



Pergamon

Tetrahedron 55 (1999) 1329–1340

TETRAHEDRON

Étude du Réarrangement de Beckmann des Sels d'OTDP des Oximes de Cétones Aromatiques et Applications en Synthèse

Sylvie THIEBAUT, Christine GERARDIN-CHARBONNIER, Claude SELVE*

Université Henri Poincaré - Nancy I - Laboratoire de Chimie Physique Organique et Colloïdale. INCM - UMR CNRS / UHP 7565 - B P 239 - 54506 - NANCY VANDOEUVRE Cedex. (France) **.

Received 24 September 1998; accepted 3 December 1998

Abstract: - Beckmann rearrangement of OTDP salts of oximes of aromatic ketones and synthetic applications. Reaction between tris(dimethylamino)-phosphine, carbon tetrachloride and oximes of ketones leads to the corresponding Oximoxy-Tris-(Dimethylamino)-Phosponium salts (OTDP salts), which are isolated in the form of hexafluorophosphates. These salts are solid and stable except if they are completely dehydrated. Their solutions, in non polar solvents like CHCl_3 , give Beckmann rearrangement at room temperature. The kinetics and mechanism have been studied by NMR. We have defined the conditions of trapping of the cationic intermediates formed in the rearrangement, leading to an effective synthesis of amidines and an access to a glycoside structure using the hemiacetalic hydroxyl group of sugar as nucleophile. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: Beckmann rearrangement, Oximoxy-Tris-(Dimethylamino)-Phosponium salts, amidines, Glycosylation.

Résumé: - La réaction entre le couple tris(diméthylamino)-phosphine (TDAP)/tétrachlorure de carbone et des oximes de cétones conduit aux sels d'Oximoxy-Tris(Diméthylamino)-Phosponium correspondants (sels d'OTDP) isolés sous la forme d'hexafluorophosphates. Ces sels sont solides et stables excepté si on élimine complètement l'eau entraînée au cours de leur préparation. Leur solution, en solvant peu polaire comme CHCl_3 , donne lieu à un réarrangement de Beckmann, à température ambiante. La vitesse et le mécanisme détaillé de l'évolution du réarrangement ont été établis par étude RMN. Nous avons pu définir les conditions de piégeage de l'intermédiaire cationique qui se forme. Une synthèse performante d'amidines a pu en dériver ainsi qu'un accès à une structure glycosidique en utilisant l'hydroxyle hémiacétalique d'un sucre. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

INTRODUCTION et HYPOTHESES:

Le mécanisme de la réaction de réarrangement de Beckmann¹ mettant en œuvre un oxime sous forme activée, est classiquement présenté comme un acte réactionnel concerté² (schéma 1). Ceci semble confirmé par la stéréochimie qui caractérise généralement ce réarrangement: le groupe qui migre est en position anti de l'oxygène de l'oxime³. Cependant il a été montré que cette stéréosélectivité n'est pas générale. De nombreux exemples montrent qu'une isomérisation est possible semblant mettre en œuvre la migration du groupe en position syn⁴.

* to whom the correspondence should be addressed.

** Fax : +(33)0383912532 ; E mail : Claude.Selve@lesoc.u-nancy.fr. Phone : +(33)0383912360

Les différents résultats montrent l'importance, dans le mécanisme réactionnel, de la nature du groupe partant⁵. Au cours d'un travail sur la mise au point de synthèses de tensioactifs originaux, nous avons été amenés à envisager l'utilisation du réarrangement de Beckmann dans nos démarches méthodologiques. En effet, nous avons émis l'hypothèse que ce réarrangement pourrait être utilisé, moyennant une "déviation" convenable, pour synthétiser des O-alkylglycosides, à groupe alkyle gras, d'une façon simple et rapide.

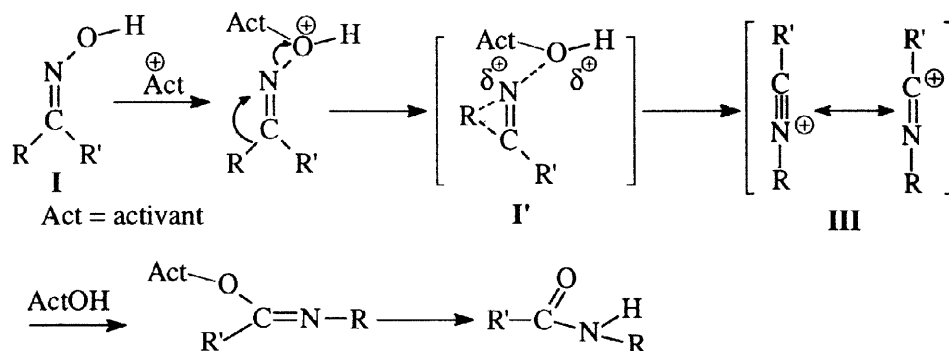


schéma 1: Mécanisme concerté du réarrangement de Beckmann².

L'intermédiaire cationique **III** pourrait être piégé par un nucléophile⁶ comme par exemple l'oxygène du groupement hydroxyle hémiacétalique d'un sucre, dont les autres fonctions alcools sont protégées. Nous aurions ainsi la formation d'un imidate constituant une étape vers l'obtention de O-alkylglycosides⁷ pouvant être tensioactifs.

RESULTATS et DISCUSSIONS

Préparations des sels d'OTDP.

Nous avons décidé d'utiliser une forme activée d'oximes imitant le groupement activant du réactif de couplage peptidique BOP (Hexafluorophosphate de BenzoTriazolyl-Oxy-tris(diméthylamino)-Phosphonium⁸). La synthèse des hexafluorophosphates d'Oximoxy-Tris(Diméthylamino)-Phosphonium sous forme **II** (Sels d'OTDP) utilise l'action sur l'oxime **I**, du couple TrisDiméthylAminoPhosphine(TDAP) [P(NMe₂)₃]/tétrachlorure de carbone [CCl₄], suivie de l'échange d'anion classiquement utilisé en chimie des sels d'Alkyloxy Tris(Diméthylamino)-Phosphonium (Sels d'ATDP) des alcools^{9,10} [schéma 2].

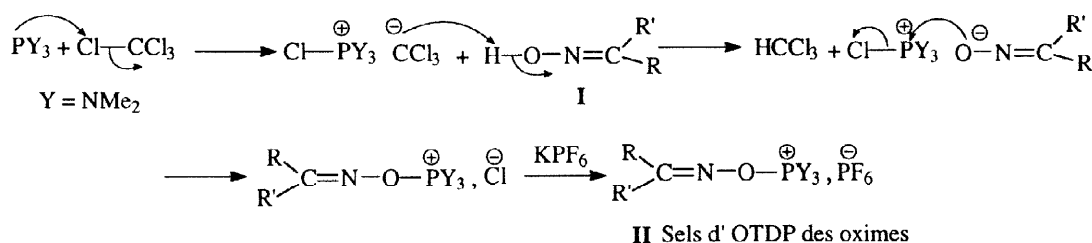


schéma 2: Préparation des sels d'OTDP **II** des oximes **I**.

A la solution d'oxime et de tétrachlorure de carbone en excès dans du THF anhydre à -50°C , on additionne goutte à goutte une solution de TDAP dans du THF. Après réaction, on ajoute de l'eau, on laisse alors revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est transféré dans une solution aqueuse d'hexafluorophosphate de potassium. Le traitement, dans ces conditions, de l'oxime de la cyclohexanone, n'a pas permis d'isoler le sel d'OTDP. C'est le lactame correspondant qui est formé: le réarrangement a eu lieu dès la formation du sel malgré une température de réaction de -50°C .

Par contre, les sels d'OTDP **II** des oximes de l'acétone, l'acétophénone, la paranitroacétophénone et la benzophénone sous forme hexafluorophosphate sont isolés du milieu aqueux par extraction au dichlorométhane¹⁰.

Cependant, en RMN ^1H , un signal attribuable à l'eau accompagne les signaux dus au sel; les microanalyses sont toujours en léger désaccord avec la structure mais ne permettent pas de quantifier la stoechiométrie eau-sel car elles ne sont pas strictement équivalentes d'un lot à un autre pour un même sel. Différentes tentatives de séchage du solide, obtenu à partir de l'oxime de l'acétophénone, sous vide poussé à 50°C ou à température ambiante, ont conduit à la décomposition du sel. Dans ces conditions, pour le sel **II B**, nous avons pu identifier, dans le résidu, le N-phényl-acétamide, provenant certainement du réarrangement et de l'hydrolyse subséquente.

A l'état solide, conservé à température ambiante, **IIB** reste stable pendant plusieurs mois. Si ce solide est mis en solution dans le dichlorométhane, il donne lieu à température ambiante, au réarrangement en quelques heures.

Cette dégradation du produit a été suivie par RMN ^{31}P et la vitesse de cette décomposition est décrite ci-dessous. Les principales caractéristiques des sels préparés, sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des Hexafluorophosphates d'OTDP de quelques Oximes

oxime de départ	OTDP	Rdt (%)	δ (ppm)RMN ^{31}P	Pf ($^{\circ}\text{C}$)
Propanone oxime	II A	92	40,2	126
Acétophénone oxime	II B	90	41,5	123
Paranitroacétophénone oxime	II C	90	42	135
Benzophénone oxime	II D	70	41	106

Etude du Réarrangement:

Les sels de type **II**, sont mis dans un dessiccateur sur P_2O_5 au moins pendant douze heures à température ambiante. La réaction de réarrangement est alors "suivie" par RMN ^{31}P pour leur solution dans CDCl_3 à la concentration de 0,12 mole/L. Dans le cas des sels **IIB** (ou **IID**), le signal, initialement unique à

$\delta = 41,5$ ppm (41ppm), diminue d'intensité et on observe simultanément, à $\delta = 32$ ppm (31 ppm), l'apparition d'un signal dont l'intensité augmente proportionnellement. Par contre, les sels **IIA** et **IIC**, dans les mêmes conditions, sont stables. Cette observation est quantifiée par les courbes indiquant le pourcentage de sel **II** restant dans le mélange au temps t , en fonction du temps (figure 1).

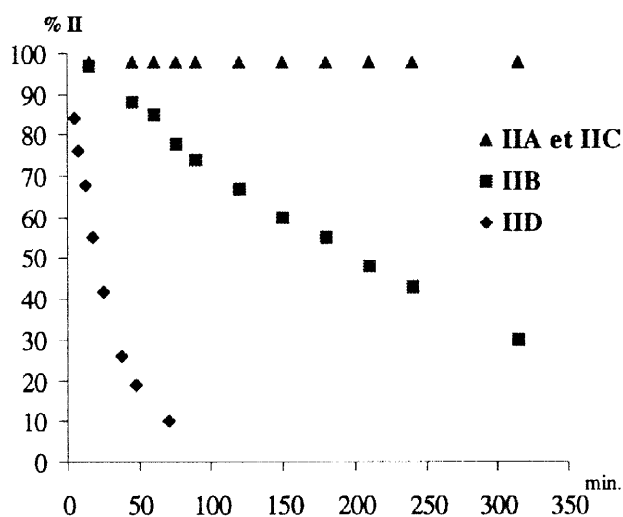


Figure 1 : Pourcentage de sels d'OTDP **II** restant en fonction du temps à 25°C.

L'analyse de ces courbes indique une décomposition des sels avec des demi-vies à température ambiante dépendant fortement de la nature des groupements portés par le carbone de la cétone originelle. On constate que le sel d'OTDP de l'oxime de la benzophénone **II D** présente un temps de demi-vie de 20 minutes. Ce temps est de 210 minutes pour le sel d'OTDP de l'oxime de l'acétophénone **II B** et est supérieur à 10 heures pour celui de l'acétone **IIA** comme pour celui de la paranitroacétophénone **IIC**. L'hydrolyse du milieu réactionnel permet d'isoler le benzanilide et l'acétanilide attendus respectivement dans les réarrangements de **IID** et **IIB** à côté du HMPT. Pour le sel d'OTDP **II A**, nous avons poursuivi l'observation, il demeure encore intact après 5 jours.

Nous pouvons distinguer 3 types de comportements des sels d'OTDP des oximes:

Le sel d'OTDP de la cyclohexanone, donne lieu au réarrangement dès sa formation à -50°C, probablement à cause de la tension due au carbone sp^2 du groupement oxime; ce sel n'est pas isolable dans nos conditions de synthèse.

Les sels d'OTDP des oximes de la propanone et de la paranitroacétophénone (remarquons que le phényle porte un groupe électroattracteur fort) mis en solution, sont très stables à température ambiante.

Les sels d'OTDP des oximes de cétones comportant au moins un groupement aromatique non substitué, comme l'acétophénone ou la benzophénone, donnent lieu au réarrangement à température ambiante dès qu'ils

sont placés en solution dans un solvant peu polaire à condition d'avoir diminué de façon suffisante l'eau entraînée par le sel au cours de sa préparation.

Les solutions de tous les sels **II** dans les solvants polaires sont très stables.

Pour les cétones comportant un groupement aromatique (sels **II B** et **II D**), le mécanisme réactionnel qui semble rendre compte de la réaction de réarrangement de Beckmann, intervenant en milieu peu polaire, serait le passage par un intermédiaire de type **III'** qui se formerait par intervention d'un doublet π de l'aromatique. La réaromatisation conduirait ensuite au cation **III** qui porte une charge positive répartie entre le carbone et l'azote. Ce cation est alors attaqué soit par le HMPT pour conduire au sel d'OTDP **IV** selon une réaction équilibrée, soit par les molécules d'eau présentes avec le sel à sa mise en solution (*schéma 3*). Le signal qui apparaît vers $\delta = 32$ ppm n'est pas dû à du HMPT, puisque son déplacement chimique est de $\delta = 25$ ppm dans les conditions d'observations utilisées. De plus, l'addition de HMPT - en cours d'étude de la réaction de réarrangement - à la solution de sel d'OTDP **II B** dans CDCl_3 , entraîne la disparition du signal à 32 ppm pour laisser place à un signal vers 28 ppm: le signal à 32 ppm semble donc dû à la moyenne des signaux du sel **IV B** et du HMPT dans un équilibre d'échange rapide. Après addition d'eau au milieu réactionnel, les intermédiaires **III** et **IV** seraient hydrolysés en amide, produit classique du réarrangement de Beckmann.

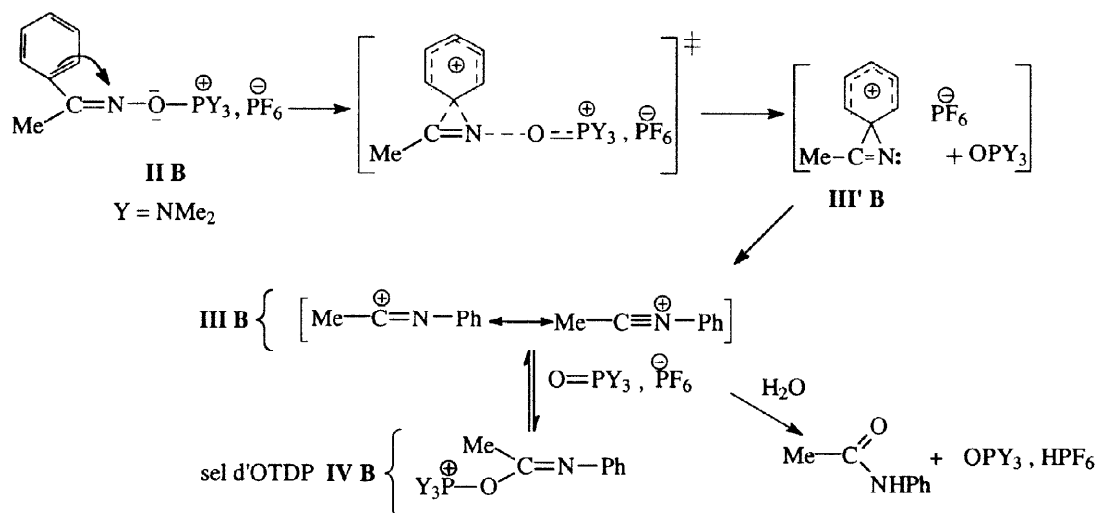


schéma 3: Mécanisme du réarrangement de Beckmann du sel d'OTDP de l'oxime de l'acétophénone **II B**.

Conditions de piégeage de **III** : accès aux amidines.

Ayant fait ces différentes observations, nous nous sommes proposés de piéger le cation intermédiaire de type **III** par un nucléophile en utilisant le dérivé **II B** comme sel d'OTDP.

Nous avons alors mis en solution dans le chloroforme: (a) 1 équivalent de sel d'OTDP **II B** et 1 équivalent d'octanol ; (b) 1 équivalent de sel d'OTDP **II B** et 1 équivalent de morpholine. Nous avons hydrolysé le milieu après 6 heures de contact. Dans la réaction (a), nous avons mis en évidence de l'acétanilide, de l'acétate d'octyle **V**, de l'aniline et d'autres substances, non identifiées, en petites quantités. Ceci indique que nous avons piégé un intermédiaire du type **III B** par l'octanol au fur et à mesure que le réarrangement se

déroule. Cette dernière observation est en accord avec les résultats observés avec d'autres nucléophiles piégeant l'intermédiaire de type **III** formé au cours du réarrangement de l'oxime activé sous forme sulfonate^{6,11}. Dans l'expérience (b), nous avons également hydrolysé le milieu réactionnel et le produit formé est uniquement l'amidine **VI B** correspondant au piégeage de **III B** selon le schéma 4.

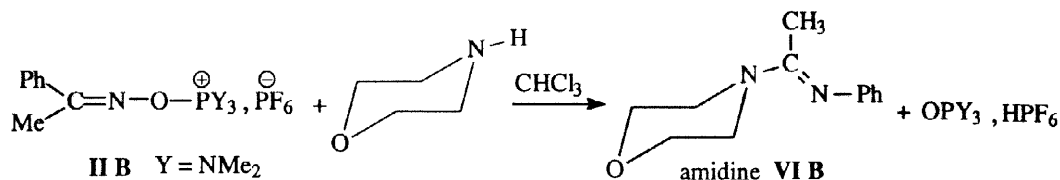


schéma 4: Piégeage de l'intermédiaire cationique par la morpholine.

Nous avons réalisé la réaction selon deux conditions de stoechiométrie en morpholine permettant d'observer une éventuelle dépendance. La réaction est faite sur une solution du sel **II B** et de morpholine dans CDCl_3 : soit avec 1 équivalent de sel **II B** et 1 de morpholine, soit avec 1 équivalent de sel **II B** et 10 de morpholine. La variation de la concentration en amidine qui se forme est évaluée à partir des spectres RMN ^1H . Cela nous a permis de suivre le pourcentage de **II** restant en fonction du temps. Les courbes de vitesse obtenues sont identiques entre elles et à celle obtenue pour le réarrangement du sel seul (fig.2). Ces courbes montrent clairement que la concentration en morpholine n'a aucun effet sur la vitesse de formation de l'amidine. L'étape initiale de réarrangement est l'étape déterminante de la vitesse.

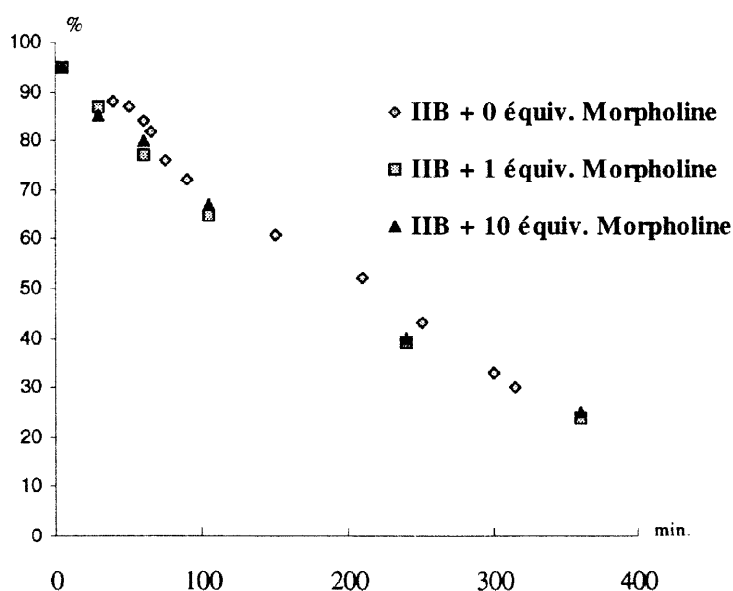


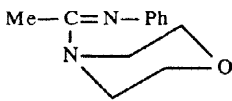
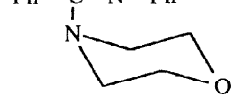
Figure 2: Pourcentage de sels d'OTDP **II B** restant en fonction du temps à 25°C.

Si nous remplaçons la morpholine par d'autres amines secondaires (tableau 2), la formation d'amidine se fait avec des rendements intéressants (40 – 90%). Par ailleurs, d'après les résultats précédemment exposés, seuls les oximes, comportant un groupement aromatique unique (acétophénone), offrent des conditions favorables au piégeage du cation intermédiaire.

Le piégeage par une amine primaire n'a donné aucun résultat probant: les rendements restent de l'ordre de 10 à 12% peut-être en relation avec l'instabilité des amidines d'amines primaires en présence d'eau¹². Nous n'avons pas tenté d'optimiser ces préparations.

La formation d'amidines utilisant un réarrangement de Beckmann a déjà été signalée par Gupton et al¹³. Ils effectuent la réaction de réarrangement avec l'oxime de l'acétophénone dans le HMPT à 220 - 240°C. Dans ces conditions, un groupe diméthylamino, provenant du solvant, conduit à l'amidine correspondante en piégeant l'intermédiaire cationique. C'est, à notre connaissance, la seule synthèse d'amidines utilisant le réarrangement de Beckmann qui soit signalée.

Tableau 2: Synthèse d'amidines d'amines secondaires par piégeage de l'intermédiaire du réarrangement de Beckmann des sels d'OTDP.

OTDP de départ	amine	amidines VI	caractéristiques	Rdt %
IIB	morpholine	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{C}=\text{N}-\text{Ph} \\ \\ \text{N} \end{array}$  VIa	solide blanc Pf = 82°C	80
IIB	diéthylamine	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{C}=\text{N}-\text{Ph} \\ \\ \text{N}(\text{Et})_2 \end{array}$ VIb	liquide kaki	90
IIB	dibenzylamine	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{C}=\text{N}-\text{Ph} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2 \end{array}$ VIc	liquide pâteux jaune $n_D = 1,556$	62
IIB	dipropylamine	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{C}=\text{N}-\text{Ph} \\ \\ \text{N}(\text{Pr})_2 \end{array}$ VI d	pâte jaune $n_D = 1,530$	55
IIB	bis(méthoxy-éthyl) amine	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{C}=\text{N}-\text{Ph} \\ \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OMe})_2 \end{array}$ VIe	liquide $n_D = 1,538$	40
IID	morpholine	$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{C}=\text{N}-\text{Ph} \\ \\ \text{N} \end{array}$  VI f	solide blanc Pf = 85°C	30

Conditions de piégeage de III : réaction de glycosylation.

Comme la réactivité nucléophile des doublets de l'oxygène de l'hydroxyle hémiacétalique d'un sucre est supérieure à celle des doublets d'un oxygène d'alcool, nous avons mis en solution simultanément avec **II B**, de l'octanol et du mannofuranose protégé sauf sur l'hydroxyle hémiacétalique. Nous n'avons pas cherché à isoler l'imidate de glycosyle. De l'acide hexafluorophosphorique se forme *in situ* et peut jouer le rôle d'activant de l'imidate dans la réaction de O-alkyl-glycosylation (schéma 5).

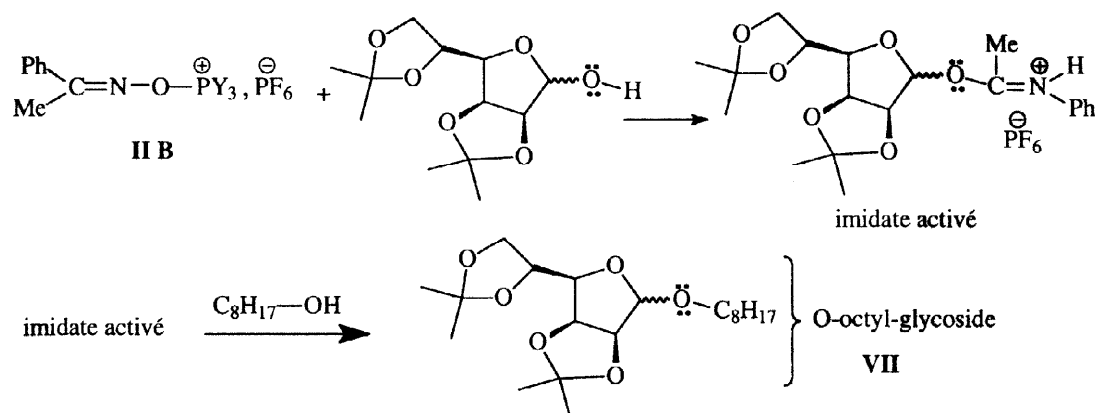


schéma 5: O-glycosylation par l'octanol sur l'imidate activé du mannofuranose à fonctions alcools protégées.

La réaction a été conduite dans du THF ou dans du dichlorométhane anhydres. Les conditions opératoires (durée, température de travail) ont été modulées. Nous avons effectivement pu mettre en évidence la formation d'une petite quantité de l'octyl-O-mannofuranoside **VII** attendu. Sa structure a été vérifiée par IR, RMN ¹H, ¹³C et spectrométrie de masse. Il est accompagné de sous-produits nombreux dont l'acétate d'octyle et du sucre de départ. La purification a été réalisée par chromatographie. Malheureusement, le rendement de l'opération (25% dans le meilleur des cas) reste faible pour pouvoir exploiter efficacement cette méthode de synthèse, d'autant que les résultats sont difficilement reproductibles.

CONCLUSIONS et PERSPECTIVES:

Nous avons montré que les hexafluorophosphates d'OTDP des oximes sont généralement isolables. Les sels d'OTDP des oximes de cétones aromatiques non substituées, sont isolés stables et le restent à l'état solide. La stabilité des sels est fortement augmentée par l'eau qui inhibe le réarrangement. Si le sel d'OTDP est totalement séché soit par une augmentation de température, soit par mise sous vide poussé plusieurs heures, il se décompose en donnant essentiellement les produits du réarrangement de Beckmann. Leur solution en milieu polaire conduit également au réarrangement de Beckmann, à température ambiante. L'étape de migration du groupement aromatique est déterminante de la vitesse. Pour les sels de cétones comportant des aromatiques substitués, la facilité du réarrangement semble très sensible aux effets électroniques des substituants, des investigations dans ce sens sont en cours actuellement. Si le réarrangement est réalisé en présence d'amines secondaires, il conduit à la formation d'amidines avec des rendements intéressants (40 à 90%). Notre

hypothèse de départ qui visait l'accès à des O-alkylglycosides tensioactifs par utilisation du réarrangement de Beckmann se révèle possible. La solution dans le THF du sel d'OTDP de l'oxime de l'acétophénone, en présence d'un sucre protégé à groupe hydroxyle hémiacétalique libre et d'un alcool gras, conduit au O-alkylglycoside correspondant mais les rendements sont faibles et la réaction demande des conditions de mise en oeuvre relativement délicates. Enfin, une autre limite à l'utilisation de ce système réactionnel est le manque de possibilités de contrôle de la stéréochimie du glycoside formé dans l'état actuel de nos démarches. Dans la méthode aux imidates, utilisant comme réactif initial le trichloroacétonitrile, il est possible d'effectuer ce contrôle par simple choix des conditions opératoires^{14,15}. Nous poursuivons nos investigations sur cette réaction de glycosilation et sur le piégeage de l'intermédiaire cationique de type **III** par d'autres nucléophiles. Notamment le piégeage par l'ion azoture nous semble intéressant car il peut permettre l'accès à la structure tétrazole¹⁶. Ce type de structure peut apporter un effet anti- β -lactamase¹⁷. Ceci rentre dans le cadre de nos travaux portant sur la mise au point de molécules tensioactives et antibiotiques en série β -lactame^{18,19}.

Partie Expérimentale.

Tous les solvants sont de qualité "anhydre" et sont utilisés sans autre purification excepté le tétrahydrofurane (THF) qui est distillé sur benzophénone/sodium. Le déroulement des réactions et la pureté des produits sont évalués par CCM sur silice (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄). Les purifications sont effectuées par flash chromatographie sur colonne de gel de silice. Les points de fusion sont déterminés avec un appareil électrothermique (ELECTROTHERMAL) et ne sont pas corrigés. Les RMN du proton (¹H), du carbone (¹³C) et du Phosphore (³¹P) sont enregistrées, généralement en solution dans CDCl₃, sur un spectromètre Bruker AM 400 ou AC 250. Les déplacements chimiques δ sont reportés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en référence interne pour les spectres ¹H et ¹³C. Pour les spectres de ³¹P à 250 MHz, ils sont en ppm par rapport à H₃PO₄ en référence externe. Les spectres IR sont enregistrés sur Perkin-Elmer 580D ou 1600 FTIR, les positions des signaux (ν_{\max}) sont en cm⁻¹.

1) Préparations des sels d'OTDP de type II:

Protocole général pour la préparation des hexafluorophosphates d'Oxy-Tris(Diméthylamino) Phosphonium des oximes de type II.

Dans un réacteur tricol, muni d'un thermomètre, d'une ampoule de coulée et d'un système d'agitation, on introduit $2 \cdot 10^{-2}$ mol d'oxime et 3 équivalents de CCl₄ dans 50 mL de THF. Le réacteur est maintenu dans un bain thermostaté à -50°C, et on met en place un balayage de diazote sec. Un équivalent de TDAP dans 50 mL de THF sec est ajouté goutte à goutte, pour éviter toute élévation locale de température ; l'adjonction se réalise en 15 minutes environ. Après une heure de réaction sous forte agitation, on verse 20 mL d'eau et on laisse revenir à la température ambiante. Le mélange est versé dans une solution saturée en hexafluorophosphate de potassium. Le précipité qui se forme à ce stade est filtré sur verre fritté, lavé par 3 fois 50 mL d'éther puis conservé à température ambiante et à l'abri de la lumière dans un dessiccateur.

Hexafluorophosphate d'acétonoximoxy-Tris(Diméthylamino) Phosphonium IIA: $\text{Me}_2\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{P}[\text{N}(\text{Me})_2]_3$, PF_6 , Solide blanc, $\text{Pf} = 126^\circ\text{C}$; Rdt = 92%; ^1H RMN 2,9 (d., $J=10\text{Hz}$, 18H) ; 2,47 (s. 6H); ^{31}P RMN 40,2; I.R. : 1013; 1194 et 1321.

Hexafluorophosphate d'acétophénonoximoxy-Tris(Diméthylamino) Phosphonium IIB:

$\text{Ph}(\text{Me})\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{P}[\text{N}(\text{Me})_2]_3$, PF_6 , Solide blanc, $\text{Pf} = 123^\circ\text{C}$; Rdt = 90%; ^1H RMN 7,62(2H) ; 7,48 (3H) ; 2,9 (d. $J=10\text{Hz}$, 18H) ; 2,47 (s. 3H); ^{31}P RMN 41,5; I.R. : 1018; 1183 et 1319.

Hexafluorophosphate de *para*-nitroacétophénonoximoxy-Tris(Diméthylamino) Phosphonium IIC:

$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{Me})\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{P}[\text{N}(\text{Me})_2]_3$, PF_6 ; Solide orange, $\text{Pf} = 135^\circ\text{C}$; Rdt = 90%; ^1H RMN 8,30(2H) ; 8,10 (2H) ; 2,96 (d., $J = 10 \text{ Hz}$, 6H) ; 2,62 (s.3H); ^{31}P RMN 42; I.R. : 1015; 1200 et 1348.

Hexafluorophosphate de benzophénonoximoxy-Tris(Diméthylamino) Phosphonium IID: $\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{P}[\text{N}(\text{Me})_2]_3$, PF_6 ; Solide blanc, $\text{Pf} = 133^\circ\text{C}$; Rdt = 70%; ^1H RMN 7,50(10H); 2,9 (d. $J=10\text{Hz}$, 18H) ; ^{31}P RMN 41; I.R. : 1014; 1180 et 1318.

2) Mesure des vitesses de réarrangement des sels d'OTDP

Dans un tube RMN haute résolution, 0,15 millimoles du sel d'OTDP sont dissoutes dans un mélange de 2,1 g (1,57 mL) de dichlorométhane distillé et 0,5 g (0,33 mL) de chloroforme deutérié. L'analyse RMN est alors effectuée à intervalle de temps régulier.

3) Préparations des amidines de type VI:

Protocole général pour la préparation des amidines de type VI:

On introduit dans un réacteur 5 mmol de sel d'hexafluorophosphate d'OTDP II et un équivalent (5 mmol) de l'amine secondaire choisie. On laisse sous agitation pendant 24 h à la température ambiante. Le mélange, lavé à l'eau, est séché et le solvant évaporé. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice Geduran Si60 Merck (éluant : AcOEt).

N-phényl-N'-morpholino-acétamidine VIa: Solide blanchâtre, $\text{Pf} = 82^\circ\text{C}$; Rdt = 80% ; ^1H RMN 7,23 (t, 2H); 6,95 (t, 1H) ; 6,7 (d, 2H) ; 3,73 (t, 4H) ; 3,48 (t, 4H) ; 1,83 (s, 3H); I.R. : 1616 et 1591 ; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (M: 204,27) exp (calc.): C% 70,27 (70,56) ; H% 7,81 (7,89) ; N% 13,51 (13,71).

N-phényl-N',N'-diéthyl-acétamidine VIb: Liquide kaki; Rdt = 90%; ^1H RMN 7,25 (t, 2H) ; 6,95 (t, 1H); 6,72 (d, 2H) ; 3,4 (q, 4H) ; 1,9 (s, 3H); ^{13}C RMN: 156; 152,2; 129 ; 123 ; 121; 42,6 ; 15,2 ; 14 ; I.R. : 1608 et 1589; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (M: 190,28) exp (calc.): C% 75,41 (75,74) ; H% 9,32 (9,53); N% 14,33 (14,72).

N-phényl-N',N'-dibenzyl-acétamidine VIc: Liquide jaune pâteux; $n_D = 1,556$, Rdt = 62%; ^1H RMN 7,39 (m, 12H) ; 7,10 (t, H) ; 6,92 (d, 2H) ; 4,79 (s, 4H) ; 2,1 (s, 3H); ^{13}C RMN: 157,2; 152,4 ; 139 ; 129 ; 127,7 ; 122,6; 121,9 ; 50,52 ; 15,3 ; I.R. : 1617 et 1590 ; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (M: 314,43) exp (calc.): C% 8,32 (8,04) ; H% 7,23 (7,05); N% 8,52 (8,91).

N-phényl-N',N'-dipropyl-acétamidine Vd: Liquide pâteux jaune, $n_D = 1,530$; Rdt = 55%; ^1H RMN 7,25 (t, 2H) ; 6,95 (t, 1H) ; 6,73 (d, 2H) ; 3,3 (t, 4H) ; 1,9 (s, 3H) ; 1,68 ppm (m; 4H) ; 0,95 (t, 6H); ^{13}C RMN: 156,1 ; 153 ; 129 ; 123,8 ; 121,4; 50,2 ; 21,95 ; 15,2 ; 11,9; I.R. : 1611 et 1590 ; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (M: 218,34) exp (calc.): C% 76,83 (77,01) ; H% 9,99 (10,16); N% 12,62 (12,83)

N-phényl-N',N'-di-(2-méthoxy)éthyl-acétamidine VIe: liquide roux $n_D = 1,538$; Rdt = 40%; ^1H RMN 7,25(t, 2H) ; 6,95 (t, 1H) ; 6,71 (d, 2H) ; 3,60 (m, 8H) ; 3,39 (s, 6H); 2 (s, 3H); ^{13}C RMN: 156 ; 151,8 ; 128,2; 121,8 ; 120,7; 70,7 ; 58,3; 48,1 ; 14,5; I.R. : 1621 et 1585 ; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (M: 250,34) exp (calc.): C% 67,11 (67,17) ; H% 8,79 (8,86); N% 10,94 (11,19)

N-phényl-N'-morpholino-benzoylamidine VI f : Solide blanc ; Pf = 85°C; Rdt = 30%; ^1H RMN 7,25(m, 3H); 7,15 (m, 2H) ; 6,95 (t, 2H) ; 6,70 (t, 1H); 6,50 (d, 2H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,7 (m, 4H); I.R. : 1611 et 1590 ;

Protocole pour la préparation de l'octyl-2,3:5,6-Di-O-isopropylidène- α -D-mannofuranoside VII

Dans 70 mL de dichlorométhane anhydre, on dissout 5 mmol. de sel d'OTDP IIB et un équivalent (5 mmol.) de 2,3:5,6-Di-O-isopropylidène- α -D-mannofuranose ainsi que 1 équivalent d'octanol (5 mmol.): on ajoute 8 g de tamis moléculaire pilé et desséché dans une étuve. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. On filtre le tamis et le filtrat est lavé par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , on sèche sur MgSO_4 et le solvant est chassé par évaporation sous vide. Une purification par chromatographie sur silice (éluant hexane / AcOEt: 90/10) permet d'obtenir VII ; $R_f = 0,45$ (hexane).

octyl-2,3:5,6-Di-O-isopropylidène- α -D-mannofuranoside VII liquide jaune , $n_D = 1,445$, Rdt = 25%; ^1H RMN 4,96(m, 1H) ; 4,77 (dd, 1H, J = 4Hz et 7Hz) ; 4,56 (d, 1H, J = 7Hz) ; 4,39 (m, 1H); 4,06 (m, 1H) ; 3,59 (m, 2H) ; 3,55 (m, 2H), 1,55 (s, 3H) ; 1,43 (s, 3H) ; 1,37 (s, 3H) ; 1,31 (s, 3H) ; 1,28 (m, 12H) ; 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN: 112,9 ; 109,9 ; 106,9 ; 85,5 ; 80,6; 80 ; 73,6 ; 68,1 ; 67,5 ; 65,0 ; 32,1 ; 29,7 ; 29,6 ; 27,2; 26,3 ; 26,2 ; 25,4 ; 23,0, 14,5, I.R. : 1469 et 1370 .

REMERCIEMENTS: Nous remercions les Drs Yves CHAPLEUR et Françoise CHRETIEN (UHP Nancy 1) pour de fructueuses discussions sur ce travail ; le Dr Michel SWISTECK (UHP Nancy 1) et Mr Stéphane PARANT (assistant ingénieur, UHP Nancy 1) pour leur collaboration (spectroscopie de masse) . Cette étude a été généreusement soutenue par la région LORRAINE dans le cadre du PFR "Sciences et Procédés Agro-alimentaires".

BIBLIOGRAPHIE :

- ¹ Gawley, R.E., *Org. React.*; **1988**, 35, 1 - 420 et références citées.
- ² Smith, P.A.S.; dans *Molecular Rearrangements*, Vol. 1, Eds.; De Mayo, P.: New York; **1973**, 483 - 507.
- ³ Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *Advanced Organic Chemistry*; 3rd edition, part B, Plenum Press : NY, **1990**, 540 - 541.
- ⁴ Landsbury, S.; Mancuso, R., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2445 - 2446.
- ⁵ Brown, R.F.; Van Gulick, N.M.; Schmid, G.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1094 - 1097.
- ⁶ March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Eds.; John Wiley : New York, **1992**, 1095 - 1097.
- ⁷ Pougny, J.R.; Sinaÿ, P., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 45, 4073-4076.
- ⁸ Castro, B.; Dormoy, J.R.; Evin, G.; Selve, C., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1219-1222; Castro, B.; . Dormoy, J.R.; Evin, G.; Selve, C., *J. Chem. Res.*, **1977**, (S) 182, (M), 2118-2125.

- ⁹ Castro, B.; Selve, C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 6, 2296 - 2298.; Castro, B.; Nacro, M.; Selve, C., *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2296 - 2298; Castro, B.; Ly, M.; Selve, C., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 45, 4455 - 4458.
- ¹⁰ Molina, L.; Papadopoulos, D.; Selve, C., *New. J. Chem.*, **1995**, 19, 813 - 823.
- ¹¹ Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2831 - 2843.
- ¹² De Wolfe, R.H.; dans *The chemistry of amidures and imidates*; Pataï, S.; Eds.; John Wiley: New York, **1991**; 350 - 356.
- ¹³ Gupton, J.T.; Idoux, J.P.; Leonard, R.; DeCrescenzo, G., *Synthetic Com.*, **1983**, 13/13, 1083 - 1093.
- ¹⁴ Schmidt, R.R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, 25, 212 - 235.
- ¹⁵ Schmidt, R.R.; Kinzy, W., *Advances in Carbohydrate Chem. and Biochem.*, **1994**, 50, 21 - 123.
- ¹⁶ Butle, R.N.; O'Donoghue, D.A., *J. Chem. Res. (S)*, **1983**, 18 - 19.
- ¹⁷ Huet, J. « *Inhibiteurs des β -lactamases* ». Dans *Médicaments antibiotiques (Traité de Chimie thérapeutique, Vol. 2)*, Tec. Doc Lavoisier, Paris, **1992**, 239-265.
- ¹⁸ Molina, L.; Perani, A.; Infante, M.R.; Maugras, M.; Achilefu, S.; Stebe, M.J.; Selve, C., *J. Chem. Soc. Chem. Com.*, **1995**, 1279 - 1280.
- ¹⁹ Molina, L.; Gérardin-Charbonnier, C.; Selve, C.; Stebe, M.J., *New. J. Chem.*, **1997**, 21, 1027 - 1035.