniques 28
5) Amino alcools 29
C. Oxaborolanes 31
I. Synthèse d'oxaborolanes 32
1) Hydroboration des allyles alcools protégés 32
a) Synthèse des allyles alcools silylés 32
b) Hydroboration des allyles alcools silylés 33
c) Hydroboration de triborates d'allyles 35
D. Synthèse d'acides N,N-aryl/alkylamino propyl boronique 38
I. Synthèse des amines allyliques tertiaires de départ 38
1) Méthode d'Allabashi & Coll 38
2) Méthode de condensation direct de Buck & Coll 39
II. Hydroboration des allylamines tertiaires 41
III. Méthanolyse et hydrolyse 42

Partie II: Etude des dérivés organoborés en milieu biologiques 44

A. Méthodologie 44
I. Les cartilages d'embryons de poulets 45
1) Dosage des macromolécules 45
a) Dans le cartilage 45
b) Dans le milieu extracellulaire 45
2) Mesure de l'activité endoprotéasique 45
3) Phosphorylation des protéines 45
4) Dosage du TNF α 46
II. Les fibroblastes 46

1) Dosage des macromolécules 46
2) Activité mitogénique 46
3) Dosage des ARN totaux et des ADN plasmiques 46
III. Produits testés 46
B. Résultats 47
I. Dans le cartilage 47
1) Milieu intracellulaire 48
2) Milieu extracellulaire 48
II. Dans les fibroblastes 48
1) Milieu intracellulaire 49
2) Milieu extracellulaire 49

Etude du transport de sucre à travers une membrane organique à l'aide d'acide boronique 51

A. Littérature 51
B. Résultats 58
1) Transfert de D-Mannose 59
a) Gradient de pH 59
b) Gradient de concentration 60
2) Transfert des glycopyrannosides 65
3) Mécanisme 73

Conclusion 75

Partie expérimentale 78

A. Généralités 78
B. Les synthèses 79
1. Synthèse de borates par distillation azéotropique (méthode A) 79
2. Synthèse de borates par action d'hydrure de bore 80
a) Méthode B 80
b) Méthode C 81

3. Préparation du N,N bis(triméthylsilyl) amidure de lithium 82
4. Préparation des N-allyl N-silazanes et du N-propargyl N-silazanes 82
5. Préparation du N,N-di(2-propényl) amidure de lithium 84
6. Préparation du N,N-di(2-propényl) N(triméthylsilyl) amine 84
7. Hydroboration d'allyles, de diallyles et de propargyles amines silylées 85
8. Synthèse des acides boroniques 86
9. Synthèse des γ-amino alcools 87
10. Synthèse des allylalcools silylés 88
11. Hydroborations des allylalcools silylés 89
12. Synthèse de triallyles borates 90
13. Hydroborations de triallyles borates 91
14. Synthèse d'oxaborolanes 91
15. Synthèse d'amines tertiaires éthylèniques 92
a) Méthode de Tweedie et Allabashi 92
b) Méthode de Buck et Ferry 92
16. Hydroboration des allylamines tertiaires 94

C. Transport de sucres à travers une membrane organique 98
1. Montage utilisé lors des expériences de transport 98
a) Transfert de D-Mannoses 99
b) Transfert de glycopyrannosides 99

Bibliographie 101

Introduction

Introduction

Actuellement la chimie des dérivés du bore connaît un essor considérable. Un des pionniers de cette recherche est le professeur H.C Brown, qui a reçu en 1979 le prix Nobel de chimie pour ses travaux. Quelques années plus tard, Corey reçu ce même prix pour ses travaux concernant l'utilisation de dérivés organo-borés dans le domaine de la synthèse asymétrique.

Les propriétés physico-chimiques et biologiques de ces composés ont permis l'accès à de nouveaux champs d'application.

Ainsi dans le domaine de la synthèse asymétrique, ils sont utilisés en tant qu'inducteurs chiraux [1, 2, 3, 4 et 5].

Une autre voie de développement importante est l'utilisation des clusters de bore dans la lutte anticancéreuse [6, 7].

Leurs propriétés biologiques ont aussi ouvert la voie à des recherches sur des composés à vertu thérapeutique.

Dans le domaine biologique, le bore présente un grand intérêt. C'est un oligo-élément indispensable à la vie, mais malgré de nombreuses études, son rôle reste encore assez mal défini.

Des études montrent qu'il est impliqué dans le phénomène de croissance chez les plantes surtout au niveau des parois cellulaires où on le trouve en forte concentration [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Des essais menés chez des animaux et chez l'homme ont mis en évidence que la carence ou l'excès de bore pouvait modifier ou influencer différentes fonctions physiologiques. Ainsi, il semble être impliqué dans le métabolisme du calcium et du magnésium. Des expériences menées sur le rat révèlent que l'action du bore sur le métabolisme des stéroïdes est complexe [15, 16 et 17].

De plus en plus d'études mettent en avant le potentiel des dérivés organoborés dans le domaine biologique. Un certain nombre d'entre eux présentent des propriétés curatives:

Ainsi des dérivés organoborés naturels sont utilisés pour leurs propriétés antibiotiques comme la boromycine isolée du *Streptomyces Antibiocus* et l'aplasmomycine isolée du *Streptomyces Griseus* [18].

Des études[19,20] menées in vitro et in vivo ont mis en évidence le rôle important d'amines carboxyboranes dans le métabolisme du calcium osseux. Ainsi des essais comparatifs effectués sur des rates ovariectomisées (ce qui entraîne un déficit de la synthèse de l'os comparable à l'ostéoporose) montrent que les amines carboxyboranes testées sont plus efficaces que le borax ou le biphosphonate et ou l'étidronate généralement utilisés comme standard pour restaurer un métabolisme osseux normal.

De plus, Hall et al.[21,22] mettent aussi en évidence l'activité anti-inflammatoire des amines carboxyboranes. Certaines d'entre elles sont d'ailleurs plus efficaces que les anti-inflammatoires courants comme l'indométhacine, la pentoxiflylline ou la phénylbutazone.

Bachovchin et al.[23,24,25] ont développé une nouvelle gamme d'agents immunosuppresseurs porteurs d'une fonction acide boronique, ceux-ci se sont révélés comme étant des inhibiteurs de la sérine protéase dipeptidyl peptidase IV (DDP IV). Ils ont préparé des dipeptides contenant de la proline modifiée, par substitution du groupement carboxylique par un groupement boronique. Ces recherches ont également mis en évidence l'existence d'une corrélation entre la conformation de ces boro-dipeptides et leurs activités enzymatiques.

De même des études [26,27,28] menées sur des boro-tripeptides montrent que ces derniers sont des inhibiteurs très efficaces de la thrombine. Et en particulier, le DuP 714 qui a retenu plus particulièrement l'attention. C'est ainsi qu'en conservant le côté boro-arginine de ce composé et en modifiant le reste de la structure, leurs efficacités et leurs sélectivités enzymatiques ont été améliorée.

Des essais cliniques menés par M.F. Blesch[29,30] montrent que l'usage de l'eau boriquée: (solution aqueuse contenant 3% d'acide borique) sur des plaies profondes améliore nettement la vitesse de cicatrisation comparé à des plaies traitées avec des antiseptiques et cicatrisants classiques.

Pour mieux comprendre l'action du bore dans le phénomène de la cicatrisation, l'équipe du Pr Nabet[31] a développé une étude in vitro à partir de cartilages d'embryon de poulets et de fibroblastes humains modifiés. Les résultats obtenus montrent que ces cellules sont sensibles aux variations de concentration en acide borique dans le milieu nutritif. Il apparaît aussi que la présence d'acide borique a une influence sur la biodisponibilité du glucose.

A partir des résultats de cette étude, nous nous sommes donc intéressés à la préparation de nouvelles familles de composés organoborés susceptibles de manifester une activité biologique.

Dans la première partie de notre travail, nous présenterons la préparation d'esters d'acide borique et l'étude de leur comportement face à l'hydrolyse. A la suite de ces résultats, nous développerons la synthèse d'acides boroniques ainsi que la synthèse d'oxaborolanes à l'aide d'un cycle catalytique.

Dans la seconde partie, nous nous consacrerons à l'étude du transfert de sucre à travers une membrane organique liquide en présence d'acides boroniques possédant un caractère lipophile. Cette étude montre que la conformation du complexe boronate-sucre influence le transport.

Partie I

Synthèse de dérivés organoborés

Partie I

Synthèses des dérivés organoborés

A. Préparations des borates et comportement face à l'hydrolyse.

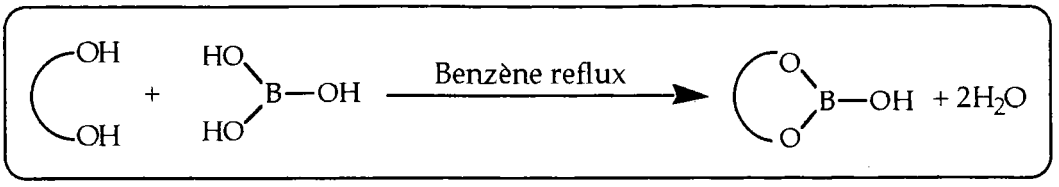
I. Méthodes de synthèse.

La littérature présente différente voies de synthèse qui permettent d'accéder aux organoborates et organoboronates mais seulement deux d'entre elles ont retenu notre attention.

1) Méthode A.

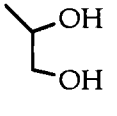
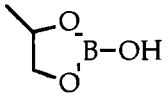
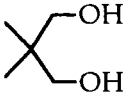
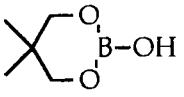
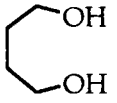
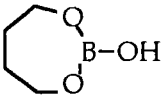
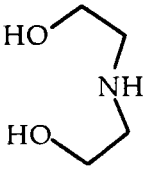
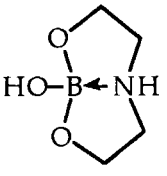
Anderson et al.[32] préparent des triborates à partir d'alcools primaires, secondaires et tertiaires par distillation azéotropique dans le benzène, le toluène ou le xylène.

Nous avons utilisé leur méthode pour préparer quelques uns de nos produits en suivant le schéma réactionnel ci-dessous.



En faisant réagir de l'acide borique sur deux équivalents d'alcool ou un équivalent de diol 1,2 ou 1,3 puis en éliminant l'eau par distillation azéotropique dans du benzène, nous obtenons les produits (1, 2, 3 et 7). L'avancement de la réaction est suivi par mesure de la quantité d'eau recueillie dans le Dean-Stark.

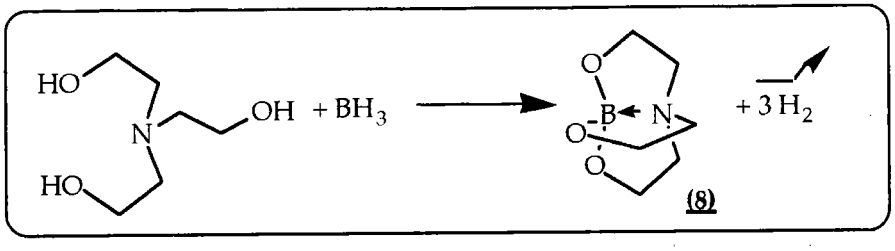
Les différents borates ainsi isolés sont obtenus avec des rendements quasi quantitatifs et sont présentés dans les tableaux suivants:

Alcools de départ	N°	Borates
	(1)	
	(2)	
	(3)	
	(7)	

Le composé (8) peut également être synthétisé par cette méthode mais nous n'avons pas retenu celle-ci.

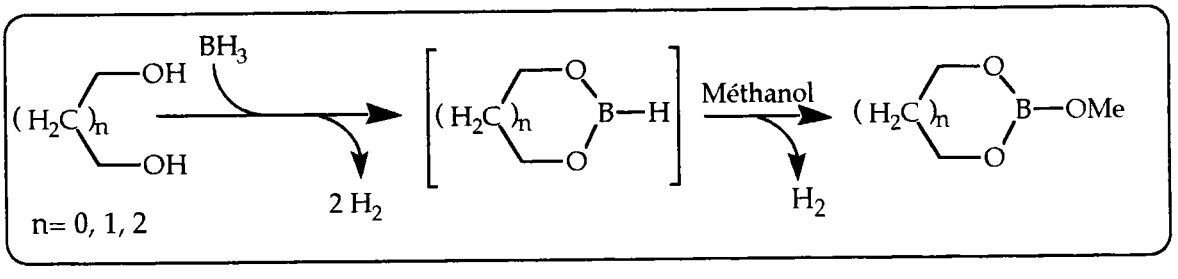
2) Méthode B.

La synthèse d'organoborate peut se faire également par addition directe de borane en solution dans du THF ou dans du diméthyl sulfure sur les alcools primaires, secondaires ou tertiaires correspondants.



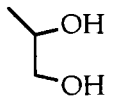
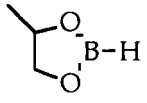
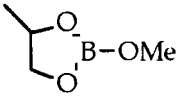
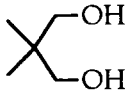
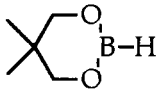
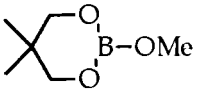
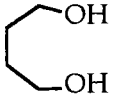
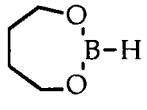
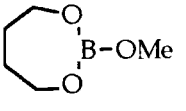
Lors de cette synthèse, nous faisons réagir directement du borane en solution dans du diméthyl sulfure (BMS) sur le triol choisi, ce qui produit un dégagement d'hydrogène. La mesure de ce dégagement gazeux permet de suivre l'avancement de la réaction. Le produit (8) est ainsi isolé après élimination du solvant.

Dans le cas de la synthèse de borates dissymétriques (4, 5 et 6), nous avons procédé en deux étapes selon le schéma réactionnel suivant:



Cette dernière méthode est une adaptation de la méthode B. Celle-ci se fait en deux étapes, dans un premier temps nous formons le diester cyclique non isolé en additionnant du borane sur le diol choisi, puis dans la seconde étape du méthanol est additionné afin d'obtenir les triborates (4, 5 et 6). L'achèvement de chaque étape est suivi par la mesure du dégagement d'hydrogène.

Il faut noter que les essais menés avec des composés avec n > 2 conduisent à la formation de polymères et non à celle des esters cycliques.

Alcools de départ	Intermédiaires non isolés	N°	Borates
		(4)	
		(5)	
		(6)	

II. Purification et identification.

Les borates (1, 2, 3, 4 , 5 , 6 et 7) se présentent sous forme d'une huile visqueuse sauf pour le triborate de triéthanolamine (8) qui est sous forme d'un solide recristallisable dans l'hexane.

Ces composés n'ont pu être purifiés par distillation sous pression réduite, car celle-ci entraîne leur dégradation. Cependant, après élimination du solvant de réaction, les dérivés sont suffisamment purs pour être caractérisés par les moyens d'analyse spectroscopiques usuels.

-En spectroscopie IR, on note la disparition des bandes de vibrations qui sont induites par la présence des OH liés à ν=3300 cm^{-1} des alcools de départ et l'apparition d'une large bande de vibration entre ν=1450-1350 cm^{-1} caractéristique de la présence de liaisons B-O.

-En spectroscopie R.M.N. ^1H, on note que la présence de l'atome de bore engendre des perturbations qui induisent une moins bonne résolution des spectres de nos dérivés. Cependant, le rapport des aires indiquent l'absence de signaux de résonnance due à des OH.

-En spectrométrie de masse, nous avons retrouvé les différents pics moléculaires de nos produits .

Ainsi, ces analyses montrent d'une part l'absence de produit de départ ou de produit secondaire et d'autre part la seule présence des composés désirés dans nos échantillons.

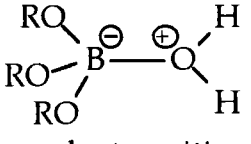
III. Comportement des organoborates vis-à-vis de l'hydrolyse.

Pour révéler le potentiel de nos produits, une série de tests biologiques sera effectuée en milieu aqueux; aussi nous a-t-il semblé primordial de déterminer leur comportement vis-à-vis de la réaction d'hydrolyse.

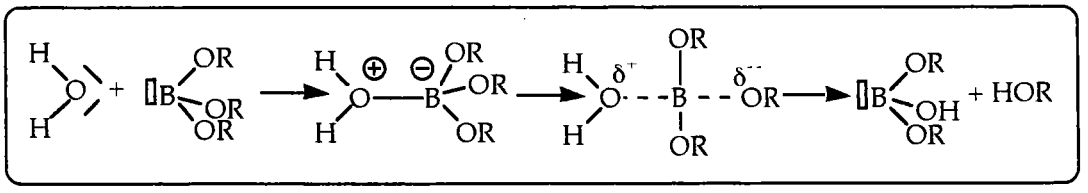
1) Le mécanisme d'hydrolyse.

-Steinberg et al.[34], décrivent la réaction d'hydrolyse comme se faisant en deux ou trois étapes selon qu'on ait à faire à des triborates ou à des diborates. Chacune de ces étapes passe par un état de transition dans lequel l'atome de bore est sous forme tétracoordonnée.

Un des doublets libre de l'oxygène de la molécule d'eau vient combler la lacune électronique du bore conduisant à la formation d'une liaison dative entre le bore et l'oxygène.



-Lors de l'hydrolyse, l'étape de transition consiste en une rupture de la liaison B-OR, entraînant la perte d'une molécule d'alcool [35].



La réaction se répète deux fois pour aboutir en fin d'étape réactionnelle à l'acide borique et aux alcools correspondants.

-D'après Musgrave et Park[36], les aminoborates ont un mode d'hydrolyse similaire à celui des trialkylborates. Cependant il faut noter que ces dérivés possèdent des vitesses d'hydrolyse plus lente.

2) Facteurs influençant la vitesse d'hydrolyse.

Parmi les paramètres pouvant influencer la vitesse d'hydrolyse, nous notons:

-La contrainte de cycle.

Musgrave et Bowie[37] observent que les esters cycliques à 5 chaînons sont moins stables face à l'hydrolyse que ceux qui sont à 6 chaînons portant les mêmes substituants. La tension de cycle dans le cycle à 5 chaînons favorise son ouverture donc son hydrolyse.

-L'encombrement stérique.

Des études menées par Steinberg et Hunter[38] montrent le rôle joué par l'alcool utilisé lors de la synthèse des borates dans la stabilité de ces derniers. En effet, plus l'alcool employé sera substitué plus les borates seront stables face à l'hydrolyse. Ils observent aussi que les borates cycliques s'hydrolysent moins rapidement que les linéaires.

-La présence d'un hétéroatome.

Brown et Fletcher[39] rapportent que les borates possédant un atome d'azote ont une meilleure stabilité face à l'hydrolyse. Ceci serait dû à l'existence d'une liaison dative entre le doublet libre de l'atome d'azote et la lacune électronique de l'atome de bore. Ce comblement partiel de la lacune électronique du bore gênerait l'approche des molécules d'eau et ralentirait l'hydrolyse de ce type de composé.

En se basant sur le mécanisme d'hydrolyse des borates, il apparaît que leur stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse dépend de la facilité avec laquelle le doublet libre de l'oxygène de la molécule d'eau vient combler la lacune électronique du bore, donnant ainsi naissance à une forme tétracoordonnée de l'atome de bore.

3) Méthodes permettant de suivre la cinétique d'hydrolyse des organoborates.

Différentes études ont été réalisées au sujet de l'hydrolyse des borates:

-Steinberg et Hunter[38] font un dosage de l'acide borique formé au cours de l'hydrolyse par titrimétrie en présence de mannitol. Ils montrent d'une part que plus le pourcentage d'eau utilisé dans leurs mesures est important plus la vitesse d'hydrolyse sera grande et d'autre part qu'une élévation de la température accroît la vitesse d'hydrolyse.

-A. Dicko et al.[40] ont suivi l'hydrolyse d'organoborates et organo-boronates et réalisent leurs études dans un mélange eau-dioxanne ou eau-acétonitrile proche de la neutralité. Ils ont déterminé la concentration des borates ou boronates par trois méthodes:

◊ une méthode qualitative reposant sur l'analyse du mélange réactionnel en spectrophotométrie I.R.

◊ une méthode quantitative par chromatographie HPLC.

◊ une méthode quantitative par étude de la variation de l'absorption ultraviolette des composés.

Leur étude confirme que la quantité de produit hydrolysé est plus grande quand la proportion d'eau est plus élevée, que l'encombrement stérique reste un facteur important déterminant de la stabilité des borates et que les constantes d'équilibre obtenues pour les produits sont reliées à la constante diélectrique du milieu. Cette étude met clairement en évidence que la réaction d'hydrolyse est une réaction équilibrée.

- D. Tanner et al.[41] ont étudié la cinétique et le mécanisme de la formation et de d'hydrolyse des esters de l'acide borique avec la salicylamide, la N-phenylsalicylamide et la disalicylimide. Ils mettent en évidence le lien existant entre les log k_{obser} et le pH des solutions utilisées. Il apparaît que plus le pH est grand plus le log k_{obser} est négatif, cela signifie que l'équilibre est déplacé dans le sens de la formation de l'ester. Cette notion d'équilibre est très importante, cela signifie que l'hydrolyse pour ce type de composé n'est jamais complète et que selon les conditions les esters peuvent être régénérés à partir des produits d'hydrolyse.

4) Résultats.

Nous avons employé une méthode qualitative proposée par A. Dicko et al.[40] , qui permet de déterminer rapidement la stabilité des produits face à l'hydrolyse.

Cette méthode consiste à dissoudre le borate dans l'eau pure. La solution est agitée pendant 20 secondes puis extraite à l'aide d'éther.

L'acide borique n'étant pas soluble dans la phase organique, nous y recueillons l'alcool et suivant les cas le borate. Après évaporation du solvant organique, nous analysons par spectroscopie I.R. le résidu.

L'apparition de la bande de vibrations OH de l'alcool et la disparition de la bande de vibrations B-O, nous permet d'évaluer qualitativement la proportion de borate hydrolysé pendant ces quelques secondes.

Les résultats ainsi obtenus montrent clairement que nos composés s'hydrolysent rapidement.

L'utilisation d'esters cycliques allants de 5 à 7 chaînons pouvant améliorer la stabilité des produits n'a pas eu d'impact significatif sur la vitesse d'hydrolyse.

De même, les essais menés avec des esters contenant un atome d'azote pouvant donner naissance à une liaison dative avec l'atome de bore n'a pas permis d'obtenir des dérivés stables face au phénomène d'hydrolyse.

Nos essais pour obtenir des composés plus lipophiles en partant de l'acide borique ne sont pas concluants. En effet, ces derniers s'hydrolysent très rapidement en libérant dans le milieu réactionnel l'acide borique et l'alcool de départ.

B. Les acides boroniques.

Compte tenu de l'instabilité des borates face à l'hydrolyse, et dans le but d'atteindre des structures organoborées plus lipophiles, nous nous sommes orientés vers la synthèse d'acides boroniques.

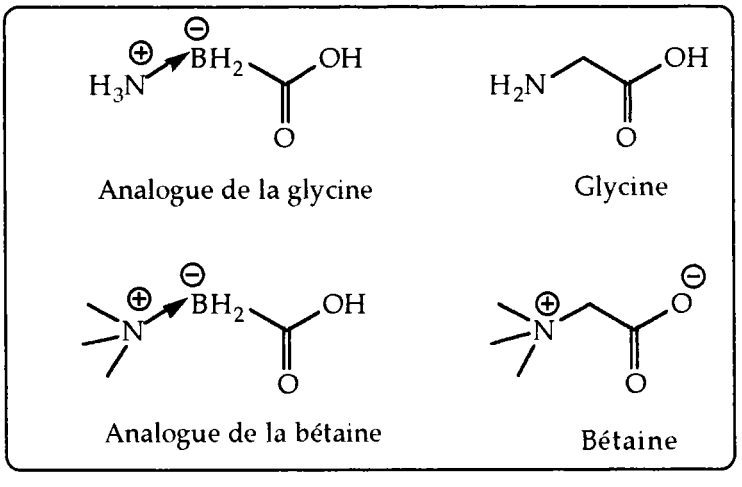
Les acides boroniques ont l'avantage de posséder un radical qui va nous permettre d'accéder à un plus grand nombre de composés.

I. Littératures

La littérature propose déjà un large éventail de dérivés organoborés. Pour notre part, nous nous sommes surtout intéressés d'une part aux analogues organoborés d'amino-acides, et d'autres part aux oxaborolanes.

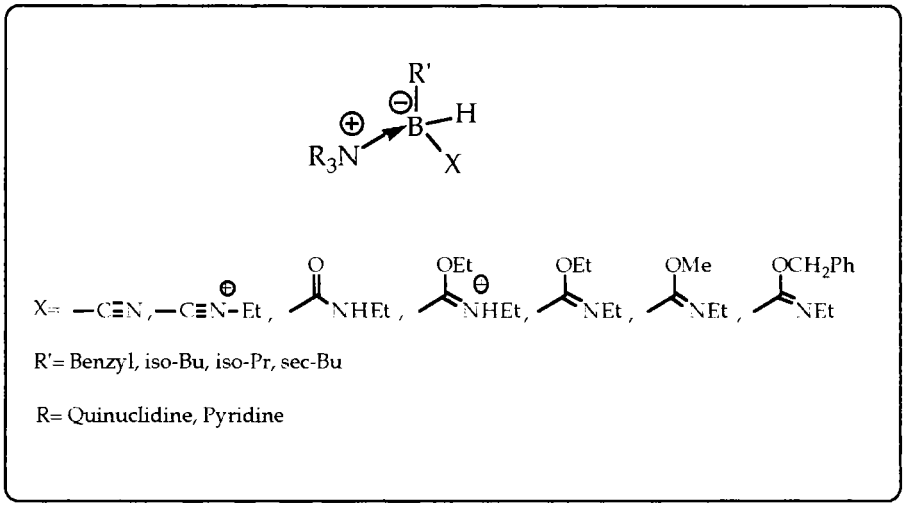
1) Analogues organoborés d'amino-acides.

-Spielvogel et al.[42,43] propose la synthèse et la caractérisation d'amines carboxy boranes, qui sont des analogues isoélectroniques et isostériques de la glycine et de la bétaïne. Des essais menés avec ces composés sur des modèles animaux ont montré qu'ils possédaient des activités antitumorales, antiarthritiques et hypolipidémiques très intéressantes. Dans leurs dérivés, le groupement $-BH_2-$ est introduit à la place du méthylène de la glycine et la fonction amine est rattachée au borane par une liaison dative. De ce fait l'atome de bore est sous forme tétracoordonnée.



-Dans le même esprit, Todd et al.[44,45] présentent la synthèse d'une série d'amine alkyl [(éthylimino)alkoxyméthyl] boranes qui sont des analogues de la

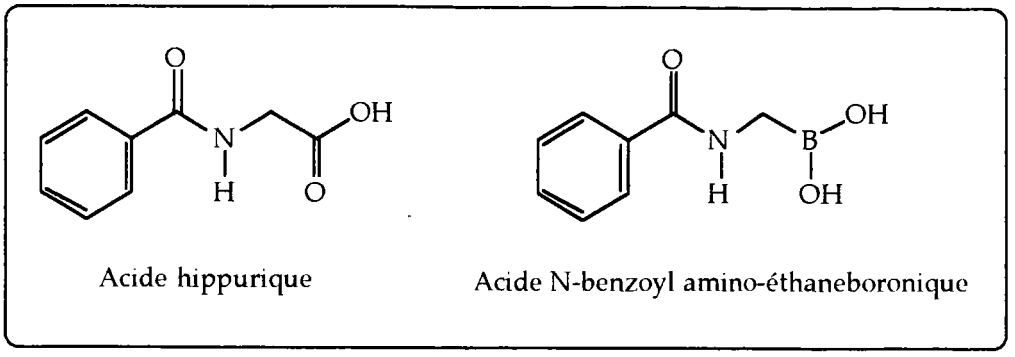
phenylalanine, valine, leucine et isoleucine. Les résultats préliminaires des tests biologiques montrent que ces dérivés possèdent une activité hypolipidémique similaire à celle rencontrée au niveau des analogues organoborés de la glycine. Certains d'entre eux manifestent aussi une activité anti-inflammatoire supérieure à l'indométhacine. D'autres possèdent des propriétés antinéoplasiques.



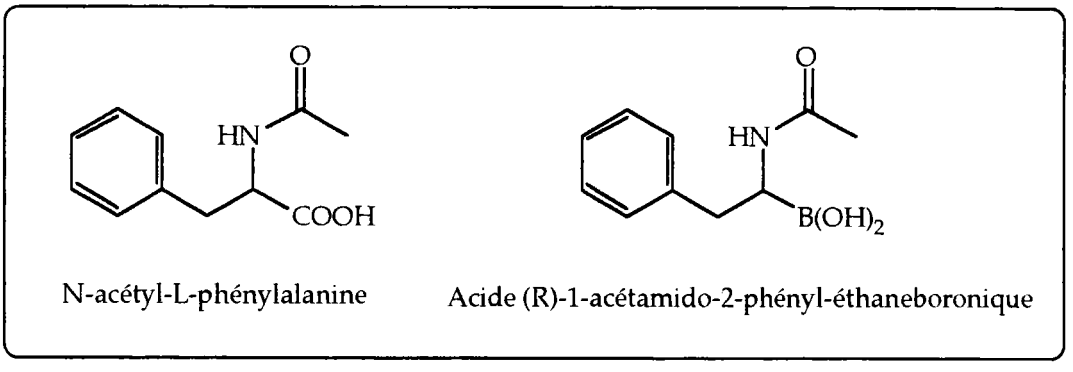
2) Analogues boroniques d'amino-acides.

L'isostérie existant entre les groupements boronique et carboxylique permet d'envisager la synthèse d'acides amino-boroniques analogues des amino-acides.

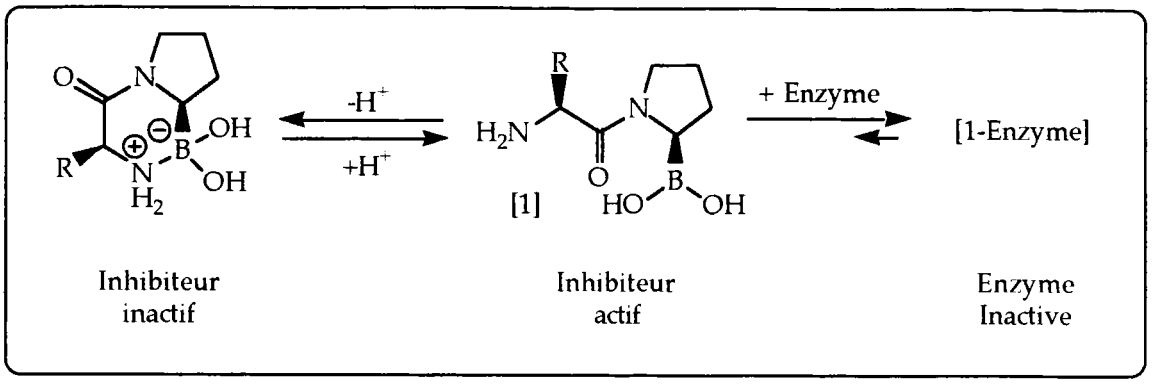
-R.N. Lindquist et al.[46] ont synthétisé un analogue organoboré de l'acide hippurique (N-benzoylglycine) où la fonction acide carboxylique a été remplacée par la fonction acide boronique. Ils ont mis en évidence que ce dérivé était un inhibiteur de l'α-chymotrypsine.



-D.S Matteson et al.[47] ont présenté la synthèse et l'étude d'un acide amino boronique analogue de la N-acétyl-L-phénylalanine. Ils montrent que l'affinité de la chymotrypsine pour leur dérivé est à peu près 14000 fois plus grande que pour la N-acétyl-L-phénylalanine.



-Coutts et al.[48] ont étudié l'inhibition induite par des dipeptides contenant une proline modifiée sur la sérine protéase dipeptidyl peptidase IV. Ils montrent que l'activité inhibitrice est fonction de la configuration spatiale du bore, et que celle-ci est modifiée lorsqu'on fait varier le second acide aminé. De plus, ils mettent en évidence que la perte d'inhibition est due à une cyclisation intramoléculaire. Le doublet libre de l'azote vient combler la lacune électronique de l'atome de bore de la boro-proline conduisant à la formation d'un cycle à 6 chaînons qui rend le dérivé inactif.

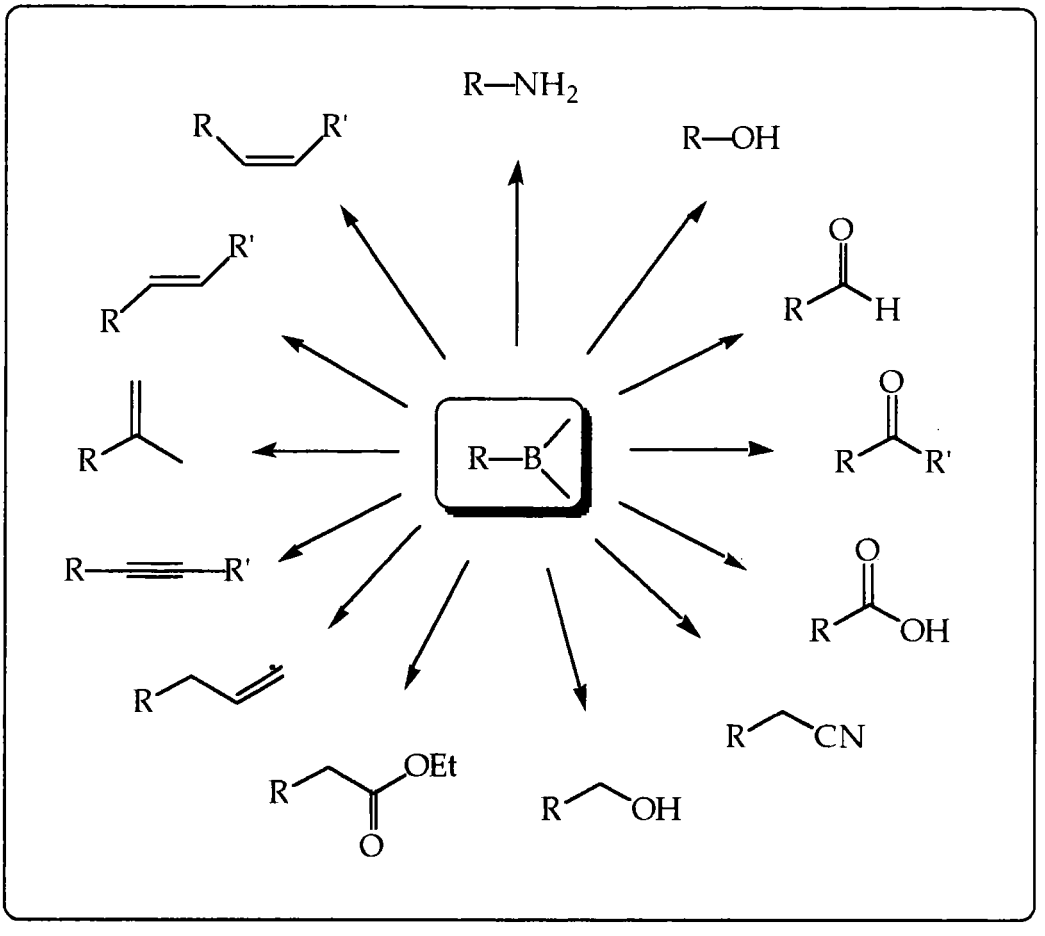


Suite à ces différentes études qui ont montré le potentiel biologique que présentaient les dérivés organo-borés analogues des acides aminés, il nous est apparu intéressant d'étudier des composés porteurs d'une fonction acide boronique et d'une fonction amine. Dans ce cadre, nous avons choisi de développer la synthèse d'acides γ aminoboroniques. Nous avons utilisé pour cela la réaction d'hydroboration sur des substrats azotés éthylèniques.

II. Etude de la réaction d'hydroboration

La réaction d'hydroboration, addition d'un hydrure de bore sur une insaturation, constitue une voie de synthèse de nombreux organoboranes.

En tant qu'intermédiaire de synthèse, ils offrent l'accès à presque toutes les fonctions de la chimie fine.

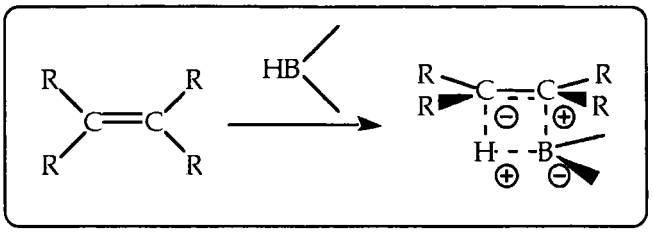


Utilisation d'organoboranes en synthèse organique.

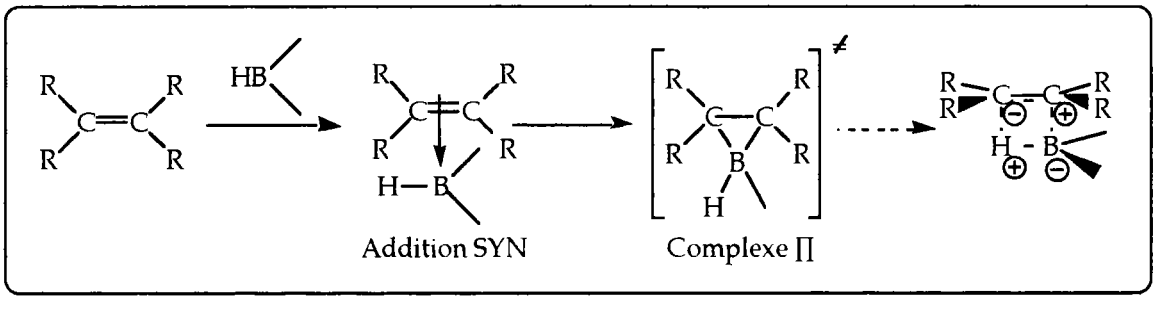
La réaction d'hydroboration par action d'hydrure de bore sur des alcènes ou alcynes a largement été décrite par H.C. Brown[33]. Celle-ci se fait par le biais d'une cis-addition, en effet le bore attaque le carbone le plus nucléophile. La stéréochimie de cette réaction est contrôlée par deux facteurs principaux qui sont d'une part l'effet inductif et d'autre part l'encombrement stérique induit par les substituants.

1) Mécanisme de la réaction d'hydroboration.

-Les premières études sur cette réaction ont été menées par Brown et al.[33], ils proposent un schéma réactionnel faisant intervenir un état de transition à quatre centres, la polarisation de la double liaison orientant l'addition de l'hydrure de bore.



-Seyferth[49], Streitwiesser et al.[50] en s'appuyant sur des bases stéréochimiques suggèrent un complexe π intermédiaire évoluant vers un état de transition à trois centres.



Réaction d'hydroboration en deux étapes d'un composé éthylénique.

-Pasto et al.[51] confirment cette hypothèse par une étude cinétique des effets isotopiques hydrogène-deutérium et ^{10}Bore-^{11}Bore, lors d'une réaction d'hydroboration d'oléfines par du diborane complexé.

-Le développement des calculs orbitalaires a permis à Nagase et al.[52] d'étudier par la méthode OM ab-initio, l'addition du diborane sur l'éthylène. L'interprétation de leurs résultats les a amenés à proposer un processus d'hydroboration en deux étapes.

Dans la première étape: il y a formation d'un complexe π à trois centres qui est une étape préliminaire sans barrière énergétique.

Dans la deuxième étape: ce complexe π évolue en produit d'hydroboration, par passage concerté vers un état de transition à quatre centres.

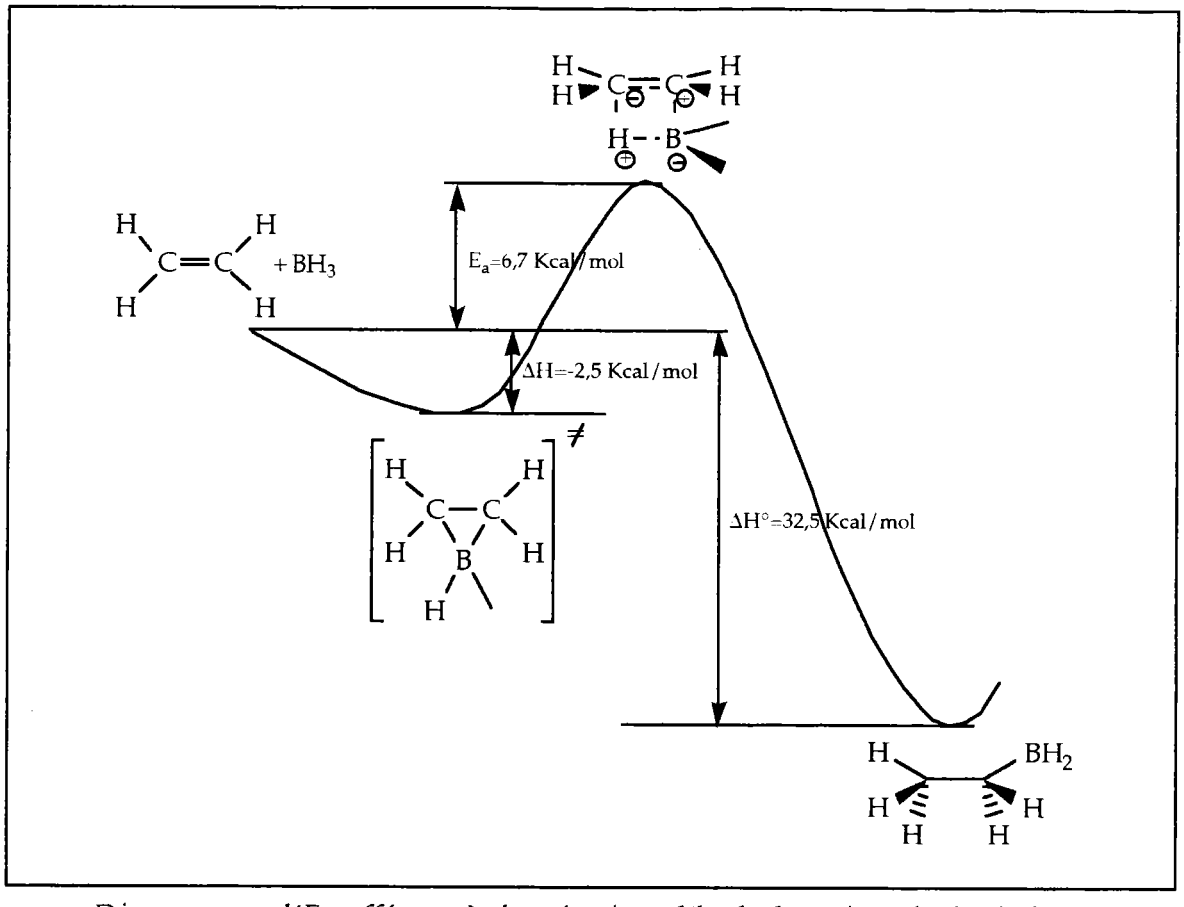


Diagramme d'E_p afférent à la réaction d'hydroboration de l'éthylène.

2) Choix de l'agent hydroborant.

Actuellement de nombreux agents hydroborants sont disponibles. Cependant le choix de ces derniers dépend du type d'application souhaitée. Nous pouvons citer:

-Les diboranes gazeux qui sont dissous dans une solution de THF ou de diméthyl sulfure.

- Les complexes amines-boranes. Ils présentent l'avantage d'être stables en milieu protique. Toutefois, ils libèrent en fin de réaction des amines dans le milieu réactionnel, induisant dans ce cas une difficulté supplémentaire lors de la purification du composé organoboré.

-Les mono et dialkyles boranes (R-BH_2, R_2-BH) sont généralement utilisés pour leur qualité régiosélective et/ou stéreosélective selon la taille et le caractère asymétrique de leurs substituants.

Compte tenu de son important encombrement stérique, le 9-BBN sera employé lors des réactions de réduction pour ces propriétés régiosélectives.

L'isopinocamphénylalkylborane est surtout utilisé dans les réductions asymétriques; en effet il permet l'obtention d'alcool avec des excès énantiomériques importants par réduction de cétones prochirales.

-Les réductions faites avec le catécholborane permettent bien d'obtenir les acides boroniques désirés en fin de parcours réactionnel. La réduction des alcènes se fait en portant le milieu réactionnel à une température de 100°C et dans le cas des alcynes à 70°C. Il y a aussi libération de catéchol dans le milieu réactionnel au moment de l'hydrolyse.

Parmi les différents agents hydroborants, nous avons retenu le diborane en solution dans du diméthyl sulfure BMS (Borane diméthyl Sulfite). En effet, il présente par rapport au diborane/THF l'avantage d'être disponible en solution plus concentré (jusqu'à cinq fois), d'être utilisable dans des conditions opératoires douces, soluble dans les solvants aprotiques et relativement stable sous cette forme. Il permet d'aboutir aisément aux acides boroniques sans libération de produits secondaires.

III. Synthèse des acides boroniques.

La synthèse de ces composés se déroule en plusieurs étapes, dans un premier temps il y a la synthèse des précurseurs éthyléniques puis hydroborations de ces composés et enfin la méthanolyse suivi d'une protonolyse qui aboutissent à l'isolement des acides boroniques

1) Groupements protecteurs des amines.

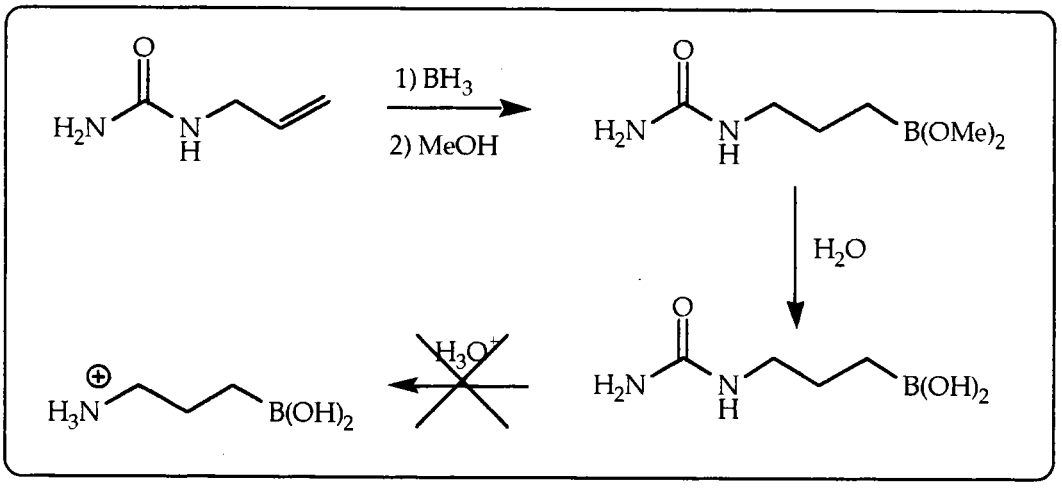
La réduction de dérivés éthyléniques ou acétyléniques porteurs d'un groupement NH_2 entraîne des difficultés lors de la réaction d'hydroboration. En effet, l'agent d'hydroboration se complexe avec l'atome d'azote et ses hydrures vont réagir avec les protons labiles de la fonction amine.

La littérature[53] propose de nombreux groupements protecteurs de la fonction amine, mais la plupart d'entre eux sont sensibles aux hydrures de bore comme l'indiquent les différents travaux de Brown[33]. De plus, les groupements compatibles avec les réactions d'hydroboration se clivent difficilement sans perte du groupement boronique introduit.

a) Urées

Elles peuvent être utilisées comme groupement protecteur des amines primaires. La méthode proposée par Hart[54,55] appliquée aux isocyanates permet d'accéder des vinylurées et des allylurées.

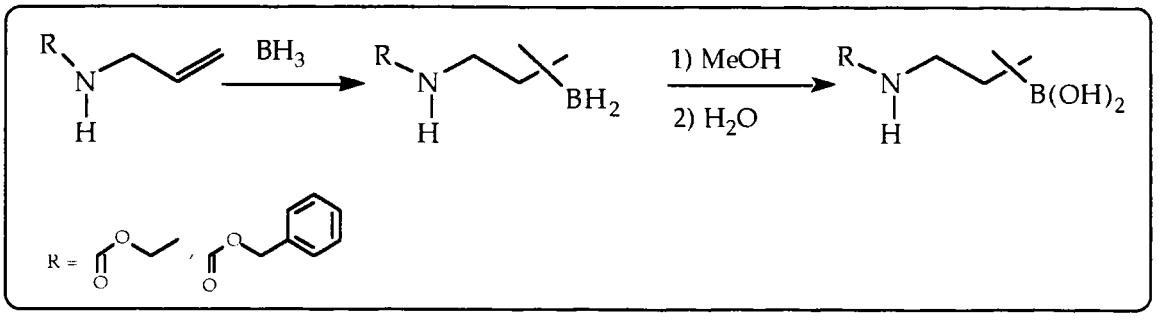
Par hydroboration de ces derniers, Butler[56,57] parvient à isoler les acides uréido-boroniques.



Cependant ils n'arrivent pas à régénérer l'amine libre, car la méthode de clivage des urées entraîne la déboronation.

b) Carbamates.

Butler et al.[58,59] ainsi que Brown et al.[60] ont utilisé ce mode de protection des amines vis-à-vis de la réaction d'hydroboration ce qui leur a permis d'isoler les acides carbamido-boroniques en partant des carbamates allyliques et vinyliques correspondants.

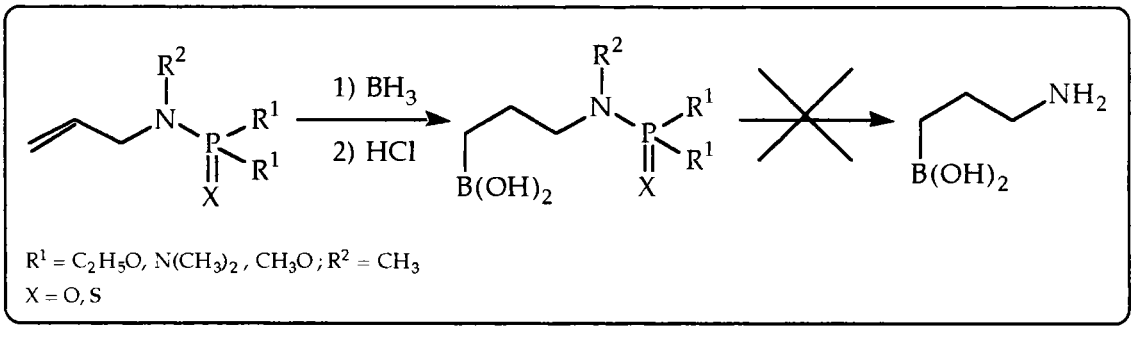


L'hydrolyse en milieu acide (HBr) des acides 2 et 3 benzyloxy carbamido-boroniques, leur permet d'isoler les acides β et γ amino-boroniques correspondants.

c) Phosphoramidates.

-Baboulène et al.[61] ont proposé l'utilisation du groupement phosphoramide comme protection de la fonction amine.

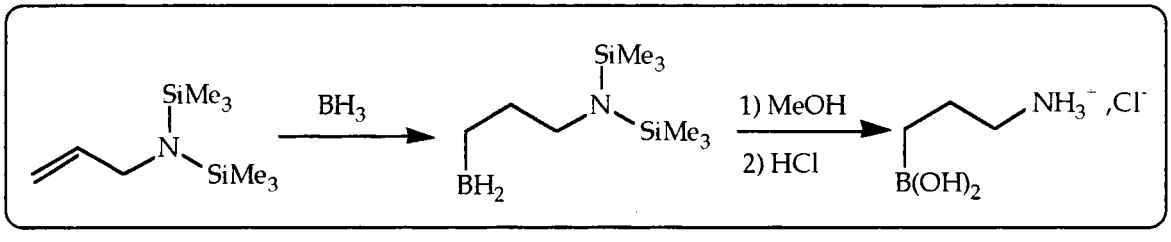
Leurs travaux visent à isoler de nouveaux acides aminoboroniques N-phosphoprylés et à étudier leur comportement biologique.



Bien que cette méthode protège efficacement l'amine contre les attaques des hydrures de bore, elle ne permet pas d'obtenir en fin de parcours réactionnel l'acide amino boronique correspondant. Cependant, nous avons retenu ce groupement protecteur lors de la synthèse de la N-diéthylphosphoramidate de propènyl-2 amine.

d) Le groupement bis triméthyl silyle.

Dicko et al.[62] utilisent ce mode de protection, qui leur a permis d'isoler des acides γ amino boroniques, en hydroborant des allyles amines silylés suivi d'une méthanolyse puis d'une protonolyse ces derniers.



Cette protection présente l'intérêt:

-de rendre l'atome d'azote inerte vis-à-vis des hydrures du bore, dû à l'encombrement stérique généré par le groupement bis-triméthylsilyl.

-d'abaisser la basicité de l'atome d'azote par délocalisation de son doublet libre vers les orbitales vides du silicium, ce qui est susceptible d'éviter la complexation Azote -Bore.

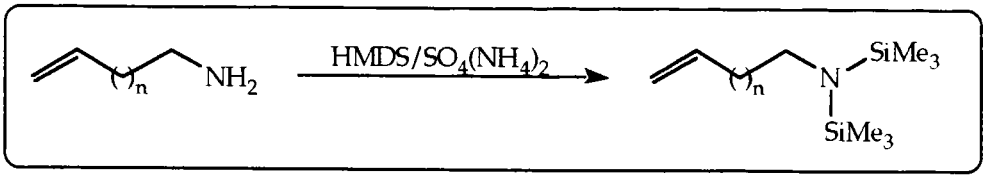
-de permettre de libérer aisément la fonction amine primaire étant donné la labilité de la liaison N-Si en milieu acide.

Au cours de notre étude, nous avons retenu cette voie de synthèse pour accéder aux acides γ-amino boroniques porteur d'une fonction amine libre.

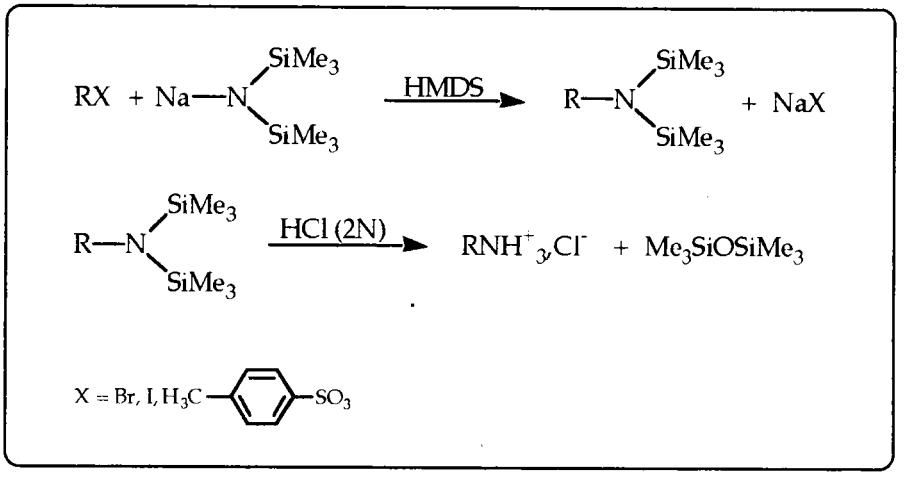
1) Synthèse des N-allyle N-Silazanes.

La synthèse de N-allyle-N-Silazanes a fait l'objet de différentes publications.

-Corriu et al.[63] proposent de faireréagir de l'héxaméthyl disilazanes (HMDS) sur une amine primaire en présence de sulfate d'ammonium pour y accéder.

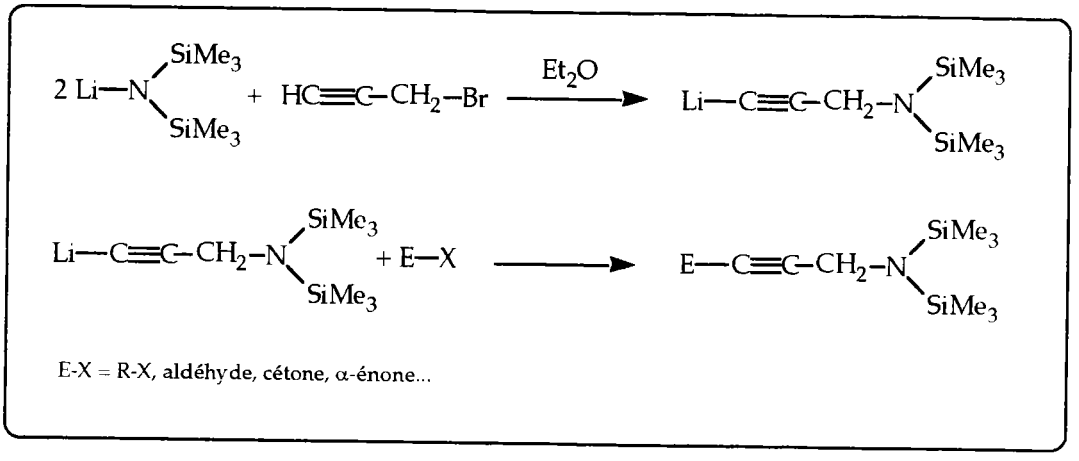


-Bestman et Wolfel[64] proposent une voie de synthèse d'amines primaires à partir de dérivés N, N bis triméthylsilylés.

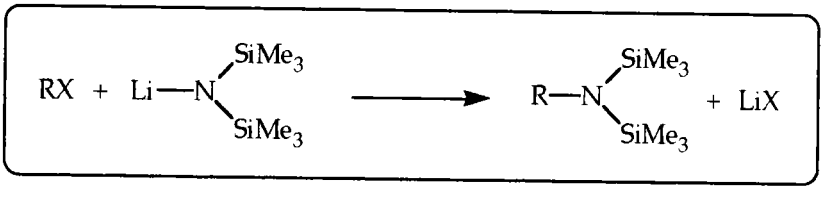


Ils montrent que les halogénures primaires ou les tosylates correspondants réagissent sur le N, N, bis (triméthylsilyl) amidure de sodium dans l'héxaméthyldisilazane (HMDS) pour former les N, N, bis (triméthylsilyl)amines. Elles sont ensuite converties en chlorhydrate d'ammonium par une hydrolyse acide.

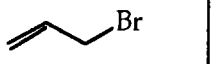
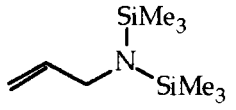
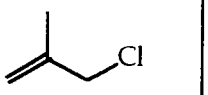
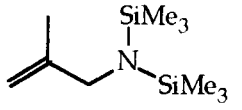
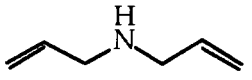
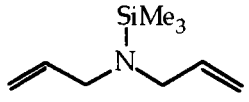
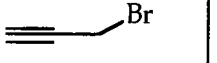
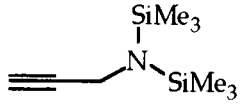
-Corriu et Coll[65,66] décrivent la synthèse d'une série de N, N bis (triméthylsilyl) propargylamine. Pour cela, ils préparent dans un premier temps le N, N bis (triméthylsilyl)aminométhylacétylide de lithium qu'ils font réagir avec un électrophile afin d'obtenir les produits désirés.



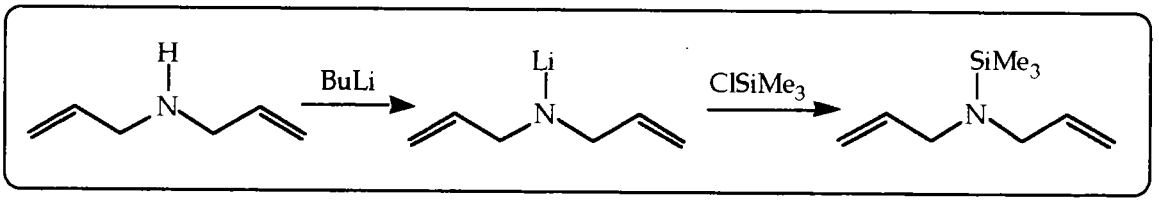
-Dicko et al.[62] ont adapté la méthode précédente pour synthétiser des N allyle disilazanes. Ils font réagir sur le bis (triméthylsilyl) amidure de lithium l'halogénure d'allyle correspondant. Leur méthode présente la particularité de ne pas nécessiter de solvant et permet d'obtenir les N, N bis (triméthylsilyl)allylamine avec de bons rendements.



Pour notre part, nous avons retenu cette dernière méthode pour la synthèse de nos composés (9, 10, 12).

Molécules de départ	Ref.	Molécules silylées	Rdt	Pt_{eb}°
	(9)		58%	77° C
	(10)		54%	83° C
	(11)		51%	130° C
	(12)		49%	65° C

Dans le cas du composé (11), nous avons suivi un mode opératoire différents de ceux qui sont présentés précédemment.



A partir de l'amine secondaire, nous préparons l'amidure de lithium correspondant par action du butyl lithium, puis par substitution du chlorure de triméthylsilane nous obtenons le dérivé silazane désiré.

Les produits sont purifiés par distillation sous pression réduite et leur structure déterminée par analyse spectroscopique IR et RMN du proton.

En spectroscopie IR.

-Apparition d'une bande de vibration fine et intense due à la présence du groupement silazane à 1250 cm^{-1}.

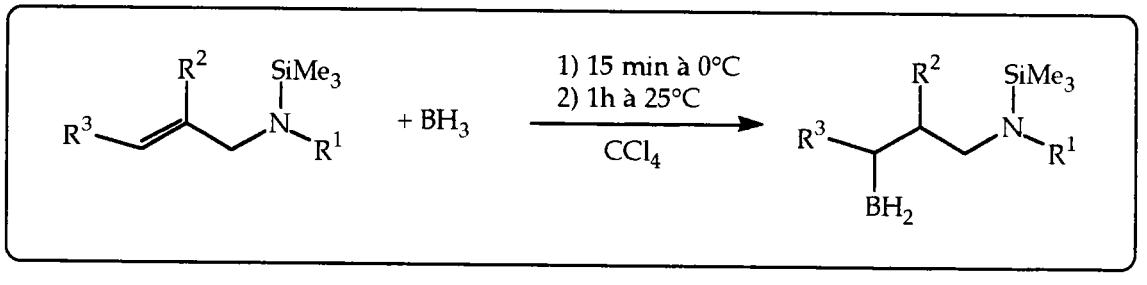
En RMN ^1H.

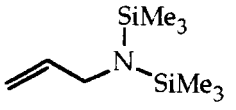
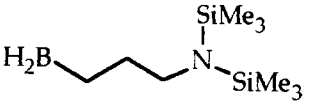
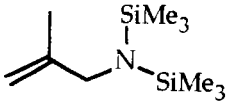
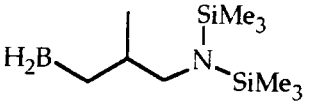
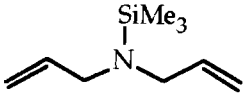
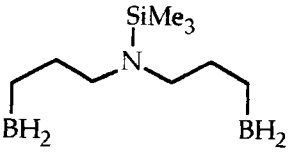
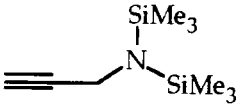
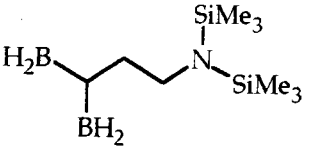
-Apparition d'un pic à 0,15 ppm dû à la présence des protons du groupement triméthylsilyle.

-La substitution des halogènes par le groupement N, N bis (triméthylsilyl)amine ne manifeste par le déplacement des protons situés en α du méthylène ou de l'acétylène vers les champs fort.

2) Amino boranes silylés.

Lors de ces réactions d'hydroborations des N-allyle,N-disilazanes, une solution 10M de diborane dissous dans du diméthyl sulfure (BMS) a été utilisée. Nous avons isolé les aminoboranes silylés par fixation d'un hydrure de bore sur la ou les insaturations des composés (9, 10, 11 et 12). L'utilisation du tétrachlorure de carbone comme solvant, permet de suivre la réaction l'évolution par RMN ^1H.



Molécules silylées	Ref.	Amino boranes silylés
	(13)	
	(14)	
	(15)	
	(16)	

Les composés obtenus ont un aspect huileux. Leur purification par distillation sous pression réduite, entraîne leur décomposition. Cependant, après élimination du solvant, ils sont suffisamment purs pour être identifiés par analyses RMN ^1H et IR.

En spectroscopie IR.

-Absence des bandes de vibrations à 1635 cm^{-1} (C=C) et 3030 cm^{-1} (CH=CH) et à 2100 cm^{-1} (HC≡C).

-Présence d'une bande de vibration fine et intense induite par le groupement silazane à 1250 cm^{-1} et une autre à 2300 cm^{-1} correspondant à B-H.

En RMN ^1H.

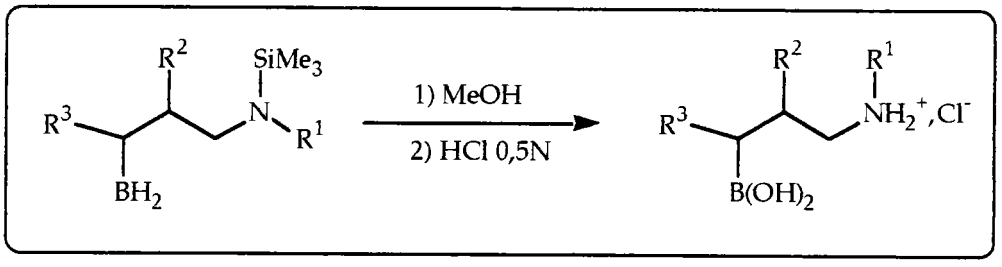
-Absence des signaux de résonances correspondants aux protons éthyléniques précédemment centrés entre δ=5,1 ppm et δ=5,8 ppm et du proton acétylénique situé à δ=2,5 ppm.

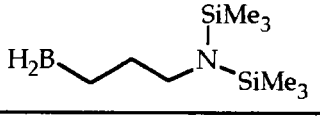
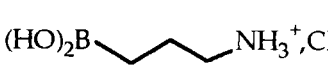
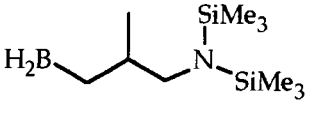
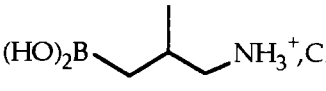
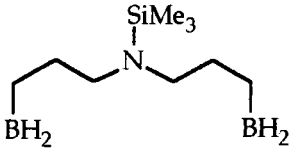
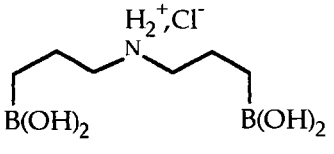
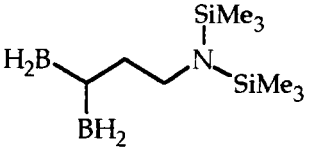
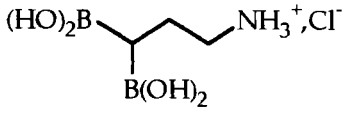
-Présence de signaux de résonance à 0,5 ppm dus aux méthylènes en α du bore.

Les résultats de ces analyses montrent clairement la réduction des insaturations.

3) Acides γ-aminoboroniques.

Ils sont obtenus par méthanolyse, puis hydrolyse en milieu acide des aminoboranes silylés précédents. L'étape de déprotection est menée dans une solution d'acide diluée (HCl 0,5 N) afin d'éviter les risques de déboronation. Ces différents traitements permettent de récupérer les acides aminoboroniques sous forme de chlorhydrates d'ammonium.



Amino boranes silylés	Ref.	Acides aminoboroniques
	(17)	
	(18)	
	(19)	
	(20)	

Les dérivés dont les structures sont analysées par RMN ^1H se présentent sous forme de substances gommeuses solubles dans l'eau.

En RMN ^1H.

L'analyse des spectres RMN ^1H révèle en plus des signaux caractéristiques des différents radicaux propyles:

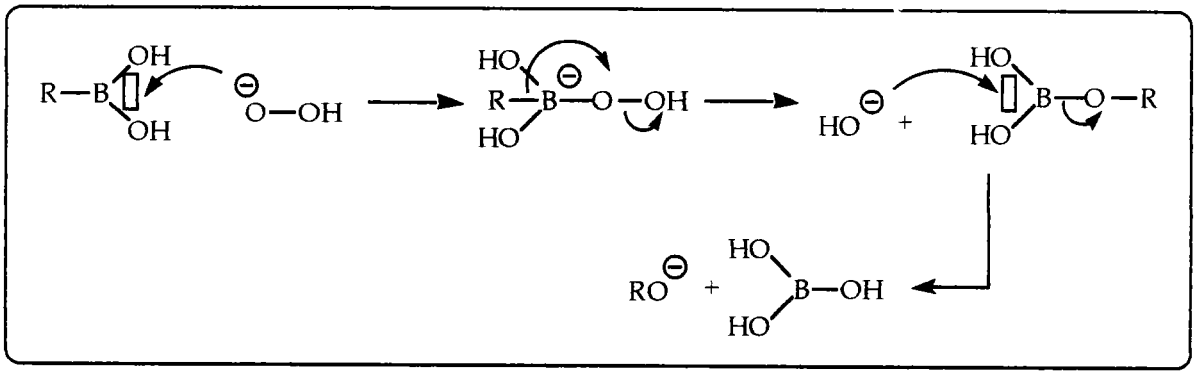
-Absence du pic à 0,15 ppm dû à la présence du groupement triméthyl silyles.

- La disparition des BH_2 et l'apparition des $B(OH)_2$ provoque le déplacement des protons en α de l'atome de bore vers les champs faibles (0,9 ppm).

4) Amino alcools.

Afin de confirmer la structure de nos dérivés, nous avons fait subir aux acides amino boroniques une oxydation alcaline afin d'obtenir les amino alcools correspondants plus aisément identifiables.

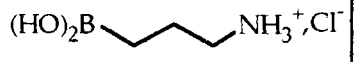
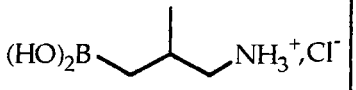
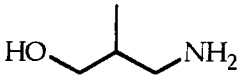
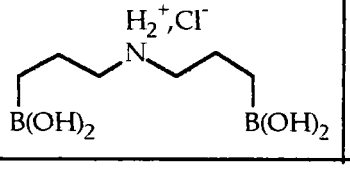
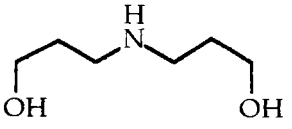
-Pour cela, nous avons suivi le mode opératoire proposé par Brown et al.[33] qui traitent les acides amino boroniques par l'eau oxygénée en milieu basique afin d'obtenir les amino alcools correspondants selon le schéma réactionnel suivant:



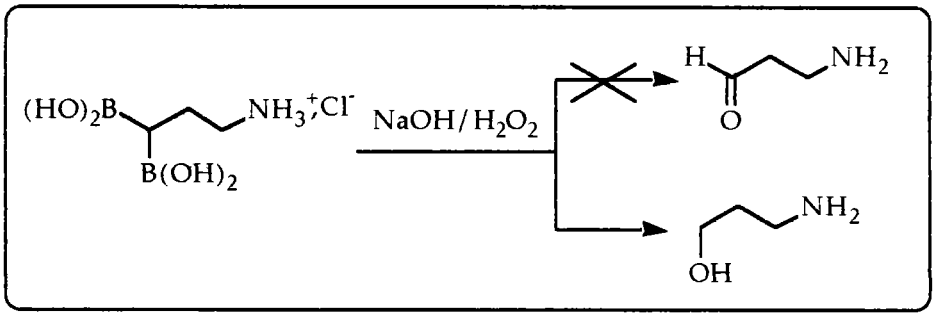
-Pour isoler les dérivés du milieu réactionnel, Dicko et al.[68] ont mis au point une méthode de double extraction car les produits sont miscibles à l'eau et pratiquement insolubles dans les solvants organiques habituels.

Ils récupèrent les amino alcools du milieu réactionnel, par une première extraction au butanol. Ils lavent cette phase organique à l'eau, puis ils extraient le butanol par une deuxième extraction à l'éther. Dans la phase aqueuse, ils retrouvent alors les amino alcools tandis que le butanol est dissous dans la phase étherée.

Cette méthode nous a permis d'isoler les amino alcools suivants:

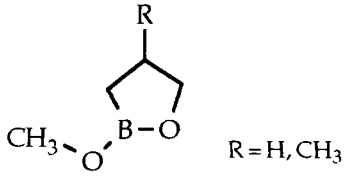
Acides amino boroniques	Ref.	Amino alcools
	(21)	
	(22)	
	(23)	

L'analyse de ces différents amino alcools permet de confirmer la structure des acides amino boroniques, sauf dans le cas du composé diboronique, les résultats que nous obtenons indiquent que ce produit subit la perte d'un des deux groupements boroniques lors du traitement alcalin par H_2O_2, conduisant ainsi à isoler l'amino alcool correspondant à la place de l'aldéhyde attendu.



C. Les oxaborolanes.

Dans le but de proposer une nouvelle structure, nous avons choisi de développer la synthèse d'oxaborolanes. Car, leur similitude structurale avec les γ-lactones pourrait présenter un intérêt biologique.



Oxaborolanes

Pour synthétiser ce type de composés, nous avons envisagé une réaction d'estérification intramoléculaire d'acides 3-hydroxy-propylboroniques.

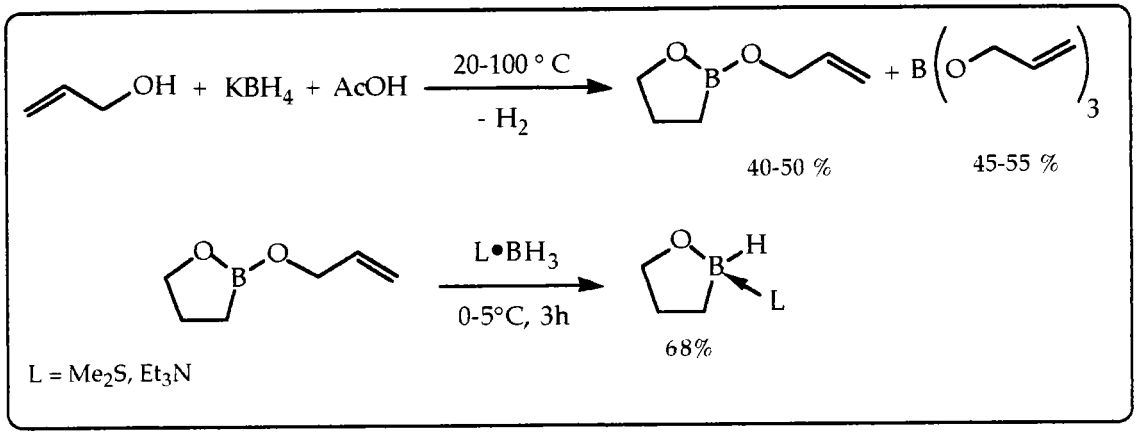
Cependant, au cours de l'étape d'hydroboration des 3-hydroxyallyles protégés sous forme soit de triméthylsilyloxy, soit de triborate, nous observons une formation directe des oxaborolanes correspondants. Pour mieux comprendre cette réaction, nous nous sommes intéressés à leur mécanisme de formation.

Les oxaborolanes sont des composés qui sont encore peu décrits dans la littérature.

Zhou et al.[69] ont récemment proposé une synthèse de 1,2-oxaborolanes à partir d'allylalcool. Cette synthèse fait en deux étapes.

-Dans la première, à partir du 3-hydroxyallyles, par action d'un équivalent de borohydrure de potassium en présence d'acide acétique après huit heures de chauffage, ils accèdent à un mélange. Celui-ci est constitué de 2-allyloxy-1,2-oxaborolane et de triborate d'allyle avec des proportions proches. Puis ils éliminent le triborate d'allyle par distillation fractionnée.

-Dans la seconde étape, l'action d'un équivalent de borane sur le 2-allyloxy-1,2-oxaborolane permet d'obtenir le 1,2-oxaborolane désiré avec un rendement de 68%.



La synthèse proposé Zhou permet bien d'accéder aux oxaborolanes mais avec des rendements faibles de l'ordre de 35%.

I. Synthèse d'oxaborolanes.

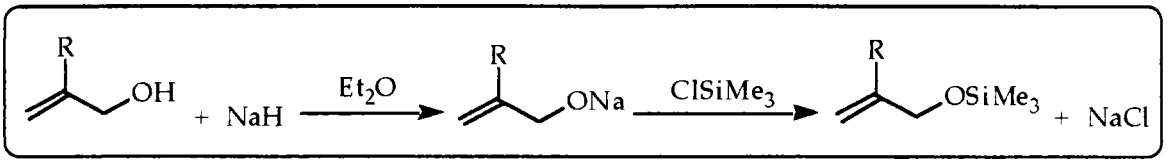
Selon nos conditions opératoires d'hydroboration, à partir d'allyles alcools protégés en utilisant du tétrachlorure de carbone comme solvant, nous avons réussi à isoler les oxaborolanes avec des rendements quantitatifs

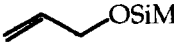
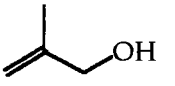
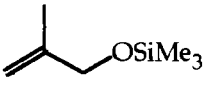
1) Hydroboration des allyles alcools protégés.

Pour réaliser l'hydroboration de composés éthyléniques porteurs de fonction alcool, il faut protéger celle-ci préalablement afin d'éviter la formation du triborate correspondant. Parmi les groupements protecteurs proposés par la littérature, nous avons retenu le groupement triméthyl silyle connu pour être peu sensible aux agents d'hydroboration, et dont l'introduction et le clivage sont simples.

a) Synthèse des allyles alcools silylés.

Nous avons réussi à isoler avec de bons rendements les allyles alcools protégés par condensation du chlorure de triméthylsilane sur les alcoolates de sodium correspondants.



Molécules de départ	Ref.	Molécules silylées	Rdt	$Pt_{eb°}$
	24		80%	72° C
	25		77%	84° C

Les produits ainsi obtenus sont purifiés par distillation sous pression réduite et leurs structures identifiées par analyses spectroscopiques RMN ^1H et IR.

En RMN ^1H.

-Apparition d'un pic à 0,15 ppm dont l'intégration indique la présence des trois groupements méthyles du silicium

-Absence du pic échangeable correspondant à la fonction alcool.

En spectroscopie IR

-Apparition d'une bande de vibration fine et intense due à la présence des groupements silazanes à 1250 cm^{-1}.

-Disparition de la bande à 3600 cm^{-1} correspondant à la présence d'une fonction alcool.

b) Hydroboration des allyles alcools silylés.

Au cours de la réaction d'hydroboration des dérivés triméthyl-silyloxyallyles effectuée en milieu aprotique, nous avons été surpris par le comportement de la réaction. En effet, les analyses spectroscopiques IR et RMN^1H

indiquent la disparition du groupement triméthylsilane et montrent la réduction de la double liaison allylique.

En IR

-Disparition de la bande de vibration fine et intense due à la présence du groupement silazane à 1250 cm^{-1}.

-Présence d'une bande de vibration à 2300 cm^{-1} correspondant aux B-H.

En RMN ^1H.

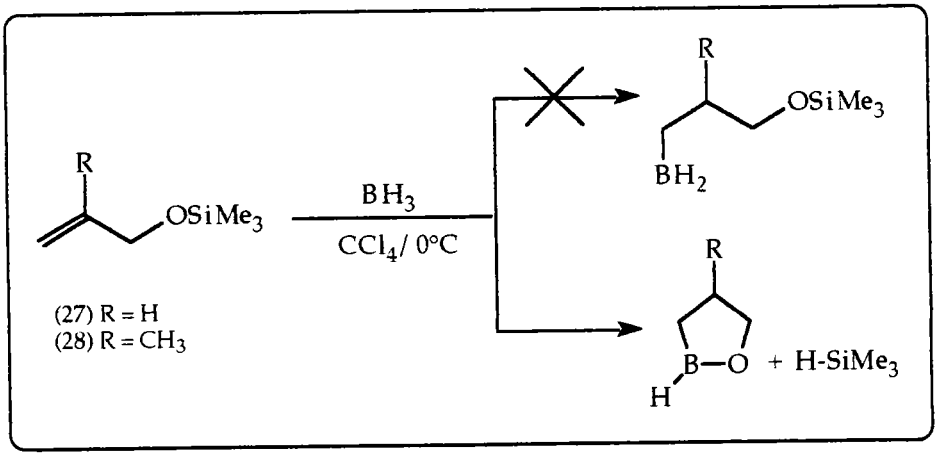
-On note la disparition du pic à 0,15 ppm dû à la présence des protons du groupement triméthyl silyles pour les composés **(27)** et **(28)**.

Dans le cas du composé **(27)** le spectre révèle la présence de pics supplémentaires indiquant probablement la présence de plusieurs structures.

Dans le but d'améliorer la régiosélectivité de la réaction d'hydroboration et pour élucider la structure du composé final, nous avons choisi d'hydroborer le composé **(25)** qui conduit à la formation du **(28)**

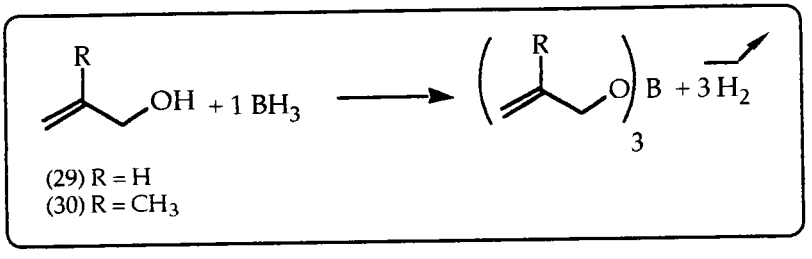
Ainsi, on observe sur le spectre du composé **(28)** à 0,85 ppm et 3,8 à ppm la présence de doublet dédoublé qui est caractéristique des structures cycliques non symétriques.

L'interprétation des spectres RMN ^1H révèle clairement que les produits isolés adoptent une structure cyclique conforme à celle des oxaborolanes et non la structure linéaire des silyloxypropylboranyles attendus.



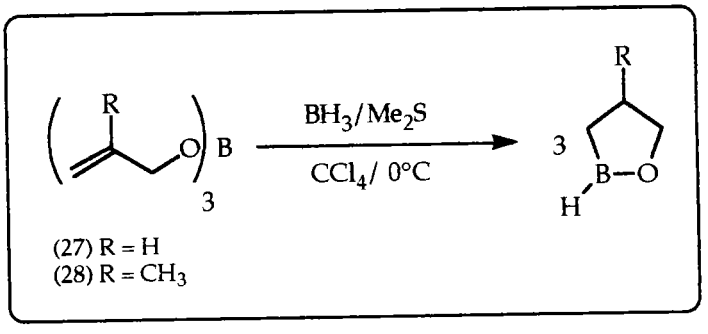
c) Hydroboration des triborates d'allyles.

Afin de vérifier que la réaction adopte le même comportement lorsqu'on remplace le groupement triméthylsilane par un autre groupement protecteur, nous avons protégé les allyles alcools sous forme de triborate d'allyles.



(29) R = H
(30) R = CH_3

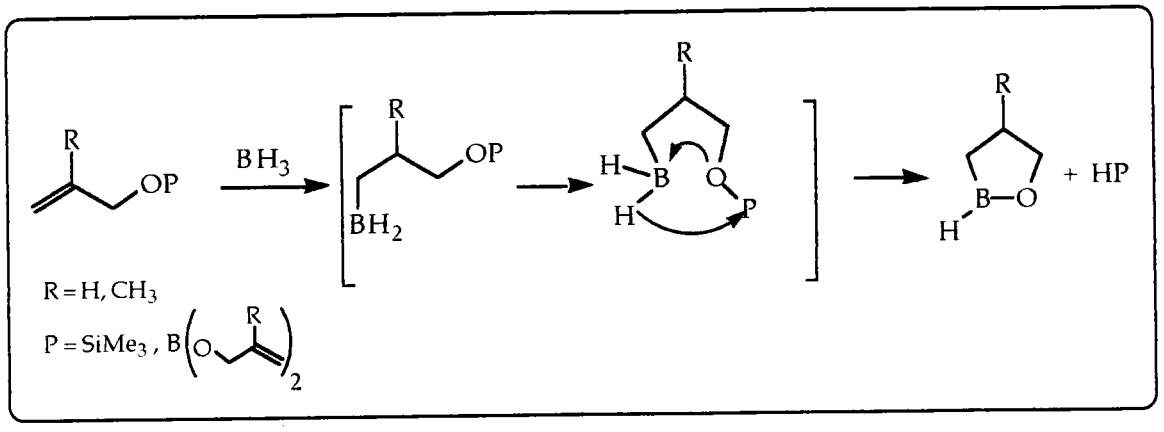
Les triborates d'allyles de départ sont simplement obtenus par adition d'une mole de BH_3 sur trois moles d'allyles alcools avec le dégagement de trois équivalents d'hydrogène.



(27) R = H
(28) R = CH_3

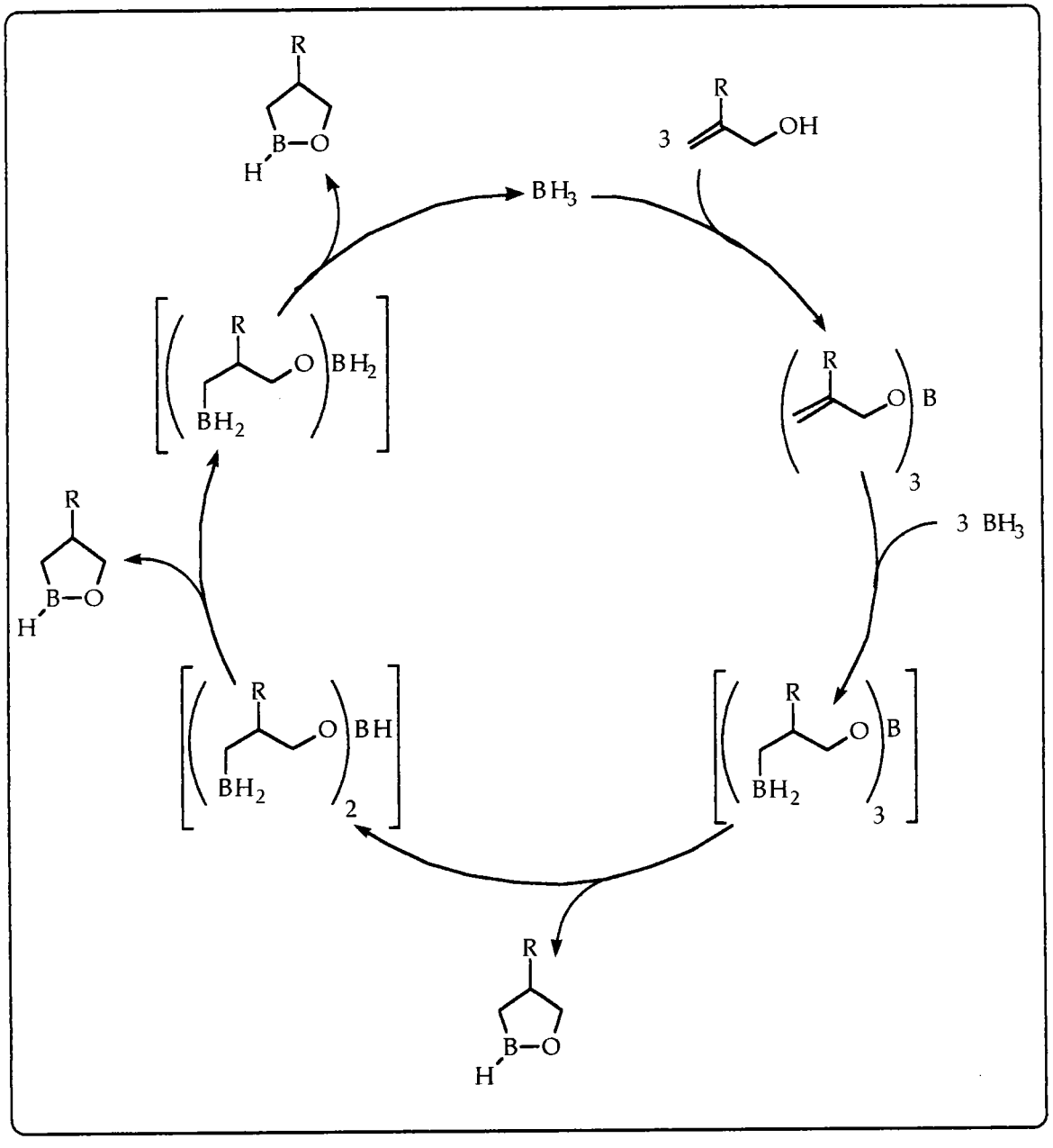
Nos analyses spectroscopiques mettent en évidence que le changement du groupement protecteur n'a pas d'influence sur la réaction et que cette dernière conduit également à l'obtention directe des oxaborolanes correspondantes.

Un mécanisme d'élimination cyclique concerté à quatre centres est envisagé pour expliquer la formation du cycle oxaborolane. Pour cela, nous proposons le schéma réactionnel qui suit dans lequel un des hydrures de bore du propylboranyle intermédiaire migrerait sur le groupement protecteur de l'alcool entraînant le clivage de ce dernier selon.



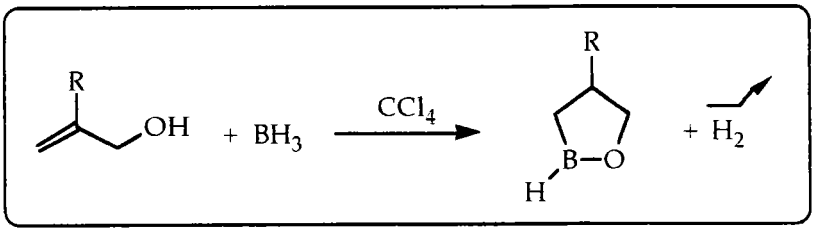
Dans le cas des triborates d'allyle (**29**) et (**30**), la migration d'un hydrure sur le groupement protecteur conduit à la formation des diallyloxyboranes correspondants et d'un équivalent d'oxaborolane. Dans la mesure où ces diallyloxyboranes peuvent subir deux autres hydroborations successives, ils donneront naissance à deux équivalents d'oxaborolanes et restitueront un équivalent de borane en fin de schéma réactionnel.

Cette émission de borane pourrait donc servir à la protection d'autres molécules d'allyles alcools selon le cycle catalytique suivant.



Pour valider cette formation de BH_3, nous introduisons trois moles de méthanol en fin de réaction et nous isolons effectivement une mole de triborate de méthyle prouvant ainsi la présence initiale de BH_3 dans le milieu réactionnel.

Après analyse des différents résultats, on peut conclure que la synthèse d'oxaborolane peut se faire par action directe de borane sur l'allyle alcool selon le schéma réactionnel suivant:



Cette étude a permis de mettre au point une nouvelle voie de synthèse des oxaborolanes à partir des allylalcools correspondants.

- Cette synthèse se fait en une étape durant laquelle il y a une cyclisation intramoléculaire donnant accès aux oxaborolanes.
- Elle ne nécessite aucune protection des composés de départ.
- Elle permet d'obtenir les oxaborolane avec des rendements supérieurs à ceux qui sont obtenus par Zhou[69] de l'ordre de 90% au lieu de 35%.

D. Synthèse d'acides N,N-Aryl/alkylamino propyl boronique.

Nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse d'acide N,N-aryl/alkylamino propyl boronique, composé comparable aux acides γ aminoboroniques primaires mais présentant une lipophilie supérieure.

I. Synthèse des amines allyliques tertiaires de départ.

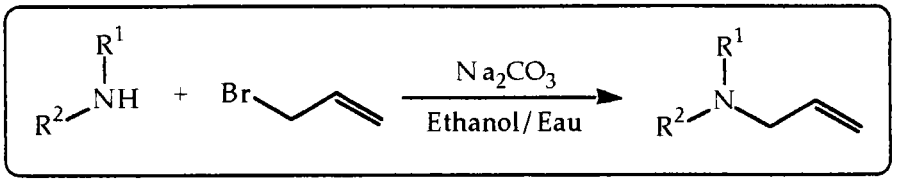
Pour cela, nous avons utilisé la réaction classique de substitution nucléophile. Deux méthodes sont généralement retenues:

-l'une préconisée par Allabashi et al.[70a]

-l'autre proposée par J.S. Buck et al.[70b]

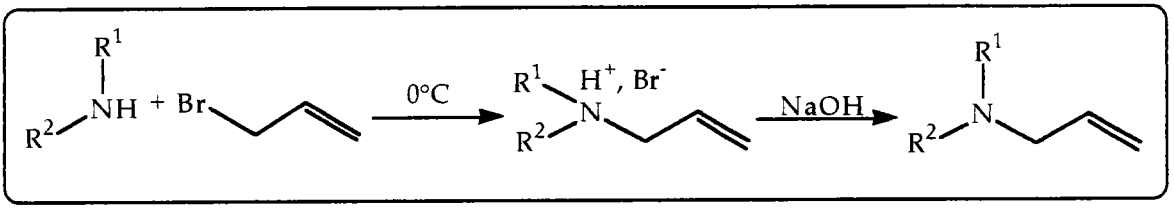
1) Méthode d' Allabashi et al. (Méthode A)

Elle consiste à faire réagir un bromure d'allyle sur une amine secondaire dans une solution eau-éthanol en présence de carbonate de sodium pour accéder à l'allylamine correspondante (35).

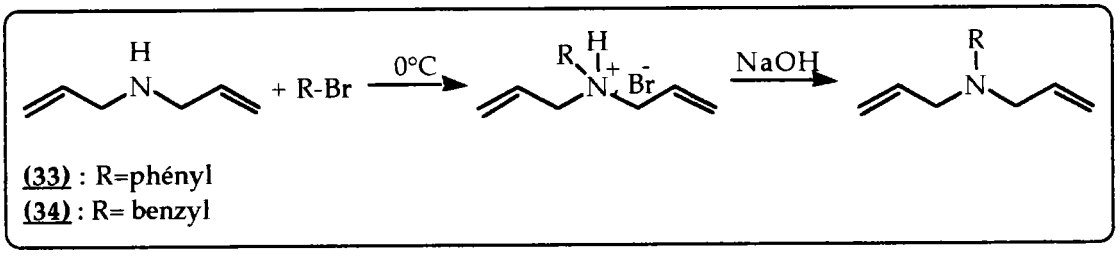


2) Méthode de condensation directe de J.S. Buck et al. (Méthode B)

La méthode proposée par J.S. Buck et al. consiste à réaliser une substitution nucléophile à basse température et sans solvant qui conduit aux ammoniums quaternaires. Ces derniers après un traitement basique permettent d'isoler les allylamines souhaitées (<u>31</u> et <u>32</u>).

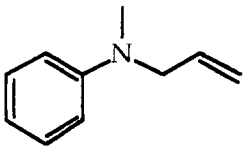
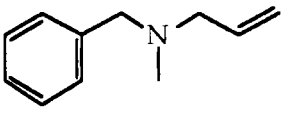
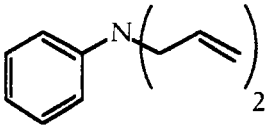
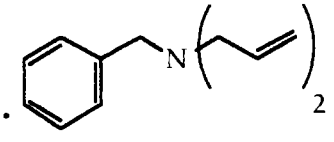
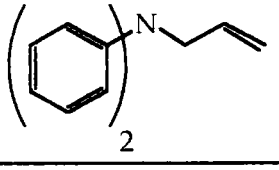


Dans le cas des composés (<u>33</u>) et (<u>34</u>) ,la méthode de J.S. Buck et al. a du être adaptée afin d'obtenir les composés désirés.



<u>(33)</u> : R=phényl
<u>(34)</u> : R= benzyl

La méthode (B) possède l'avantage de donner de bon rendement pour les composés dont le doublet libre de l'azote est facilement accessible. Cependant, dans le cas de la diphénylamine où ce doublet n'est plus disponible, cette voie ne permet pas d'isoler l'allylamine correspondante. La méthode (A) est donc préconiser. Les allylamines amines synthétisées sont présentées dans le tableau suivant.

Ref.	Allylamines	Rdt	$Pt_{eb°}$
31		71%	58° C
32		66%	63° C
33		63%	72° C
34		60%	78° C
35		60%	98° C

Les produits isolés sont purifiés par distillation et leur structure est déterminée par RMN^{1}H et IR.

En RMN ^{1}H.

-Déplacement des protons liés au carbone initialement porteur de l'halogène vers les champs forts ce qui implique la substitution de cet halogène par le groupement arylamine.

-Absence du pic échangeable correspondant à la fonction amine.

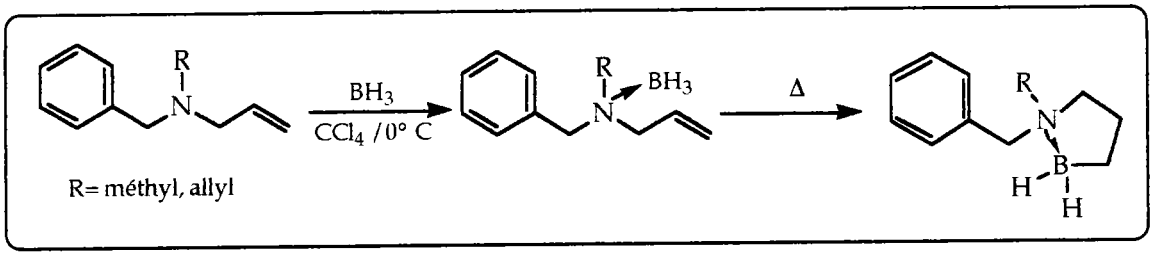
En spectroscopie IR.

-Disparition de la bande centré entre 3300-3500 cm^{-1} correspondant à la présence d'une fonction amine secondaire.

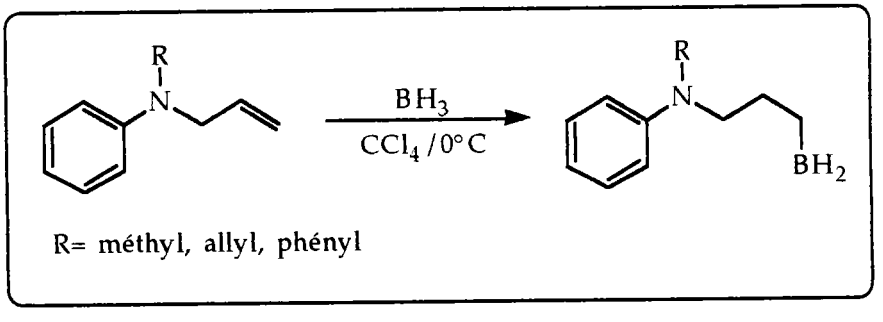
II. Hydroboration des allylamines tertiaires.

Dans le cas des amines tertiaires, la présence d'un atome d'azote porteur d'un doublet libre et le caractère acide de Lewis de l'atome de bore peut entraîner une complexation azote-bore.

-Dans le cas des benzylallylamines tertiaires (32) et (34) dans lesquelles le doublet de l'azote est totalement disponible, ce dernier vient se complexer avec un équivalent de BH_3. La réaction nécessite alors un apport de chaleur qui conduit à la réduction de l'insaturation et à la formation d'une azaborolidine comme le montre Polivska[71a,71b,71c].



-pour les arylallylamines tertiaires (31), (33) et (35) pour lesquelles le doublet de l'azote est impliqué dans la résonance du cycle aromatique, la réaction effectuée dans les conditions standards (0°C) et conduit à la réduction de l'insaturation.



Les boranes intermédiaires ainsi synthétisés n'ont pas été isolés. Cependant, des prélèvements effectués au cours de la réaction ont permis de suivre son évolution par RMN ^1H. La disparition totale des protons allyliques indique la fin de la réaction.

III. Méthanolyse et hydrolyse.

Lors de la méthanolyse des boranes intermédiaires, nous avons observé deux types de réactivité liée à la disponibilité du doublet libre de l'atome d'azote.

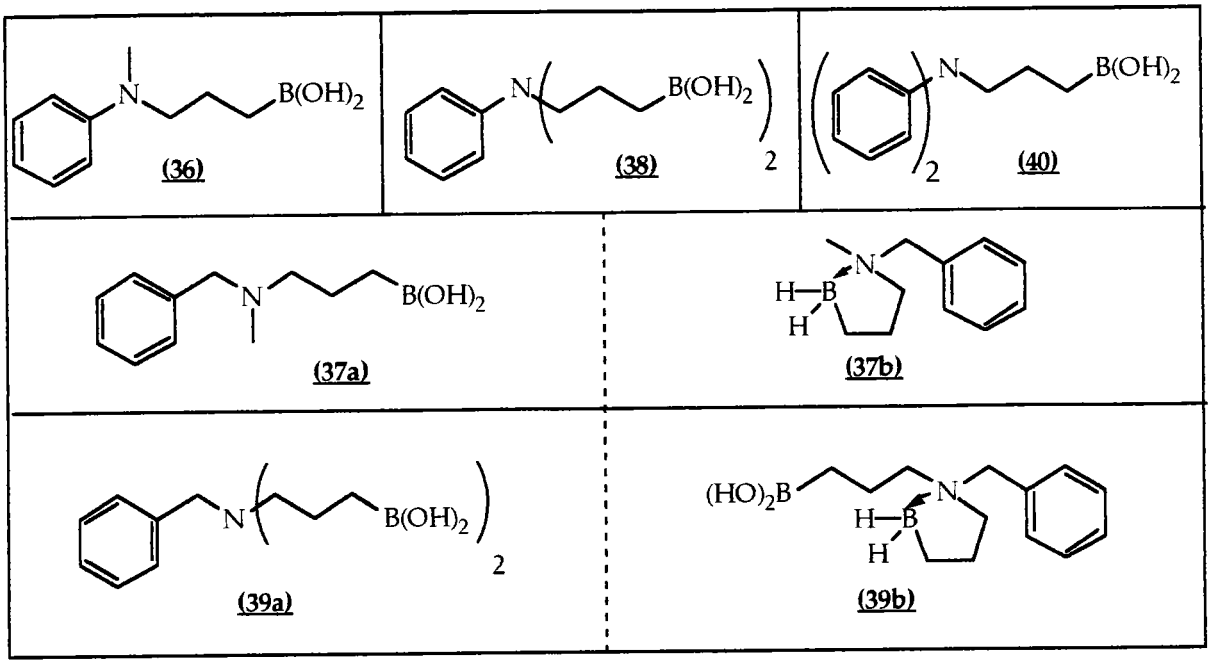
-En effet, dans le cas du borane intermédiaire issu des allylamines (32) et (34) l'addition de méthanol n'entraîne pas le dégagement de deux équivalents d'hydrogène, et ne conduit pas à la formation du méthyle aminoboronate en fin de réaction.

Cette réactivité particulière indique que ce borane n'est pas sous forme d'amino-propylborane linéaire. Ce qui est en accord avec la conformation cyclique des 1,2-azaborolidines et une complexation intramoléculaire N->B.

Elle se présente sous forme d'huile visqueuse difficilement purifiable par distillation sous pression réduite sans risque de dégradation.

-Dans le cas des allylamines (31), (33) et (35) pour lesquels le doublet de l'azote est partiellement conjugué dans le noyau aromatique, la méthanolyse de leurs boranes intermédiaires libère un dégagement de deux équivalent d'hydrogène et conduit sans difficulté à la formation des méthyles boronates correspondants. Leurs structures après élimination du solvant sont confirmées par les moyens spectroscopiques usuels.

Les aminopropylboranes et aminopropylboronates de méthyles ainsi préparés subissent une hydrolyse acide afin de former dans un premier temps les sels d'amines d'acides boroniques correspondants. Puis leurs traitements en milieu basique permettent d'isoler les amino acides boroniques désirés.



La structure des dérivés est déterminée par analyse spectroscopique RMN^{1}H et IR.

Il faut cependant noter que les analyses permettent de conclure que dans le cas des composés (37) et (39) ceux-ci sont constitués d'un mélange 75-25 de dérivé linéaire boronique et dérivé cyclique azaborolidine.

Partie II

Etude des derivés organoborés en milieu biologique

Etude du transport de sucre à travers une membrane organique à l'aide d'acide boronique

Partie II

Etude des dérivés organoborés en milieu biologique.

Dans le but de déterminer l'activité biologique de nos dérivés, nous avons confié quelques uns de nos produits à l'équipe du Pr. Nabet, directeur du laboratoire de Biochimie Médicale de la Faculté de Médecine de Nancy.

Les premiers résultats enregistrés montrent que nos produits manifestent une activité similaire, voire supérieure à ceux de l'acide borique, communément utilisé en tant produit organoboré de référence. Cette étude *in vitro* de l'activité de nos dérivés porte sur deux modèles qui consistent : l'un à mesurer leurs effets sur des cellules issues de cartilages d'embryons de poulets et l'autre à déterminer leurs activités sur les fibroblastes humains modifiés.

A. Méthodologie.

Les différents tests effectués soit sur des cartilages d'embryons de poulet, soit sur des fibroblastes humains modifiés permettront de mesurer l'influence de nos produits sur le métabolisme cellulaire.

I. Les cartilages d'embryons de poulets.

1) Dosage des macromolécules.

a) Dans le cartilage (milieu intracellulaire).

Pour cela la technique décrite par Heulin et al. a été utilisée. Elle permet de suivre la biosynthèse des protéoglycanes, du collagène et des protéines totales par incorporation d'isotopes dans le cartilage.

-la synthèse des protéoglycanes est suivie par l'incorporation de sulfate de sodium radioactif ($^{35}SO_4$) d'une part et par l'incorporation de [^{3}H]-glucosamine d'autre part.

-la synthèse de collagène est mesurée par l'incorporation de [^{14}C]-proline.

-la synthèse de protéines totales est suivie par incorporation de [^{35}S]-cystéine

b) Dans le milieu extracellulaire.

La quantité de protéines totales et celles néosynthétisées est déterminé dans le milieu de cultures. Dans le même temps, d'autres dosages sont effectués pour mesurer la concentration en protéoglycanes et en collagènes.

2) Mesure de l'activité endoprotéasique.

Ce dosage permet de déterminer l'activité endoprotéasique dans le milieu intra- et extracellulaire. Pour cela, des cartilages pelviens d'embryons de poulet sont incubés dans un milieu de culture en présence ou en absence de dérivés organoboré. Puis, au bout de vingt heures d'incubation à 37°C, les cartilages et les milieux de culture sont traités afin de doser leurs activités endoprotéasiques.

3) Phosphorylation des protéines.

Elle permet de déterminer si les produits organoborés ont une activité inhibitrice vis-à-vis des phosphatases aussi bien dans le milieu intra- ou extracellulaire.

4) Dosage du TNFα (Tumor Necrosis Factor α).

Ces mesures permettent de quantifier le TNFα et de montrer l'impact des dérivés organoborés sur la libération du TNFα.

II. Les fibroblastes.

1) Dosage des macromolécules.

Ces dosages permettent de suivre la synthèse intracellulaire ou extracellulaire des protéoglycanes, du collagène et des protéines totales par les fibroblastes en fonction des concentrations de dérivés organoborés ajoutés dans le milieu de culture.

2) Activité mitogénique.

La réplication de l'ADN peut être considérée comme un reflet de la multiplication cellulaire, celle-ci est mesurée par l'incorporation de [^{3}H]-thymidine. Dans ce dosage l'influence de la concentration en dérivé organoboré sur la prolifération cellulaire des fibroblastes a été étudié.

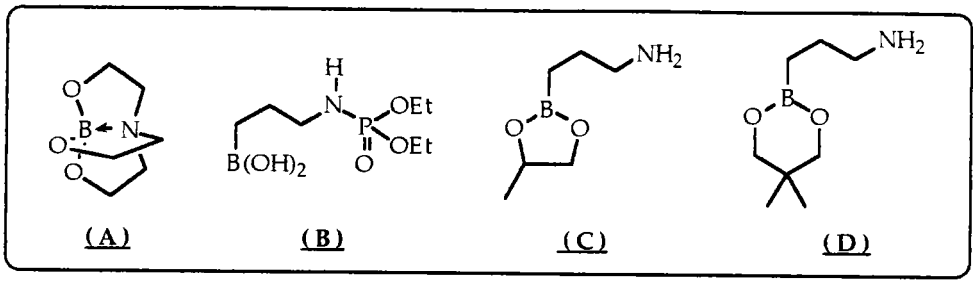
3) Dosage des ARN totaux, des ADN plasmidiques.

Ces dosages permettent déterminer si les composés organoborés ont une activité sur la transcription des ARNm liés à la synthèse du TNFα .

III. Produits testés.

Compte tenu de l'ampleur des techniques opératoires mises en oeuvre au cours de l'étude en milieu biologique, seul un nombre restreint de molécules ont pu être testés par l'équipe du professeur Nabet et en particulier par M. Benderdour.

Ainsi à l'heure actuelle, quatre dérivés organoborés ont subi la totalité des tests. Ces dérivés sont le triborate de triéthanolamine (A), l'acide N-diéthylphosphoramidate amino propylboronique (B), l'ester propan 1,2-diol amino propylboronique (C) et l'ester (2,2- diméthyl) propan 1,3-diol amino propylboronique (D).



B. Résultats.

L'ensemble des résultats collectés dans les tableaux suivants sont des tests effectués avec 3% en masse de dérivés borés dans le milieu de culture dans les cas des cartilages et avec 0,25% en masse dans le cas des fibroblastes. Ceux-ci ont permis de mettre en évidence l'activité de nos produits ainsi que celle de l'acide borique.

I. Dans le cartilage.

Cartillages				Acide borique	Composé (A)	Composé (B)	Composé (C)	Composé (D)
Milieu	Intracellulaires	PG Sulfatation		*70%*	*84%*	*68%*	*83%*	*62%*
		Protéines néosynthétisées		*65%*	*80%*	*60%*	*86%*	*66%*
	Extracellulaires	PG Sulfatation		**400%**	**42%**	**86%**	**109%**	**119%**
		Protéines	totales	**230%**	**500%**	**590%**	**410%**	**420%**
			néosynthétisées	**190%**	**150%**	**220%**	**160%**	**200%**

Pourcentages en italique: pourcentages d'inhibition

Pourcentages soulignés: pourcentages d'augmentation

PG: Protéoglycanes

1) Milieu intracellulaire.

Comme il apparaît dans le tableau ci-dessus, l'étape de sulfatation dans la synthèse des PG en présence de (A), (B), (C) et (D) est inhibée de 62% à 84%, et de 70% pour l'acide borique. Il y a donc une baisse significative de la synthèse des protéoglycanes.

De plus, l'acide borique ainsi que les composés organoborés (A), (B), (C) et (D) induisent une diminution de la synthèse des protéines .

2) Milieu extracellulaire.

L'addition de nos dérivés dans le milieu de culture a pour effet d'augmenter le relargage de macromolécules dans le milieu extracellulaire qui se manifeste par :

- Une forte progression de la sécrétion des protéoglycanes.
- Un accroissement de la libération des protéines et notamment de celles nouvellement synthétisées.

II. Dans les fibroblastes.

Les résultats rassemblés dans le tableau ci-dessous révèlent des tendances similaires à celles qui sont observées précédemment aussi bien dans le milieu intracellulaire que dans le milieu extracellulaire.

Fibroblastes				Acide borique	Composé (A)	Composé (B)	Composé (C)	Composé (D)
	Intracellulaires	PG Sulfatation		*57%*	*47%*	*24%*	*35%*	*18%*
		Protéines néosynthétisées		*25%*	*48%*	*20%*	*52%*	*23%*
		Protéase		100%	26%	160%	66%	60%
	Extracellulaires	PG Sulfatation		35%	46%	92%	50%	89%
		Protéines	totales	66%	62%	82%	71,5%	72%
			néosynthétisées	40%	15%	86%	87,5%	92%
		Protéase		38%	20%	48%	20%	32%

Pourcentages en italique: pourcentages d'inhibition
Pourcentages soulignés: pourcentages d'augmentation
PG: Protéoglycanes

1) Milieu intracellulaire.

La présence des composés organoborés (A), (B), (C) et (D) diminue d'une part la synthèse des protéoglycanes et d'autres part celles des protéines.

Cependant nous observons une stimulation de l'activité protéasique induite par les produits organoborés.

2) Milieu extracellulaire.

La sécrétion des protéoglycanes s'intensifie de manière plus marquée avec nos dérivés qu'avec l'acide borique.

Nous observons aussi l'augmentation du relargage des protéines totales et de celles néosynthétisées.

De plus, l'activité protéasique est renforcée.

Les résultats issus des différents tests permettent de conclure que nos composés possèdent une activité biologique supérieure à celle de l'acide borique. Ces essais montrent que les dérivés organoborés stimulent de manière très importante le relargage de macromolécules dans le milieu extracellulaire, par contre ces derniers inhibent la synthèse de protéoglycanes et de protéines dans le milieu intracellulaire.

Il est important de rappeler que les tests ont été menés en pourcentage massique, par conséquent il n'a pas été possible dans ces conditions de réaliser une étude structure-activité à cause des différences de masse molaires de l'acide borique M= 62 et de nos produits (A) M=157 , (B) M=223 , (C) M=143 , (D) M= 171. Cependant, il apparaît clairement que malgré un nombre de moles de deux à quatre fois plus faible, l'activité de nos produits s'est montrée au moins égale voire supérieure à celle de l'acide borique.

Signalons également qu'à ces concentrations, aucun de nos produits n'a révélé de toxicité particulière aussi bien à 3% en masse lors des tests sur les cellules de cartilages d'embryons de poulet qu'à 0,25% en masse lors des tests sur les fibroblastes humains.

Ce travail réalisé par M. Benderdhour dans le laboratoire de Biochimie Médicale de la Faculté de Médecine de Nancy du Pr Nabet constitue l'essentiel de son mémoire de troisième cycle (thèse n°98 NAC 11005 soutenue en avril 1998).

Cette étude consacrée sur l'action du bore sur la matrice extracellulaire montre dans les deux modèles que le bore diminue la synthèse des macromolécules composants la matrice extracellulaire et il stimule la sécression de ces mêmes molécules. De plus, il augmente l'activité protéasique intra- et extra-cellulaire participant ainsi au renouvellement de la matrice extracellulaire et la libération de facteurs de croissance.

Il est très important de noter qu'au cours de son travail M. Benderdour a mis en évidence l'existence d'un lien entre le glucose et l'acide borique.

Ainsi, il observe lorsque les tests sont menés en présence d'acide borique et avec une concentration en glucose égale à 5,5 mM dans le milieu de culture une diminution de la synthèse et du relargage des protéoglycanes, du collagène et des protéines.

Par contre les tests menés dans les mêmes conditions mais avec une concentration en glucose de 22mM aboutissent à des résultats totalement différents. En effet, il constate alors une activation de la synthèse et du relargage des macromolécules. Il est important de noter que cette activation n'est pas liée à l'augmentation de la concentration de glucose dans le milieu de culture.

Ces différents résultats suggèrent que l'acide borique, d'une part stimule le relargage de macromolécules et que ce phénomène n'est pas la conséquence d'une lyse cellulaire. D'autre part, qu'il existe une synergie entre le glucose et l'acide borique.

Cette dernière observation nous a conduit à nous intéresser plus particulièrement aux liens existant entre les dérivés organoboré et les sucres.

Etude du transport de sucre à travers une membrane organique à l'aide d'acide boronique.

A .Littérature

Pour mieux comprendre les interactions des dérivés organoborés sur les sucres, nous avons envisagé d'exploiter un modèle biomimétique qui pourrait simuler les échanges de substances hydrophiles neutres à travers les parois cellulaires.

L'étude du transport de cations métalliques à travers des systèmes liquides biphasiques a largement été développée dans la littérature depuis de nombreuses années.

-A partir 1986, T. Shinbo et al.[72] décrivent pour la première fois le transport de composés neutres et hydrophiles à travers une membrane liquide organique. Ils réussirent le transfert de sucre hydrophile d' une phase aqueuse de départ basique vers une seconde phase aqueuse réceptrice à travers une phase organique contenant un mélange d'acide phényl boronique et de chlorure de triméthyloctylammonium ($TOMA^+$, Cl^-).

-B.D. Smith et al.[73] montrent que ce type de transport s'effectue selon deux modes différents suivant que les deux phases aqueuses contiennent la même concentration de sucres ou non.

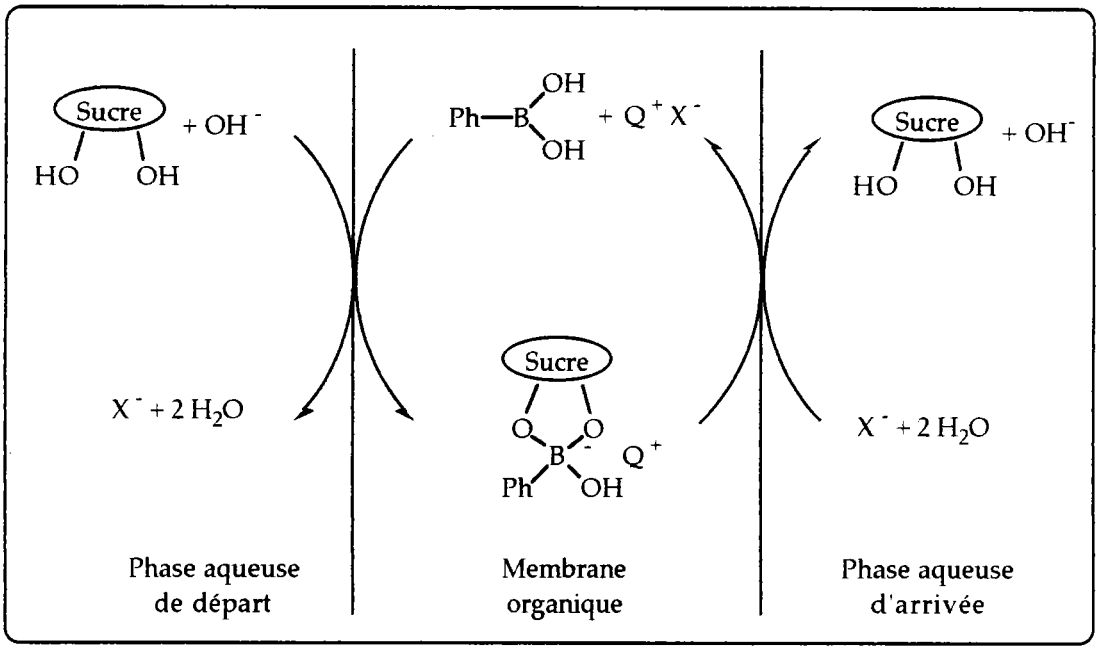
Dans le premier cas, il s'agit d'un transport actif qui se fait à l'encontre du gradient de concentration en sucre existant entre la phase de départ et la phase réceptrice. La force électrochimique dépend d'un gradient de pH.

Dans le second cas, il s'agit d'un transport en mode passif pour lequel la concentration de la phase réceptrice en sucre est nulle.

La force électrochimique dépend alors soit de la différence de concentration entre la phase de départ et la phase réceptrice soit d'un gradient de pH.

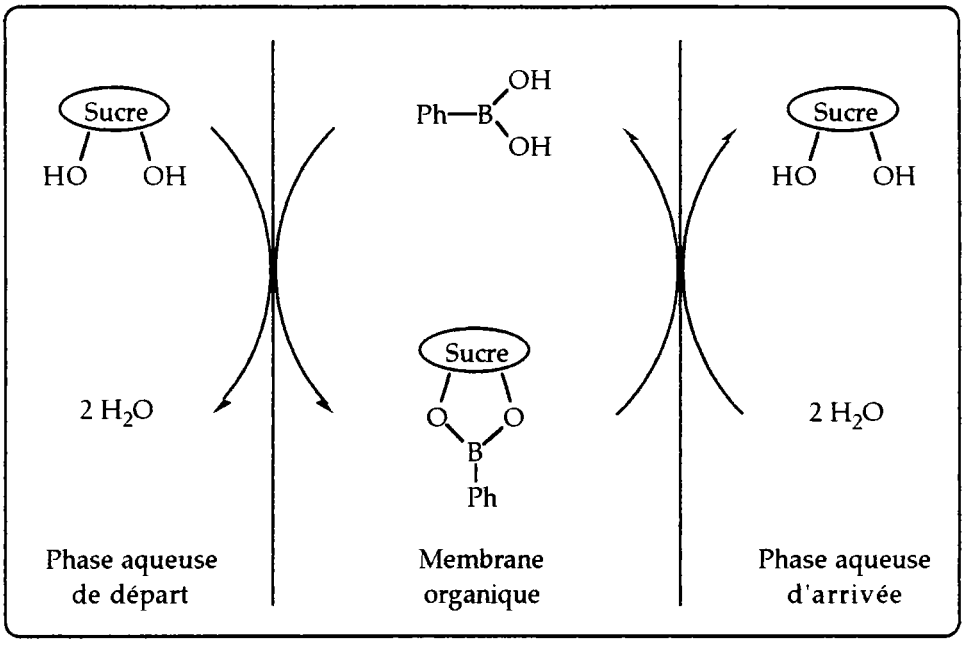
De plus, ils mettent en évidence que les sucres sont transportés sous la forme d'un complexe boronate-sucre liposoluble.

Ce complexe adopte une conformation tétragonale lorsque le pH de la phase aqueuse de départ est supérieur à 9 comme le montre le schéma réactionnel suivant:



Mécanisme Tétrahédrique

Dans le cas contraire le complexe boronate-sucre est sous forme trigonale. Le transfert qui se fait en absence de $TOMA^+,Cl^-$ est très lent. De plus, les auteurs montrent d'une part que ce transfert de sucres sous forme de boronate trigonal s'effectue plus lentement en l'absence de $TOMA^+,Cl^-$ et d'autres part que pour les sucres plus lipophiles tels que des glycosides, l'addition de $TOMA^+$, Cl^- n'affecte pas la vitesse de transfert.

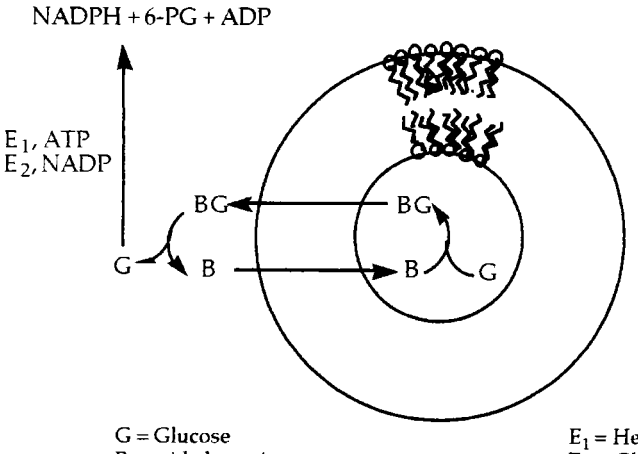


Mécanisme trigonale

-G.T. Morin et al.[74] montrent que la sélectivité de l'acide phényl boronique vis-à-vis des glycosides est fonction de la conformation des diols. Dans le cas des complexes boronate-sucres trigonaux, ils observent le classement suivant cis-α,γ-diol > cis–α,β-diol ≈ trans-α,γ-diol >> trans-α,β-diol. Cet ordre est contraire à celui obtenu lors du transfert de sucre sous la forme de boronate tétraédrique: cis–α,β-diol > cis-α,γ-diol > trans-α,γ-diol >> trans-α,β-diol[73].

-P. Westmark et al.[75,76] proposent d'étudier ce type de transport à partir d'un modèle biologique. Ils remplacent le modèle artificiel constitué de deux phases aqueuses séparées par une phase organique par des liposomes. Leurs mesures indiquent, que la libération de glucose en dehors des liposomes est induite par l'acide phényl boronique, cette sécrétion étant d'autant plus forte que l'acidité de l'agent de transfert est importante. Il apparaît également que la présence de chlorure de tétrabutylammonium augmente de deux à quatre fois ce relargage.

Liposome



G = Glucose
B = acide boronique
BG = complexe boronate-glucose

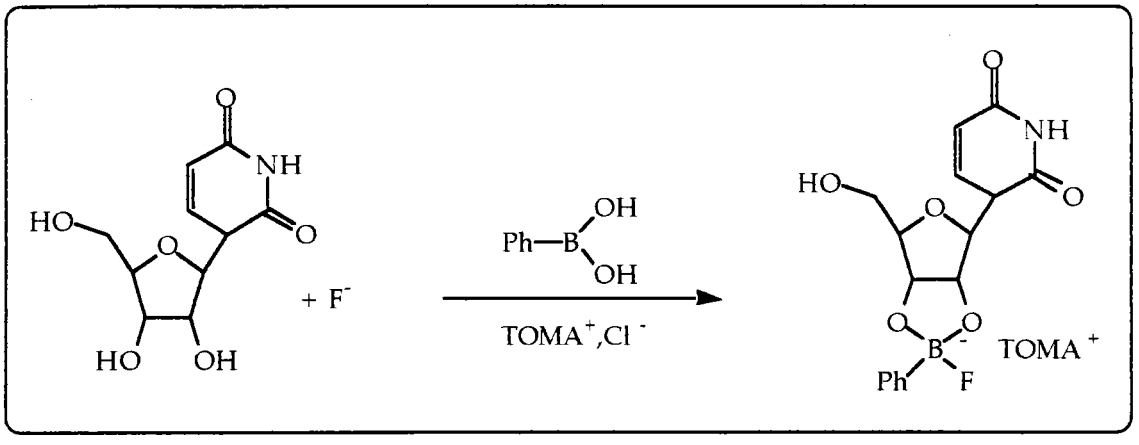
E_1 = Hexokinase
E_2 = Glucose-6-phosphat déhydrgénase
6-PG = 6-Phosphogluconate

-A. W. Czarnik et al.[77] proposent le transport de ribonucléoside à travers une membrane artificielle de dichloroéthane. Leurs résultats montrent qu'à l'exception de la cytidine, les vitesses de transport de l'adénosine, l'inosine et l'uridine en présence du mélange d'acide phényl boronique et de $TOMA^+$, Cl^- dissous en phase organique sont comparables, contrairement aux déoxynucléosides correspondants qui ne sont pas tranférés dans ces conditions.

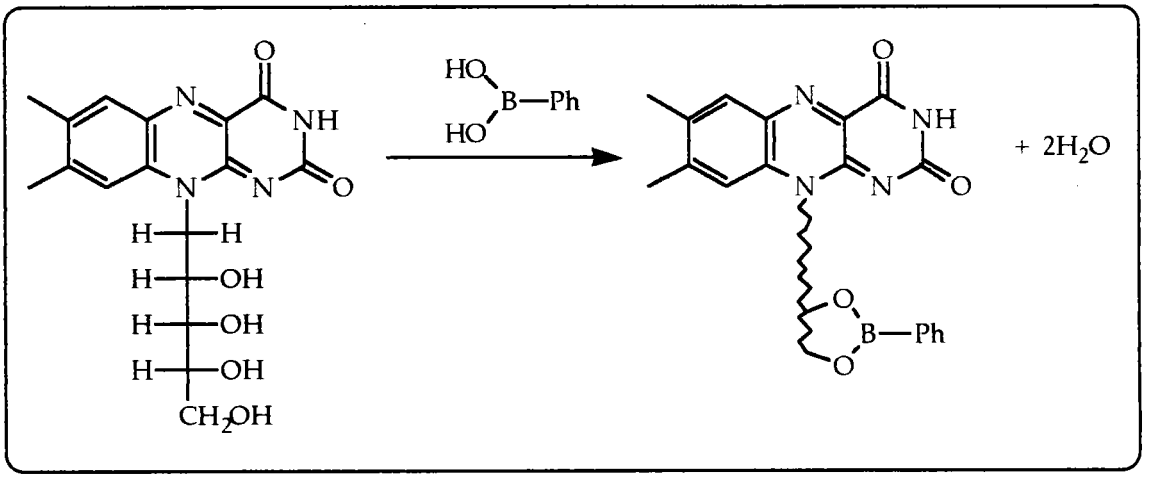
-Plus récemment, P. Westmark et al.[78] ont étudié la sécrétion de ribonucléosides par des liposomes, en milieu biologique. Ils observent que la sécrétion de ces derniers par les liposomes ne se fait qu'en présence d'acide phényl boronique. Ils notent que l'addition de chlorure de tétrabutylammonium n'a pas d'influence sur ce relargage, probablement à cause d'une meilleure lipophilie des complexes boronate-ribonucléosides par rapport aux complexes boronate-glucoses.

-M-F. Paugam[79] proposent le transfert actif d'uridine sous forme d'un complexe boronate tétraédrique. Dans cette étude, ils remplacent le milieu basique de la phase de départ par un milieu neutre contenant des ions halogénures. Leurs résultats montrent que dans ces conditions, seuls les ions fluorures conduisent à la formation d'un complexe tétraédrique autorisant le transfert de l'uridine. La force électrochimique normalement issue d'un gradient

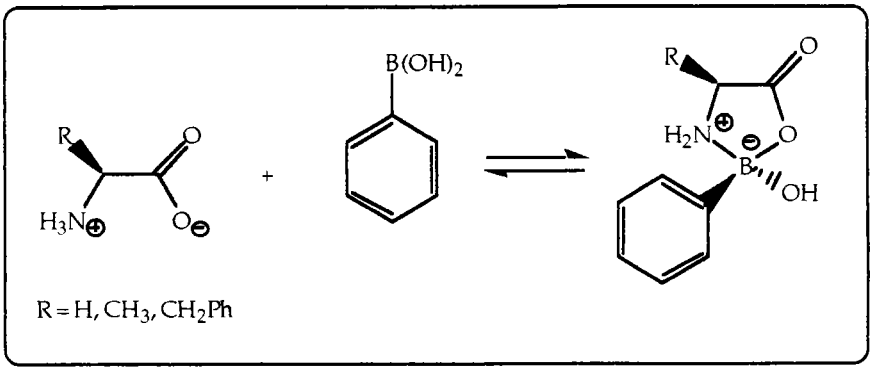
de pH nécessaire est dans ce cas obtenu par un gradient de concentration en ions fluorures.



-Dans une autre application, V.M. Rotello et al.[80] démontrent que le phénomène de transfert passif est généralisable à la riboflavine (vitamine B_2) vitamine hydrosoluble, sous forme d'un complexe boronate-riboflavine trigonal dont la lipophilie est suffisamment importante pour franchir la membrane organique sans apport de cation tétra-alkylammonium.



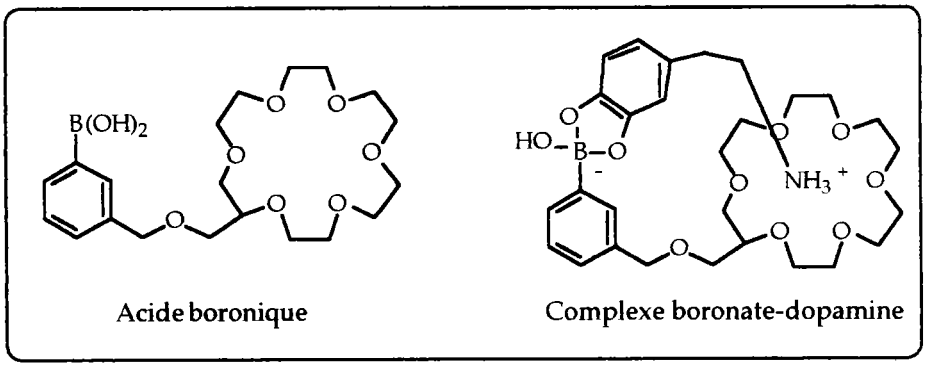
-L. Molher et al.[81] montrent que ce type de transport est généralisable à des structures plus complexe telles que les α-aminoacides. En effet, ils mettent en évidence la capacité de l'acide phényl boronique à se complexer aux α-aminoacides pour former un complexe tétraédrique lipophile susceptible de traverser les membranes organiques selon le schéma réactionnel qui suit.



D'autres études proposent d'utiliser comme agent de transfert des acides phényl boroniques substitués.

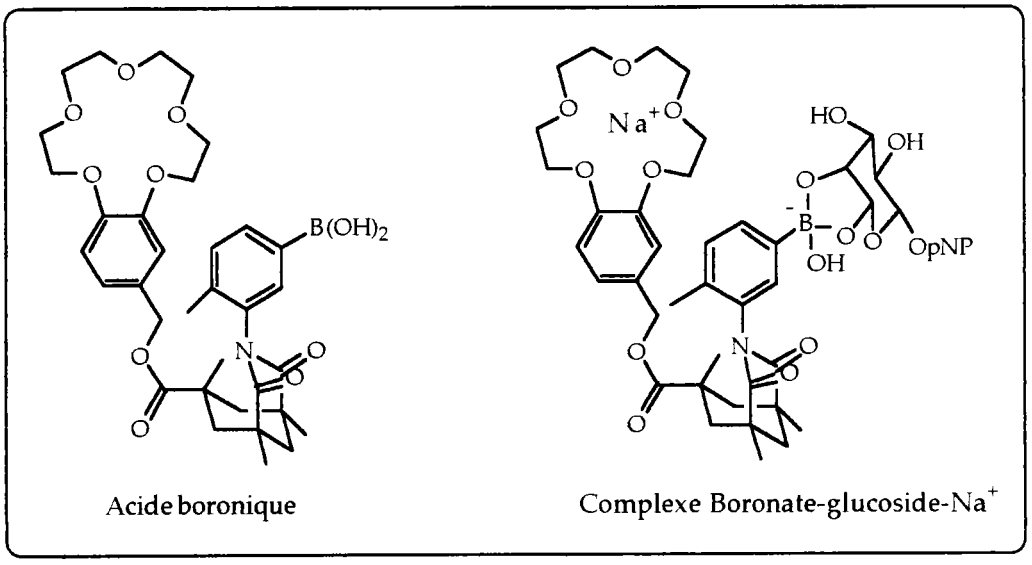
-M-F. Paugam et al.[82,83] rapportent que l'utilisation d'acide boronique porteur d'un groupement éther couronne active considérablement le transfert de la dopamine.

Ils expliquent cette activation par la formation possible d'un complexe dopamine-boronate zwittérionique. En effet, une étude structure-activité montre que les vitesses de transfert de l'acide phényl boronique seul ou de l'éther couronne seul ou d'un mélange éther couronne acide phényl boronique sont toujours bien plus faibles que celles qui sont obtenues en présence du complexe zwittérionique dont la structure est rapportée ci-dessous.



-J. Bien et al.[84] ont pour leur part développé de nouveaux dérivés de l'acide phényl boronique permettant le cotransport de glucoside et d'ions Na^+ mimant ainsi certains systèmes biologiques. Pour cela, ils lient un éther couronne permettant de piéger les cations Na^+ et l'acide phényl boronique à l'aide d'une

structure spécifique pour obtenir des composés possédant une configuration spatiale en U.



Acide boronique

Complexe Boronate-glucoside-Na^+

B. Résultats.

A partir de ces données bibliographiques, nous avons choisi d'étudier le transfert de sucre réducteur (D-Mannose) et de sucres non-réducteurs (Phényl β-D-glucopyrannoside et Phényl β-D-galactopyrannoside) à travers une membrane organique liquide en utilisant comme agent de transfert les acides N,N-aryl/alkylaminopropyl boroniques et le N-dodécane,N-méthyl-3-aminoproypyl borane **(41)** qui suivent :

-l'acide N-méthyl, N-phénylamino-3-propylboronique **(36)**.
-l'acide N-méthyl, N-benzylamino-3-propylboronique **(37)**.
-l'acide N-phénylamino di-3-propyl boronique **(38)**.
-l'acide N-benzylamino di-3-propyl boronique **(39)**.
-l'acide N,N-diphénylamino-3-propylboronique **(40)**.

Pour l'étude du transport, nous avons utilisé un système de tube en U [73] dans lequel deux phases aqueuses de 30 ml , situées dans chacune des branches du

tube, sont séparées par une phase organique constituée de 130 ml de dichlorométhane. La phase organique est munie d'une agitation magnétique et la phase aqueuse réceptrice est agitée à l'aide d'une baguette en verre.

Des expériences préliminaires nous ont permis de mettre en évidence les points suivants:

-Ainsi des essais menés durant 72 heures avec l'acide phényl boronique ou avec nos dérivés montrent qu'en absence d'un gradient de pH ou de concentration aucun transport significatif n'a pu être mesuré. Cependant celui-ci peut être rétabli par simple addition de KOH ou de KF dans la phase de départ.

Ce qui montre la nécessité d'une force électrochimique pour permettre le transport de sucre à travers la membrane organique liquide.

-Des expériences ont mis en évidence que pour obtenir un transport de sucre la présence d'acide boronique et de chlorure de trioctylméthyl-ammonium est indispensable. En effet, l'hydrophilie des sucres tout passage dans la phase organique. De même, les complexes tétrahédriques boronates-sucres ne sont pas suffisamment lipophiles pour passre dans la phase organique.

-De plus, des essais réalisés avec un ester de l'acide phényl boronique (le phényl boronate de 2,2-diméthyl 1,3-propyle) révèle que sous cette forme ce dernier n'a plus la capacité de se complexer avec les sucres. En effet, sa lipophilie l'empêche de venir dans la phase aqueuse de départ et de s'associer avec les sucres.

1) Transfert du D-Mannose.

A l'aide de ce système, nous avons effectué deux séries d'expériences dans lesquelles la force électrochimique est induite soit par un gradient de pH, soit par un gradient de concentration en ions florures.

a) Gradient de pH

En début d'expérience, 1 mmole de chlorure de trioctylméthylammonium ($TOMA^+$, Cl^-) qui sert d'agent de transfert de phase et 1 mmole d'acides

aminoboroniques étudiés sont dissous dans la phase organique. La phase aqueuse de départ contient 15 mmoles de KOH afin de maintenir son pH aux alentours de 12 et 5 mmoles de D-Mannose. Le pH de la phase d'arrivée est de 7 sans ajout d'aucun autre composé.

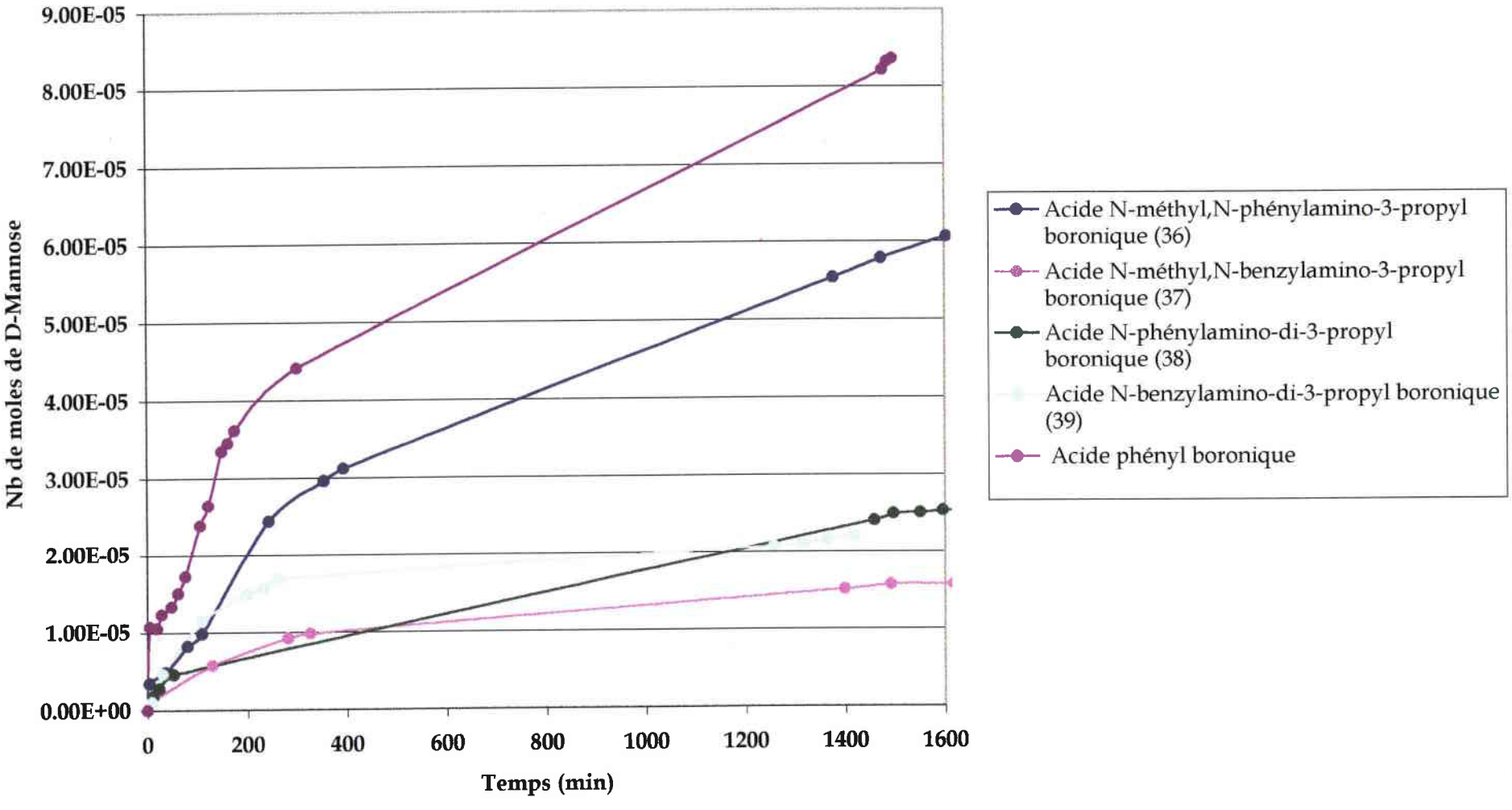
Nous avons suivi le transfert des sucres en effectuant des injections d'échantillon de la phase réceptrice sur une HPLC munie d'une colonne phase inverse C-18 couplée à un détecteur réfractométrique.

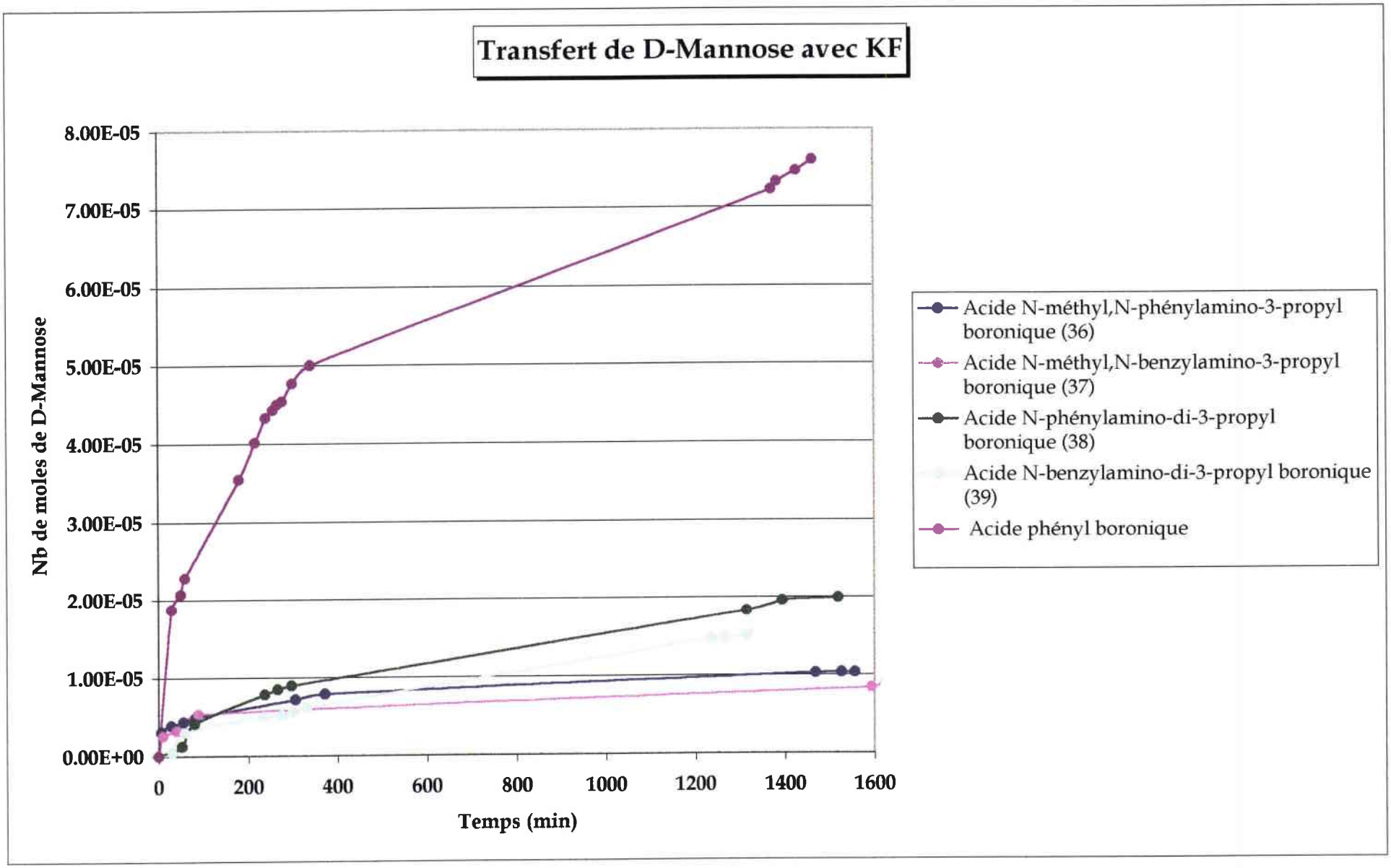
b) Gradient de concentration

Dans cette série, afin de faire des mesures à partir d'une phase aqueuse de départ neutre, nous avons remplacé les 15 mmoles de KOH introduit dans la phase de départ par 15 mmoles de KF.

Les résultats ainsi collectés lors de ces deux séries d'expériences sont réunis dans les graphes qui suivent.

Transfert de D-Mannose avec KOH




Transfert de D-Mannose avec KF
Nb de moles de D-Mannose
8.00E-05
7.00E-05
6.00E-05
5.00E-05
4.00E-05
3.00E-05
2.00E-05
1.00E-05
0.00E+00
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
Temps (min)
Acide N-méthyl,N-phénylamino-3-propyl boronique (36)
Acide N-méthyl,N-benzylamino-3-propyl boronique (37)
Acide N-phénylamino-di-3-propyl boronique (38)
Acide N-benzylamino-di-3-propyl boronique (39)
Acide phényl boronique

Ces graphes révèlent que comparé à l'acide phényl boronique généralement utilisé dans ce type d'expériences nos acides boroniques transportent également le D-mannose.

De plus, ce transfert s'effectue aussi bien en présence d'un gradient de pH qu'en présence d'un gradient de concentrations en ions florures.

Parmi les différents composés testés, nous n'avons pas obtenu de résultats satisfaisants avec les acides N-méthyl, N-phénylamino-3-propylboronique **(36)** car les mesures sont perturbées par sa trop forte solubilité en milieu aqueux.

Nous observons pour les composés **(37)**, **(38)** et **(39)** des taux de transfert plus faibles que celui de l'acide phényl boronique, et que ceux-ci sont du même ordre de grandeur malgré des différences de structures.

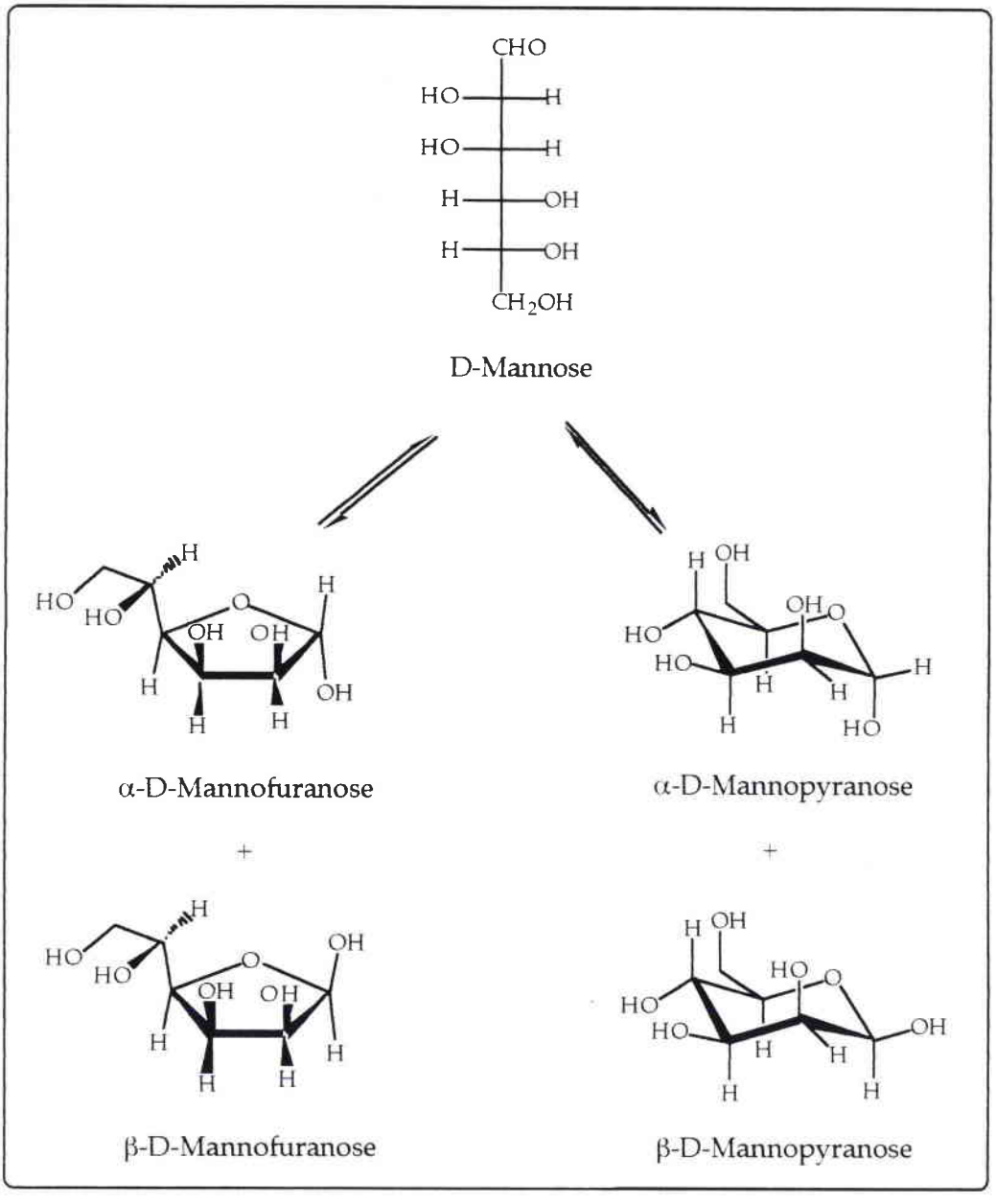
De plus, on constate que les meilleurs taux de transfert sont obtenus dans la série d'expériences menées avec un gradient de pH.

Les composés diboroniques présentent des taux de transferts plus importants que les monoboroniques.

Le composé **(38)** ayant un noyau aromatique directement lié à l'atome d'azote possède un meilleur taux de transfert que les composés **(37)** et **(39)**.

Ce résultat pourrait s'expliquer en partie par la présence d'azaborolidines, car le remplissage partiel de la lacune électronique du bore par le doublet libre de l'atome d'azote conduit à un mélange d'acides boroniques linéaires **(37a)**, **(39a)** et d'azaborolidines **(37b)**, **(39b)**.

L'interprétation des résultats des essais menés avec un sucre réducteur (D-mannose) est fortement perturbée par les équilibres existants entre les formes cycliques furanose et pyrannose et la forme linéaire du D-mannose. En effet, cette cyclisation intramoléculaire du D-mannose par condensation d'un des hydroxyles sur le carbonyle conduit soit à la formation d'un cycle à cinq ou six chaînons et à l'apparition d'un OH hémiacétalique donnant naissance à des conformères α ou β qui s'équilibrent entre eux par mutarotation.



Différentes formes du D-Mannose

Par conséquent, la formation du complexe boronate-sucre peut s'effectuer sur les différents conformères présents dans la solution.

Afin, d'éviter ces difficultés, nous avons choisi de mener une seconde série de tests en utilisant des glycopyrannosides (Phényl β-D-glucopyrannoside et Phényl β-D-galactopyrannoside) qui ont l'avantage de ne présenter qu'une forme en solution aqueuse.

2) Transfert des glycopyrannosides.

Pour cette étude, nous avons de nouveau utilisé un système de tube en U dans lequel deux phases aqueuses de 30ml , situées dans chacune des branches du tube, sont séparées par une phase organique constituée de 100 ml dichlorométhane.

Au départ 1mM de Chlorure de trioctylméthylammonium ($TOMA^+Cl^-$) et 1mM de l'agent de transfert (acide boronique ou dérivés) sont dissous dans 100 ml de CH_2Cl_2. Le mélange est ensuite agité avec 60 ml d'eau pour établir un équilibre entre les différents constituants puis la phase aqueuse est divisée en deux portions de 30 ml.

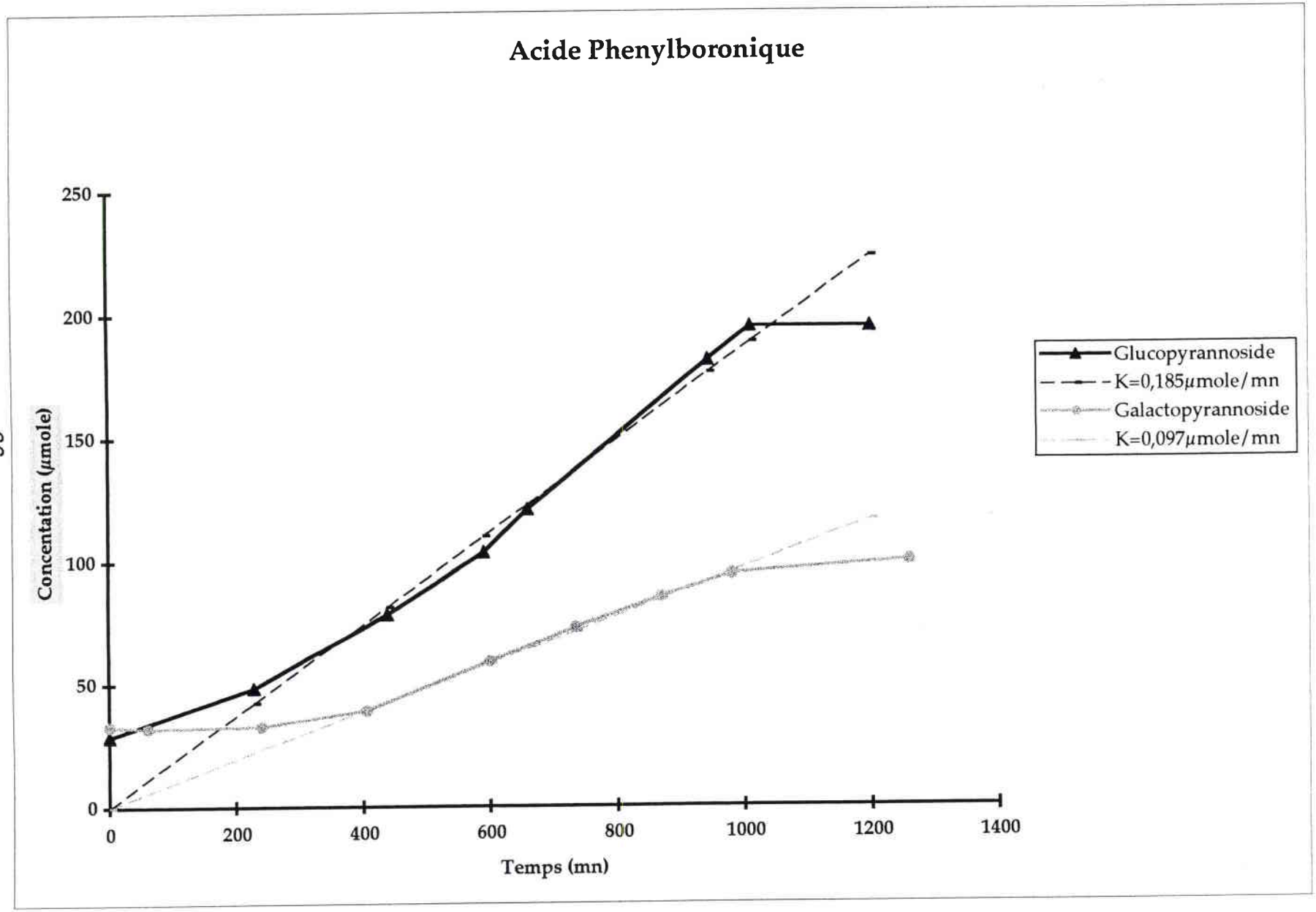
La première portion (phase aqueuse de départ) est introduite dans une des branches du tube, puis 0,7g de KOH sont ajoutés pour obtenir un pH égale à 13, ensuite 1mM de glycopyrannoside est additionnée.

La seconde portion (phase aqueuse réceptrice) est introduite dans l'autre branche du tube, à laquelle on additionne de l'acide chlorhydrique pour avoir un pH de 2 .

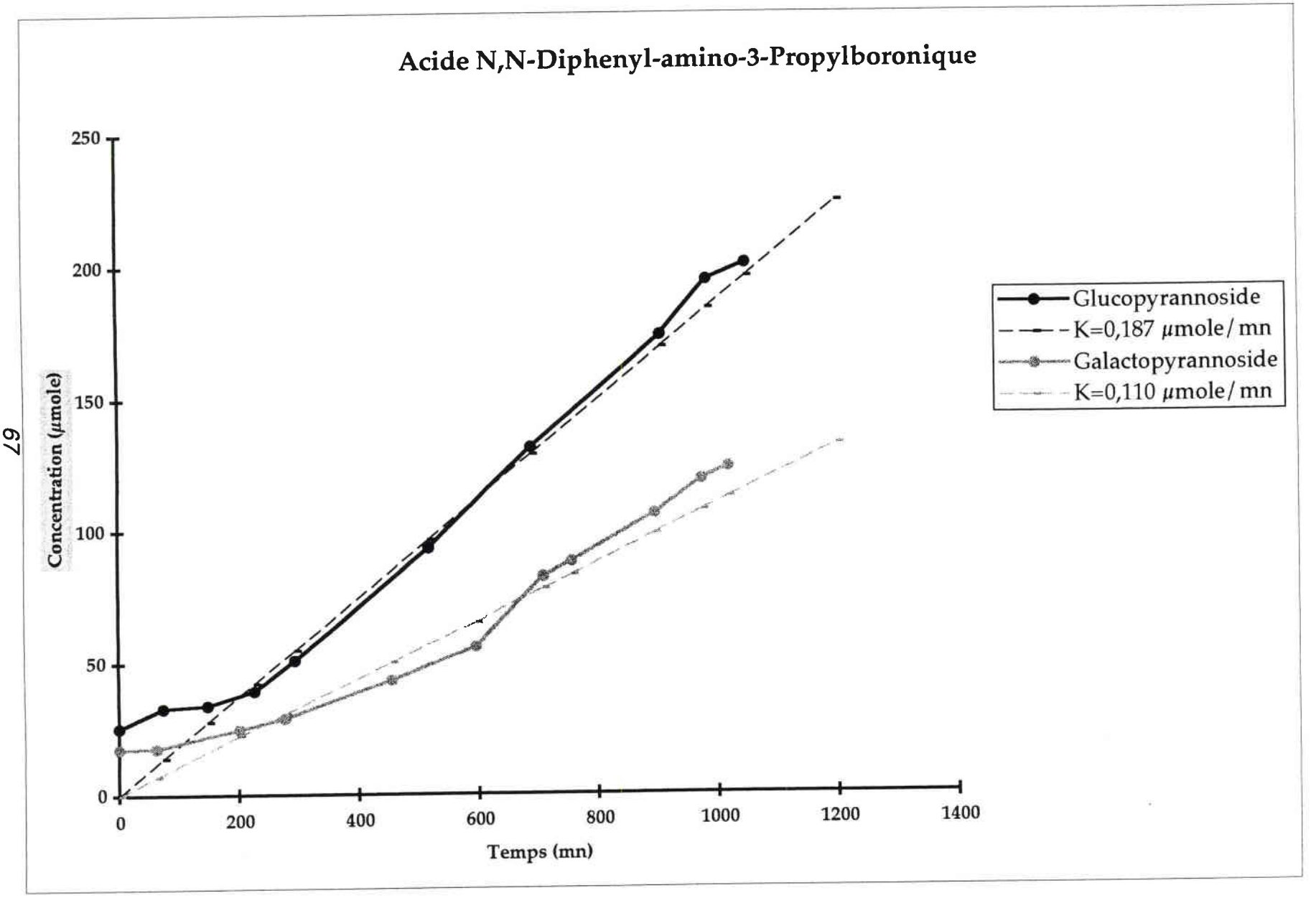
Pour suivre le transfert du sucre, des prélèvements de la phase aqueuse réceptrice sont effectués au cours du temps. La présence d'un noyau aromatique porté par les glycopyrannosides, nous permet de suivre le transfert en utilisant une colonne HPLC phase normale couplée à un détecteur d'UV (270 nm).

Les résultats que nous avons ainsi collectés sont présentés dans les graphiques (I, II, III et IV) qui suivent.

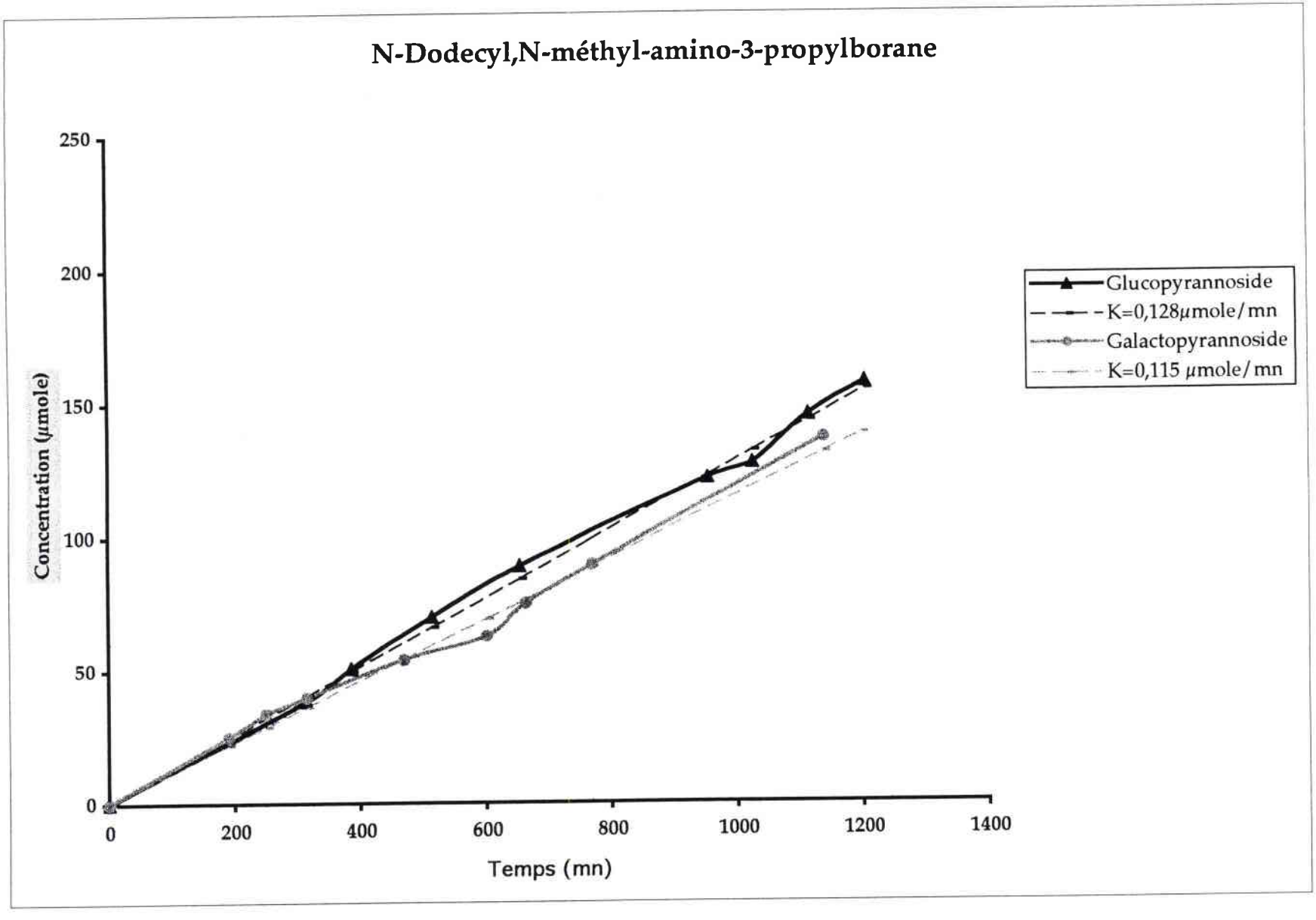
Graphe I


Acide Phenylboronique
Concentation (µmole)
250
200
150
100
50
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Temps (mn)
Glucopyrannoside
K=0,185µmole/mn
Galactopyrannoside
K=0,097µmole/mn

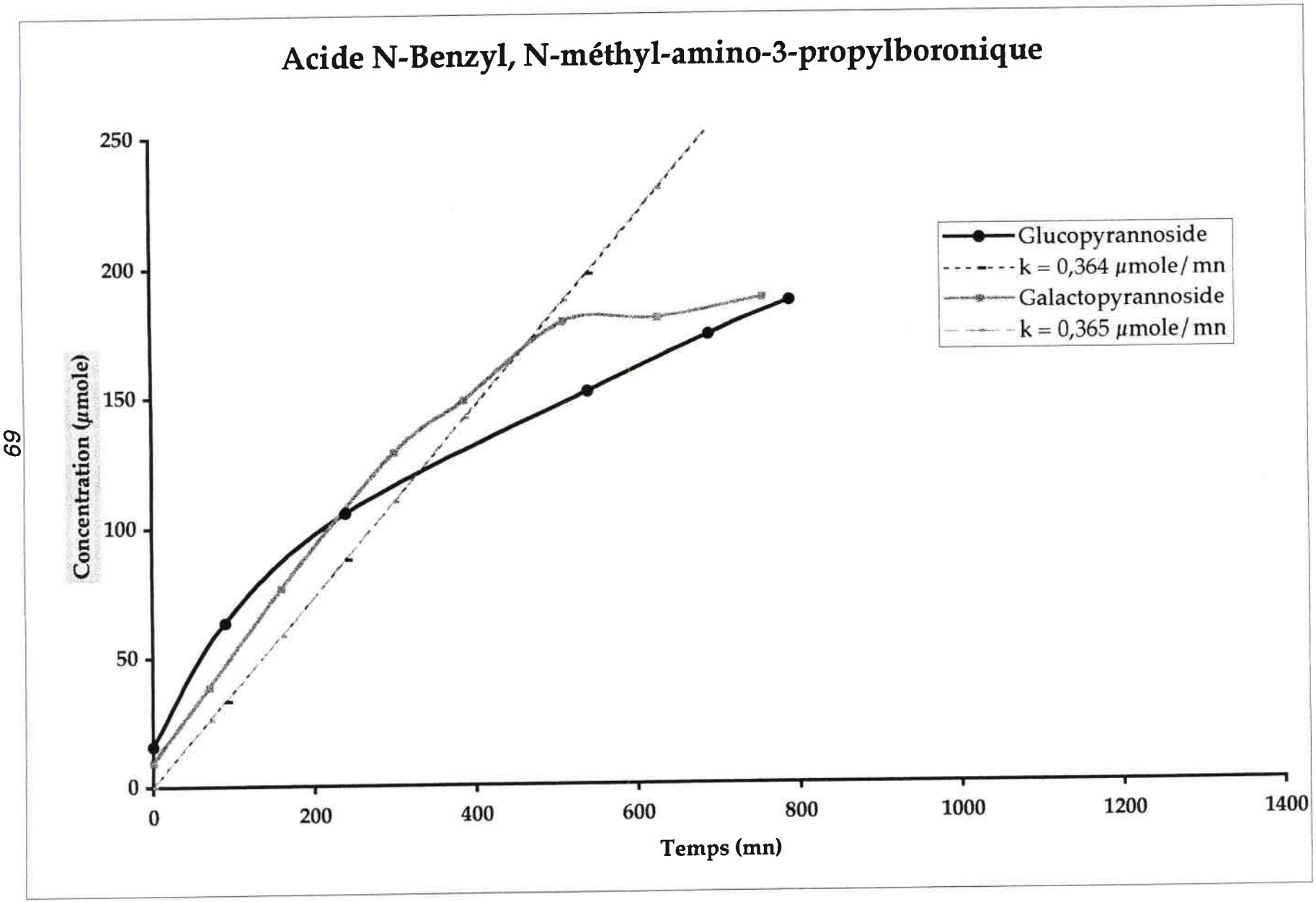
Graphe II


Acide N,N-Diphenyl-amino-3-Propylboronique
Concentration (µmole)
250
200
150
100
50
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Temps (mn)
Glucopyrannoside
K=0,187 µmole/mn
Galactopyrannoside
K=0,110 µmole/mn

Graphe III


N-Dodecyl,N-méthyl-amino-3-propylborane
Concentration (µmole)
250
200
150
100
50
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Temps (mn)
Glucopyrannoside
K=0,128µmole/mn
Galactopyrannoside
K=0,115 µmole/mn

Graphe IV


Acide N-Benzyl, N-méthyl-amino-3-propylboronique
Concentration (µmole)
250
200
150
100
50
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Temps (mn)
Glucopyrannoside
k = 0,364 µmole/mn
Galactopyrannoside
k = 0,365 µmole/mn

Le N-dodécane, N-méthylamino-3-propylborane **(41)** que nous avons utilisé au cours de ces essais, nous a été proposé par le Dr. M. Baboulène de l'équipe de l'IMRCP de l'Université de Toulouse III.

Les résultats montrent que tous nos agents de transferts transportent les glycopyrannosides et qu'ils peuvent être regroupé en deux familles en fonction du remplissage partiel de la lacune électronique de l'atome de bore.

Pour les acides phénylboroniques et N,N-diphénylamino-3-propylboronique **(40)** dont la lacune électronique du bore est totalement disponible, nous observons que la conformation du glycopyrannoside influe sur la vitesse de transport.

Tandis que, pour les essais menés avec un échantillon d'acide N-Benzyl-N-méthylamino-3-propylboronique **(37)** contenant 50% de N-Benzyl-N-méthylamino-1,2-azaborolidine dont la lacune électronique du bore est comblée par le doublet libre de l'atome d'azote, nous observons que la conformation du glycoside n'affecte pas la vitesse de transport. De même le N-dodécane-N-méthylamino-3-propylborane **(41)** manifeste un comportement similaire.

Dans le cas de la première famille, l'analyse des graphes (I) et (II) révèle que, comparé à l'acide phénylboronique, l'acide N,N-diphénylamino-3-propylboronique présente des pentes similaires aussi bien dans le cas du glucopyrannoside (k = 0,185 μmol/min et k = 0,187 μmol/min) que du galactopyrannoside (k = 0,097 μmol/min et k = 0,110 μmol/min). Ces deux graphes montrent que le glucopyrannoside est transporté plus rapidement que le galactopyrannoside.

Dans le cas de la seconde famille, les graphes (III) et (IV) indiquent que les pentes des deux glycopyrannosides sont similaires et que les vitesses de transport dépendent de la structure de l'agent de transfert. Ainsi l'acide N-méthyl, N-benzylamino-3-propylboronique manifeste une capacité de transfert beaucoup plus importante (k = 0,365 μmole/mn) que celle du N-dodecane-N-méthylamino-3-propylborane (k = 0,115-0,128 μmole/mn).

En ce qui concerne les acides, la comparaison de ces deux familles révèle que la disponibilité du doublet de l'atome d'azote est un paramètre important qui influence les vitesses de transport. En effet, plus il est disponible graphe (IV) et plus la vitesse de transport est grande (k = 0,365 μmole/mn).

De ces analyses, il apparaît que la sélectivité du glucopyrannoside vis-à-vis des agents de transfert est toujours supérieure ou égale à celle du galactopyrannoside. Ce qui est en accord avec les travaux décrits par Smith et al.

Pour expliquer ces résultats, il est important de tenir compte de la structure tétrahèdrique qu'adopte l'atome de bore lorsque les acides boroniques migrent vers l'interface de la phase organique et de la phase aqueuse basique de départ.

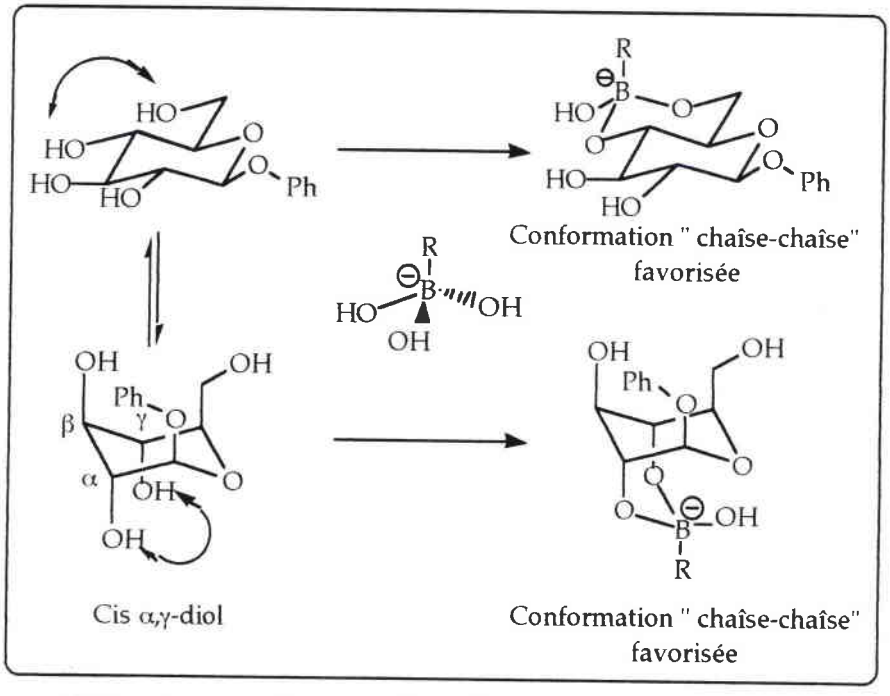
En effet, comme le mentionnent les récents travaux de Shinkai et al.[85,86], les acides boroniques complexent préférentiellement les glycopyrannosides en conformation α, γ cis diol pour former des boronates cycliques à six chaînons.

L'étude des conformations privilégiées "chaise-chaise" de nos deux glycopyrannosides montre que:

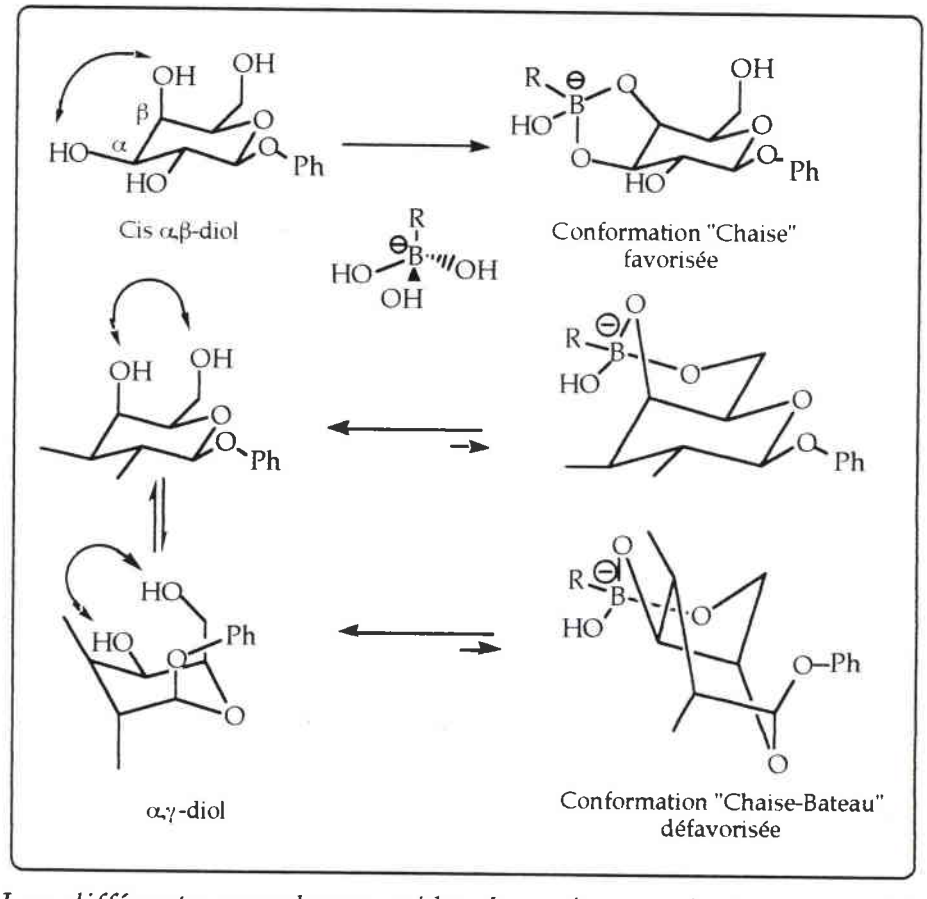
- le glucopyrannoside présente deux conformations α,γ cis diol permettant la formation de boronates cycliques à six chaînons,

-le galactopyrannoside ne présente pas de α,γ cis diol mais uniquement un α,β cis diol conduisant à la formation de boronates cycliques à cinq chaînons.

Ces observations permettent de mieux comprendre la plus grande sélectivité du glucopyrannoside vis-à-vis de l'agent du transfert dans son état tétraédrique.



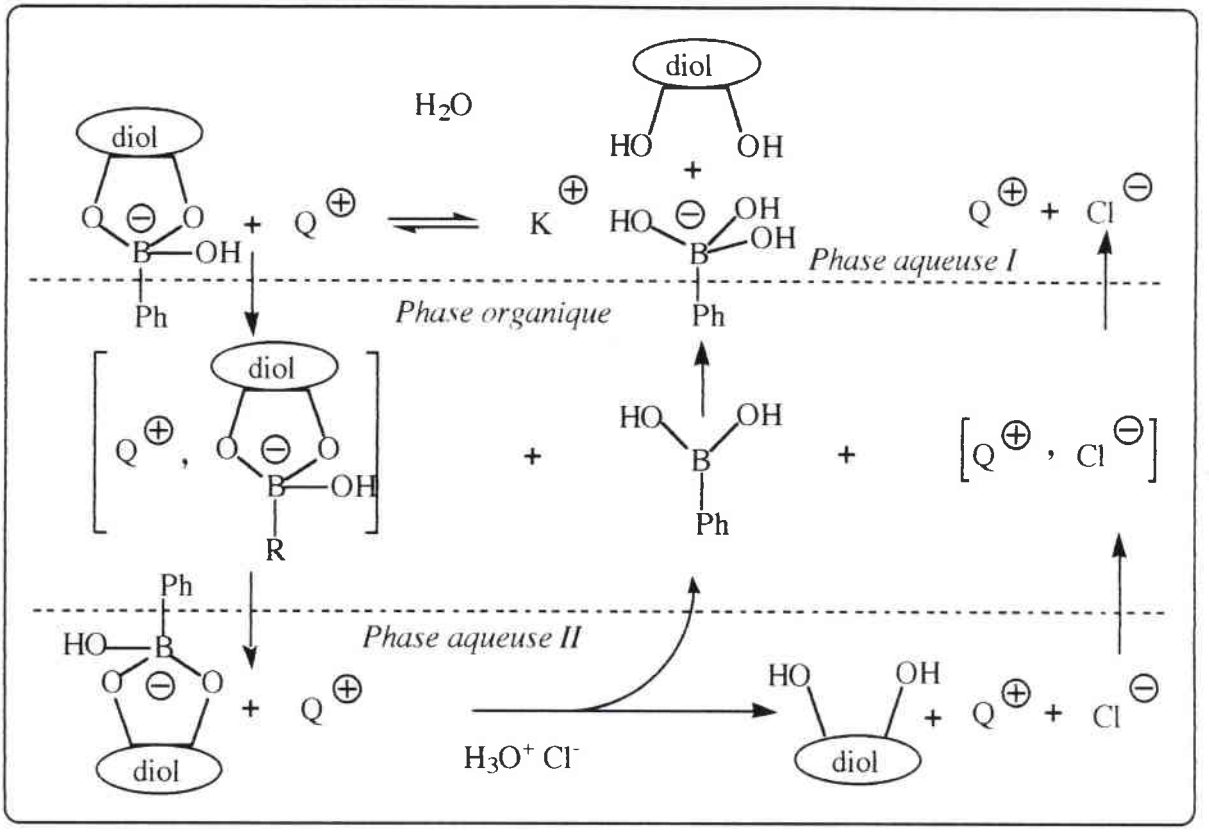
Les différents complexes acides boroniques-glucopyrannoside



Les différents complexes acides boroniques-galactopyrannoside

3) Mécanisme.

Comme le mentionne la littérature, ce transport de sucres réducteurs et de sucres non-réducteurs peut s'expliquer par le mécanisme qui suit:



A l'interphase de la phase aqueuse de départ, l'acide phényl boronique (PhB) vient se complexer avec un anion hydroxyle pour former un anion tétraédrique. Celui-ci se condense alors sur le monosaccharide (diol) pour former un complexe boronate-diol chargé négativement. Le contre-ion K^+ est alors substitué par l'ammonium TOMA$^+$ (Q^+) pour forme une paire ions liposolubles, qui va migrer dès lors vers la phase organique.

La force électromotrice induite par le gradient de pH va entraîner cette paire ions de l'interface de la phase de départ vers celle de la phase réceptrice. A ce niveau, en présence des cations H^+, le complexe s'hydrolyse libérant alors le diol et l'acide boronique.

L'acide phénylboronique liposoluble et le catalyseur de transfert de phase (Q^+, Cl^-) migrent de nouveau vers la phase organique dans la phase organique.

Les résultats que nous avons enregistrés au cours de cette étude mettent en évidence que nos acides γ-aminoboroniques lors du transfert du D-Mannose, ainsi que du ß-D-glucopyrannoside et du ß-D-galactopyrannoside, suivent le même mécanisme que celui proposé dans la littérature, dans lequel l'agent de transfert généralement employé est de l'acide phénylboronique.

Conclusion

Conclusion

Ce travail nous a permis d'étudier les composés organoborés sous différents aspects. Ainsi, nous avons abordé l'hydrolyse des esters de l'acide borique et nous avons réussi à synthétiser de nouveaux acides γ-aminoboroniques primaires et tertiaires, et afin nous avons mis en évidence pour la première fois leur capacité à transférer des sucres à travers une membrane organique liquide.

Dans la première partie, nous avons préparé des borates et étudié leur comportement dans l'eau. Nos résultats montrent que malgré la conformation cyclique ou la présence d'un atome d'azote dans la structure de ces borates, ils se décomposent rapidement dans l'eau et restituent les alcools et l'acide borique.

Par conséquence, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux acides γ-aminoboroniques primaires et tertiaires qui par substution du radical permet d'accéder à un large éventail de dérivés organoborés.

Lors de la synthèse des acides aminoboroniques primaires pour éviter les difficultés dues à la présence d'une fonction amine libre, nous avons choisi de la protéger avec un groupement triméthylsilyle. Ainsi, nous avons réussi à synthétiser les acides γ-aminoboroniques primaires avec de bon rendement.

Dans le cas des acides aminoboroniques tertiaires, nous avons mis en évidence deux types de réactivité en fonction de la disponibilité du doublet libre de l'atome d'azote.

Les allylamines dont le doublet libre de l'azote n'est pas totalement libre, conduisent à la formation de boranes linéaires, tandis que celles dont le doublet est totalement disponible, la réaction conduit à la formation d'azaborolidines lors de l'étape d'hydroboration.

Au cours de ces travaux nous avons également mis au point une nouvelle voie de synthèse des 1,2-oxaborolanes. Cette méthode originale présente l'avantage permettre l'accès aux oxaborolanes avec de bon rendement, de s'effectuer en une seule étape et de ne nécessiter aucune protection particulière. Ces composés peu décrits dans la littérature possédant une structure proche de celle des lactones pourrait présenter des propriétés biologiques intéressantes.

La seconde partie de notre travail a été consacrée à l'étude du comportement de quelques uns de nos acides aminoboroniques.

Ainsi les quelques résultats issus des tests effectués en milieu biologique ont mis en évidence que ces derniers possèdent une activité biologique sans révéler de toxicité particulière. Il apparaît aussi que certains d'entre eux se montrent plus actifs que l'acide borique utilisé comme référence.

De même, l'existence d'un lien entre les dérivés organoborés et les sucres a clairement été mis en évidence.

Ces résultats sont très encourageants, en effet l'efficacité plus importante de nos produits comparée à celle de l'acide borique ouvre de grande perspective. Ainsi nos dérivés pourraient posséder des propriétés cicatrisantes supérieures à celles déjà connues de l'acide borique.

Ceci nous a amené à développer par la suite un modèle biomimétique qui nous a permis de mieux comprendre le mode d'action des dérivés organoborés.

Ainsi, ces expériences montrent pour la première fois que les acides γ-aminoboroniques sont capables de transporter des sucres à travers une paroi organique liquide ceux-ci en suivant le même mécanisme réactionnel que l'acide phényl boronique.

De ces résultats, nous déduisons l'existence d'une complexation préférentielle des acides boroniques avec les glycopyrannosides en conformation α, γ cis diol pour former des boronates à six chaînons.

Cette sélectivité des acides aminoboroniques vis-à-vis des sucres selon leurs conformations et leur capacité à se complexer avec les diols ouvrent la voie à de nombreuses applications. Ces aptitudes pourraient être exploitée pour créer des dérivés capables de séparer les composés d'un mélange ou des transporteurs spécifiques sucesptibles d'amener un substrat au coeur des cellules.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

A. Généralités.

Les spectres RMN ^1H ont été effectués sur un appareil Bruker AC-250 Mhz et un appareil JEOL PMX 60 I.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm avec comme référence le triméthylsilane.

Les abréviations employées pour caractériser les signaux sont : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), q (quadruplet), qn (quintuplet) et m (multiplet).

Les spectres IR ont été réalisés en film entre deux pastilles NaCl à l'aide d'un spectrographe Perkin Elmer 881. Les bandes de vibrations sont exprimées en cm^{-1}.

Les spectres de masse ont été effectués sur un spectromètre Hewlett Packard 5971 A.

Le transfert des différents sucres est suivi par HPLC Waters couplée à un détecteur U.V. Waters 486 ou à un réfractomètre Waters 410 selon que le sucre porte un groupement phényle ou non. Les données recueillies sont traitées à l'aide d'un intégrateur Shimadzu C-R4A.

B. Les synthèses.

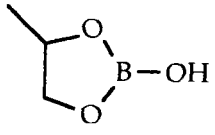
1. Synthèse de borates par distillation hétéroazéotropiques. (Méthode A)

Dans un ballon de 200 cm^3, on introduit 100 ml de solvant (benzène ou toluène), 0,2 mole d'acide orthoborique ($B(OH)_3$) et 0,2 mole de diol. On branche sur le ballon un Dean-Stark au-dessus duquel est connecté un réfrigérant descendant.

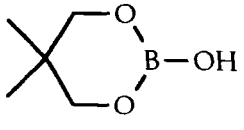
Le mélange est porté lentement à reflux et agité. Lorsque la quantité d'eau récupérée dans le Dean-Stark atteint 0,4 mole d'eau, le solvant est évaporé sous vide et le produit formé est récupéré avec des rendements quantitatifs.

Les diborates suivants ont été synthétisés:

-**(1)**: diborate -1,2-propyle mono acide
Aspect: huile visqueuse
IR: ν =1360 cm^{-1} (B-O)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,25 ppm (d, 3H, $C\underline{H}_3$); 3,75 ppm (m, 3H, O-$C\underline{H}$-$C\underline{H}_2$-O)



-**(2)**: diborate-2,2-de dimétyl-1,3-propyle mono acide
Aspect: huile visqueuse
IR: ν =1360 cm^{-1} (B-O)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,15 ppm (s, 6H, 2($C\underline{H}_3$)); 3,7 ppm (s, 4H, 2($C\underline{H}_2$-O))

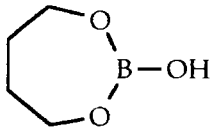


-(3): diborate -1,4-butyle mono acide

Aspect: huile visqueuse

IR: ν =1360 cm^{-1} (B-O)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,65 ppm (m, 4H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$); 3,7 ppm (t, 4H, 2($C\underline{H}_2$-O))



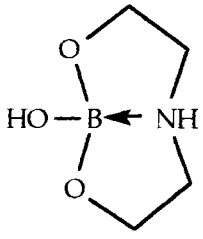
-(7): diborate de diéthanolamine mono acide

Aspect: solide blanc

Point de fusion: 92°C sur banc de Köfler

IR: ν=3660 cm^{-1} (OH libres); ν=3395 cm^{-1} (OH liés); ν=1368 cm^{-1} (B-O); ν=1480 et 1140 cm^{-1} (B-N).

RMN ^1H ($CDCl_3$): 3,05 ppm (t, 4H, 2($C\underline{H}_2$N)); 3,8 ppm (t, 4H, 2($C\underline{H}_2$-O)); 4,5 ppm (s, 1H, N$\underline{H}$).



2. Synthèse de borates par action d'hydrure de bore.

a) Méthode B.

Dans un tricol de 100 ml, placé dans un bain de glace et sous atmosphère argon, nous ajoutons 0,2 mole de triol dans 50 ml de CCl_4. Puis, nous additionnons 0,2 mole de BMS (10M) à l'aide d'une seringue au travers d'un septum. Au bout de 20 minutes, le mélange est ramené à température ambiante et le tout est agité pendant 3 heures, le suivie de la réaction est effectué par la mesure du dégagement d'hydrogène. En fin de réaction, le solvant est évaporé et le composé ainsi préparé se présente sous forme cristalline. Le dérivé **(8)** est purifié par recristallisation dans de l'hexane.

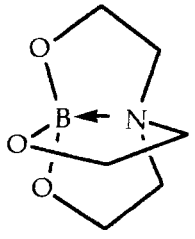
-**(8)**: triborate de triéthanolamine

Aspect: cristaux blancs

Point de fusion: 233°C

IR: ν =1363 cm^{-1}(B-O); ν =1100 et 1370 cm^{-1}(B-N).

RMN ^1H ($CDCl_3$): 3,2 ppm (t, 4H, 2($C\underline{H}_2$-N)); 4 ppm (t, 4H, 2($C\underline{H}_2$-O)



b) Méthode C.

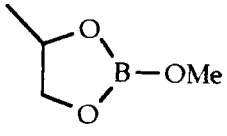
Pour ces synthèses, nous utilisons le même protocole que celui décrit précédemment. Dans un tricol de 100 ml, nous introduisons 0,2 mole de BMS et 0,2 mole de diol. Après avoir agité 3 heures, lorsque la quantité d'hydrogène récupéré atteint 0,4 mole, le diester est formé. Nous rajoutons alors dans le milieu réactionnel 0,2 mole de méthanol. La mesure du volume d'hydrogène nous permet de suivre l'évolution de la réaction lorsque celle-ci est terminée, nous chassons le solvant sous-vide et récupérons le triborate qui se présente sous forme d'huile visqueuse difficilement purifiable.

-**(4)**: méthyltriborate -1,2 -propyle

Aspect: huile visqueuse

IR: ν =1360 cm^{-1} (B-O)

RMN ^1H ($CDCl_3$):1,25 ppm (d, 3H,$C\underline{H}_3$); 3,75 ppm (m, 6H,O-$C\underline{H}_3$,O-$C\underline{H}$-$C\underline{H}$-O)

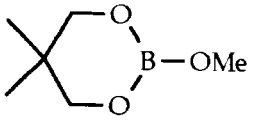


-(5): méthyltriborate-2,2- diméthyl-1,3-propyle

Aspect: huile visqueuse

IR: ν =1360 cm^{-1} (B-O)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,15 ppm (s, 6H, 2($C\underline{H}_3$));3,6 ppm (s, 3H, O-$C\underline{H}_3$); 3,7 ppm (s, 4H, 2($C\underline{H}_2$-O))

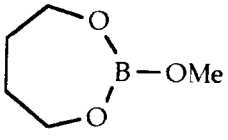


-(6): méthyltriborate-1,4-butyle

Aspect: huile visqueuse

IR: ν =1360 cm^{-1} (B-O)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,65 ppm (m, 4H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$); 3,6 ppm (s, 3H, O-$C\underline{H}_3$); 3,7 ppm (t, 4H, 2($C\underline{H}_2$-O))



3. Préparation du N,N-bis (triméthyl silyl) amidure de lithium.

Dans un tricol de 250 ml contenant 50 ml d'éther anhydre, nous ajoutons 0,1 mole (16,1g) d'héxaméthyldisilazane (HMDS). Après homogénéisation, on additionne lentement, sous atmosphère d'argon, et dans un bain de glace, 0,1 mole de Butyl lithium 1,6M (62,5 ml). Après 30 minutes de réaction à température ambiante, le N,N-bis (triméthyl silyl) amidure de lithium se présente sous la forme d'un solide blanc qui est filtré à l'aide d'un Büchner. Le rendement est de 98%.

4. Préparation des N-Allyl N-Silazanes et du N-Propargyl N-Silazanes.

Dans un tricol de 250 ml, à 0,1 mole de NN-bis (triméthyl silyl) amidure de lithium, nous additionnons 0,1 mole d'halogénure d'allyle puis nous portons le

tout à reflux. En fin de réaction, le milieu réactionnel est lavé à l'eau après décantation la phase organique est évaporé sous pression réduite et les produits sont purifiés par distillation sous vide.

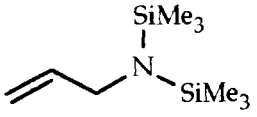
-**(9)**: N-(2-propènyl) NN-bis (triméthyl silyl) amine.

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 77 °C/5 mm Hg.; Rdt 58%.

IR: ν=3080 cm^{-1} (CH=CH); ν=1640 cm^{-1} (C=C); ν=1250 cm^{-1} (Si-Me_3).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2(Si(CH_3)$_3$); 3,5 ppm (m, 2H, CH_2N); 5-6 ppm (m, 3H, CH_2=CH).



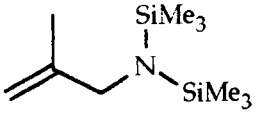
-**(10)**: N-(2-méthyl-2 propènyl) NN-bis (triméthyl silyl) amine.

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 84°C/5 mm Hg; Rdt 54%.

IR: ν=3080 cm^{-1} (CH=CH); ν=1650 cm^{-1} (C=C); ν=1250 cm^{-1} (Si-Me_3).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2(Si(CH_3)$_3$); 1,6 ppm (s, 3H, CH_3); 3,2 ppm (s, 1H, CH-N); 4,8 ppm (s, 2H, CH_2=C).



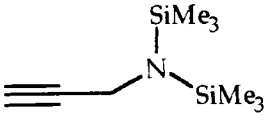
-**(12)**: N-(-2propynyl) NN-bis (triméthyl silyl) amine.

Aspect: liquide incolore.

Teb: 65°C/5 mm Hg; Rdt 49%

IR: ν=3300 cm^{-1} (HC≡C); ν=2150 cm^{-1} (HC≡C); ν=1250 cm^{-1} (Si-Me_3).

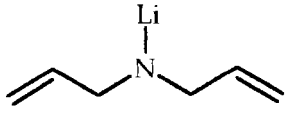
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2(Si(CH_3)$_3$); 2,5 ppm (s, 1H, HC≡C); 3,5 ppm (s, 2H, CH_2-N).



5. Préparation du N,N-di (2-propényl) amidure de lithium.

Dans un tricol de 250 ml, à 50 ml d'éther anhydre, nous ajoutons 0,15 mole (14,25 g) de diallyle amine auquel, nous additionnons lentement sous atmosphère azote et dans un bain de glace, 0,1 mole de Butyl lithium 1,6M (62,5 ml). Après 30 minutes de réaction à température ambiante, le NN-bis (2-propényl) amidure de lithium **(11a)** est isolé. Rendement 95%.

-**(11a)**: NN di-(2-propényl) amidure de lithium.



6. Préparation du N,N-di (2-propényl) N (triméthyl silyl) amine.

Dans le tricol où nous venons de préparer le produit **(11a)**, nous rajoutons lentement du chlorure de triméthyl silane, nous laissons réagir une heure à température ambiante. Après lavage du milieu réactionnel à l'aide d'une solution saturée en chlorure d'ammonium. Nous extrayons à l'éther la NN-di (2-propényl) N (triméthyl silyl) amine **(11)**, elle est ensuite purifiée par distillation.

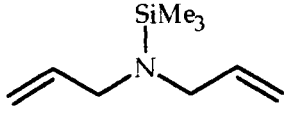
-**(11)**: NN di-(2-propényl) N (triméthyl silyl) amine.

Aspect: liquide incolore.

Teb:130°C/5 mm Hg. Rdt 51%.

IR: ν=3080 cm^{-1} (CH=CH); ν=1650 cm^{-1} (C=C); ν=1250 cm^{-1} (Si-Me_3).

RNM^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 9H, $Si(CH_3)_3$); 3,5 ppm (m, 4H, $N(CH_2)_2$); 5-6 ppm (m, 6H, $2(CH_2{=}CH)$.



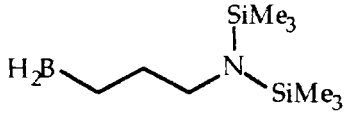
7. Hydroboration d'allyles, de diallyles et de propargyles amines silylés.

Dans un tricol de 100 ml, placé dans un bain de glace et sous atmosphère saturé en argon, à 50 ml de CCl_4, nous ajoutons 10 mmoles d'allyl amine, ou de diallyl amine ou de propargyl amine. Puis selon la nature du produit, nous additionnons soit 10 mmoles ou soit 20 mmoles de BMS (10M). Au bout de 15 minutes, nous revenons à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure. Le solvant est ensuite évaporé, et l'organoborane est récupéré quantitativement sous forme d'huile plus ou moins visqueuse.

-**(13)**: N-(3-boranyl propyl) NN di-(triméthyl silyl) amine.

IR: $\nu = 2640\ cm^{-1}$ (BH_2); $\nu = 1250\ cm^{-1}$ ($SiCH_3$).

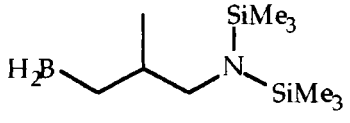
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2((Si($C\underline{H}_3$)3); 0,5 ppm (t, 2H, $C\underline{H}_2$-BH_2); 1,6 ppm (m, 2H, CH_2-$C\underline{H}_2$-CH_2); 2,8 ppm (t, 2H, $C\underline{H}_2$-N).



-**(14)**: N-(3-boranyl 2- méthyl) propyl NN di-(triméthyl silyl) amine.

IR: $\nu = 2640\ cm^{-1}$ (BH_2); $\nu = 1250\ cm^{-1}$ ($SiCH_3$).

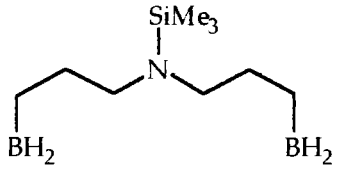
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2((Si($C\underline{H}_3$)$_3$); 0,6 ppm (m, 2H, $C\underline{H}_2$-BH_2); 0,9 ppm (s, 3H, $C\underline{H}_3$); 1,8 ppm (m, 1H, $C\underline{H}$); 2,5 ppm (m, 2H, $C\underline{H}_2$-N).



-**(15)**: NN di-(3-boranyl propyl) N (triméthyl silyl) amine.

IR: $\nu = 2640\ cm^{-1}$ (BH_2); $\nu = 1250\ cm^{-1}$ ($SiCH_3$).

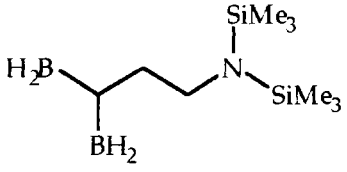
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 9H, (Si($C\underline{H}_3$)$_3$); 0,5 ppm (t, 4H, 2($C\underline{H}_2$-BH_2); 1,6 ppm (m, 4H, 2(CH_2-$C\underline{H}_2$-CH_2); 2,8 ppm (t, 4H, N($C\underline{H}_2$)$_2$.



-**(16)**: N-(3,3-diboranyl) propyl NN di-(triméthyl silyl) amine.

IR: $\nu = 2640\ cm^{-1}$ (BH2); $\nu = 1250\ cm^{-1}$ (SiCH3).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2(Si($C\underline{H}_3$)$_3$)); 0,4 ppm (m, 1H, $C\underline{H}$-BH_2); 1,8, ppm (m, 2H, CH_2-$C\underline{H}_2$-CH_2); 2,5 ppm (m, 2H, $C\underline{H}_2$-N).

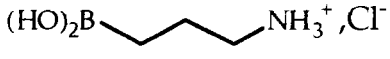


8. Synthèse des acides boroniques.

Dans un tricol de 100 ml, à 50 ml de tétrachlorure de carbone, nous ajoutons 0,05 moles d'amino borane silylé auxquels sont additionnés 5 ml de méthanol puis 5 ml de HCl (2N). Les solvants sont ensuite éliminés et les composés sont isolés puis analysés. Dans le cas du composé **(20)**, l'analyse ne nous permet de conclure sur sa structure.

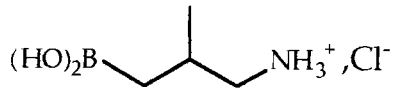
-**(17)**: Chlorhydrate de l'acide 3-amino propyl boronique.

RMN^{1}H (MeOD): 0,9 ppm (t, 2H, $C\underline{H}_2$-B); 1,7 ppm (q, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 2,9 ppm (m, 2H, CH_2-N).



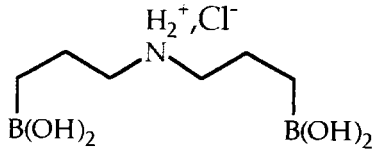
-**(18)**: Chlorhydrate de l'acide 2-méthyl 3-amino propyl boronique.

RMN^{1}H (MeOD): 0,9 ppm (m, 5H, $C\underline{H}_3$, $C\underline{H}_2$-B); 1,9 ppm (m, 1H, $C\underline{H}$); 2,7 ppm (m, 2H, $C\underline{H}_2$-N).



-**(19)**: Chlorhydrate du NN diacide 3-amino propyl boronique.

RMN^{1}H (MeOD): 0,9 ppm (t, 4H, 2(C<u>H</u>$_2$-B); 1,7 ppm (m, 4H, 2(CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$)); 3 ppm (t, 4H, N(C<u>H</u>$_2$)$_2$.



9. Synthèse des γ -amino alcools.

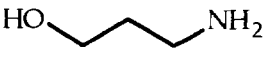
Dans un tricol de 50 ml, 40 mmoles d'acide aminoboronique sont dissous à l'aide de 20 ml de soude (5N). Puis un mélange de 10 ml d'eau oxygénée à 30% est lentement additionné.

Après 4 heures d'agitation à température ambiante le milieu réactionnel est concentré sous vide, puis l'amino alcool est extrait trois fois à l'aide de 15 ml de butanol.

La phase organique est récupèree puis diluée avec 30 ml d'éther. L'amino alcool est alors extrait une nouvelle fois avec trois fois 15 ml d'eau. Les phases aqueuses sont alors réunies et évaporées, le composé est ainsi isolé puis analysé.

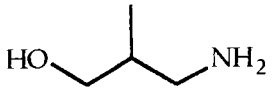
-**(21)**: 3-amino 1-propanol.

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 1,7 ppm (q, 2H, C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-N); 2,8 ppm (t, 2H, CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-N); 3,6 ppm (t, 2H, C<u>H</u>$_2$-O).



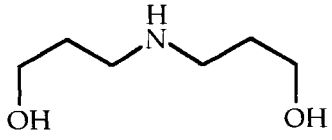
-**(22)**: 3-amino 2-méthyl 1-propanol.

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,9 ppm (d, 3H, C<u>H</u>$_3$-CH$_2$); 2 ppm (m, 1H, C<u>H</u>-CH$_2$-N); 2,9 ppm (d, 2H, CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-N); 3,6 ppm (d, 2H, C<u>H</u>$_2$-O).



-**(23)**: NN di-3-propanolamine.

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 1,7 ppm (q, 4H, ($C\underline{H}_2$-CH_2)$_2$-N); 2,8 ppm (t, 4H, (CH_2-CU_2)$_2$-N); 3,6 ppm (t, 4H, 2$C\underline{H}_2$-O).



10. Synthèse des allylalcools silylés.

Dans un tricol de 100 ml, placé dans un bain de glace et sous atmosphère d'argon, à 50 ml d'éther anhydre sont ajoutés 10 mmoles d'hydrure de sodium, puis 10 mmoles l'allyl alcool à protéger sont additionnés lentement. Pour suivre l'avancement de la réaction, on mesure le dégagement d'hydrogène. Lorsque celle-ci est terminée, 10 mmoles de chlorure de triméthylsilane sont ajoutées goutte à goutte. Après deux heures d'agitation, le mélange réactionnel est lavé à l'eau pour éliminer les sels puis le produit est extrait à l'aide d'éther. Les composés sont purifiés par distillation sous pression réduite.

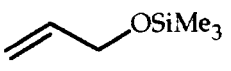
-**(24)**: O-triméthylsilyloxy 2-propène.

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 72 °C/5 mm Hg.; Rdt 80%.

IR: ν=3080 cm^{-1} (CH=CH); ν=1640 cm^{-1} (C=C); ν=1250 cm^{-1} (Si-Me_3).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2(Si($C\underline{H}_3$)$_3$); 4,1 ppm (m, 2H, $C\underline{H}_2$O); 5-6 ppm (m, 3H, $C\underline{H}_2$=$C\underline{H}$).



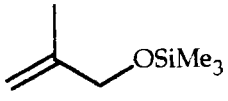
-**(25)**:-O-triméthylsilyloxy 2-méthyl 2-propène.

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 84°C/5 mm Hg; Rdt 77%.

IR: ν=3080 cm^{-1} (CH=C); ν=1650 cm^{-1} (C=C); ν=1250 cm^{-1} (Si-Me_3).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,15 ppm (s, 18H, 2(Si($C\underline{H}_3$)$_3$); 1,8 ppm (s, 3H, $C\underline{H}_3$); 4 ppm (s, 1H, $C\underline{H}$-O); 5 ppm (s, 2H, $C\underline{H}_2$=C).



11. Hydroboration des allyles alcools silylés.

Dans un tricol de 100 ml, placé dans un bain de glace et sous atmosphère argon, 10 mmoles d'allyl alcool silylé sont dissous dans 50 ml de CCl_4. A cette solution, 10 mmoles de BMS (10M) sont additionnés . Au bout de 15 minutes de réaction, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant 1 heure. Après évaporation du solvant, les oxaborolanes sont purifiés par distillation sous pression réduite.

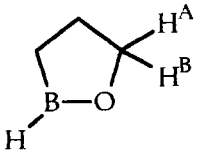
-**(27)**: 1,2-oxaborolane

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 68 °C/5 mm Hg; Rdt 86%.

IR: ν = 2640 cm^{-1} (BH_2), ν =1360 cm^{-1} (B-O).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,75 ppm (t, 2H, $C\underline{H}_2$-B); 1,6 ppm (qn, 2H, CH_2-$C\underline{H}_2$-CH_2); 3,85 ppm (t, 1H, $C\underline{H}^A$-O); 3,9 ppm (t, 1H, $C\underline{H}^B$-O) .



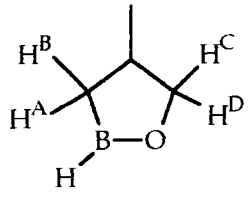
-**(28)**: 4-méthyl-1,2-oxaborolane

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 71 °C/5 mm Hg; Rdt 81%.

IR: $\nu = 2640\ cm^{-1}$ (BH_2), $\nu = 1360\ cm^{-1}$ (B-O);

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 0,54 ppm (dd, 1H, C$\underline{H}^A$-BH); 0,99 ppm (d, 3H, C$\underline{H}_3$); 1,12 ppm (dd, 1H, C$\underline{H}^B$-BH); 2,3 ppm (m, 1H, C$\underline{H}$-CH_3); 3,5 ppm (dd, 1H, C$\underline{H}^C$-O); 4,9 ppm (dd, 1H, C$\underline{H}^D$-O).



12. Synthèses de triallyles borates.

A 30 mmoles d'allyle alcool dissous dans 50 ml de CCl_4 anhydre sont ajoutés sous courant d'argon 10 mmoles de diméthyl sulfure borane commerciale (10M). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure à température ambiante. Après évaporation du solvant, les triallyles borates sont récupérés puis purifiés par distillation.

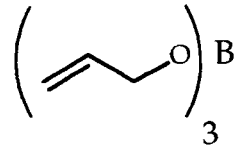
-**(29)**: triallyloxyborate.

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 95 °C/5 mm Hg; Rdt 92%.

IR: $\nu = 3080\ cm^{-1}$ (CH=CH); $\nu = 1640\ cm^{-1}$ (C=C); $\nu = 1360\ cm^{-1}$ (B-O).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 4,1 ppm (m, 6H, 3C$\underline{H}_2$O); 5-6 ppm (m, 9H, 3C$\underline{H}_2$=C$\underline{H}$).



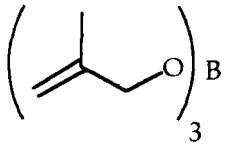
-**(30)**:tri(-2-méthylallyloxy)borate.

Aspect: liquide incolore.

T°eb: 104°C/5 mm Hg; Rdt 90%.

IR: ν=3080 cm^{-1} (CH=C); ν=1650 cm^{-1} (C=C); ν =1360 cm^{-1} (B-O).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 1,8 ppm (s, 9H, 3C$\underline{H}_3$); 4 ppm (s, 6H, C$\underline{H}_2$-O); 5 ppm (s, 6H, 3C$\underline{H}_2$=C).



13. Hydroboration de triallyles borates

Dans un tricol de 100 ml, placé dans un bain de glace et sous atmosphère azote, à 50 ml de CCl_4, sont ajoutés 10 mmoles de triallyles borates. Puis 30 mmoles de BMS (10M) sont additionnés, après retour à température ambiante et le mélange réactionnel est agité pendant une heure. Le solvant est ensuite éliminé. Les oxaborolanes correspondantes sont récupérées et purifiées par distillation. Composés **(27)** et**(28)**

14. Synthèse direct d'oxaborolane.

Dans un tricol de 100 ml placé sous atmosphère saturé en argon, sont dissous 30 mmoles d'allyl alcool dans 50 ml de CCl_4 , puis 30 mmoles de BMS sont additionnés goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité pendant une heure à température ambiante. Le suivie de la réaction se fait par mesure du dégagement d'hydrogène. Lorsque la réaction est terminée, les solvants sont éliminés et les oxaborolanes sont purifiées par distillation.

15.Synthèses d'amines tertiaires éthyléniques

A) Méthode de Tweedie et Allabashi (méthode A).

Dans un ballon de 100 ml contenant 20 ml d'éthanol et 5 ml d'eau et 0,3 mole de carbonate de sodium sont dissous 0,05 mole d'amine secondaire puis 0,05 mole de bromure allyle sont additionnées. Le tout est porté à reflux pendant 24 heures. Puis, le milieu réactionnel est filtré sur büchner afin d'éliminer les impuretés. L'amine tertiaire est récupérée après avoir chassé les solvants et elle est purifiée par distillation sous pression réduite.

B) Méthode de Buck et Ferry (méthode B).

Dans un tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant, et refroidi à l'aide d'un bain de glace, 0,1 mole d'amine secondaire sont introduites. On additionne lentement goutte à goutte 0,15 mole de bromure allyle. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. L'ammonium quaternaire est extrait à l'aide de 50 ml d'eau. Puis la phase aqueuse est traité à l'aide une solution basique contenant 0,1 mole de NaOH. Le produit est ensuite extrait au dichlorométhane et séché sur sulfate de sodium. L'amine tertiaire est récupérée après élimination du solvant. Les produits sont purifiés par distillation sous pression réduite.

Dans le cas des composés **(33)** et **(34)**, on utilise comme amine secondaire de départ, la diallylamine puis on lui additionne lentement soit du bromobenzene, soit bromobenzyle. A bout d'une heure d'agitation à température ambiante, l'ammonium quaternaire est extrait à l'aide de 50 ml d'eau. Puis, il est traité avec une solution basique et le dérivé est extrait à l'aide de dichlorométhane. L'amine tertiaire ainsi isolé est purifié par distillation sous pression réduite.

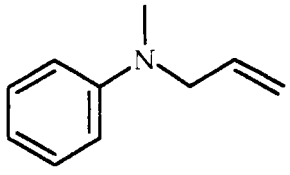
-**(31)**:N-méthyl, N-allylaniline.

Aspect: liquide orange

T° eb: 58°C / 1 mm Hg; Rdt 71%.

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques); ν =1360 cm^{-1} (C-H); ν=1650 cm^{-1} (C=C).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 3,11 ppm (s, 3H, N-C<u>H</u>$_3$); 4,1ppm (d, 2H, N-C<u>H</u>$_2$); 5-6 ppm (m, 3H, C<u>H</u>$_2$=C<u>H</u>); 6,90-7,42 (m, 5H, noyau aromatique).



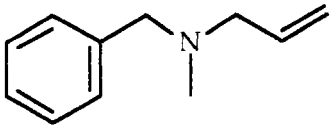
-**(32)**:N-benzyl,N- méthyl, N-allylamine.

Aspect: liquide incolore

T° eb: 63°C /1 mm Hg; Rdt 66%.

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques); ν =1360 cm^{-1} (C-H); ν=1650 cm^{-1} (C=C).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 2,26 ppm (s, 3H, N-C<u>H</u>$_3$); 3,07 ppm (d, 2H, N-C<u>H</u>$_2$); 3,56 ppm (s, 2H, Ph-C<u>H</u>$_2$); 5-6 ppm (m, 3H, C<u>H</u>$_2$=C<u>H</u>); 7,3 (s, 5H, noyau aromatique)



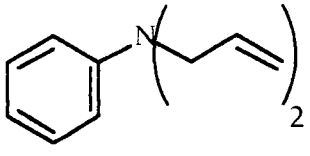
-**(33)**: N,N-diallylaniline.

Aspect: liquide incolre

T° eb: 72°C /1 mm Hg; Rdt 63%.

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques); ν =1360 cm^{-1} (C-H); ν=1650 cm^{-1} (C=C).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 3,9 ppm (d, 4H, 2N-C<u>H</u>$_2$); 5-6 ppm (m, 6H, 2C<u>H</u>$_2$=C<u>H</u>); 6,5-7,4 (m, 5H, noyau aromatique).



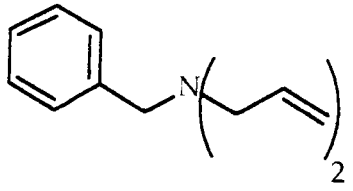
-**(34)**: N-benzyl,N,N-diallylamine.

Aspect: liquide incolore

T° eb: 78°C /1 mm Hg; Rdt 60%.

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques); ν =1360 cm^{-1} (C-H); ν=1650 cm^{-1} (C=C).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 3,1 ppm (d, 4H, 2N-C$\underline{H}_2$); 3,6 ppm (s, 2H, Ph-C$\underline{H}_2$); 5-6 ppm (m, 6H, 2C$\underline{H}_2$=C$\underline{H}$); 7,46 (s, 5H, noyau aromatique)



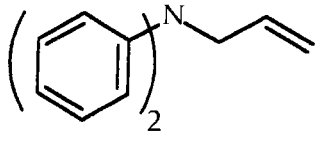
-**(35)**:N-phényl N-allylaniline.

Aspect: liquide trouble

T° eb: 98°C /1 mm Hg; Rdt 60%.

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques); ν =1360 cm^{-1} (C-H); ν=1650 cm^{-1} (C=C).

RMN^{1}H ($CDCl_3$): 4,4 ppm (d, 2H, 2N-C$\underline{H}_2$); 5-6 ppm (m, 3H, 2C$\underline{H}_2$=C$\underline{H}$); 7,08-7,31 (m, 10H, noyau aromatique).



16. Hydroboration des allylamines tertaires.

A 0,01 mole d'allylamine, dissous dans 50 ml de CCl_4, sont ajoutés sous argon 0,01 mole de diméthyle sulfure borane (BMS). La solution est ensuite agitée à température ambiante pendant 3 heures pour les dérivés **(31)**, **(33)** et **(35)** pour les dérivés **(32)** et **(34)**, il faut porté la solution au reflux. Le suivi de la réduction se fait par la prise d'échantillons du milieu réaction et leurs analyses par RMN^{1}H.

Lorsque l'hydroboration est finie, 5 ml de méthanol sont additionnées au milieu réactionnel puis 5 ml de HCl (2N) sont ajoutés. Les impuretés sont éliminées par extraction avec 30 ml de CH_2Cl_2. Enfin la phase aqueuse est neutralisé avec une solution de soude (2N) afin récupérer les dérivés dans la phase organique.

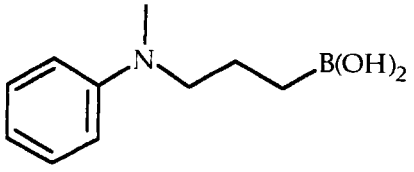
Après évaporation du solvant sous pression réduite, les dérivés sont isolés et leurs structures sont déterminés par RMN^{1}H et I.R.

-**(36)**: Acide N-méthyl N-phénylamino-3-propylboronique

Aspect: liquide visqueux marron foncé

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques);ν =1370 cm^{-1} (B-O); ν =1360 cm^{-1} (C-H)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,9 ppm (t, 2H, CH_2-B); 1,65 ppm (q, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 2,85 ppm (s, 3H, N-CH_3); 3,2 (t, 2H, N-CH_2-CH_2); 6,60-7,25 (m, 5H, noyau aromatique)

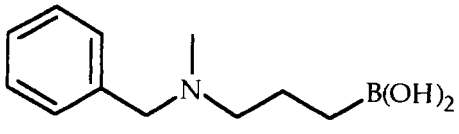


-**(37a)**: Acide N-benzyl N- méthylamino-3-propylboronique

Aspect: liquide orangé

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques);ν =1370 cm^{-1} (B-O); ν =1360 cm^{-1} (C-H)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,9 ppm (t, 2H, CH_2-BO); 1,65 ppm (qn, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 2,26 ppm (s, 3H, N-CH_3); 3,53 (t, 2H, N-CH_2-CH_2); 3,76 ppm (s, 2H, Ph-CH_2); 7,3 (s, 5H, noyau aromatique)

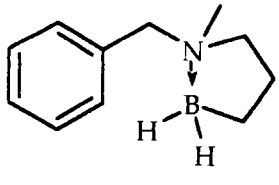


-**(37b)**: N-benzyl N-méthylamino-1,2-azaborolidine

Aspect: liquide orangé

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques);ν =1370 cm^{-1} (B-O); ν = 2640 cm^{-1} (BH); ν=1360 cm^{-1} (C-H)

RMN^1H ($CDCl_3$): 0,75 ppm (t, 2H, CH_2-BH); 1,30 ppm (qn, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 2,1 ppm (s, 3H, N-CH_3); 3,15 (t, 2H, N-CH_2-CH_2); 3,5 ppm (s, 2H, Ph-CH_2); 7,3 (s, 5H, noyau aromatique)

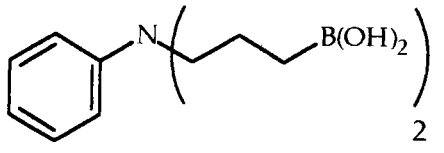


-**(38)**: Acide N-3-propylboronique N-phénylamino-3-propylboronique

Aspect: liquide incolore

IR: ν=3045 cm^{-1} (CH=CH aromatiques);ν =1370 cm^{-1} (B-O); ν =1360 cm^{-1} (C-H)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,9 ppm (t, 4H, $2C\underline{H_2}$-B); 1,65 ppm (qn, 4H, $2CH_2$-$C\underline{H_2}$-CH_2); 3,2 (t, 4H, 2N-$C\underline{H_2}$-CH_2); 6,60-7,25 (m, 5H, noyau aromatique)

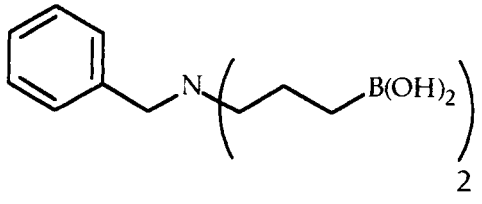


-**(39a)**: Acide N-benzyl N- méthylamino-3-propylboronique

Aspect: liquide orangé

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques);ν =1370 cm^{-1} (B-O); ν =1360 cm^{-1} (C-H)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,9 ppm (t, 4H, $2C\underline{H_2}$-BO); 1,65 ppm (qn, 4H, $2CH_2$-$C\underline{H_2}$-CH_2); 3,22 (t, 4H, 2N-$C\underline{H_2}$-CH_2); 3,56 ppm (s, 2H, Ph-$C\underline{H_2}$); 7,3 (s, 5H, noyau aromatique)

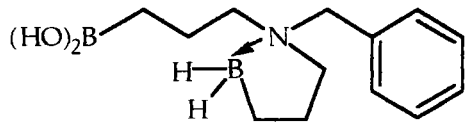


-**(39b)**: Acide N-amino-1,2-azaborolidine N-méthylamino-3-propyl boronique

Aspect: liquide orangé

IR: ν=3050 cm^{-1} (CH=CH aromatiques);ν =1370 cm^{-1} (B-O); ν = 2640 cm^{-1} (BH); ν=1360 cm^{-1} (C-H)

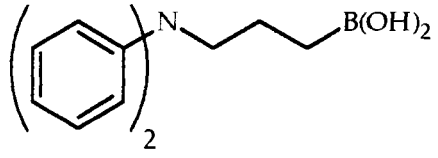
RMN^1H ($CDCl_3$): 0,75 ppm (t, 2H, $C\underline{H_2}$-BH); 0,9 ppm (t, 2H, $C\underline{H_2}$-BO); 1,35 ppm (qn, 2H, CH_2-$C\underline{H_2}$-CH_2); 1,65 ppm (qn, 2H, CH_2-$C\underline{H_2}$-CH_2); 3,15 (m, 4H, 2N-$C\underline{H_2}$-CH_2); 3,5 ppm (s, 2H, Ph-$C\underline{H_2}$); 7,3 ppm (s, 5H, noyau aromatique)



-**(40)**: Acide N,N-diphenylamino-3-propylboronique

Aspect:liquide violacé

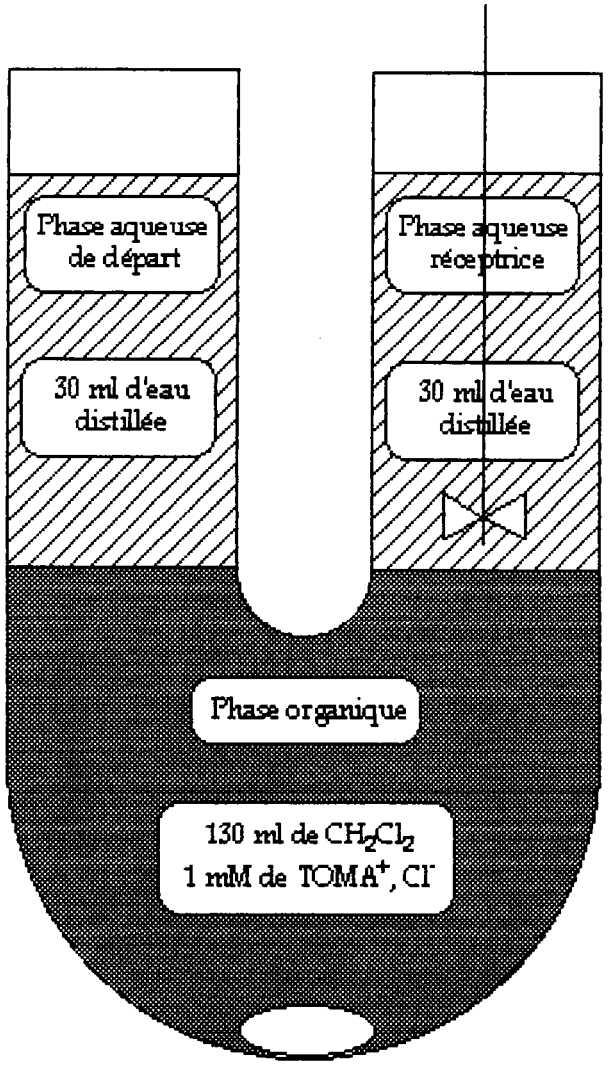
RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,88 ppm (t, 2H, C<u>H</u>$_2$-B); 1,77ppm (qn, 2H, CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH_2); 3,70 ppm (t, 2H, N-C<u>H</u>$_2$-CH_2); 6,94-7,34 (m, 5H, noyau aromatique)



C. Transport de sucre à travers une membrane organique

1. Montage utilisé lors des expériences de transport.

Pour ces différents essais, nous avons utilisé un tube en U représenté ci-dessous:



Le système est constitué d'un tube en U, la phase réceptrice est munie d'une agitation mécanique et la phase organique possède une agitation magnétique.

Lors des différentes expériences, 1mM de Chlorure de trioctylméthyl-ammonium ($TOMA^+.Cl^-$) et 1 mM d'acide boronique sont dissous dans 130 ml de

dichlorométhane. Le mélange est ensuit agité avec 60 ml d'eau distillé pour établir un équilibre entre les différents constituants. Après décantation, la phase organique est séparée et sèchée avec du sulfate de sodium puis filtrée et placé dans la partie centrale du tube. Enfin, la phase aqueuse est divisée en deux portions de 30 ml chacunes. Elles seront utilisées comme phase de départ pour l'une et phase réceptrice pour l'autre.

a) Transfert de D-Mannose.

Lors de cette étude, deux types d'expériences ont été mené, l'une utilise un gradient de pH et l'autre un gradient de concentration en ions florures.

* Gradient de pH

Dans ce cas, au départ de l'expérience, la phase de départ est basifiée à l'aide de 15 mM de KOH afin d'obtenir un pH égale à 13. De plus, on y dissous 1 mM de D-Mannose. Rien n'est additionné dans la phase réceptrice. Le tout est mis sous légère agitation.

*Gradient de concentration

Lors de ces essais, 15 mM de KF sont ajoutés à la phase départ. On y dissous 1 mM de D-Mannose et on agite légèrement.

Les prélèvements de la phase receptrice sont effectués avec une seringue de 20 µl puis analyser à l'aide d'une HPLC munie d'une colonne phase inverse C-18 couplée à un détecteur réfractométrique afin de suivre l'arrivée de D-Mannose. L'éluant utilisé pour les analyses est de l'eau distillé.

b) Transfert de glycopyrannosides.

Pour le transfert des glycopyrannosides, la phase de départ est constituée de 15 mM de KOH pour avoir un pH égale à 13 et 5 mM de phényl β-D-glucopyrannoside ou 5 mM de phényl β-D-galactopyrannoside.

Quand à la phase réceptrice, elle est acidifié à pH=2 à l'aide d'acide chlorhydrique.

Pour ces expériences les prélèvements de la phase réceptrice sont analysés à l'aide d'une HPLC munie d'une colonne phase normale et couplée à un détecteur d'UV (254 nm).

Bibliographie

Bibliographie

(1) Corey E.J., Barnes-Seeman D., Lee T.W.
Tetrahedron Letters, 1997, 38, n°25, 4351

(2) Corey E.J., Rohde J.J.
Tetrahedron Letters, 1997, 38, n°1, 34

(3) Abiko A., Liu J-F., Wang G-Q., Masamune S.
Tetrahedron Letters, 1997, 38, n°18, 3261

(4) Matteson D.S., Majumdar D.
J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7590

(5) Matteson D.S.
Studies in Natural Products Chemistry, 1992, 11, 409

(6) Hatanaka H., Nakagawa Y.
J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994, 28, 1061

(7) Barth R.F., Soloway A.H., Fairchild R.G., Brugger R.M.
Cancer, 1992, 70, 2995

(8) Hu H., Brown, P.H.
Plant Physiol., 1994, 105, 681

(9) Dugger W.M.
Encyclopedia of plant physiology. Inorganic plant nutrition.
(Eds Spinger-Verlay) New-York, 1983, 15b, 626

(10) Loomis W.D., Durst R.W.
Biofactors, 1992, 3, 229

(11) Goldbach H.E., Blaser-Grill J., Lindermann N., Porzelt M., Horrmann C., Lupp B., Gessner B.
Curr. Topics Plant Biochem. Physil., 1991, 10, 195

(12) Ferrol N., Belver A., Roldan M., Rodriguez-Rosales M., Donaire J-P
Plant. Physiol., 1993, 103, 763

(13) Obermeyer G., Kriechbaumer R., Strasser D., Maschressnig A., Friedrich-Wilhelm B.
Physiol. Plant., 1996, 98, 280

(14) Lu Kaszwski K.M., Blevins D.G., Randall D.D.
Plant. Physiol., 1992, 99, 1670

(15) Nielsen F.H., Shuler T.R.
Biol. Trace Elem. Res., 1992, 35, 225

(16) Wilson J.H., Rusler P.L.
Br. Poult. Sci. England, 1996, 37, n°4,723

(17) Chapin R.E., Ku W.W.
Environ Health Perspect., 1994, 102, n°7, 87

(18) Wood W.G.
Environ Health Perspect., 1994, 102, n°7, 5

(19) Rajendran K.G., Burham B.S., Chen S.Y., Sood A., Spielvogel B.F., Shaw B.R., Hall J.M.
J. Pharm. Sci., 1994, 83, 1391

(20) Rajendran K.G., Chen S.Y., Sood A., Spielvogel B.F., Shaw B.R., Hall J.M.
Biomed. Pharmacother., 1995, 40, 131

(21) Hall I.H., Burnham B.D., Chen S.Y., Sood A, Spielvogel B.F.
Metal-Based Drugs, 1995, 2, n°1, 1

(22) Hall I.H., Reynolds D.J., Wong O.T., Sood A, Spielvogel B.F.
Metal-Based Drugs, 1995, 2, n°2, 66

(23) Kelly T.A., Adams J., Bachovchin W.W., Barton R.W., Campbell S.J., Coutts S.J., Kennedy C.A., Snow R.J.
J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 12637

(24) Snow R.J., Bachovchin W.W., Barton R.W., Campbell S.J., Coutts S.J., Freeman D.M., Gutheil W.G., Kelly T.A., Kennedy C.A., Krolikowski D.A., Leonard S.F., Pargellis C.A., Tong Liang, Adams J.
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 10860

(25) Snow R.J., Bachovchin W.W.
Adv. Med. Chem., 1995, 3, 149

(26) Deadman J., Claeson G., Scully M.
J. Enzy. Inhi., 1995, 9, 29

(27) De Nanteuil G., Gloanec P., Lila C., Portevin B., Boudon A., Rupin A., Verbeuren T.J.
Bioorganic & Medicinal Chem., 1995, 3, n°8, 1019

(28) Dominguez C., Carini D.J., Weber P.C., Knabb R.M., Alexander R.S., Kettner C.A., Wexler R.R.
Bioorganic & Medicinal Chem. Letters, 1997, 7, n°1, 79

(29) Blesch M.F., Martin C., Borelly J., Hartemann P.
Presse Med., 1990, (a), 19, n°22, 1050

(30) Blesch M.F., Martin C., Pichon M., Borelly J., Hartemann P.
J. Orthop. Surgery, 1990, (b), 4, 123

(31) Benderdour M.
"Bore et cicatrisation mecanisme d'action pouvant expliquer le rôle du bore dans la cicatrisation."
Thèse de doctorat, 30 avril 1998, (Nancy){98 NAC 11005}

(32) Anderson J.R., O'Brien K.G., Reuter F.
J. Applied Chem., 1952, 2, 241

(33) Brown H.C.
Organic Synthese via Boranes. Ed. John Wiley & Sons 1975

(34) Steinberg H., Hunter D.L.
Ind & Eng. Chem., 1957, 49, 174

(35) Scattergood A., Miller W., Gammon J.
J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 2150

(36) Musgrave O.C., Park T.O.
Chem. & Ind., 1955, 26, 1552

(37) Musgrave O.C., Bowie R.A.
J. Chem. Soc., 1963, 3945

(38) Steinberg H., Hunter D.L.
J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 853

(39) Brown H.C., Fletcher E.A.
J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 2808

(40) Dicko A., Coste C., Bastide J.
Bull. Soc. Chim. Fr., 1982, n°5-6, II-153

(41) Tanner D.W., Bruice T.C.
J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 6954

(42) Mc Phail A.T., Onan K.D., Spielvogel B.F., Wisian-Neilson P.
J. Chem. Research, 1978, 2601

(43) Spielvogel B.F., Das M.K., Mc Phail A.T., Onan K.D.
J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 6344

(44) Mills W.J., Sutton C.H., Baize M.W., Todd L.J.
Inorg. Chem., 1990, 30, 1046

(45) Sutton C.H., Baize M.W., Mills W.J., Todd L.J.
Inorg. Chem., 1991, 31, 4911

(46) Lindquist R.N., Nguyen A.C.
J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 6435

(47) Matteson D.S., Sadhu K.M.
J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 5241

(48) Coutts S.J., Kelly T.A., Snow R.J., Kennedy C.A., Barton R.W., Adams J., Krolikowski D.A., Freeman D.M., Campbell S.J., Ksiazek J.F., Bachovchin W.W.
J. Med. Chem., 1996, 39, 2087

(49) Seyfert D.
Prog. Inorg. Chem., III, F. A. Cotton, Ed., Wiley Interscience, New-York, 1962, 210.

(50) Streitwieser A., Verbit J. L., Bittman R.
J. Org. Chem., 1967, 32, 1530.

(51) Pasto D.J., Kang S.Z.
J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 3797

(52) Nagase S. , Ray N.K. , Morokuma K.
J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 4536

(53) Green T.W.
Protective Groups in Organic Synthesis (Eds: John Wiley & Sons)

(54) Hart R., Van Dormael A.
Bull. Soc. Chim. Belg., 1956, 65, 571

(55) Hart R.
Bull. Soc. Chim. Belg., 1957, 66, 229

(56) Butler D.N., Soloway A.H.
J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 2961

(57) Butler D.N., Soloway A.H.
Chem. Com., 1965, 15, 333

(58) Butler D.N., Soloway A.H.
J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 484

(59) Butler D.N., Soloway A.H.
J. Med. Chem., 1966, 9, 362

(60) Brown H.C., Vara Prasad J.V., Gupta A.K.
J. Org. Chem., 1986, 51, 4296

(61) Baboulène M., Torregrosa J.L., Spezial V., Lattes A.
Bull. Soc. Chim. Fr., 1980, 565

(62) Dicko A., Montury M., Baboulène M.
Tetrahedron Letters, 1987, 28, n°48, 6041

(63) Corriu R.P.J, Huynh V., Moreau J.J.E, Pataud-Sat M.
J. Organomet. Chem., 1983, 255, 359-364

(64) Bestman H.J., Wolfel G.
Chem. Ber., 1984, 117, 1250

(65) Corriu R.P.J., Huynh V., Moreau J.J.E
Tetrahedron Letters, 1984, 25, n°18, 1887

(66) Corriu R.P.J., Huynh V., Iqbac J., Moreau J.J.E
J. Organomet. Chem., 1985, 276, 61

(67) Dicko A., Montury M., Baboulène M.
Synthetic Com., 1988, 18, n°5, 459

(68) Dicko A.
" Hydrolyse de borates et synthèses d'acides aminoboroniques"
Thèse doctorat d'état ès Sciences, 1989, n°109A, Perpignan

(69) Zhou W., Liang S., Lo W.
Synthesis, 1990, 685

(70a) Allabashi J. C., Tweedie V. L.
J. Org. Chem., 1961, 26, 3676.

(70b) Buck J.S, Ferry
Org. Synthesis, 1943, 2, 290.

(71a) Polivska Z., Ferles M.
Coll. Czech. Chem. Comm., 1969, 34, 3039

(71b) Polivska Z., Ferles M.
Coll. Czech. Chem. Comm., 1970, 35, 1131

(71c) Polivska Z., Ferles M.
Coll. Czech. Chem. Comm., 1970, 35, 1147

(72) Shinbo T., Nishimura K., Yamaguchi T., Sugiura M.
J. Chem. Soc. Chem. Com., 1986,349

(73) Morin G.T., Hughes M.P., Paugam M-F., Smith B.D.
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 8895

(74) Morin G.T., Paugam M-F., Hughes M.P., Smith B.D.
J. Org. Chem., 1994, 59, 2724

(75) Westmark P.R., Smith B.D.
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9343

(76) Westmark P.R., Gardiner S.J., Smith B.D.
J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 11093

(77) Grotjohn B.F., Czarnik A.W.
Tetrahedron Letters, 1989, 30, n°18, 2325

(78) Westmark P.R., Smith B.D.
J. Pharmaceutical Sciences, 1996, 85, n°3, 266

(79) Paugam M.F., Smith B.D.
Tetrahedron Letters, 1993, 34, n°23, 3723

(80) Lambert E., Breinlinger E.C., V.M. Rotello
J. Org. Chem., 1995, 60, 2646

(81) Molher L.K., Czarnik A.W.
J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7037

(82) Paugam M-F., Valencia L. S., Boggess B., Smith B.D.
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 11203

(83) Paugam M-F., Bien J.T., Smith B.D., Chrisstoffels L.A.J., de Jong F., Reinhoudt D.N.
J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 9820

(84) Bien J-T, Shang M., Smith B.D.
J. Org. Chem., 1995, 60, 2147

(85) Ishi-i T., K. Nakashima, Shinkai S.
Tetrahedron, 1998, 54, 8679

(86) Ishi-i T., Iguchi R., Shinkai S.
Tetrahedron, 1999, 55, 3883

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire, nous aura permis d'étudier les composés organoborés essentiellement sous deux aspects; d'une part la synthèse de nouveaux acides γ-aminoboroniques et d'autre part leur capacité à transporter des sucres à travers une membrane organique liquide.

La première partie a été consacrée essentiellement à la synthèse d'oxaborolanes et d'acides γ-aminoboroniques.

Lors de synthèse des oxaborolanes, une nouvelle méthode de préparation à l'aide d'un cycle catalytique a été mise au point.

Lors de la synthèse des acides γ-aminoboroniques, la présence d'une fonction amine sur le squelette éthylénique engendre certaines difficultés dues à une complexation Azote-Bore. Pour éliminer ces difficiultés, dans le cas de la synthèse des acides γ-aminoboroniques primaires, le groupement triméthylsilyle s'est montré particulièrement efficace pour protéger la fonction amine libre face à la récation d'hydroboration. Dans le cas des acides N,N-alkyl/alkyl γ-aminoboroniques, un apport d'énergie sous forme de chaleur permet de réaliser l'hydroboration de l'insaturation.

La deuxième partie de ce travail a été consacrée à l'étude du transport de sucre à l'aide d'un modèle de membrane biomimétique. En effet, les résultats enregistrés montrent pour la première fois que des acides γ-aminoboroniques transportent les sucres réducteurs et les sucres non-réducteurs hydrophiles à travers une membrane organique liquide. De plus une série de tests menée en milieu biologique à l'aide de nos composés a mis en évidence leur impacte sur le relargage de macromolécules issues des cartilages d'embryons de poulet ou des fibroblastes humains.

Resume

We in the first part report the preparation of oxaborolanes and γ-aminoboronic acids.

Concerning the oxaborolanes synthesis, we have found a new method using a catalytic cycle which lead to the expected compounds in quantitative yield.

About the synthesis of γ-aminoboronic acids, the presence of an amine function induces some difficulties owing to the Nitrogen-Boron complexation. We describe how to avoid these difficulties in the case of the primary amine, to protect the nitrogen atom we have used the trimethylsilyl group. Despite Nitrogen-Boron complexation, in the case of the N,N-alkyl/ alkyl γ-aminoboronic acids our results show that the reaction medium heating is enough to conduct the hydroboration process at the end.

We report in the second part, a study concerning the glycosides transport through a liquid organic membrane using γ-aminoboronic acid as transferring agent.

Our results show that these compounds transport sugars as well as the phenyl boronic acid generally used.

Moreover, in biological field, in vitro tests have been done and they exhibite that our organoboron compounds enhance the relarguage of macromolecules coming from chick embryo cartilage cells or human fibroblasts.