

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR
-ANNABA-



جامعة باجي مختار
-عناية-

Année 2005

Faculté des Sciences
Département de Chimie

MEMOIRE

*Présenté Pour l'obtention du diplôme de Magister
Option : Chimie Organique*

THEME

**SYNTHESE D'AMINOALCOOLS PRIMAIRES
ET REACTION AVEC DES ALDEHYDES
AROMATIQUES PARA-SUBSTITUES**

Par:

M^{elle} Aicha RIZI

Directeur de mémoire: Mr. A. BOUKHARI M.C.

Université de Annaba

Devant le jury:

Président: Mr. Z.E. DJEGHABA Professeur

Université de Annaba

Examineur: Mr. D. KHATMI Professeur
Mr. M. LIACHA M.C

Université de Guelma
Université de Annaba

DEDICACES.

A mes parents et mes frères.



A toute ma famille.

Et à tous mes amis.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de synthèse et biocatalyse organique à l'Université de Annaba.

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

*Mes remerciements les plus particuliers et ma profonde gratitude à Monsieur **Z. E. DJEGHABA** Professeur à l'Université de Annaba pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.*

*Je remercie vivement Monsieur **D. KHATMI** Professeur à l'Université de Guelma pour avoir bien voulu apporter son appréciation sur ce travail, en acceptant de participer au jury de mon mémoire.*

*Très sensible à l'acceptation de Monsieur **M. LIACHA** Docteur à l'Université de Annaba de participer au critique de ce travail, je suis très honorée que vous faites partie de ce jury.*

*J'adresse mes remerciements les plus sincères à Monsieur **F. FERKOUS** Professeur à l'Université de Annaba, pour son soutien et son aide.*

Ce mémoire est l'occasion de remercier ceux qui mes les plus chers, mes parents, merci de m'avoir permis d'arriver à ce niveau d'études, sans leur sacrifice, leur dévouement inconditionnel et leur amour, je ne serai pas là aujourd'hui.

*Sans oublier les personnes qui m'en aider à réaliser ce travail, mon futur mari **M. Y. CHABBI**, pour son encouragement, mon amie de parcours **M^{elle} M.DALI**, pour sa compétence, **M^{elle} Beni**, la secrétaire du département de Chimie, pour sa gentillesse, **M^{elle} H.BOUDIAF**, **M^{elle} A. BENDJEDDOU**, **M^{elle} F. Z. ISMAINE**, **Youcef**, **Khair-Eddine**, **Ramzi** et **Azzeddine**.*

SUMMARY

Key words: 1,2-primary chiral aminoalcohol, aromatic aldehyde, 1,3-oxazolidine, Schiff base.

In the first part of this work, the synthesis of chiral 1,2-aminoalcohols starting from aminoacids reductions.

In the second part, we treated the condensation of primary chiral β -aminoalcohols with aromatic aldehydes having a para substituent position on benzenic ring. If the substituent is electro donor, we obtain a mixture of two "minor" cyclic oxazolidinic diastereoisomers (potential proinsecticides) and a "major" open form that is called Schiff base; if it is electro attractor substituent, this condensation leads to a mixture of two cyclic oxazolidinic diastereoisomers in a "major" proportion and a "minor" for the open form.

RESUME

Mots clé: 1,2-aminoalcool primaire chiral, aldéhyde aromatique, 1,3-oxazolidine, base de Schiff.

Dans la première partie de ce mémoire, sont rapportés les synthèses de 1,2-aminoalcools chirales à partir de la réduction des acides aminés.

Dans la seconde partie de notre travail, nous traitons la condensation des β -aminoalcools primaires chirales avec des aldéhydes aromatiques comportant un substituant en position para sur le noyau benzénique. Nous obtenons un mélange de deux diastéréoisomères cycliques oxazolidiniques (proinsecticides potentiels) "minoritaire" et une forme ouverte "majoritaire" (qui est aussi appelée base de Schiff), lorsque le substituant est donneur d'électrons; tandis que si le para substituant est attracteur d'électrons, cette condensation fournit un mélange de deux diastéréoisomères cycliques oxazolidiniques "majoritaire" en une forme ouverte "minoritaire".

ملخص

كلمات دالة: 1,2- كحول أميني يدوي أولي, الدهيد اروماتي, 1,3- اكزازولدين, أساس شيف,

في الجزء الأول من هذا البحث , تمكنا من تحقيق بعض طرق تخليق 1,2- كحولات أمينية يدوية بعملية إرجاع بعض الأحماض الأمينية.

في الجزء الثاني من هذا العمل , قمنا بتحليل نتائج تفاعل 1,2- كحولات أمينية أولية يدوية مع الدهيدات اروماتية ذات استبدال بارا عند الحلقة البنزينية. عندما يكون البارا مستبدل مانح للإلكترونات , التفاعل يعطينا مزيجا من مركبين متمكبين حلقيين اكزازولديين متواجدين بكمية قليلة و مركب مفتوح غالب يطلق عليه اسم أساس شيف ; وعندما يكون البارا مستبدل أخذ للإلكترونات, ينتج مزيجا من مركبين متمكبين متواجدين بكمية كبيرة حلقيين اكزازولديين و مركب مفتوح.

ABREVIATIONS

Ac: Acétyle
Ar: Aryle
BF₃: Trifluorure de Borane
Bn: Benzyle
Boc: Tertiobutyloxycarbonyle
BSMA: Bis trimethylsilyl (methyl amine)
BtH: (benzotriazolylméthyle) alkylamine
n-Bu: Butyle
Cbz: Benzyloxy carbonyl
d.e: Excès diastéréoisomérique
Dibal ou DIBAL-H: hydrure de diisobutylaluminium
DME: 1,2-diméthoxyéthane
DMF: diméthylformamide
DMP: diméthoxyaminepyridine
DMSO: Diméthylsulfoxyde
EDA: Ethyldiazoethane
e.e: Excès énantiomérique
Eq.: Equivalent
e.s: Excès sélectif
i-Pr: isopropyle
IR: Infrarouge
LDA: Diisopropylamidure de Lithium
M.W: Microwave
NBSB: 1,2-bis (diméthylsilyl) benzène.
n-Bu: Butyle normale
n-Pr: Propyl normal
Nu⁻: Nucléophile
Pd(C): palladium sous charbon
Ph: phényle
GP: Groupement protecteur
ppm: Partie par million

PTsOH: Para toluène Sulfonique

Rdt: Rendement

RMN: Résonance magnétique nucléaire

S.M: Spectrométrie de masse

T.A.: Température ambiante

T.M.: Tamis moléculaire

TBDMS: Tertiobutyldiméthylsilyl

TBDPS: Tertiobutyldiphénylsilyl

TBPA: Tri (4-bromophényl) ammonium

t-Bu: Tertiobutyle

THF: Tétrahydrofuranne

TMS: Tétraméthylsilane ou groupe tétraméthylsilyl

TMSN₃: Aziture de triméthylsilyle

Ts: Tosyl. (p-toluènesulfonyl)

TABLE DES MATIERES

	Page
- Introduction générale.....	10
- Bibliographie.....	12
- Partie A: Essai De Synthèse De 1,2-Aminoalcools Primaires Chirales	
- Chapitre I: Rappels bibliographiques.	
- Introduction.....	15
- Rappels bibliographiques.	
1.- A partir des aminoacides.....	16
2.- A partir d'aminoesters.....	17
3.- A partir d'hydrochlorures d'aminoesters.....	18
4.- A partir d'iminoesters.....	18
5.- A partir des aldéhydes.....	19
6.- A partir de cyanhydrines.....	19
7.- A partir d'oléfines.....	20
8.- A partir de composés cycliques chiraux.....	21
9.- A partir d'hétérocycles.....	22
10.- A partir d'aziridines.....	23
11.- A partir d'époxydes.....	24
12.- Autres méthodes.....	28
- Chapitre II: Résultats et discussion	
1- Les α -aminoacides.....	32
2.- La réduction des α -aminoacides.....	33
3.- Résultats.....	33

4.- Discussion.....	34
- Conclusion.....	35
- Partie Expérimentales	
- Technique générale	
- Mode opératoire	
1- Réduction par $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$	38
2- Réduction par $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$	38
- Analyse spectrale.	
1- (S)- valinol (2-Amino-3-methyl-1-butanol).....	39
2.- (S)- leucinol (2-amino-4-methyl-1-pentanol).....	40
- Bibliographie.....	43
- Annexe.....	48
- Partie B: Essai De Synthèse De 1,3- Oxazolidines Et Bases de Schiff	
- Chapitre I: Rappels bibliographiques	
- Introduction.....	55
- Rappels bibliographiques	
1.- Addition d'une imine sur un époxyde.....	57
2.- La cycloaddition des ylures d'azométhines et les composés carbonylés.....	58
3.- Condensation des aminoalcools avec les composés carbonylés.....	60
4.- Autres méthodes.....	67
- Chapitre II: Résultats et discussion	
1.- Résultats.....	70
1.1- Réaction de condensation.....	70

1.1.1.- Action de l'anisaldéhyde.....	72
1.1.2.- Action du para- nitro- benzaldéhyde.....	75
- Configuration absolue du C ₂	78
- Conclusion.....	81
- Partie Expérimentales	
- Mode opératoire	
2.1.1.- Le para- nitro- benzaldéhyde.....	83
2.1.2.- Le para- méthoxy benzaldéhyde (anisaldéhyde).....	83
- Analyse spectrale.	
1.- L- valinol + para- nitro benzaldéhyde.....	84
2.- L- valinol + para- méthoxy benzaldéhyde (anisaldéhyde).....	85
3.- L-leucinol + para- nitro benzaldéhyde.....	86
4.- L- leucinol+ para- méthoxy benzaldéhyde (anisaldéhyde).....	87
- Bibliographie.....	90
- Annexe.....	94
- Conclusion générale.....	103

INTRODUCTION GENERALE

Les hétérocycles sont une classe de composés dans lesquels un atome de carbone ou plus est remplacé par un hétéroatome tels que l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Les hétérocycles les plus courants contiennent de l'azote ou l'oxygène. Approximativement deux tiers des publications en chimie concernent de près ou de loin les hétérocycles. Un très grand nombre de substances naturelles et par conséquent de médicaments sont à base d'hétérocycles.

Notre intérêt s'est porté aux composés oxygénés et azotés, en l'occurrence les 1,3-oxazolidines. Les dérivés 1,3-oxazolidiniques ne sont pas seulement utiles comme intermédiaires dans la synthèse organique^{1, 2}, mais ils peuvent également servir comme ligands dans la synthèse asymétrique catalysée par des métaux^{3, 4}. Ils constituent un système potentiellement très important dans la lutte contre les insectes nuisibles⁵, notamment dans le domaine de l'agriculture. Ces composés sont préparés à partir de la condensation de différents produits.

Une technique originale de préparation de ces hétérocycles a été proposée à partir de l'éphédrine et de ses dérivés (isoéphédrine et noréphédrine) sur des composés aldéhydiques⁶⁻⁸. Pour notre part, nous nous sommes attachés à essayer de préparer des 1,3-oxazolidines chirales qui sont des composés cycliques et bases de Schiff (composés de forme ouverte) en faisant réagir des aldéhydes aromatiques sur des 1,2-aminoalcools chirales préalablement synthétisés.

La première partie est divisée en deux chapitres:

- ❖ Le premier chapitre est une étude bibliographique qui décrit les différentes méthodes de synthèse des β -aminoalcools primaires rencontrés dans la littérature.
- ❖ Le deuxième chapitre est consacré à la réalisation des β -aminoalcools chirales⁹. Deux procédures expérimentales ont été élaborées. L'interprétation des résultats de ce travail se termine par une conclusion.

Dans le cadre de l'étude des 1,3-oxazolidines, nous avons entrepris une étude du comportement du substituant placé en position para par rapport à la fonction aldéhyde dans le noyau benzénique. Les résultats de ces études sont rapportés dans la deuxième partie qui comporte deux chapitres:

- ❖ Le premier chapitre est une étude bibliographique de l'évolution de synthèse des oxazolidines au cours des années.
- ❖ Le deuxième chapitre est consacré à la réaction de condensation des 1,2-aminoalcools primaires chirales préparés au préalable dans notre laboratoire, avec des aldéhydes aromatiques différemment substitués.

Après interprétation de nos résultats, nous terminerons cette partie par une conclusion.

Les deux parties de ce travail sont dépendantes l'une de l'autre. Cependant, chaque partie est suivie de sa propre partie expérimentale. Nous terminerons notre travail par une conclusion générale.

Afin de confirmer nos résultats et compléter notre étude, une annexe est conçue. Nous avons effectué des analyses spectrales (RMN ^1H , IR, SM) pour l'identification des différents produits préparés.

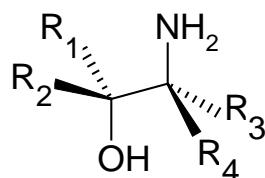
BIBLIOGRAPHIE

- [1] Le Bail, M.; Perard, J.; Atiken, D.J.; Bonin, M.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett* **1997**, 38,7177-7180.
- [2] Heaney, H.; Papageorgiou, G.; Wilkins, R.F. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14381-14396.
- [3] Dai, W.- M.; Zhu, H. J.; *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 1245-1248.
- [4] Prasad, K. R. K.; Joshim N. N. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3770-3771.
- [5] Ladjama, D.; Thèse de Doctorat d'Etat, USTHB Alger **1990**.
- [6] Neelakantan, L. *J.Org.Chem.* **1971**, 36 (16), 2256.
- [7] Beckett, A. H.; Jones, G.R *Tetrahedron* **1977**, 33, 3313.
- [8] Cherton, J. C.; Oumeddour, R; Ladjama, D. *O.CouvertAnalysis* **1990**, 18(1), 37.
- [9] Jaime, C.; Ortuno, R.M.; Font, J. *J.Org.Chem.* **1988**, 53,139-141.

INTRODUCTION

Les aminoalcools vicinaux constituent une vaste famille de composés naturels et synthétiques. Leur nom varie de β -aminoalcool, 1,2-aminoalcool au β -hydroxy amine. Le groupement amine ou alcool peut être acylé, alkylé, ou formé des systèmes cycliques avec des réactifs appropriés. La présence et la stéréochimie relative de ce type de molécule sont généralement importantes dans la chimie moderne, que se soit en chimie thérapeutique ou en chimie organique.

Pour l'activité biologique, ils se sont révélés très efficaces dans le traitement de maladies du cœur¹⁻³, d'asthme⁴ et l'hypertension⁵, ils sont utilisés comme antifongiques⁶ et antidépresseurs⁷.



La partie aminoalcool se trouve dans une large variété d'alcaloïdes et de peptides biologiquement actifs⁸. Elle est également un intermédiaire dans la fabrication de produits naturels⁹. L'importance des aminoalcools vicinaux est aussi reconnue dans la synthèse asymétrique, comme auxiliaires et ligands chiraux¹⁰.

Nous avons choisi la préparation des β -aminoalcools optiquement purs (avec la fonction amine primaire) dans le but d'aboutir à un mélange d'hétérocycles oxazolidiniques chiraux et de bases de Schiff (formes ouvertes correspondantes), à la suite de leur condensation avec des composés carbonyles^{11, 12}; contrairement aux 1,2-aminoalcools secondaires qui fournissent exclusivement des formes cycliques oxazolidiniques chiraux. La littérature nous décrit un grand nombre de procédés de préparation de ces composés.

La création de nouveaux centres chiraux, fait que les molécules synthétisées deviennent plus intéressantes à exploiter.

Nous avons jugé qu'il est possible d'établir une corrélation entre la forme linéaire et la forme cyclique qui est représentée par la 1,3-oxazolidine si nous utilisons des composés benzaldéhydiques différemment substitués. En ce qui nous concerne, nous

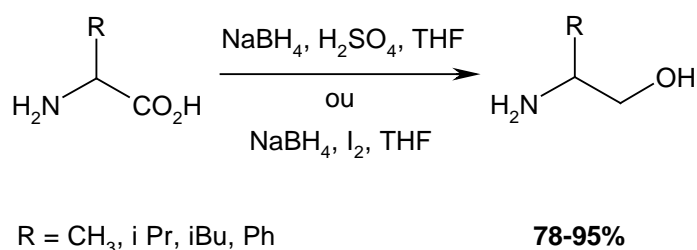
avons effectué des réactions d'éthanolamines (produits obtenus à partir de la réduction d'acides aminés) sur le benzaldéhyde substitué, le para-nitro-benzaldéhyde (substituant Nitro accepteur d'électrons) et l'anisaldéhyde (groupe méthoxy donneur d'électrons).

- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Les 1,2-aminoalcools sont préparés de différentes manières, et en partant généralement de composés déjà fonctionnalisés, sur lesquels nous procédons soit à des additions nucléophiles, soit à des réductions ou alors à des oxydations.

1. A partir d'acides aminés

Les acides aminés sont des composés naturels disponibles dans le commerce. La méthode préconisée et largement utilisée, est souvent la réduction de la fonction acide par l'intermédiaire du borohydrure de sodium (NaBH_4) pris sous différentes conditions^{13, 14} (schéma 1).



- Schéma 1 -

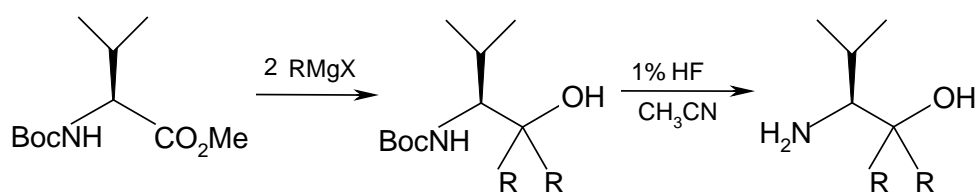
D'autres réactifs ont été également utilisés pour la réduction des acides aminés, tels que l'hydrure de lithium d'aluminium (LiAlH_4)¹⁵ et le diméthyle sulfure de borane, ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$)¹⁶⁻¹⁹.

2. A partir d'amoesters

Dans un premier temps, des aminoalcools ne comportant pas de nouveaux centres chiraux ont été synthétisés.

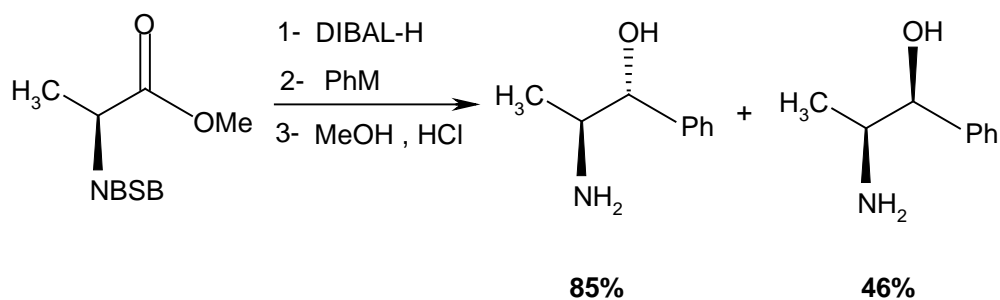
La réaction d'un magnésien sur le N-BOC α -amoester conduit à l'amoalcool attendu. Le réactif de Grignard, facilement accessible a été largement utilisé pour donner de bons rendements.

Le clivage avec 1% d'hydrure de fluor (HF) dans l'acétonitrile, mène à la déprotection de la fonction amine pour obtenir la β -amoalcool (schéma 2)²⁰.



- Schéma 2 -

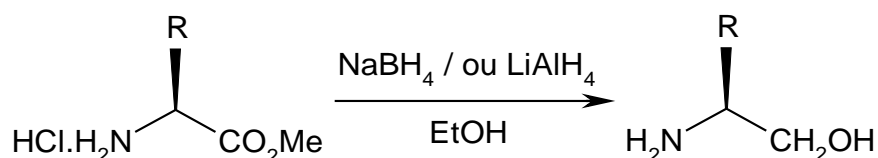
La réduction par le DIBAL-H d' α -amoesters, protégés par un groupement 1,2-bis (diméthylsilyl)-benzène et leurs alkylation par un organométallique (PhM: M= Mg, Li, etc....) permet l'obtention après déprotection de la fonction amine des aminoalcools chiraux "**cis**" et "**trans**", leurs rendements respectifs sont de 46-86% (schéma 3) avec une bonne diastéréosélectivité (95/5)²¹.



- Schéma 3 -

3. A partir d'hydrochlorures d'ainoesters

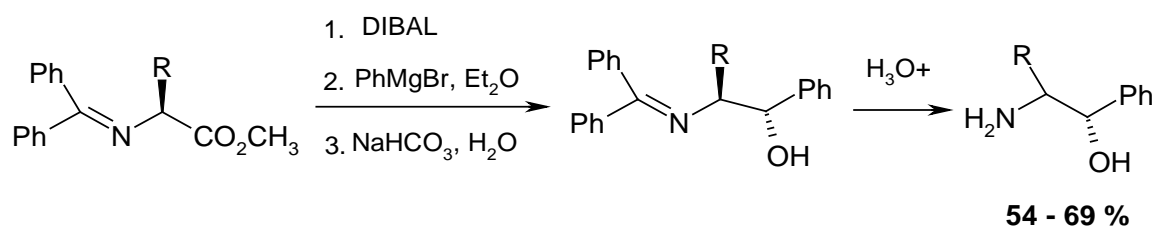
Les hydrochlorures d'ainoesters peuvent être réduites en 1,2-ainoalcools²² par LiAlH_4 ou NaBH_4 (schéma 4).



- Schéma 4 -

4. A partir d'iminoesters

Les α -ainoesters peuvent être convertis en leurs imines correspondants, Le plus couramment utilisé est l'imine issue de la benzophénone. Des réactions peuvent ensuite être effectuées sur le groupement ester, telles que la réduction de la fonction ester en aldéhyde par le Dibal, et l'action d'un réactif organométallique²³ (schéma 5), en l'occurrence le bromure de phényle magnésium pour donner l'alcool secondaire correspondant avec un centre asymétrique. L'hydrolyse acide conduit à l'ainoalcool recherchée.

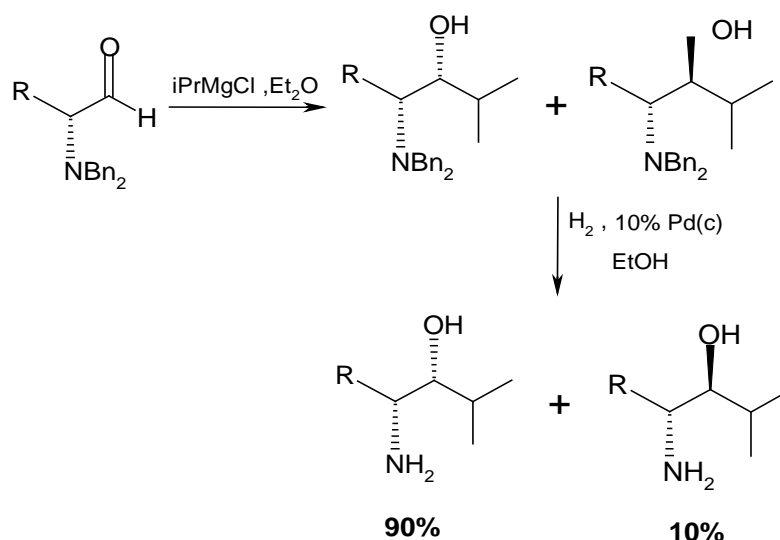


- Schéma 5 -

5. A partir d'aldéhydes

L'addition des réactifs de Grignard sur des aldéhydes s'effectue avec une induction asymétrique. Le développement d'une telle variété d' α -ainoaldéhydes, fait que cette alkylation soit très intéressante et a fait l'objet de nombreux travaux de Reetz.

L'addition du chlorure d'isopropyl magnésium sur un aminoaldéhyde, N-protégé, conduit à un mélange d'isomères «**syn**» et «**anti**» de rapport (9:1) (schéma 6)²⁴.

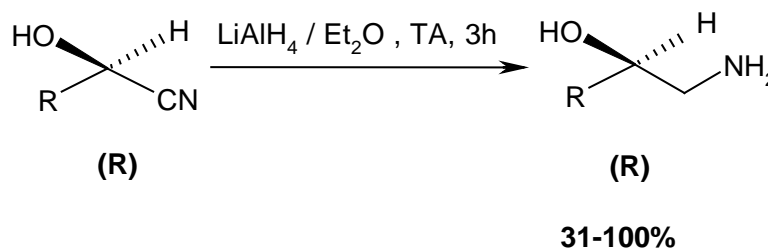


- Schéma 6 -

L' α -aminoaldéhyde le plus souvent utilisé est le N, N-dibenzyl- α -aminoaldéhyde^{25, 26}, car ce type de composé est plus stable que ceux qui comportent un groupement N-H de l'amide non protégé²⁷.

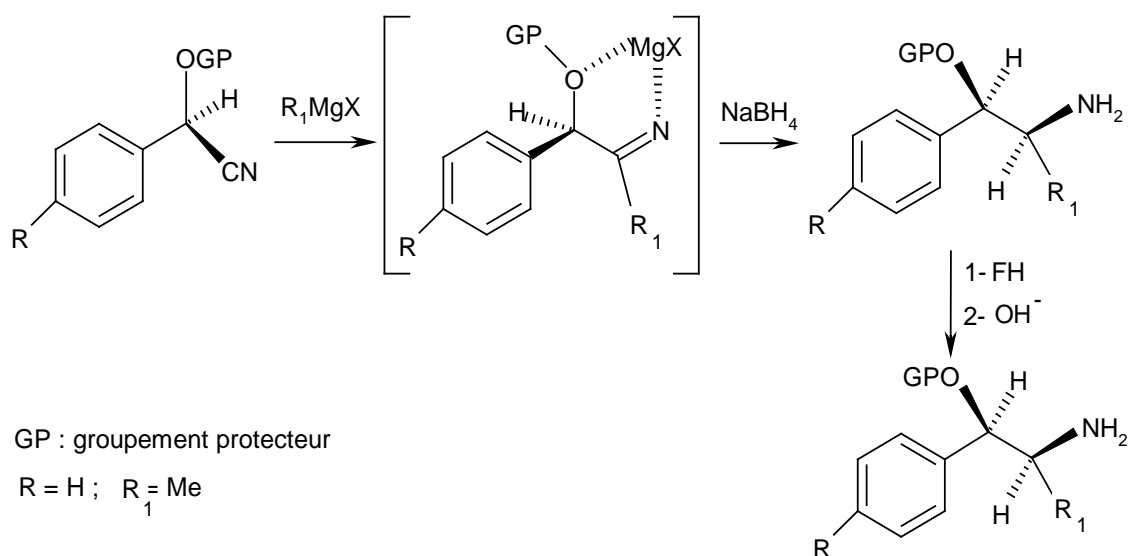
6. A partir de cyanhydrines

La réduction de la fonction nitrile par l'hydrure de lithium d'aluminium (LiAlH₄) se fait sans racémisation, elle permet l'obtention d'aminoalcool dont seul le carbone porteur de la fonction alcool est chiral²⁸ (schéma 7).



- Schéma 7 -

L'ajout d'un deuxième centre chiral sur la molécule se fait par action d'un organomagnésien sur le groupement nitrile. Puis il est procédé à la réduction de l'amidure formé avec le borohydrure de sodium (NaBH_4). Cette synthèse nécessite la protection du groupement hydroxyle²⁹ (schéma 8).

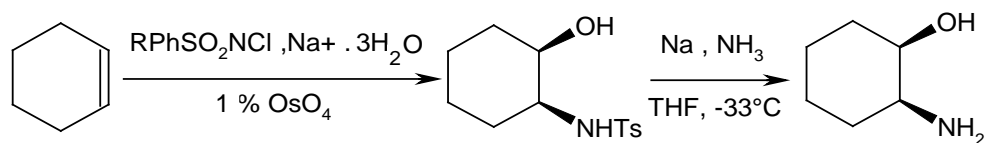


- Schéma 8 -

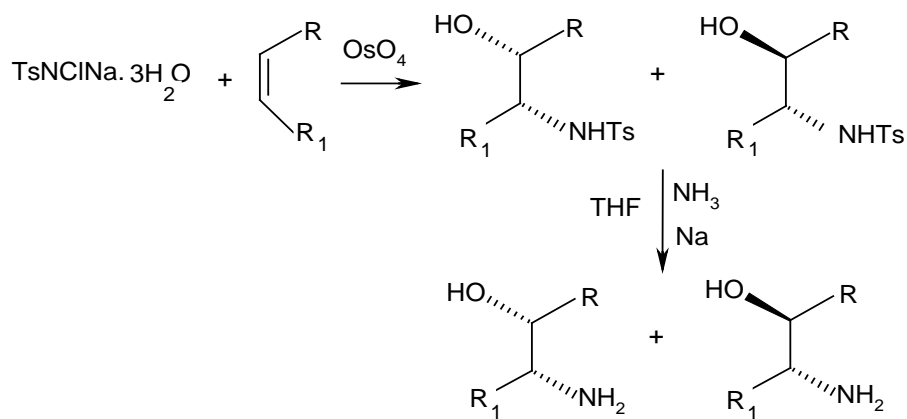
7. A partir d'oléfines

L'équipe de Sharpless³⁰⁻³² a développé une méthode de synthèse originale qui consiste en un nouveau processus d'aminohydroxylation vicinale. La réaction utilise la chloroamine T trihydraté sur des oléfines en présence de traces catalytiques de tetroxyde d'osmium (schéma 9).

L'aminohydroxylation d'une oléfine par la chloramine T en présence de tetroxyde d'osmium (OsO_4), conduit après réduction de Birch, au composé intermédiaire de l'aminoolcool³³ qui subit ensuite l'action de l'ammoniac en présence de sodium (NH_3 , Na). Cette méthode n'est pas sélective, puisqu'elle produit un mélange isomérique.



Chloramine T : $\text{RPhSO}_2\text{NCl}, \text{Na}^+$

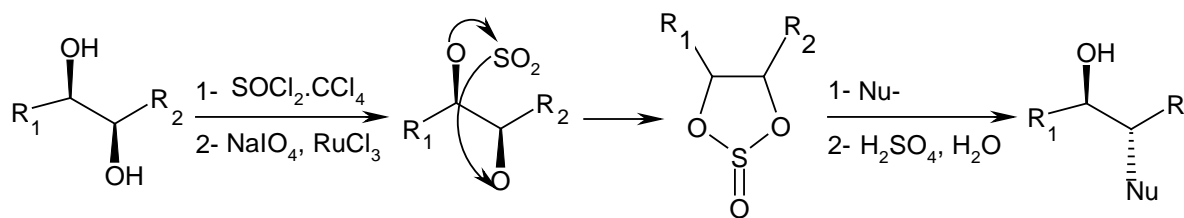


- Schéma 9 -

8. A partir des composés cycliques chiraux

Les sulfates cycliques sont formés à partir de diols 1.2, qui sont facilement accessibles par la méthode de dihydroxylation asymétrique de Sharpless.

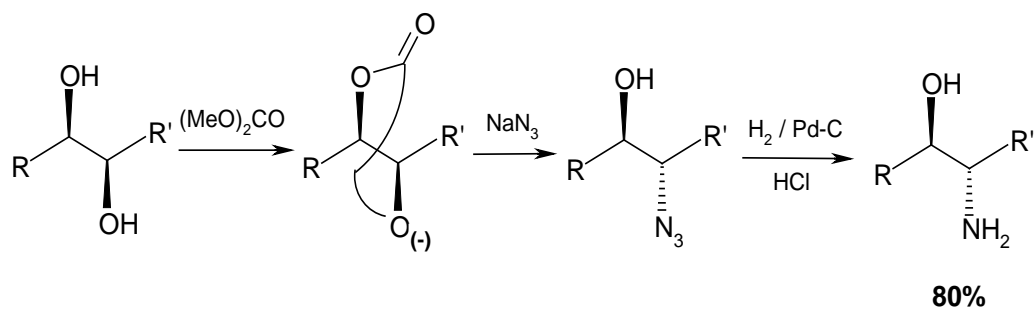
La réaction du diol avec le chlorure de thionyl (SOCl_2), puis l'oxydation du sulfoxyde en sulfone par le ruthénium donne un intermédiaire chiral. Le cycle alors formé est ouvert par divers dérivés azotés³⁴ (schéma 10).



Nu: dérivé azoté

- Schéma 10 -

Les carbonates cycliques^{35, 36} dérivées de la dihydroxylation asymétrique des alcènes correspondantes, peuvent être ouvertes de la position la plus activée par l'intermédiaire de nucléophile d'azote pour donner les 1,2-aminoalcools³⁷ avec des rendements de 70-80% (schéma 11).

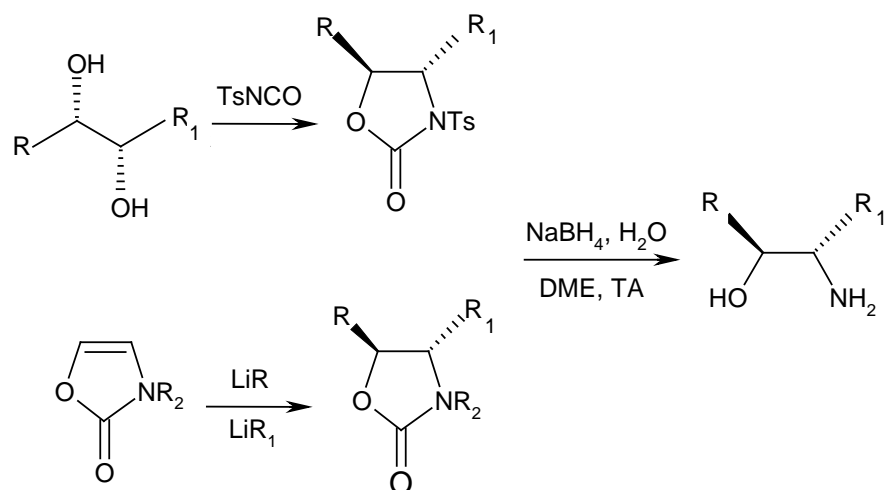


- Schéma 11 -

9. A partir d'hétérocycles

Les oxazolidinones constituent un intermédiaire de choix pour l'accès au aminoalcools vicinaux. Ils sont facilement synthétisés à partir d'un diol chiral³⁸ ou d'oxazolone simple³⁹ (schéma 12).

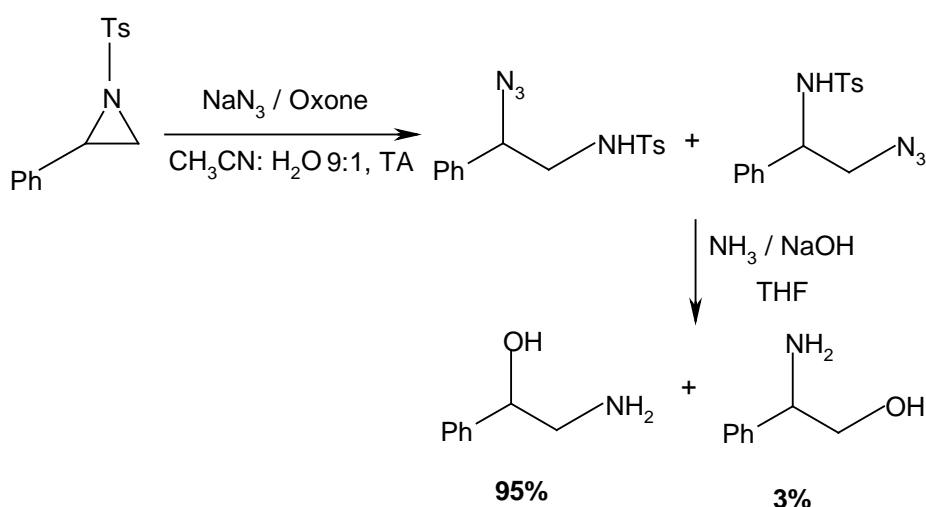
Le clivage^{40, 41} de l'oxazolidinone conduit après réduction de la fonction carbonyle par le borohydrure de sodium (NaBH₄) au dérivé aminoalcool.



- Schéma 12 -

10. A partir d'aziridines

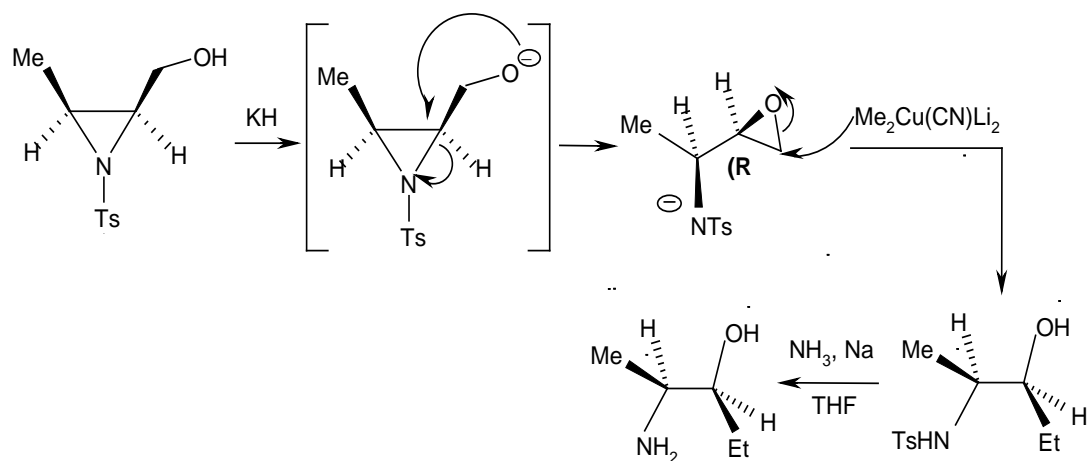
La découverte d'une nouvelle méthode plus pratique pour l'azidolyse des aziridines⁴² avec l'azoture de sodium (NaN_3), la déprotection de la fonction amine, est possible par l'ammoniac en présence de soude. C'est une réaction régiosélective qui fournit deux diastéréoisomères⁴³, l'un majoritaire qui est le régioisomère α de l'oxygène (95%) et l'autre minoritaire le β de l'oxygène (5%) (schéma 13).



- Schéma 13 -

Les dérivés aziridiniques permettent la formation de β -aminoalcools vicinaux⁴⁴. La réaction d'ouverture du tricyclic en présence de l'hydrure de potassium (KH) est stéréospécifique et passe par un intermédiaire époxyde. La configuration du carbone où se produit l'ouverture est alors inversée lors d'un mécanisme qui est de type "SN₂" intramoléculaire.

La fonction amine de l'aziridine doit être protégée (désactivée) pour orienter l'ouverture du tricyclic, la déprotection se fait avec l'ammoniac en présence de sodium⁴⁵ (schéma 14).



- Schéma 14 -

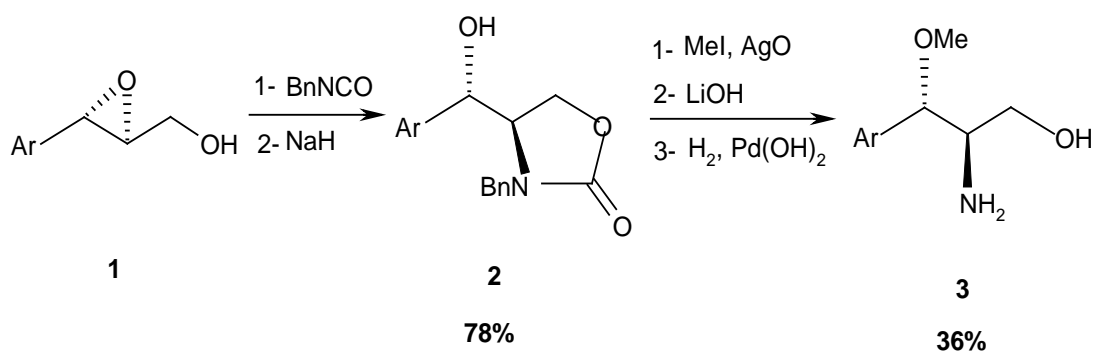
11. A partir d'époxydes

La réaction d'ouverture des époxydes pour l'obtention des β -aminoalcools est l'une des méthodes les plus utilisées dans ses dernières années. La synthèse d'époxydes optiquement purs à partir des oléfines et par résolution cinétique des époxydes racémiques.

Naturellement, la synthèse d'aminoalcools chiraux nécessite comme produit de départ d'époxydes chiraux, cette voie de synthèse est intéressante grâce aux récents développements de méthodes de synthèses énantiosélectives de ses précurseurs, notamment catalytiques⁴⁶.

Le problème avec cette méthode de synthèse des 1,2-aminoalcools primaires est la régiosélectivité. Quel carbone de l'époxyde peut réagir avec le nucléophile pour produire des aminoalcools régiosomériques?

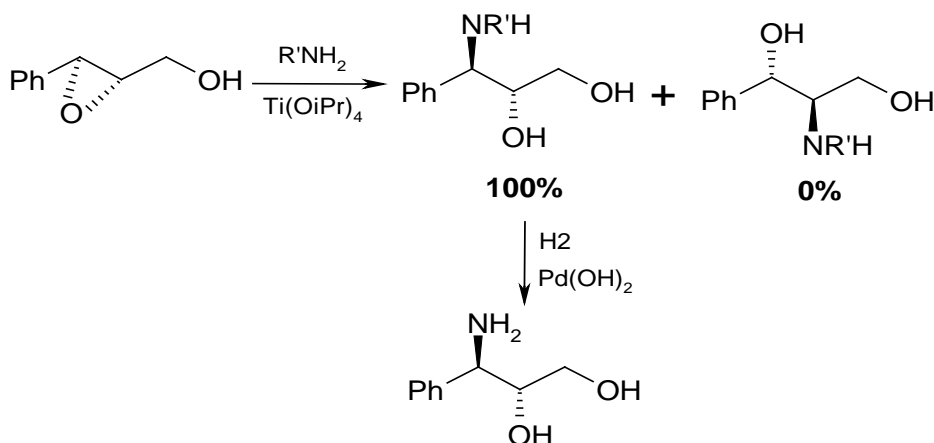
- L'alcool allylique optiquement pur (**1**) (issus d'une époxydation asymétrique) est traité avec l'isocyanate de benzyle (BnNCO) pour donner un carbamate intermédiaire⁴⁷. La formation de l'anion amide est suivie d'une cyclisation pour donner une oxazolidinone (**2**) (78%). L'hydrolyse de (**2**) suivit par une hydrogénation, produit la 1,2-amioalcool vicinale primaire (**3**) avec un rendement de 36% (schéma 15).



- Schéma 15 -

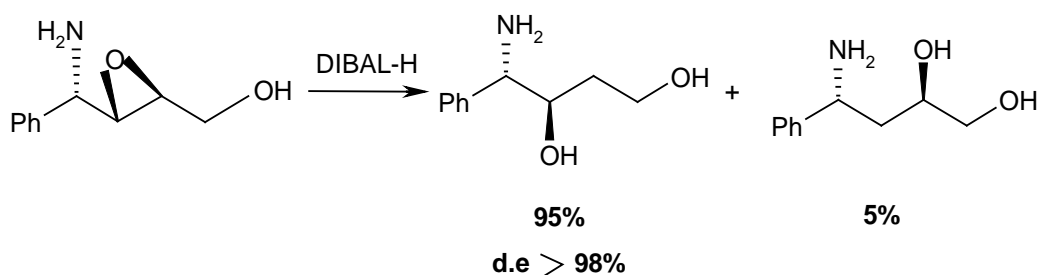
L'avantage de cette méthode est la disponibilité des époxydes racémiques pour la synthèse d'aminoalcools vicinales.

- Le chauffage d'époxydes en présence d'une fonction amine fournit des 1,2-aminoalcools en présence de tétraisopropoxyde de titane [Ti(OiPr)₄] se fait avec une excellente régio et stéréo-sélectivité⁴⁸ (schéma 16). La réaction n'a cependant pas lieu dans le cas où l'amine est encombrée ou peut nucléophile (notamment aromatique)⁴⁹.



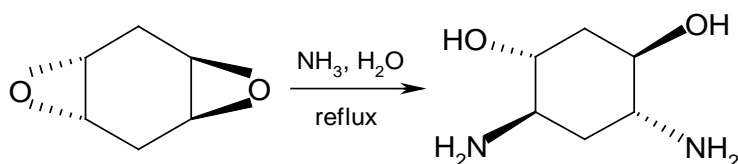
- Schéma 16 -

- Plutôt que de partir d'un époxyde chiral et d'y faire réagir une imine, la synthèse au départ d'un α -amino époxyde est envisageable⁵⁰. La réduction par le DIBAL-H donne un mélange de deux diastéréoisomères, le plus majoritaire est l'aminoalcool «anti» à 95% de rendement et une bonne diastéréosélectivité (d.e= 98%) (schéma 17).



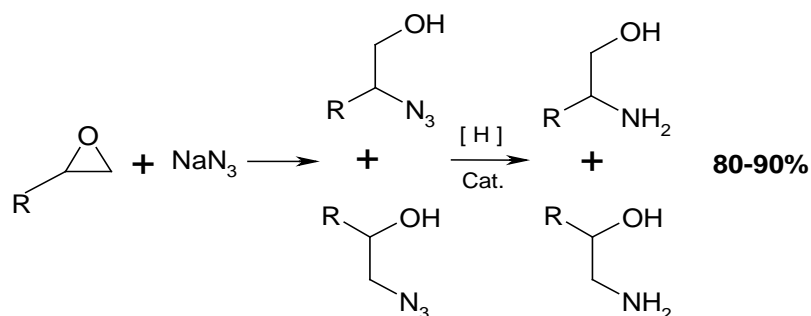
- Schéma 17 -

- On fait réagir simultanément le diépoxyde avec l'ammoniac pour obtenir un mélange racémique avec 85% de rendement (schéma 18). Dans cette réaction la régiosélectivité est contrôlée⁵¹.



- Schéma 18 -

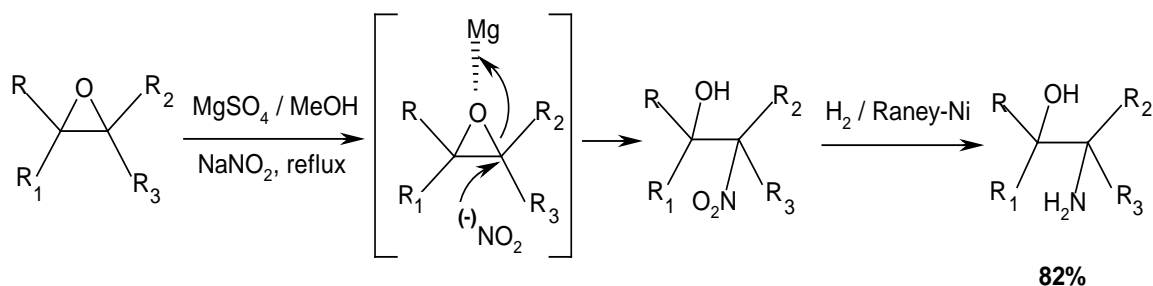
- L'azoture de sodium ouvre l'époxyde monosubstitué suivant deux manières régiosélectives. En présence d'un catalyseur, la réduction de l' α -azidoalcool conduit à un mélange d'isomères⁵² (schéma 19).



- Schéma 19 -

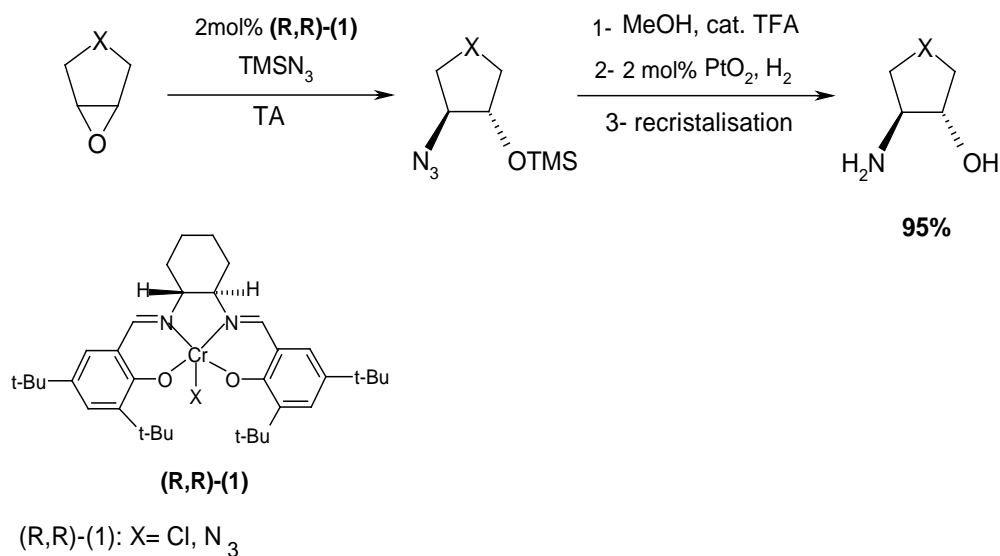
- Les époxydes peuvent être facilement ouverts par un système constitué de sulfoxyde de magnésium et azoture de sodium ($\text{MgSO}_4 / \text{MeOH} / \text{NaNO}_2$). Après reflux,

le 2-nitroaminoalcool correspondant est obtenu, le groupement nitro est réduit par H₂/Raney-Ni pour fournir la β-aminoalcool⁵³ avec un rendement de 82% (schéma 20).



- Schéma 20 -

- Une stratégie de résolution cinétique a été réalisée pour la synthèse des 1,2-aminoalcools optiquement purs en utilisant un catalyseur efficace pour l'ouverture des époxydes en absence de solvant. Cette méthodologie connue sous le nom de l'ouverture asymétrique des époxydes [asymmetric ring opening (ARO)] (schéma 21).

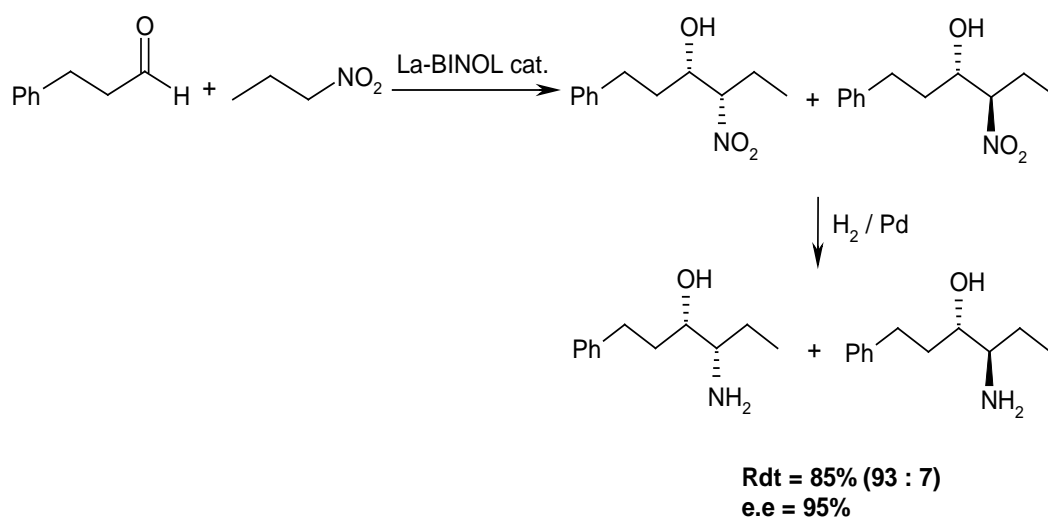


- Schéma 21 -

Jacobsen et ses assistants⁵⁴⁻⁶⁰ ont porté un grand intérêt à cette stratégie par l'utilisation des complexes de sel métalliques pour l'addition de TMSN₃ à des époxydes avec une importante énantiosélectivité et l'obtention des 1,2-aminoalcools avec de bons rendements (85-97%).

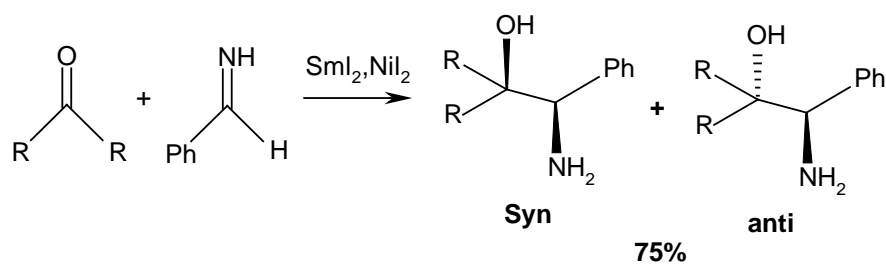
12. Autres méthodes

- a. Henry a utilisé dans cette réaction un composé nitré qui le fait réagir avec un aldéhyde en présence d'acide de Lewis chiral, cela produit un mélange racémique d'aminoalcools "syn" et "anti" avec un bon rendement (85%) et une bonne énantiosélectivité (e.e = 95%), le groupement nitro peut bien sûr être réduit en amine⁶¹ (schéma 22).



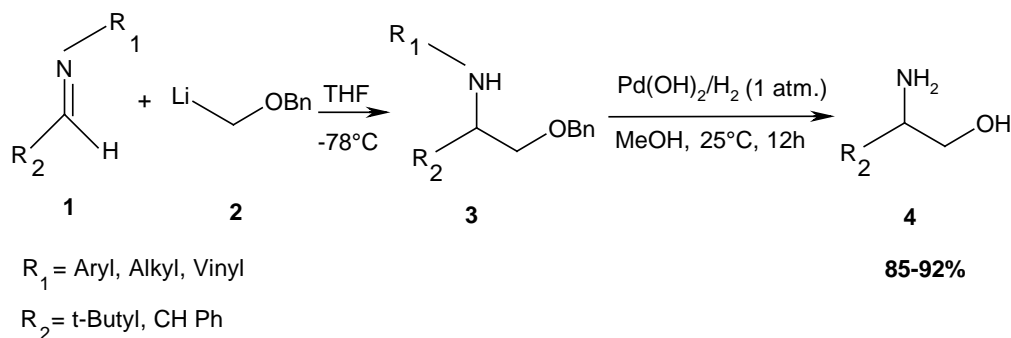
- Schéma 22 -

- b. L'utilisation des réactions de couplage pinacolique pour la synthèse des aminoalcools vicinaux a un grand potentiel d'intérêt en chimie organique synthétique. Des exemples intermoléculaires cités dans la littérature, utilisent des imines et des composés carbonylés⁶²⁻⁶⁷. Le modèle typique est celui qui utilise comme catalyseur l'iodure de nickel et l'iodure de samarium (SmI_2 , NiI_2), le couplage d'une arylimine et un aldéhyde⁶⁸. La diastéréosélectivité favorise toujours la formation de l'isomère "anti" avec 75% de rendement (schéma 23).



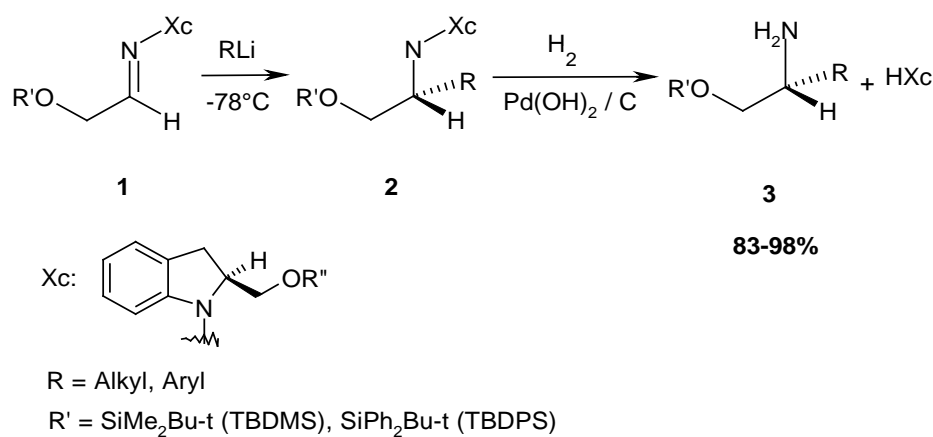
- Schéma 23 -

- c. Pour obtenir des aminoalcools énantiomériquement purs⁶⁹, Jung a réalisé la condensation d'un benzyloxyméthyle lithien avec une imine activée (alkylée, arylée ou vinylée), qui donne une aminoalcool protégée. Le groupement benzyle (Bn) peut être sélectivement enlevé avec l'hydroxyde de palladium comme catalyseur en milieu acide pour donner la β -éthanolamine correspondante⁷⁰ (schéma 24).



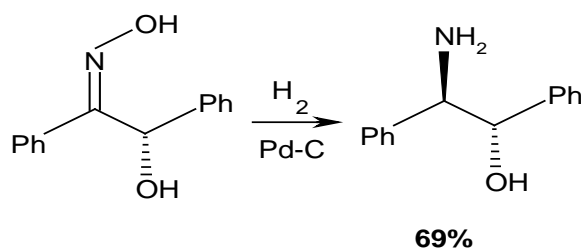
- Schéma 24 -

- d. L'addition diastéréosélective des hydrazones chirales avec les alkyles ou aryles lithiens, permet l'obtention des hydrazines qui sont directement converties aux 1,2-aminoalcools chirales⁷¹ avec un bon rendement de 83-98% (schéma 25).



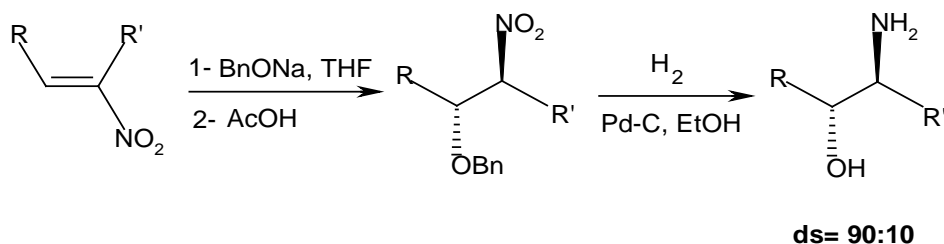
- Schéma 25 -

- e. Davis et ses collaborateurs ont effectué la réaction de réduction des dérivés d'oximes par l'hydrogène en présence de palladium sous charbon, favorisant la formation du trans-1,2-aminoalcool avec un rendement de 69% (schéma 26)⁷².



- Schéma 26 -

- f. L'addition d'un alkoxyde sur une nitrooléfine est réalisée par l'équipe de Kamimura selon l'addition de Mickael, suivie d'une réduction catalytique sélective⁷³, fournit préférentiellement une 1,2-aminoalcool⁷⁴ (schéma 27).



- Schéma 27 -

Comme nous l'avons mentionné dans la première partie, le squelette 1,2-aminoalcool a été trouvé dans plusieurs produits naturels²⁷ bioactifs tels que les alcaloïdes⁷⁵, inhibiteurs enzymatiques et antibiotiques. Ils sont également employés dans des synthèses asymétriques comme auxiliaires ou catalyseurs chiraux^{76,77}.

Parmi les méthodes synthétiques décrites, habituellement, deux méthodes sont principalement employées pour préparer les aminoalcools⁷⁸.

L'ouverture nucléophile d'époxyde par l'azote donnant un mélange d'aminoalcools^{79, 80}, cette méthode nécessite des étapes supplémentaires de séparation et dans certains cas, la basse régiosélectivité peut être problématique.

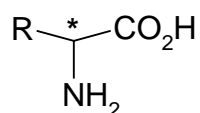
Nous avons opté pour la réduction des aminoacides optiquement actifs^{81,82}.

Notre travail consiste en la réduction des α -aminoacides (L- valine, L- leucine) avec un réducteur doux, le borohydrure de sodium, pris sous différentes conditions pour obtenir les β -aminoalcools chirales correspondants.

1. Les α -aminoacides

Ce terme définit une famille de composés dans lesquels on retrouve une fonction amine et une fonction acide carboxylique. La fonction amine peut être primaire secondaire ou tertiaire et la position relative des deux fonctions peut être α , β ou γ . Ce point de vue général doit prendre en considération deux éléments. L'interactivité des deux fonctions qui réagissent indépendamment et l'importance biologique d'un nombre restreint d' α -aminoacides, tous sont les constituants de la matière vivante l'Acide désoxyribonucléique (ADN)⁸³.

La structure est la suivante :



Mise à part, la glycine, toutes les acides aminés possèdent un carbone asymétrique, tout en ayant des pouvoirs rotatoires différents (lévogyre ou dextrogyre), elles appartiennent à la série -(L)- qui ont des propriétés acido-basiques particulières étant donné qu'elles possèdent à la fois un groupe acide et un groupe basique.

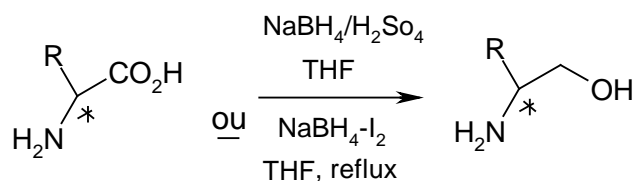
2. La réduction des α -aminoacides

Il existe plusieurs méthodes de réduction décrite en synthèse organique qui nécessitent l'utilisation des réactifs très chers comme: le borohydrure de lithium (LiBH_4), le diméthyl sulfure de borane ($\text{BH}_3\text{-SMe}_2$), ces processus demande un contrôle continu de la réaction pour minimiser le risque d'explosion. La recommandation d'utiliser deux systèmes de réactifs peut coûteux, le $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$ et le $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ est démontrée dans la littérature.

3. RESULTATS

Nous avons décidé d'élaborer des aminoalcools primaires (c'est la fonction amine qui est primaire), à partir de la réduction catalytique des aminoacides correspondants.

Nous avons pu réalisé la réduction de divers acides aminés par l'intermédiaire du borohydrure de sodium, pris sous différentes conditions pour parvenir aux 1,2-aminoalcools correspondants^{84, 85} (schéma 28).



R= iPr, iBu

- Schéma 28 -

La réduction des acides aminés par le borohydrure de sodium en présence de l'acide sulfurique, donne l'aminoalcool correspondant avec un rendement de 31%. En présence d'iodure, le rendement est nettement meilleur (69%).

Les rendements obtenus sont mentionnés dans le tableau suivant:

Tableau 1

Aminoalcool	NaBH ₄ – H ₂ SO ₄	NaBH ₄ – I ₂
L-valinol	31%	69%
L-leucinol	40%	72%

Remarque: Le couple NaBH₄-I₂ donne de meilleurs résultats.

4. DISCUSSION

La spectroscopie infrarouge nous confirme tout à fait nos résultats. En effet, les spectres montrent clairement la présence de bandes à (700-1500 cm⁻¹) qui représentent l'empreinte digitale caractérisant la famille des 1,2-aminoalcools, à 1050 cm⁻¹, nous remarquons la présence d'une bande de vibration relative à la fonction C-N et C-O.

L'absence de la bande d'absorption à 1650 cm⁻¹ indique l'inexistence de la fonction carbonyle de l'acide aminé de départ. La présence du signal à 3250-3500 cm⁻¹ est la caractéristique de la fonction hydroxyle (O-H). Ceci confirme bien la formation de l'alcool aminé.

En spectroscopie RMN ¹H nous avons la présence d'un singulet à 2,6ppm qu'on peut attribuer aux fonctions amine et hydroxyle (NH₂, OH). Par contre, nous notons la disparition du proton de l'acide qui sort généralement autour de 12,0 ppm, et l'apparition d'un doublet à 3,8 ppm qui est celui du groupement méthylène de CH₂OH.

TECHNIQUES GENERALES

Les spectres infra rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil d'absorption infra rouge PYE-UNICAM modèle SP3-200. Les échantillons liquides sont déposés en film entre deux pastilles de NaCl, tandis que les solides sont préparés à 1% dans des pastilles de KBr. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} . Pour la description des signaux, nous utiliserons les abréviations suivantes:

F: fort, f: faible, L: large.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN H^1) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC 200 à 250 MHz. Les spectres ont été effectués dans le CDCl_3 . Les déplacements chimiques (σ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Pour la description des signaux, nous utiliserons les abréviations suivantes:

s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet,
M: massif, dd: doublet dédoublé.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil JEOL SX 102 de haute résolution en mode positif ou négatif sur une Eau Micro Masse ZQ par ionisation électronique (30 e V).

Tous les produits chimiques, solvants et réactifs utilisés sont d'une grande pureté, ils proviennent de différents fabricants et distributeurs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

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

Dans un bicol, muni d'un réfrigérant, on introduit 1g (26,45 mmoles) de NaBH_4 dissous dans 20 ml de THF. On ajoute, après agitation, 1,28g (10,92 mmoles) de L- valine $[(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH-NH}_2\text{-CO}_2\text{H}]$ en solution dans 10 ml de THF, d'une seule portion. Le mélange est refroidi dans un bain de glace. On agite pendant 30 min et tout en introduisant lentement 2,8g de I_2 dissous dans 15 ml de THF. Nous remarquons un dégagement vigoureux de l'hydrogène.

Le système est porté à reflux pendant 18 heures puis on le laisse refroidir, peu à peu, à température ambiante. On ajoute prudemment le méthanol (MeOH) jusqu'à l'obtention d'une solution claire et homogène.

Après avoir procédé à l'évaporation, on obtient une solution claire qui sera dissoute par l'addition d'une solution de potasse aqueuse (5 g de KOH + 25 ml de H_2O). Le temps de réaction est de quatre heures. On procède à l'extraction avec le chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) (3×20 ml). Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium (Na_2SO_4). Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Nous obtenons un liquide jaune. Le spectre IR du produit brut (0,76g, 69 %) confirme qu'il y a disparition de la bande carbonyle.

Le procédé est suivi pour la réduction de la L- leucine $[(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2\text{-CO}_2\text{H}]$, pour obtenir l'aminoalcool correspondant $[(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2\text{-CH}_2\text{OH}]$ avec un rendement de 72%.

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

Dans un bicol de 100ml, on introduit 1g (26,45 mmoles) de borohydrure de sodium (NaBH_4), dissous dans 20 ml de THF. La réaction démarre à 0°C , le mélange réactionnel est maintenu à 20°C lors de l'ajout goutte à goutte 1,28 (10,92 mmoles) de L- valine en solution dans 10 ml de THF. On laisse l'agitation pendant 20min, puis on verse goutte à goutte une solution de 0,66ml (12,5mmoles) d'acide sulfurique concentré (98%) dans 15 ml d'éther diéthylique. L'agitation se poursuit à température ambiante durant

toute la nuit. L'excès de BH_3 est détruit par l'addition particulièrement prudente du méthanol .et de l'hydroxyde de sodium (NaOH) à 5N.

Le système est ensuite porté à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution est lavée avec de l'eau distillée, puis filtrée à travers la silice.

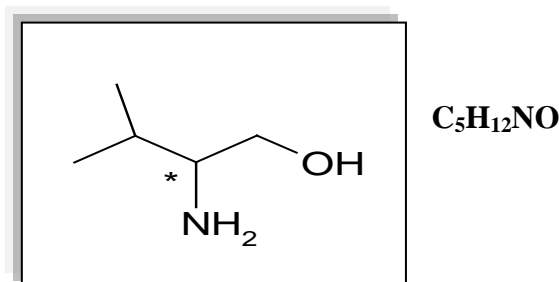
On procède à l'extraction avec le chlorure de méthylène ($3 \times 20 \text{ ml}$). Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium (Na_2SO_4). Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite.

Au bout d'un certain temps des cristaux jaunes apparaissent au fond du ballon, leur poids est de 0,45g (c'est la L- valinol) avec un rendement de 31%. La disparition du groupement carbonyle de la fonction acide, et la présence du groupe hydroxyle ($\text{CH}_2\text{-OH}$), nous renseignent sur l'obtention de l'ainoalcool.

Le procédé est suivi pour la réduction de la L- leucine [$(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2\text{-CO}_2\text{H}$], pour obtenir l'ainoalcool correspondant [$(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$] avec un rendement de 40%.

Analyse spectrale

1 (S)-(+ valinol.(2-Amino-3-methyl-1-butanol)



M = 103 g/mol

Rdt = 31-69%

- $[\alpha]_D = +17^\circ$ (C = 9, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).
- **IR.** (ν en cm^{-1})

$3250\text{-}3650 \text{ cm}^{-1}$ (L), bande de vibration de valence de OH et NH_2 ; 2957 cm^{-1} (F), bande de vibration de valence de C-H aliphatique; 1050 cm^{-1} (L), bande de vibration de valence de C-O et C-N.

➤ **RMN.¹H. (250MHz, CDCl₃, δ en ppm)**

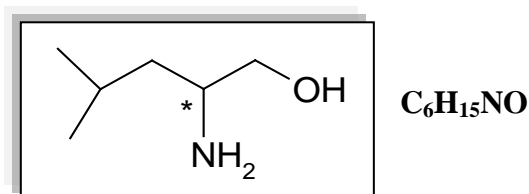
δ= 1,01 (d, 6H, 2CH₃); 1,6 (m, 1H, -CH); 3,3 (m, 1H, N-CH); 3,8 (dd, 2H, CH₂-O); 2,6 (s 3H, NH₂, OH).

➤ **SM**

30V (ESI+) m/z (%): 60,02 (20), 74,77 (39), 104,01 (98), 126,12 (14).

20V (ESI-) m/z (%): 102,02 (100).

2. **(S)-(+)** leucinol **(2-amino-4-methyl-1-pentanol)**



M = 117 g/mol

Rdt = 40-72%

➤ **[α]_D = +4°** (C = 10, C₂H₅OH).

➤ **IR. (ν en cm⁻¹)**

3250-3650 cm⁻¹ (F, L), bande de vibration de valence de OH et NH₂; 2957 cm⁻¹, bande de vibration de valence de C-H aliphatique; 1050 cm⁻¹ (L); bande de vibration de valence de C-O et C-N.

➤ **RMN.¹H. (250MHz, CDCl₃, δ en ppm)**

δ= 1,01 (d, 6H, 2CH₃); 1,6 (m, 1H, -CH); 1,3 (t, 2H, -CH₂); 3,3 (m, 1H, N-CH); 3,8 (dd, 2H, CH₂-O), J= 3.4 Hz; 2,6 (s, 3H, NH₂, OH).

➤ **SM**

30V (ESI+) m/z (%): 118,11 (95), 140,22 (70).

20V (ESI-) m/z (%): 74,04 (55), 116,02 (70), 55,22 (20).

CONCLUSION

La synthèse des β -aminoalcools primaires par la réduction des α -aminoacides permet l'obtention des composés énantiomériquement purs^{27, 86, 87}.

L'utilisation du réducteur doux tel que le borohydrure de sodium dans l'iode, est un moyen efficace pour la réduction énantiosélective des α -aminoacides chirales.

Bien qu'il existe plusieurs méthodes qui exigent l'utilisation de réactifs plutôt chers et un contrôle rigoureux des conditions de réaction, pour minimiser les risques d'explosion, ainsi que la disponibilité dans le commerce des quelques aminoalcools, nous avons privilégié l'emploi de ce réactif peu coûteux et par la même occasion la simplicité de la manipulation. Nous avons pu réaliser la réduction de divers acides aminés par l'intermédiaire du borohydrure de sodium, pris sous différentes conditions pour parvenir aux 1,2-aminoalcools correspondants. Les rendements obtenus sont généralement encourageants.

Contrairement à d'autres procédés qui nécessitent des étapes supplémentaires, comme dans le cas de l'ouverture nucléophile d'époxydes⁵² par l'atome d'azote, en plus que cette méthode nécessite plusieurs étapes, la régiosélectivité peut être problématique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] (a)- Lefkowitz, R. J. *Ann.Rep.Med.Chem.* **1980**, 15, 217.
(b)- Friishman, W. H. *New Engel.J.Med.* **1981**, 305, 500.
- [2] Corey, E. J.; Link, J. O. *J.Org.Chem.* **1991**, 56, 442.
- [3] Miyano, S.; Lu, L. D. L.; Viti, S. M.; Sharpless, K. B. *J.Org.Chem.* **1983**, 48, 3608.
- [4] Konzett, H. *Arch.Exp.Pathol.Pharmakol.* **1940**, 197, 27.
- [5] Hanson, G. J.; Baran, J. S.; Lindberg, T.; Walsh, G. M.; Papiroannou, S. E.; Babler, M. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* **1985**, 132, 155.
- [6] Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J.Org.Chem* **1993**, 58, 7578.
- [7] (a)- Bagli, J. F.; Kluepfel, D.; St Jacques, M. *J.Org.Chem.* **1973**, 38, 1253.
(b)- Hirose, R.; Hamamichi, N.; Kitao, Y.; Matsuzaki, T.; Chiba, K. *Biomed.Chem.Lett.* **1996**, 6, 2647.
- [8] Kabayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, 120, 431.
- [9] Castefou, P.; Moyauo, A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7063.
- [10] Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem.Rev.* **1996**, 96, 835.
- [11] Astudillo M. E, Chokotho, N .C. ; Jarvis,T. C. *Tetrahedron* **1985**, 41(24) , 5919.
- [12] Higashiyama, K.; Kyo, H.; Takahashi, H. *Synlett.* **1998**. 489-490.
- [13] Mc kennon, M. J.; Meyers, A. I. *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 3568-3571.
- [14] Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517-5518.
- [15] Karer, P.; Portman, P., Suter, M. *Helv. Chim.Acta.* **1948**, 31, 1617.
- [16] Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org.Synth.* **1989**, 68, 77.
- [17] Meyers, A. I.; Dickman, D. A.; Beiley, T. R. *J.Am.Chem.Soc.* **1985**, 107, 7974.
- [18] Lane, C. F.; Myatt, H. L.; Daniels, J.; Hopps, H. B. *J.Org.Chem.* **1974**, 39, 3052.
- [19] Brown, H. C.; Choi, Y. M.; S. *J.Org.Chem.* **1982**, 47, 3153.
- [20] Delair, P.; Einhorn, C.; Luche, J. L. *J.Org.Chem.* **1994**, 59, 4680.
- [21] Bonarlaw, R. P.; Davis, A. P.; Dorgan, B. J.; Reetz, M. T.; Wehrsig, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6725.
- [22] Seki, H.; Koga, K.; Matsuo, H.; Yamada, S. *Chem.Pharm.Bull.* **1965**, 13, 995.
- [23] Polt, R.; Peterson, M. A. *Tetrahedron.Lett.* **1990**, 31, 4985.
- [24] Veeresh, G.; Datta, A. *Tetrahedron.Lett.* **1997**, 38, 5223.
- [25] Reetz, M. T.; *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1991**, 30, 1531.

- [26] Reetz, M. T. *Chem.Rev.* **1999**, 99, 1121.
- [27] Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2561-2576.
- [28] Zeigler, T.; Horsch, B.; Effenberger, F. *Synthesis* **1990**, 31, 575.
- [29] (a)- Brussee, J.;Dofferhoff, F.; Kruse, C. G.;Ven der Gen, A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1653.
(b)- Effenberger, F; Gutterer; B.; Zeigler, T. *Leibigs Am.Chem.* **1991**, 3, 269.
(c)- Effenberger, F; Gutterer; B.; Jager, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 459.
- [30] Li, G.; Chang, H. T.; Sharpless, K. B. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1996**, 35, 451.
- [31] Sharpless, K. B; Chong, A. D.; Oshima, K. *J.Org.Chem.* **1976**, 41, 177.
- [32] Campbell, M. M.; Johnson, G. *Am.Chem.Soc.* **1978**, 78, 1, 65-79.
- [33] Sharpless, K. B; Patrick, D. W.; Truesdale, L. K.; Biller, S. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1975**, 97, 2305.
- [34] Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless,K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2623
- [35] Ibuka, T.; Nakai, K.; M.; Tamamme, H.; Fujii, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11739-11752.
- [36] Hwang, G. I.; Chung, J. H., Lee, W. K. *J.Org.Chem.* **1996**, 61, 6183, 6188.
- [37] Cantrill, A. A.; Osborn, H. M. I.; Sweeny, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2181-2208.
- [38] Xu, D.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 951.
- [39] Ishizuka, T.; Ishibushi, S.; Kunieda, T.; *Tetrahedron.* **1993**, 49, 1841.I
- [40] Fehrentz, J. A.; Califano, J.- C.; Amblard, M.; Loffet, A.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 569.
- [41] Ishizumi, K.; Koga, K.; Yamada, S. *Chem.Pharm.Bull.* **1968**, 16, 492.
- [42] Sabitha, G; Babu, R.; Shashikumar, M.; Yadav, J. S. *New.J.Chem.* **2002**, dans la press.
- [43] Sabitha, G; Syamala, M.; Yadav, J. S. *Org.Lett.* **1999**, 1, 1701.
- [44] buka, T.; Nakai, M.; Tamamura, H.; Fujii, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11739.
- [45] Andrea, B. J. B.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10575-1060.
- [46] (a)- Honson, R. M.; *Chem.Rev.* **1991**, 91, 437.
(b)- Johnson, A. R.; .Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Synthesis* Ojima, I., *Ed.VCH Publishers*; New York **1993**, chap.4.1.
(c)- Jacobson, E. N.; *Catalytic.Asymmetric Synthesis* Ojima, I., *Ed.VCH Publishers*; New York **1993**, chap.4.2.
- [47] Wipf, P.; Lim, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 558.

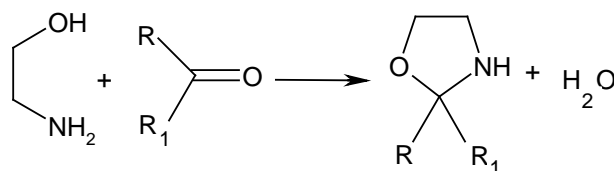
- [48] Canas, M.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6931.
- [49] Moller, F. *Methoden der Organischen Chemie* (Houben Weyl) 4th ed, 11/1, E.Muller ed; *Thieme-Verlag* .Stuttgart, **1957**, 311.
- [50] Urab, H.; Aoyama, Y.; Sato, F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5639.
- [51] (a)- Wenker, H. *J.Am.Chem.Soc.* **1935**, 57, 2328.
(b)- Leighton, P. A.; Perkins, W.; Renquist, M. L.; *J.Am.Chem.Soc.* **1947**, 69, 1540.
(c)- Allen, C. F. H.; Spangler, F. W.; Webster, E. R. *Org.Synth.* **1963**, Coll.Vol.4, 433-435.
(d)- Galindo, A.; Orea, L.; Gnecco, D.; Enriquez, R. G.; Toscano, R. A.; Reynolds, W. F. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 2877-2879.
- [52] Guy, A.; Doussot, J.; Ferroud, Goderroy-Falguiers, A. *Synthesis* **1992**, 821.
- [53] Biswajit, K.; Nabinn, C. B.; Maitreyee (Sarma), B.; Ghanashyam, B. *Syntlett.* **2000**, 9, 1411, 1414.
- [54] Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobson, E. N. *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 21, 5897-5898.
- [55] Larrow, J. F.; Schaus, S. E.; Leighton, J. L.; Jacobson, E. N. *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, 118, 31, 7420-7421.
- [56] Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Larrow, J. F.; Jacobson, E. N. *J.Am.Chem.Soc.* **1996**, 118, 44, 10924-10925.
- [57] Schaus, S. E.; Larrow, J. F.; Jacobson, E. N. *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, 119, 12, 4197-4199.
- [58] Wu, M. H.; Jacobson, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 10, 1693-1696.
- [59] Wu, M. H.; Jacobson, E. N. *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, 119, 15, 5252-5254.
- [60] Jacobson, E. N. *Acc.Chem.Res.* **2000**, 33, 6, 421-431.
- [61] Sasi, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J.Org.Chem.* **1995**, 60, 7388.
- [62] Murakami, M.; Ito, H.; Ito, Y. *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 6766.
- [63] Clerici, A.; Clerici, L.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5955.
- [64] Roskamp, E. J.; Pederson, S. F. *J.Am.Chem.Soc.* **1987**, 109, 6551.
- [65] Imamoto, T.; Nishimura, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1141.
- [66] Guijaro, D.; Yus, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7761.
- [67] Shono, T.; Kise, N.; Kunimi, N.; Nomura, R. *Chem. Lett.* **1991**, 21.
- [68] Machrouhi, F.; Namy, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40.

- [69] (a)- Tang, T. P.; Volkman, S. K.; Ellman, J. A. *J.Org.Chem.* **2001**, 66, 8772.
(b)- Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am.Chem.Soc.* **1998**, 120, 11798.
- [70] Jung, D. Y.; Ko, C. H.; Kim, Y. H. *SynLett.* **2004**, 7, 1315-1317.
- [71] Youn, S. W.; Choi, J. Y.; Kim, Y. H. *Chirality* **2000**, 12, 404.
- [72] Davis, F. A.; Haque, M. S.; Przelawski, R. M. *J.Org.Chem* **1989**, 54, 2021.
- [73] Kamimura, A.; Ono, N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 731.
- [74] Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem.Rev.* **1996**, 96, 2, 835-875.
- [75] (a)- Reetz, M. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1991**, 30, 1531.
(b)- Ohfuné, Y.; *Acc.Chem.Res.* **1992**, 25, 360.
- [76] Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Morishima, H.; Matsuzaki, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J.Antibiot.* **1978**, 23, 259.
- [77] (a)- Kim, Y. H. *Acc.Chem.Res.* **2001**, 34, 955.
(b)- Corey, E. J., Helal, C. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1998**, 37, 1986.
- [78] Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J.Am.Chem.Soc.* **2002**, 124, 1225.
- [79] Wuts, P. G.; Pruitt, L. E. *Synthesis* **1989**, 622.
- [80] (a)- Nugent, W.A. *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, 114, 2768.
(b)- Besse, P.; Veschambre, H.; Chenevert, R.; Dickman, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1727.
- [81] Caron, M.; Carlier, P. R.; Sharpless, K. B. *J.Org.Chem.* **1985**, 53, 5185.
- [82] (a)- McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 3568-3571.
(b)- Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517-5518.
- [83] Astudillo M. E, Chokotho, N .C.; Jarvis, T. C. *Tetrahedron* **1985**, 41(24), 5919.
- [84] Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem.Rev.* **1996**, 96, 835.
- [85] Rosen, M. C. *Org.Lett.* **2003**, 113-120.
- [86] Golebiowski, A., Jurczak; J. *Synlett.* **1993**, 241.
- [87] Gante, J.; *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1994**, 33, 1699.

INTRODUCTION

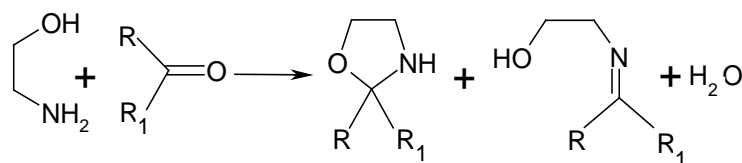
Les oxazolidines substituées sont des composés synthétiques importants pour leurs activités biologiques dans l'industrie pharmaceutiques comme analgésiques, en agronomie comme proinsecticides.

Knorr et ses assistants^{1, 2} ont synthétisé cette structure à partir d'éthanolamines et d'aldéhydes ou de cétones avec une perte d'une molécule d'eau (schéma 1), sans prendre en considération l'existence de la forme ouverte correspondante au cycle oxazolidinique (base de Schiff) (schéma 2).



- Schéma 1 -

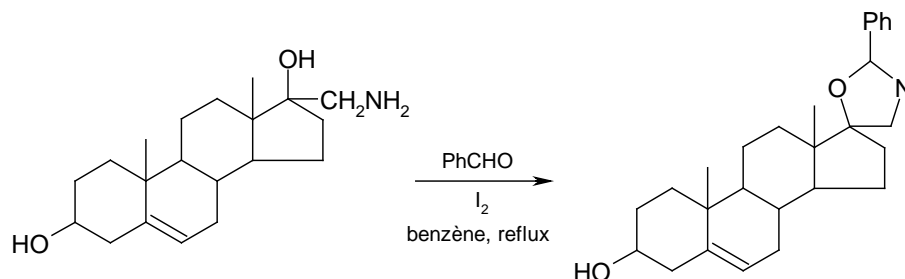
Après un certain temps, Cook et Heilbron³ ont confirmé que la forme cyclique n'existe pas toute seule, il se forme une structure ouverte qui est appelée base de Schiff.



- Schéma 2 -

Les méthodes utilisées pour la synthèse d'oxazolidines font intervenir un composé carbonylé, soit sous forme masquée ou activée (une fonction amine protégée ou non protégée). Les oxazolidines qui proviennent d'aldéhydes, sont beaucoup plus fréquentes que celles impliquant les cétones, qui sont moins réactives. Pour la première fois, Knorr a réalisé des condensations des β - aminoalcools avec des aldéhydes et des cétones aromatiques⁴. La condensation du Δ^5 -3 β , 17 β -Dihydroxy-17 α -aminoéthyl-androstène

avec l'acétophénone, dans le benzène (agent facilitant l'entraînement de l'eau)^{5, 6}, le toluène et le xylène sont souvent utilisés, cette condensation est accélérée par des traces d'iode (I₂) (schéma 3).



- Schéma 3 -

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la formation de la 1,3 oxazolidine⁷⁻⁹ est le résultat de la condensation des 1,2-aminoalcools sur des composés aldéhydiques qui ont été choisis à cause de leur plus grande réactivité vis-à-vis des cétones.

La littérature rapporte que généralement la réaction de condensation qui utilise des β -aminoalcools primaires engendre des composés hétérocycliques¹⁰⁻¹² sous la forme de mélange diastéréoisomérique, dû à la formation du carbone asymétrique induit qui se trouve en position 2 du cycle, les composés cycliques existent en équilibre avec une forme d'iminoalcool ouverte (base de Schiff) avec des rapports variables. Le but de notre travail est d'évaluer l'influence des facteurs électroniques (donneurs et accepteurs d'électrons) du substituant placé en position para dans le noyau aromatique par rapport à la fonction aldéhyde. Nous avons décidé d'étudier ce phénomène, car nous nous sommes aperçus que lors de l'utilisation du benzaldéhyde substitué nous avons obtenu un mélange de deux diastéréoisomères cycliques et une forme ouverte qui est la base de Schiff avec des proportions qui dépendent de la nature des substituants du noyau aromatique de l'aldéhyde.

Nous avons pensé que le facteur électronique aurait une incidence sur la proportion de tel ou tel diastéréoisomère¹³.

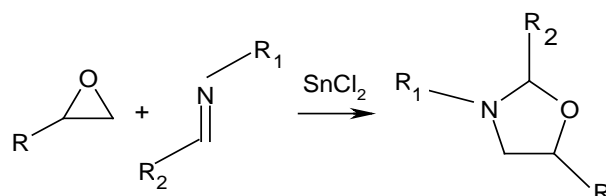
Pour la fabrication de ces oxazolidines, on s'est proposé de synthétiser comme 1,2-aminoalcools primaires de départ, la L- valinol et la L- leucinol^{14, 15}, issues de la réduction catalytique de la L- valine et la L- leucine (produits disponibles au laboratoire).

- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Le premier but avoué lors de la synthèse des 1,3-oxazolidines était le possible usage de cet hétérocycle comme proinsecticide potentiel. Nous avons entrepris une étude bibliographique que nous allons énumérer dans ce chapitre.

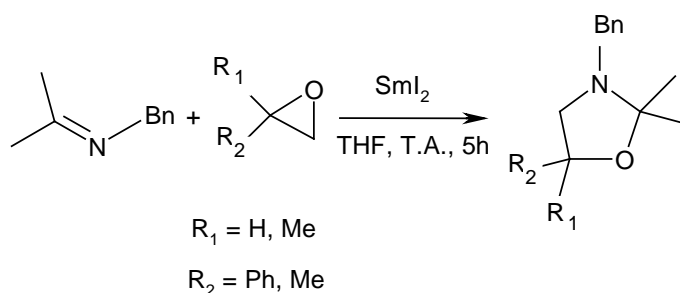
I. Addition d'une imine sur un époxyde

I.1. L'addition d'une imine sur un époxyde en présence de quantité catalytique de chlorure stannique conduit à une oxazolidine¹⁶.



- Schéma 4 -

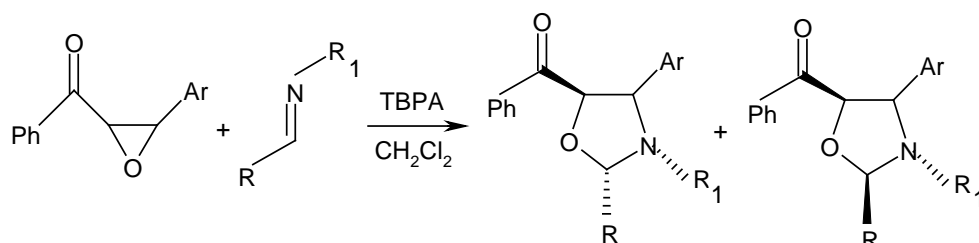
I.2. La synthèse de dérivés 1,3-oxazolidiniques a été réalisée avec l'addition des imines à des époxydes en présence d'une quantité catalytique du composé samarium tels que SmI₂, SmI₃¹⁷⁻²⁰ (schéma 5).



- Schéma 5 -

I.3. À cause de la construction de l'édifice des composés oxazolidiniques, une nouvelle méthode a été élaborée. Avec des réactions potentielles synthétiques de radical cationique, la réalisation d'une cycloaddition [3+2] entre les époxydes et

les imines en utilisant le tri (4-bromophényl) ammonium (TBPA) comme catalyseur est possible, pour aboutir à un dérivé oxazolidinique, il s'est avéré que la cycloaddition de deux espèces riches en électrons est possible, et donne de bons rendements²¹ (schéma 6).

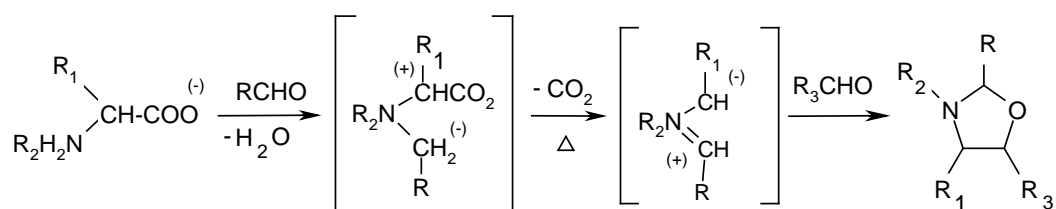


- Schéma 6 -

II. La cycloaddition des ylures d'azométhines et des composés carbonylés

La réaction de cycloaddition dipolaire a une grande importance pour la préparation stéréosélectives des hétérocycles à cinq chaînons contenant un atome d'azote, comme pour les alcaloïdes²². Les dipôles les plus intéressants sont les ylures d'azométhines. Ils agissent comme anions instables, et sont fréquemment utilisés pour la synthèse des pyrrolidines.

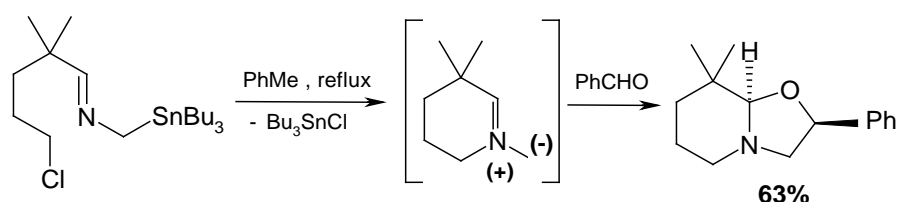
II.1. La réaction de cycloaddition dipolaire [2+3] entre les ylures d'azométhines et les aldéhydes, peut constituer une voie d'accès à des dérivées oxazolidiniques variées²³ (schéma 7).



- Schéma 7 -

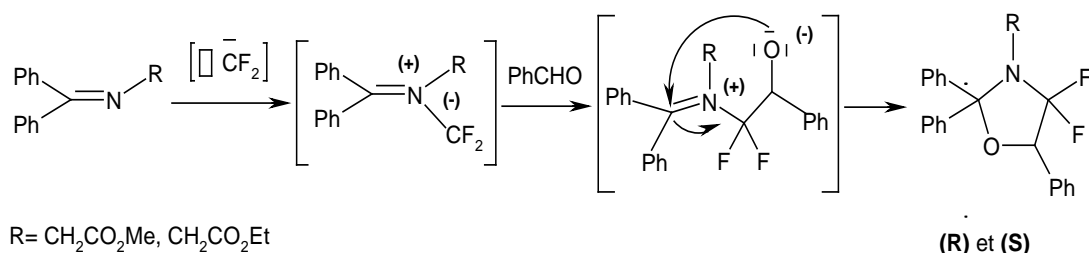
II.2. Les ylures d'azométhines sont utilisés par Harwood. La N-alkylation intermoléculaire et la perte d'une molécule du chlorure tri-butylétain (Bu_3SnCl), provoque la formation d'ylures d'azométhines instables, qui offrent des structures d'indolizidines à travers une cycloaddition avec des variétés de dipolarophiles riches en électrons

Il se trouve que Le benzaldéhyde est un dipolarophile efficace, sa cycloaddition avec les ylures d'azométhines, fournit une oxazolidine cyclique avec un rendement de 63% (schéma 8)²⁵.



- Schéma 8 -

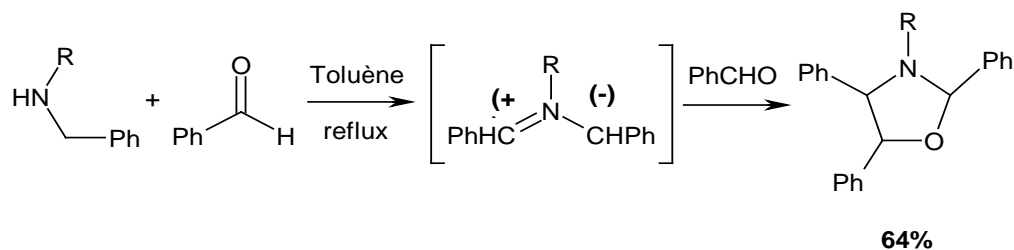
II.3. Les iminodifluorométhanes produits par la réaction des imines avec le difluorocarbène ($:\text{CF}_2$), obtenu par la réduction du dibromodifluorométhane en présence de bromure tétra-butylamonium^{26, 27} réagissent avec le benzaldéhyde et le benzophénone, une cycloaddition [2+3] dipolaire régiosélective donne des dérivés oxazolidiniques difluorés (schéma 9).



- Schéma 9 -

II.4. Grigg et coll. ont réalisé une procédure simple pour la synthèse stéréosélective d'oxazolidines à partir de produits de départ disponibles²⁸. Les ylures d'azométhines, générés in situ par chauffage du mélange de benzaldéhyde et d'amine benzylique, sont piégés avec des dipolarophiles par une réaction de

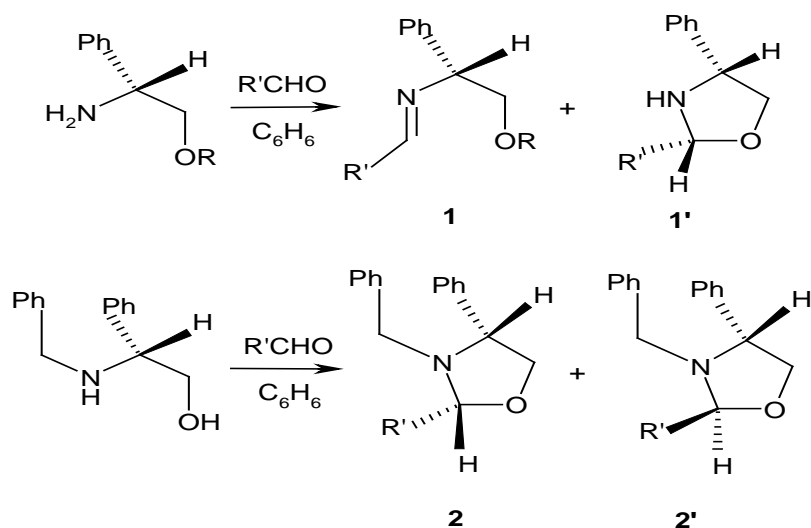
cycloaddition [2+3]-dipolaire. Les produits représentent de précieuses entités synthétiques ou produits de départ potentiels pour la préparation d'auxiliaires chiraux²⁹ (schéma 10).



- Schéma 10 -

III. Condensation des aminoalcools avec des composés carbonylés

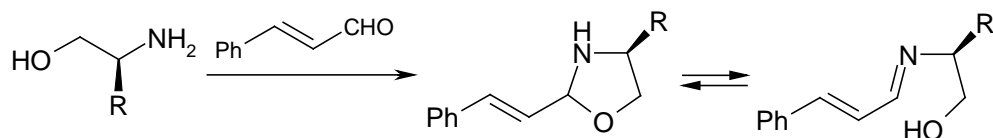
III.1. La condensation des aldéhydes (benzaldéhyde, 2-furaldéhyde, 2-thiophencarboxaldéhyde et acétaldéhyde) avec La phénylglycinol, O-méthylphénylglycinol ou la N-benzylphénylglycinol par chauffage dans le benzène, fournit l'oxazolidine en équilibre avec la forme imine ouverte (base de Schiff)^{30,31} (schéma 11).



R = H, R' = Ph	94%
R = CH ₃ , R' = Ph	91%
R = CH ₃ , R' = CH ₃	98%

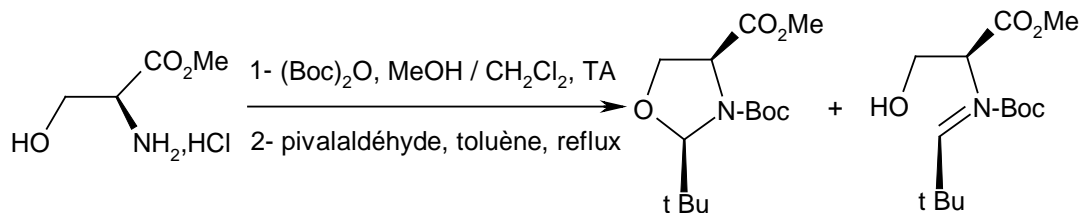
- Schéma 11 -

III.2. Le traitement du cinnamaldéhyde avec une β -aminoalcool énantiomériquement pure, produit l'oxazolidine cyclique en équilibre avec sa forme ouverte d'iminoalcool (base de Schiff)³² (schéma 12).



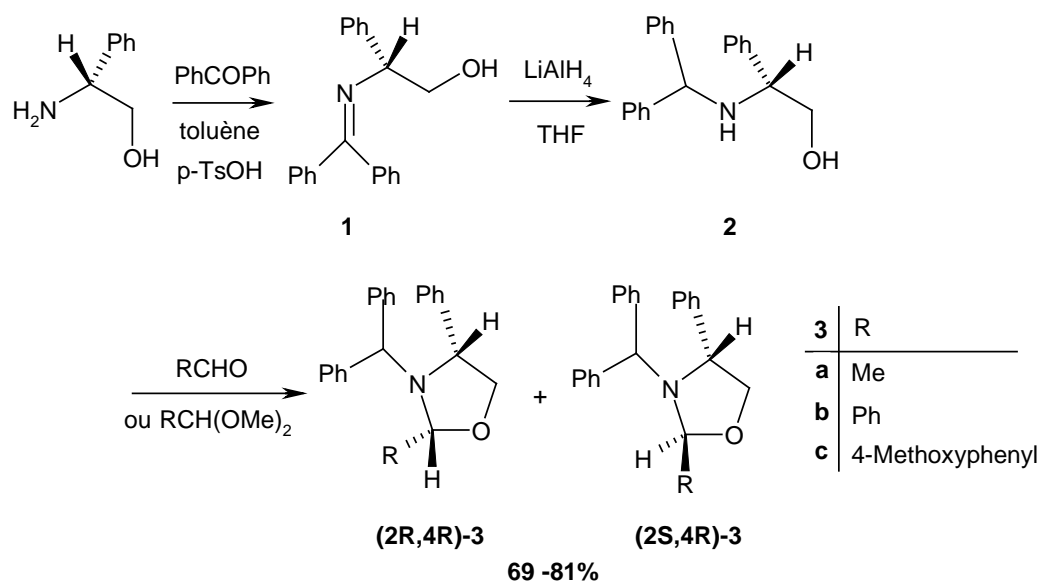
- Schéma 12 -

III.3. La synthèse sélective du diastéréoisomères 2-tert-butylloxazolidine-3-dicarboxylate est réalisée par la condensation d'un ester dérivé de la L-serine avec un aldéhyde aromatique. L'étude du produit réactionnel révèle l'existence d'un mélange de trois composés, une forme ouverte intermédiaire prédominante (base de Schiff)³³, et deux épimères cycliques, le majoritaire est le diastéréoisomère de configuration «cis»³⁴ (schéma 13).

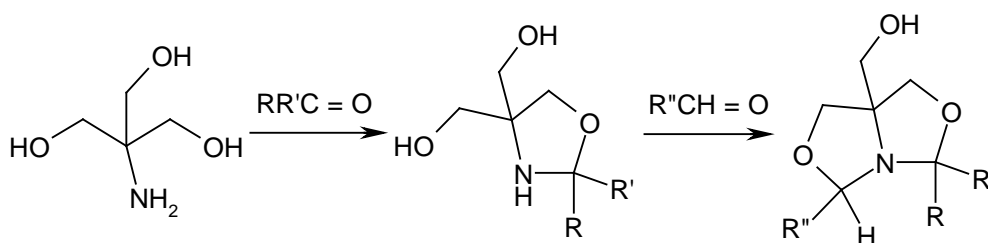


- Schéma 13 -

III.4. La condensation de la (R)-phenylglycinol avec la benzophénone fournit l'imine (1), sa réduction, donne l'aminoalcool (2), sa condensation avec les aldéhydes ou les cétones, permet l'obtention d'un mélange de deux diastéréoisomères 1,3-oxazolidiniques avec un rendement de (69-81%)^{35,36} (schéma 14).

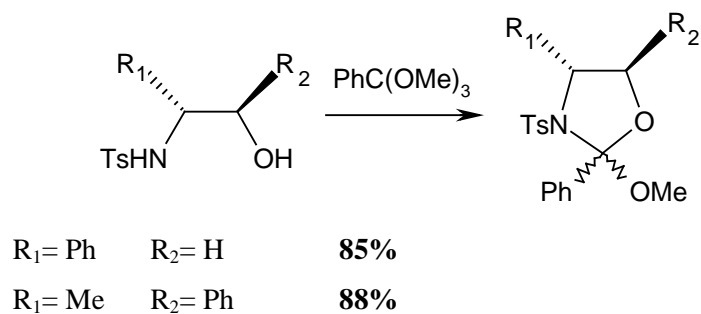


III.5. Le tris (α,α,α -triméthylolaminométhane) est un β -aminopolyle possédant quatre groupements nucléophiles, elle peut réagir avec des composés carbonyles pour donner des hétérocycles saturés à cinq membres³⁷. Il a été établi que l'on obtient l'aza-dioxabicyclique (schéma 15).



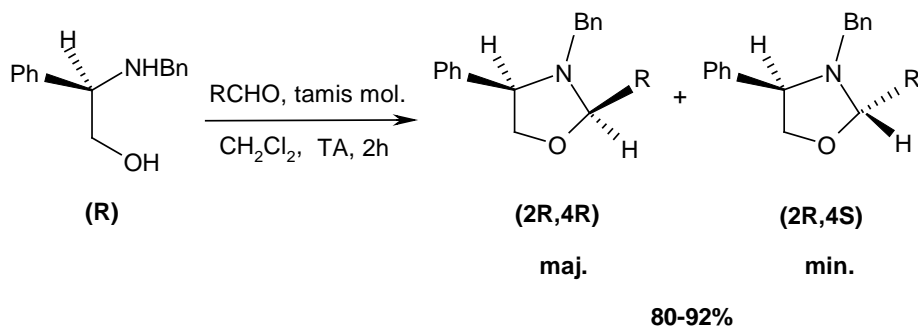
- Schéma 15 -

III.6. Peter et coll.³⁸ ont préparé des oxazolidines optiquement actives par la condensation de N-tosyl-R-phényl-glycinol et la N-tosyl-(1R-2R)-norépsephrine avec les triméthoxybenzyles, on obtient des produits chiraux avec des rendements (85-88%)³⁹ (schéma 16).



- Schéma 16 -

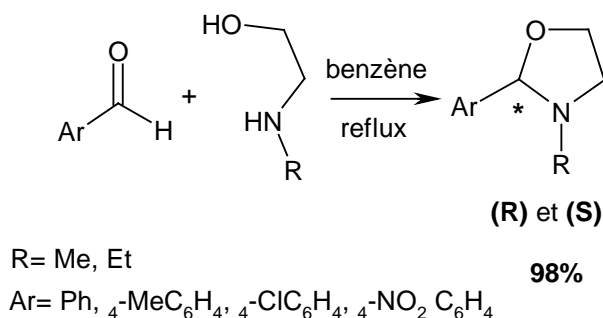
III.7. La condensation de N-benzyl-2-phénylglycinol avec des aldéhydes aliphatiques, conduit à un mélange oxazolidinique avec une excellente diastéréosélectivité (95:5), l'isomère majoritaire est le (R,R)^{40,41} (schéma 17).



R = Me, Et, i-Pr, n-Bu, i-Bu

- Schéma 17 -

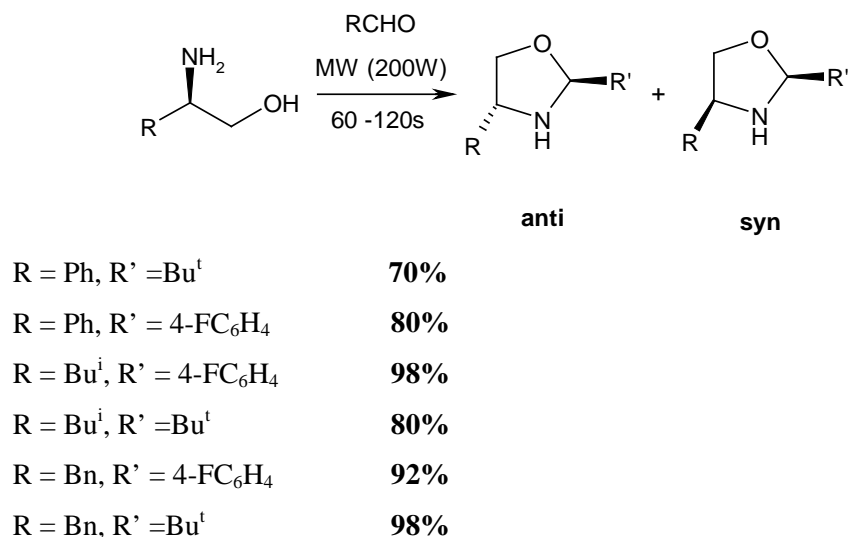
III.8. Les 3-alkyl-2-aryloxazolidines sont facilement préparées par le chauffage d'un mélange équimoléculaire de 2-alkylaminoéthanol commerciaux et d'aldéhydes aromatiques⁴² (schéma 18).



- Schéma 18 -

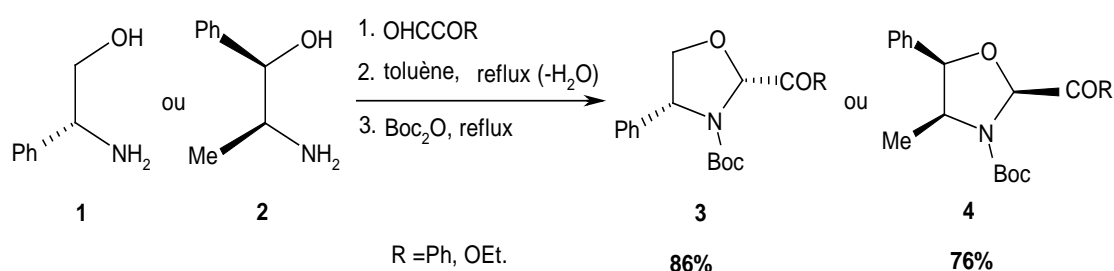
III.9. Le réacteur microwave⁴³ est une technologie moderne, efficace pour la synthèse organique sélective, accompagnée par une augmentation remarquable du rendement sans utilisation de solvant, dans une durée de (60 -120s). Le chauffage rapide à une puissance de 200 W par l'irradiation microwave est un moyen d'obtenir une synthèse diastéréosélective sous contrôle thermodynamique.

La condensation des 1, 2-aminoalcools énantiomériquement purs tel que la (R)-phénylglycinol, la (R)-(-)-leucinol, la (R)-(-)-2-amino-3-phenylpropanol, avec des aldéhydes (4-fluorobenzaldéhyde ou triméthylacétaldéhyde, donne deux diastéréoisomères 1,3-oxazolidiniques avec de bons rendements⁴⁴ (schéma 19).



- Schéma 19 -

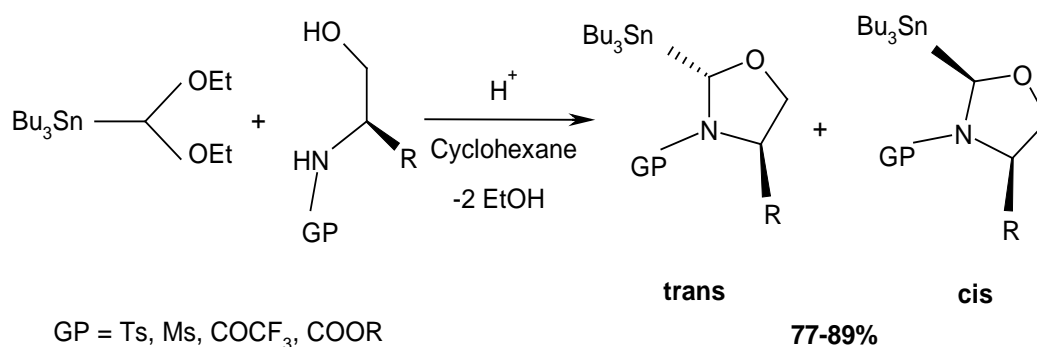
III.10. La condensation stéréosélective⁴⁵ de (R)-phénylglycinol (**1**) ou la (1R, 2S)-norephédrine (**2**) avec le glyoxalate d'éthyle, et le glyoxalate de phényle^{46, 47}, suivit par le traitement avec le (Boc)₂O, donne comme produits prépondérants les 2,4-cis-2 carbéthoxy-oxazolidines chirales (**3**) et (**4**) avec un rendement de (76-86%)⁴⁸ (schéma 20).



- Schéma 20 -

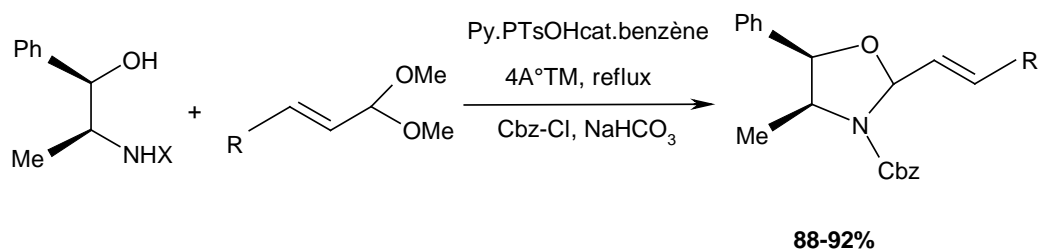
III.11. Cintrat et ses collaborateurs ont constaté que les 1,3-oxazolidines-2-tributylstannane N-protégées dérivées des 1, 2-aminoalcools protégés^{49, 50} sont obtenues par une transacétalisation de (diéthoxyméthyl) butylstannane, le diastéroisomère «cis» est majoritaire (schéma 21).

Le rendement du produit dépend du groupement protecteur et varie de 77% à 89%.



- Schéma 21 -

III.12. Sous des conditions acides, cette réaction permet l'obtention des 2-alkényl oxazolidines chirales à partir de la condensation de la noréphédrine et les diméthylacétales α - β -insaturées, des aldéhydes sous forme masqués. Les deux dérivés oxazolidiniques obtenues peuvent être séparées par chromatographie sur colonne pour obtenir deux formes optiquement pures^{51- 53} (schéma 22).

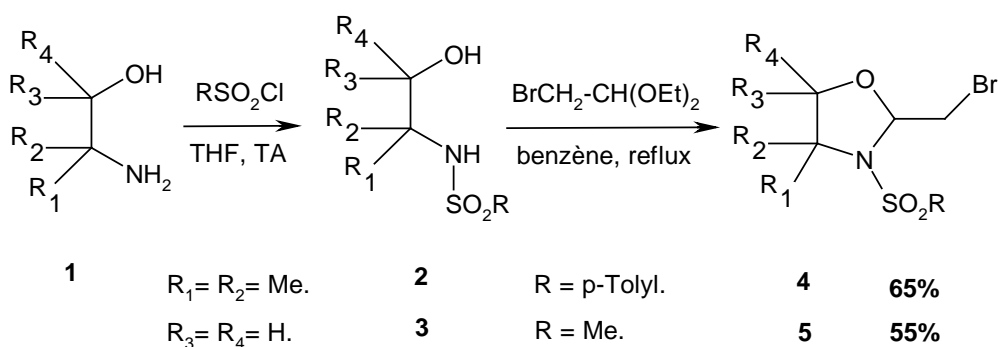


X = Ts, Boc, CO₂tBu, CO₂CH₂Ph

R = H, Me, CO₂Me

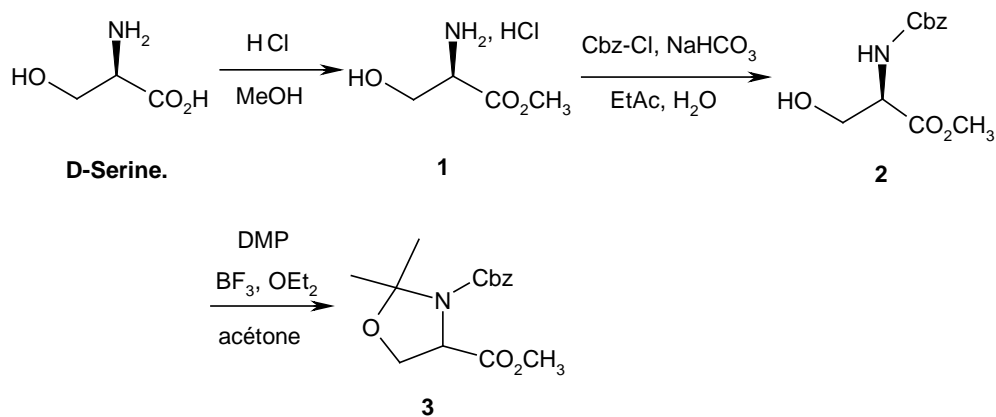
- Schéma 22 -

III.13. La réaction des aminoalcools (**1**) avec le chlorure para-toluènesulfonyl fournit Les sulfamides (**2**) et (**3**) qui réagissent avec la bromoacétaldéhyde diéthyle acétale, après reflux, les 1,3-oxazolidines (**4**) et (**5**) sont obtenues avec des rendements⁵⁴ de 65% et 55% (schéma 23).



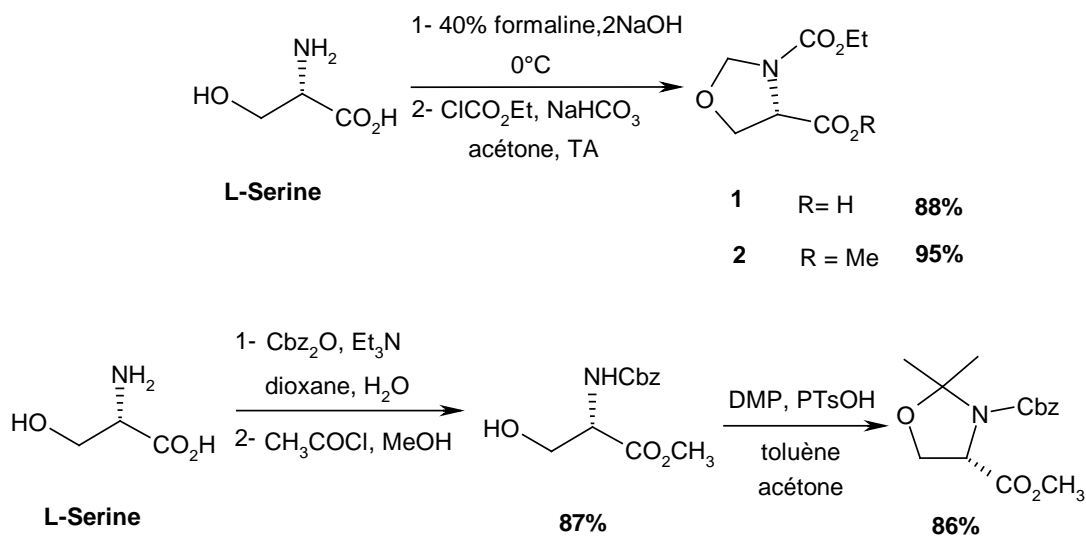
- Schéma 23 -

III.14. Après estérification de la fonction acide et protection de la fonction amine; la condensation de la (D)-Serine (acide aminé) avec des aldéhydes, fournit un dérivé oxazolidinique chiral^{56, 57} (schéma 24).



- Schéma 24 -

III.15. On peut également synthétiser des oxazolidines chirales à partir de la (L)-Sérine (schéma 25). Après protection de la fonction amine et estérification celle de l'acide carboxylique, en employant différentes méthodes réactionnelles sous différentes conditions et avec l'utilisation de solvants et de réactifs appropriés⁵⁸⁻⁶⁰.



- Schéma 25 -

IV. Autres méthodes

IV.1. Les N (benzotriazolylméthyle) alkylamines⁶¹ (**2**) et N, N (sulfonyllméthyle) alkylamines⁶² (**3**) sont facilement préparées à partir des amines primaires. Le N, N (benzotriazolylméthyle) benzylamine réagit avec le 3-pentane en présence

d'iodure de samarium (SmI_2) donne l'oxazolidine (**4a**). Même résultats pour le (**3a**) avec le composé carbonylé approprié (schéma 26), les rendements obtenus sont évalués de 39 à 90% (tableau n°1).

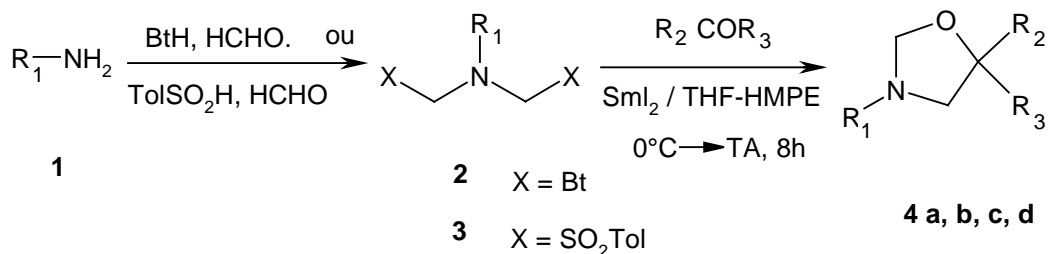
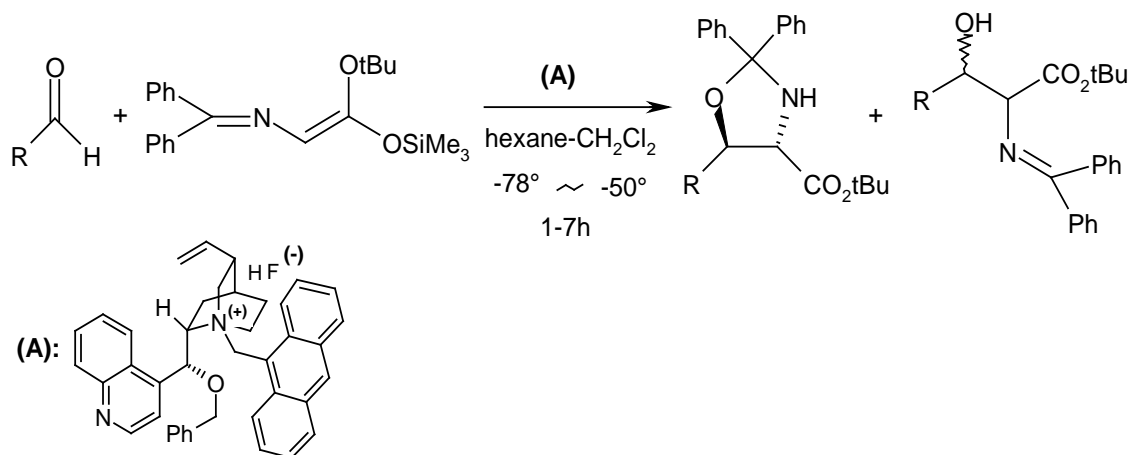


Tableau n°1

4	a	b	c	d
R₁	Bn	Bn	Ph	n-Bu
R₂	Et	Pr	Et	Me
R₃	Et	Me	Et	Pr
Rdt	90%	81%	39%	73%

- Schéma 26 -

IV.2. La condensation catalytique de l'acétate de silylcétène avec un aldéhyde, en présence du difluorure d'ammonium, donne un mélange d'oxazolidine et d'iminoalcool⁶³ (schéma 27).



- Schéma 27 -

1. RESULTATS

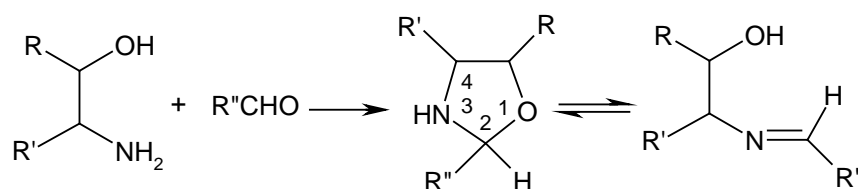
Cette partie est consacrée à la synthèse d'oxazolidines et de bases de Schiff. Ces deux composés sont obtenus respectivement par condensation d'aldéhydes aromatiques et des éthanolamines. Pour notre part, nous visons l'accès à ces substrats, en partant des aldéhydes aromatiques para substitués et d'aminoalcools primaires chirales^{64, 65}.

Cette famille de composés se comporte comme proinsecticides potentiels. En effet, leur altération à l'intérieur de l'insecte, redonne les fragments de départ porteurs d'activité, à savoir l'aldéhyde aromatique et l'aminoalcool primaire.

1.1. Réaction de Condensation

La littérature nous rapporte que dans de nombreux cas, la condensation a lieu entre 1,2-aminoalcools primaires et composés carbonylés, pour la formation des 1,3-oxazolidines.

Les iminoalcools (ou base de Schiff) sont généralement obtenus par action d'un aminoalcool sur un carbonyle de type aldéhydique ou cétonique selon le schéma réactionnel suivant:



- Schéma 28 -

Dans le cas où le β - aminoalcool possédant une fonction amine primaire, l'oxazolidine est obtenue en présence de sa forme ouverte ou base de Schiff⁶⁶.

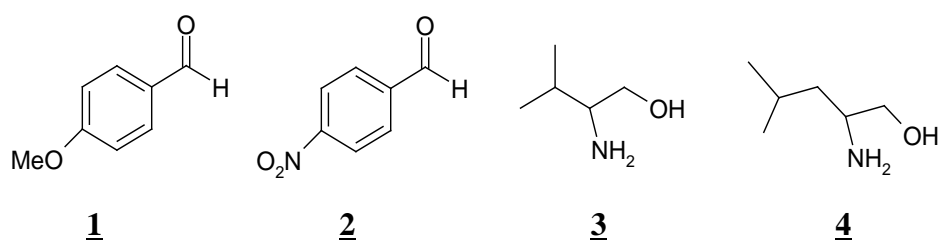
Certains chercheurs ont pu déterminer la constante d'équilibre oxazolidine / iminoalcool. Dans le cas de la Noréphédrine, la forme ouverte est minoritaire avec le formaldéhyde et majoritaire avec le benzaldéhyde⁶⁷.

Il apparaît donc clairement que le rapport forme cyclique / forme ouverte dépend des facteurs stériques et électroniques des substituants portés par l'aldéhyde aromatique.

En ce qui nous concerne, nous avons opté pour la réaction entre α -aminoalcools primaires préparées à partir de la réduction de la L- valinol et la L- leucinol, acides aminés possédant déjà une fonction amine primaire, et des aldéhydes aromatiques para substitués.

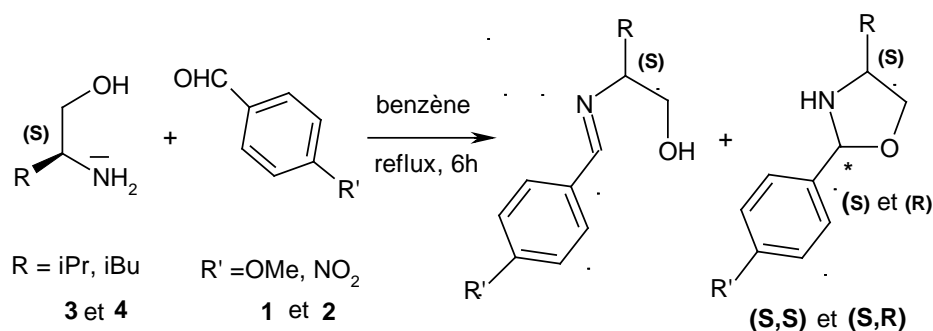
Nous avons utilisé le para- nitro- benzaldéhyde et le para- méthoxy- benzaldéhyde, ou anisaldéhyde, et veillé à ce que les quantités équimoléculaires des produits de départ soient respectées. Notre objectif est d'essayer de prouver que le substituant porté par le noyau benzénique de l'aldéhyde aromatique influe sur le rapport oxazolidine / base de Schiff.

L'étude de l'action de l'anisaldéhyde **1** et du para- nitro- benzaldéhyde **2** avec la L- valinol **3** et la L- leucinol **4** sera notre but.



- Schéma 29 -

La préparation d'oxazolidines et de bases de Schiff s'effectue d'après la réaction suivante:

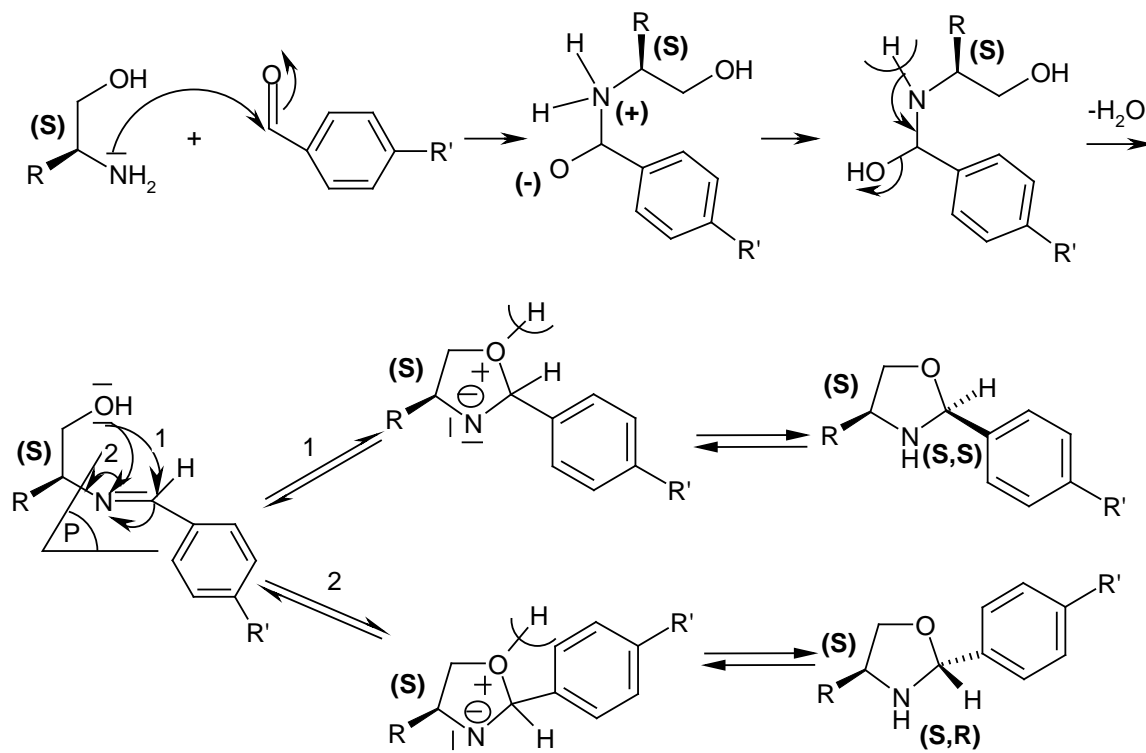


- Schéma 30 -

▪ Mécanisme réactionnel

Ce mécanisme s'effectue en deux étapes.

- La première étape consiste en la formation de l'iminoalcool (base de Schiff).
- La deuxième étape concerne la cyclisation partielle, par addition de l'hydroxyle sur l'un ou l'autre des cotés du plan de l'iminoalcool.



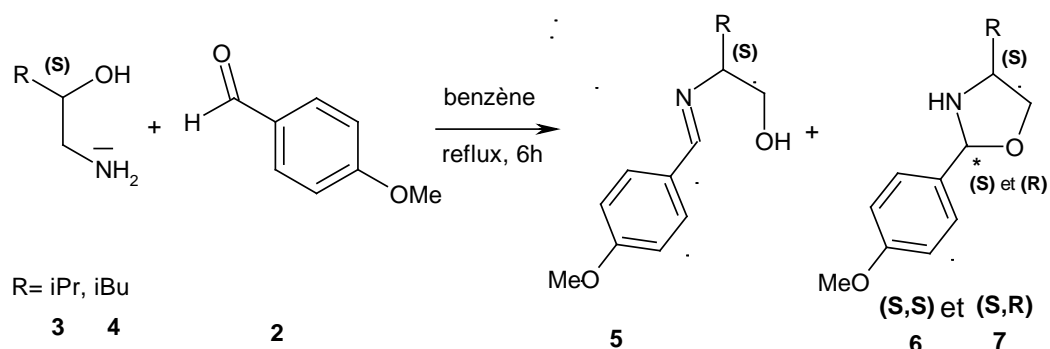
- Schéma 31 -

1.1.1- Action de l'anisaldéhyde

Notre choix s'est porté sur l'anisaldéhyde à cause de l'effet mésomère du groupement méthoxy, qu'il procure sur la molécule. Notre étude a été axée sur la position para par rapport à la fonction aldéhyde.

L'action du para- méthoxy- benzaldéhyde **1**, à reflux du benzène, pendant 6 heures de temps, sur les aminoalcools **3** et **4**, produit essentiellement trois adduits de

structure **5**, **6** et **7** (schéma 32). Celles-ci ont été déterminées grâce à leurs caractéristiques spectrales (IR et RMN ^1H).



- Schéma 32 -

Dans la forme cyclisée, le carbone C_2 présente une stéréochimie qui est le résultat de l'induction asymétrique.

Sur le spectre IR, nous avons noté la présence de la bande d'absorption à $1080\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ caractéristique liaison $\text{N}-\text{C}-\text{O}$, ceci prouve que nous obtenons aussi la forme cyclisée qui est la 1,3-oxazolidine. En plus de ce type de composé nous avons également la forme ouverte qui est caractérisée par la bande d'absorption de $\text{C}=\text{N}$ qui apparaît à 1600 cm^{-1} et la bande hydroxyle à 3400 cm^{-1} . Nous observons que les doubles liaisons du noyau benzénique apparaissent effectivement entre 1400 et 1600 cm^{-1} , ainsi que les $\text{C}-\text{H}$ aliphatiques qui absorbent aux environs de 2900 cm^{-1} . Les liaisons $\text{C}-\text{H}$ du benzène vibrent hors du plan dans la région qui va de 800 à 860 cm^{-1} prouvent que le noyau aromatique est bi substitué.

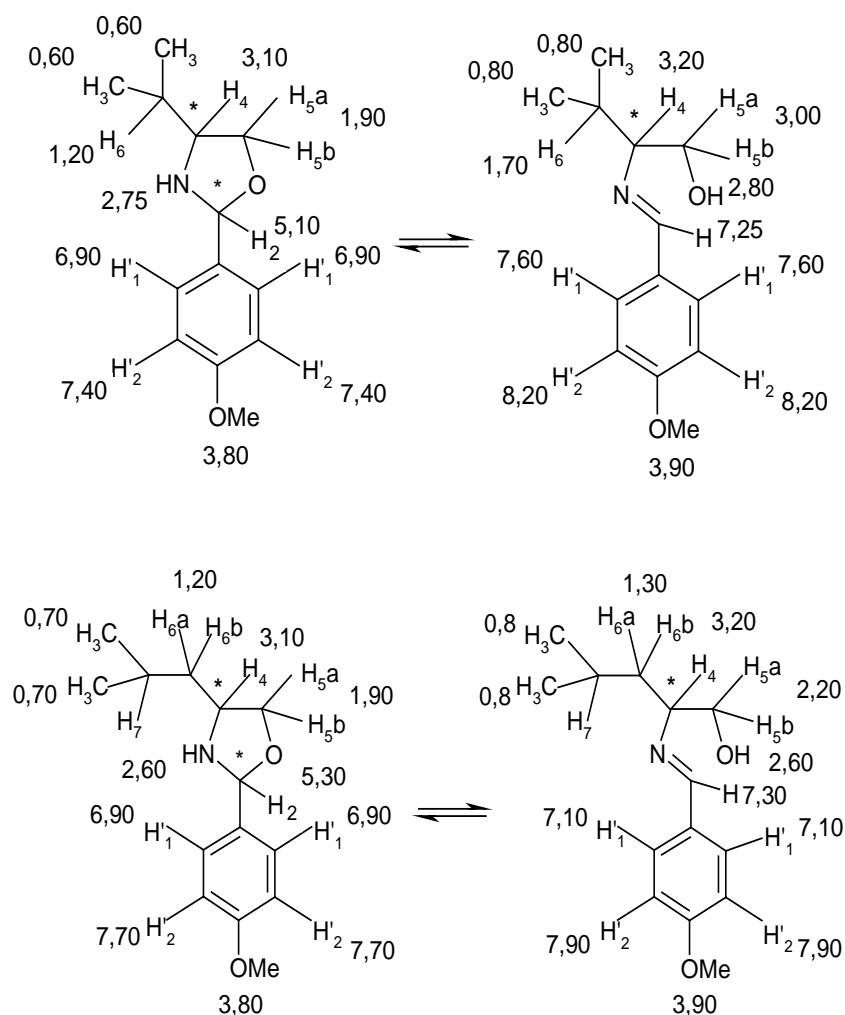
D'après le spectre de RMN ^1H , nous remarquons que nous avons un mélange de diastéréoisomères (forme cyclisée), car le proton H^* du carbone asymétrique C_2 apparaît sous la forme de deux singulets à $5,10\text{-}5,30\text{ ppm}$ et $5,40\text{-}5,60\text{ ppm}$ pour l'un et l'autre des diastéréoisomères.

Le groupement méthoxy (OCH_3), apparaît sous la forme de deux singulets à $3,80\text{ ppm}$ pour le minoritaire et à $3,95\text{ ppm}$ pour le majoritaire. Les hydrogènes du phényle ne sont pas équivalents, en effet les deux protons H'_2 du noyau benzénique sortent vers $7,80$ et $7,90\text{-}8,20\text{ ppm}$, alors que les 2 protons H'_1 sont plus blindés du fait de l'effet donneur du

groupement méthoxy ils apparaissent à 6,90 et 7,40 ppm. Le signal du NH apparaît à 2,80 ppm pour R= isopropyle et à 2,60 ppm pour R= isobutyle.

L'iminoalcool qui est la forme ouverte est caractérisée par le signal du proton H-C=N qui sort à 7,25 ppm pour R= isopropyle et 7,30 ppm pour R= isobutyle. Nous relevons le pic de la fonction hydroxyle (OH) aux environs de 2,60-2,75 ppm (schéma 33).

Le rendement de la réaction est de 72 %, L'intégration des trois signaux (du proton situé sur le carbone de l'imine, pour la forme ouverte, et des protons du C₂ des diastéréoisomères de la forme cyclisée), qui est bien distincte, permet d'établir que la proportion pour l'iminoalcool est de 62 % et 38 % pour l'oxazolidine (voir tableau n°2). En ce qui concerne cette dernière structure, nous sommes en présence d'un mélange de deux diastéréoisomères de rapport 7,5 / 2,5 (voir tableau n°3).

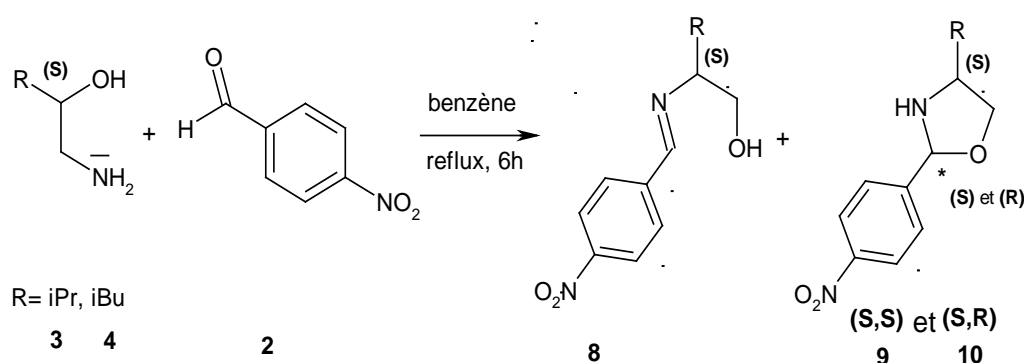


- Schéma 33 -

1.1.2.- Action du para- nitro- benzaldéhyde

En ce qui concerne le para- nitro- benzaldéhyde, le choix de ce produit est porté pour le groupement nitro en position para du noyau aromatique, qui est un groupement attracteur d'électron.

L'action du para- nitro- benzaldéhyde **2**, à reflux du benzène, pendant 6 heures de temps, sur les aminoalcools **3** et **4**, produit essentiellement trois adduits de structures **8**, **9** et **10** (schéma 34). Celles-ci ont été déterminées grâce à leurs caractéristiques spectrales (IR et RMN ^1H).



- Schéma 34 -

Dans la forme cyclisée, le carbone C₂ présente une stéréochimie qui est le résultat de l'induction asymétrique.

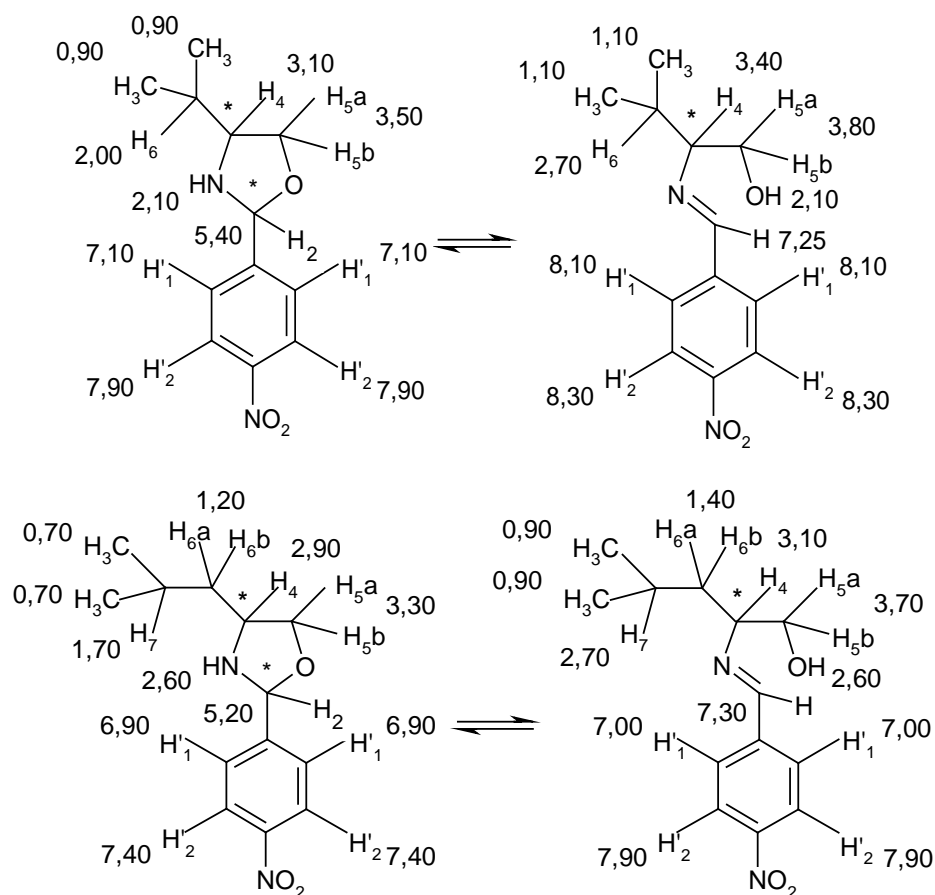
Sur le spectre IR, nous avons noté la présence de la bande d'absorption à 1190 cm^{-1} caractéristiques liaison N-C-O, ceci prouve que nous obtenons aussi la forme cyclisée qui est la 1,3-oxazolidine. En plus de ce type de composé nous avons également la forme ouverte qui est caractérisée par la bande d'absorption de C=N qui apparaît à 1600 cm^{-1} et la bande hydroxyle à 3400 cm^{-1} . Nous observons que les doubles liaisons du noyau benzénique apparaissent effectivement entre 1400 et 1600 cm^{-1} , ainsi que les C-H aliphatiques qui absorbent aux environs de 2900 cm^{-1} . Les liaisons C-H du benzène vibrent hors du plan dans la région qui va de 800 à 860 cm^{-1} prouvent que le noyau aromatique est bisubstitué.

D'après le spectre de RMN ^1H , nous remarquons que nous avons un mélange de diastéréoisomères (forme cyclisée), car le proton H^* du carbone asymétrique C_2 apparaît sous la forme de deux singulets à 5,40 ppm et 5,60 ppm pour $\text{R} = \text{isopropyle}$, et à 5,20 ppm et 5,65 ppm pour $\text{R} = \text{isobutyle}$ pour l'un et l'autre des diastéréoisomères. Le signal du NH apparaît à 2,10 ppm pour $\text{R} = \text{iPr}$, iBu .

Les hydrogènes du phényle ne sont pas équivalents, en effet les deux protons H'_2 du noyau benzénique sortent vers 8,1 et 8,3 ppm, alors que les 2 protons H'_1 sont plus blindés du fait de l'effet attracteur du groupement nitro ils apparaissent à 7,2 et 7,9 ppm.

L'iminoalcool qui est la forme ouverte est caractérisée par le signal du proton $\underline{\text{H}}\text{-C}=\text{N}$ qui sort à 7,25 ppm pour $\text{R} = \text{isopropyle}$ et 7,30 ppm pour $\text{R} = \text{isobutyle}$. Nous relevons le pic de la fonction hydroxyle (OH) aux environs de 2,10 ppm (schéma 35).

Le rendement de la réaction est de 70 %. L'intégration des trois signaux (du proton situé sur le carbone de l'imine, pour la forme ouverte, et des protons du C_2 des diastéréoisomères de la forme cyclisée), qui est bien distincte, permet d'établir que la proportion pour l'iminoalcool est de 20 % et 80 % pour l'oxazolidine (voir tableau n°2). En ce qui concerne cette dernière structure, nous avons un mélange de deux diastéréoisomères de rapport 5,5 / 4,5 (voir tableau n°3).



- Schéma 35 -

Tableau n°2

	Forme cyclique	Forme ouverte
Analdéhyde	38%	62%
Para- nitro- benzaldéhyde	84%	16%

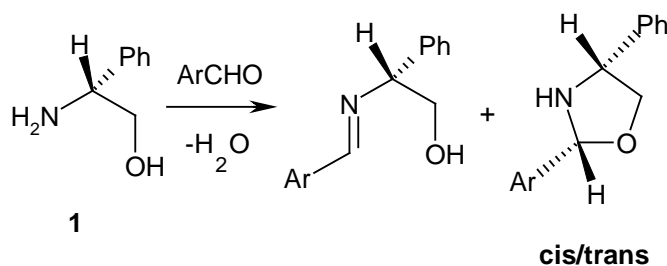
Tableau n°3

Forme cyclique	(S, S)	(R, S)
Analdéhyde	24 %	76 %
Para- nitro- benzaldéhyde	44 %	56 %

Les proportions ont été calculées à partir du spectre RMN ¹H.

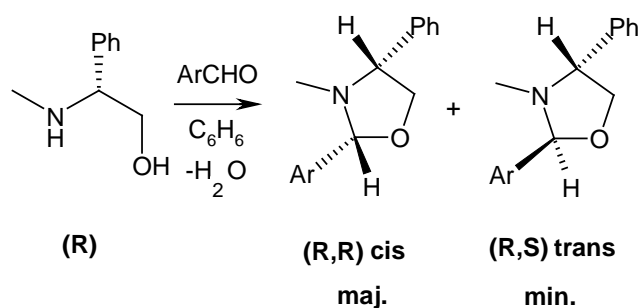
Configuration absolue du C₂

L'ensemble des études en RMN ¹H indique que la condensation de la (R)-phénylglycinol **1** (un β-éthanamine primaire) sur des aldéhydes aromatiques^{30, 31} s'effectue de façon hautement stéréosélective qui conduit à une structure cyclisée minoritaire en équilibre avec une iminoalcool, sa forme ouverte qui est appelée base de Schiff (schéma 36).



- Schéma 36 -

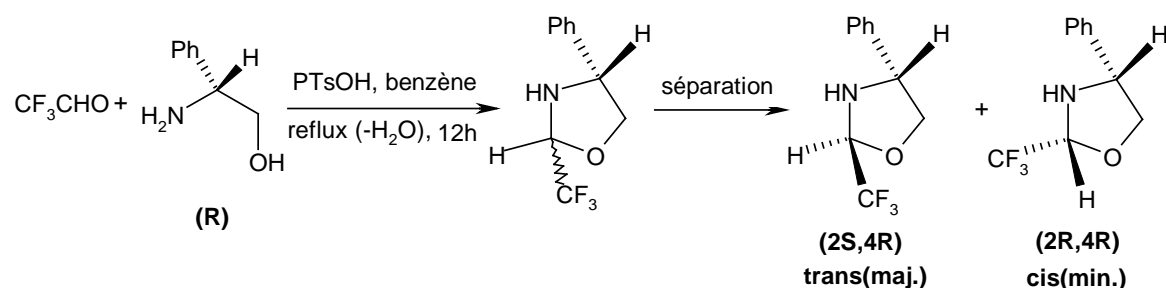
D'après les résultats obtenus par Agami⁶⁸ en 1985, nous avons pu constater que pour la condensation utilisant l'aminoolcool secondaire, le produit obtenu est un mélange de deux diastéréoisomères cycliques dont le majoritaire est de configuration «**cis**» (schéma 37), contrairement à la l'utilisation d'un aminoolcool primaire, où c'est le composé de configuration «**trans**» qui est prépondérant.



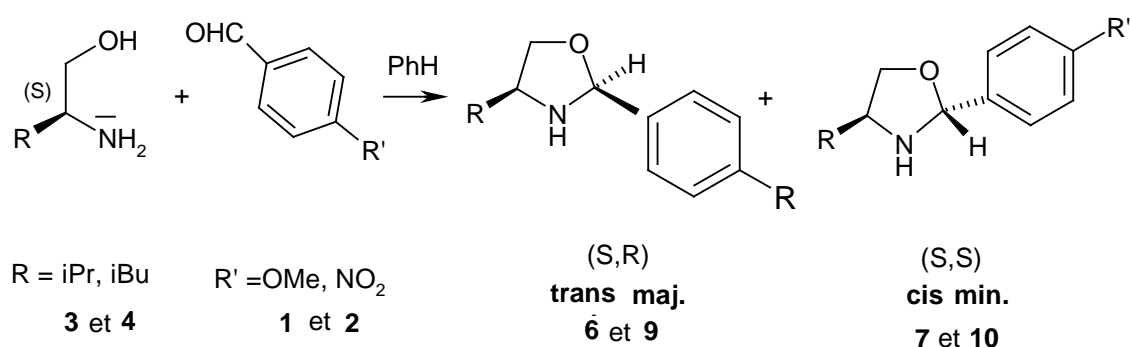
- Schéma 37 -

Nous remarquons que la configuration du centre asymétrique de départ a été préservée.

A la suite de ces travaux (publiés en 1997), la condensation catalytique d'un aldéhyde fluoré dihydraté avec la (R)- phénylglycinol, après élimination azeotropique de l'eau, donne deux dérivés diastéréoisomériques oxazolidiniques où le majoritaire est de configuration "trans"⁶⁹ (schéma 38), ce qui corrobore nos résultats.



De la même manière que Takahashi et coll., nous avons fait réagir la (S)- valinol et la (S)- leucinol avec un benzaldéhyde différemment para substitué. Ceci nous donne un mélange de deux diastéréoisomères dont le composé majoritaire, et par analogie aux travaux de celui-ci, est le composé "trans" (voir schéma 39) et qui sera par conséquent de configuration (S, R).



Takahashi a démontré que la condensation d'aminoalcools primaires avec le benzaldéhyde non substitué donne exclusivement la forme ouverte. Les travaux que nous avons entrepris en utilisant cette fois-ci le benzaldéhyde parasubstitué, nous donne les résultats suivants:

- ✓ Quand le groupement para substitué est donneur d'électrons, nous obtenons un rapport de 5,5 / 4,5 entre les deux formes respectives ouverte et cyclique.
- ✓ Par contre si le groupement para substitué est accepteur d'électrons le rapport est de 7,5 pour la forme cyclique et 2,5 pour la structure ouverte.

En ce qui concerne la forme cyclique où l'on a un mélange de deux diastéréoisomères, nous avons relevé, d'après le spectre de RMN du proton, que:

- ✓ Le diastéréoisomère (S, R) est nettement majoritaire par rapport au (S, S), lorsque le substituant est donneur d'électrons (les rapport respectifs sont: 7,5 / 2,5).
- ✓ Les proportions entre les deux diastéréoisomères, quand le substituant est accepteur d'électrons, sont pratiquement les mêmes (5,5 pour le **trans** et 4,5 pour le **cis**).

CONCLUSION

Au cours de la formation des oxazolidines, la chiralité des aminoalcools du départ est préservée, il se crée par contre un nouveau centre asymétrique au niveau du carbone n° 2 (C₂).

La condensation entre les 1,2-aminoalcools primaires et les aldéhydes aromatiques différemment substitués nous donne les résultats suivants:

- Si le substituant du noyau aromatique de l'aldéhyde est un groupement attracteur d'électrons, nous obtenons un mélange de deux épimères cycliques majoritaires et une forme ouverte ou base de Schiff qui est minoritaire.
- Si par contre le substituant est un groupement donneur d'électrons, nous obtenons un mélange de deux épimères cycliques minoritaires et une forme ouverte majoritaire qui est la base de Schiff.

Ce dernier résultat corrobore les travaux effectués par Takahashi et coll. qui ont obtenu aussi pour la réaction avec le benzaldéhyde, la structure ouverte nettement majoritaire.

Les diastéréoisomères, de la forme cyclique, ont été obtenus avec des proportions différentes, selon la nature du substituant placé en position para du noyau aromatique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire

La condensation d'aminoolcools primaires avec des aldéhydes aromatiques para-substitués, avec les moyens du laboratoire, on a choisis de réaliser cette réaction avec:

1.- Le para- nitro benzaldéhyde

Dans un bicol, muni d'un Dean-Stark, on introduit un mélange équimoléculaire de L- valinol 0.46g (8,97 mmoles), para- nitro-benzaldéhyde., 0.46g (8.97 mmoles), dans 30 ml de benzène. Le système est porté à reflux pendant 6 heures, (on utilise le Dean-Stark afin d'éliminer l'eau qui se forme au cours de la réaction). Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Nous obtenons un liquide visqueux d'une couleur jaune dont la masse est de 0,27 g.

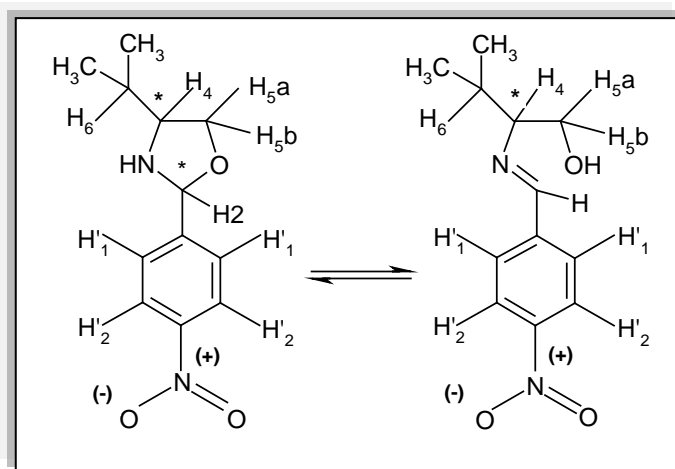
Même procédé suivit pour la condensation de la L- leucinol.

2.- Le para- méthoxy benzaldéhyde (anisaldéhyde)

Les mêmes étapes sont suivies pour la condensation des aminoolcools primaires (L)- valinol et (L)- leucinol, obtenues par réduction des aminoacides chirales et les aldéhydes aromatiques:para- méthoxybenzaldéhyde (anisaldéhyde)

Analyse spectrale

1.- L- valinol + para- nitro- benzaldéhyde



4-isopropyl-2
(4-nitrophenyl) oxazolidine

2-(4-nitrobenzylidène amino)
-3-méthyl butan-1-ol.

$C_{12}H_{16}N_2O_3$
 $M = 236g/mol$

➤ **IR. (ν en cm^{-1})**

1600 cm^{-1} (f), bande de vibration de valence de C=N; 3400 cm^{-1} (F, L), bande de vibration de valence de O-H; 3000 cm^{-1} (L), bande de vibration de valence de C-H; 1500 cm^{-1} (f), bande de vibration de valence de C=C; 1190 cm^{-1} (L), bande de vibration de valence de O-C; 700 cm^{-1} (f), bande de vibration de valence de C-H_{arom.}

➤ **RMN 1H .(CDCl₃, δ en ppm)**

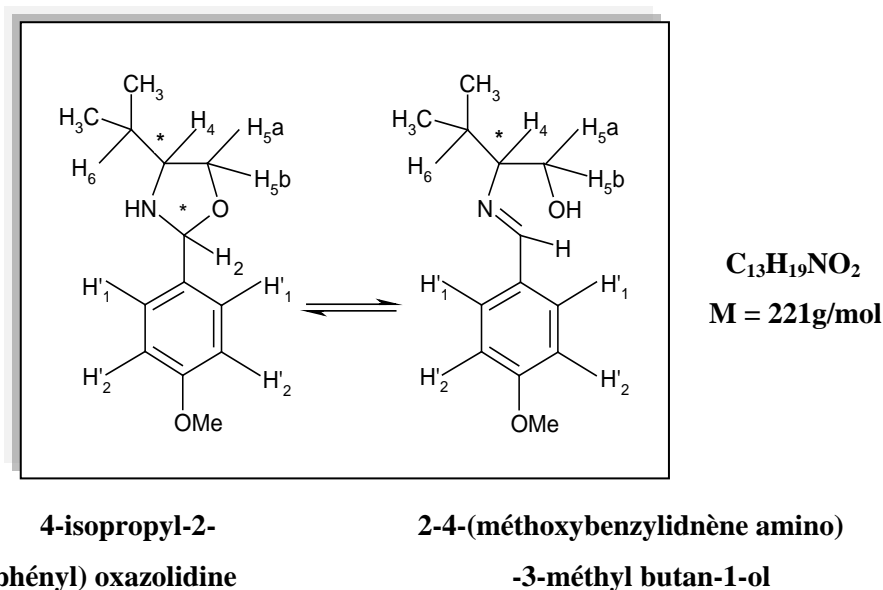
➤ **4-isopropyl-2(4-nitrophenyl) oxazolidine (majoritaire)**

$\delta = 0,90$ (dd, 6H, 2CH₃), J = 7 Hz (maj.); 0,95 (dd, 6H, 2CH₃), J = 6,9 Hz (min.); 2,10 (s, 2H, N-H et O-H) (maj.) et (min.); 1,75 (m, 1H, C-H₆) (min.); 2,00 (m, 1H, C-H₆) (maj.); 2,90 (m, 1H, C*-H₄) (min.); 3,10 (m, 1H, C*-H₄) (maj.); 3,50 (dd, 2H, CH₂-O), J = 7,3 Hz (min.) et J = 7,2 Hz (maj.); 5,40 (s, 1H C*-H₂) (maj.); 5,60 (s, 1H C*-H₂) (min.); 7,20 (dd, 2H, H_{1'}'_{arom.}), J = 8,3 Hz (maj.); 7,10 (dd, 2H, H_{1'}'_{arom.}), J = 8,7 Hz (min.); 7,60 (dd, 2H, H_{2'}'_{arom.}), J = 8,2 Hz (maj.); 7,80 (dd, 2H, H_{2'}'_{arom.}), J = 8,8 Hz (min.).

➤ **2-(4-nitrobenzylidene amino)-3-méthyl butan-1-ol (minoritaire)**

$\delta = 1,10$ (dd, 6H, 2CH₃), $J = 6,5$ Hz; 2,70 (m, 1H, C-H₆); 2,10 (s, 2H, N-H et O-H); 3,40 (m, 1H, C*-H₄); 3,80 (dd, 2H, CH₂-O), $J = 7,3$ Hz; 7,25 (s, 1H, N=C-H); 8,10 (dd, 2H, H₁'_{arom.}), $J = 8,3$ Hz; 8,30 (dd, 2H, H₂'_{arom.}), $J = 8,8$ Hz (min.).

2.- L- valinol + para- méthoxy benzaldéhyde (anisaldéhyde)



➤ **IR. (ν en cm⁻¹)**

1650 cm⁻¹ (f), bande de vibration de valence de C=N; 3500 cm⁻¹ (L), bande de vibration de valence de O-H; 2900 cm⁻¹ (L), bande de vibration de valence de C-H; 1450 cm⁻¹ (f), bande de vibration de valence de C=C; 700 cm⁻¹ (f), bande de vibration de valence de C-H_{arom.}

➤ **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm)**

➤ **4-isopropyl-2(4-méthoxyphényl) oxazolidine (minoritaire)**

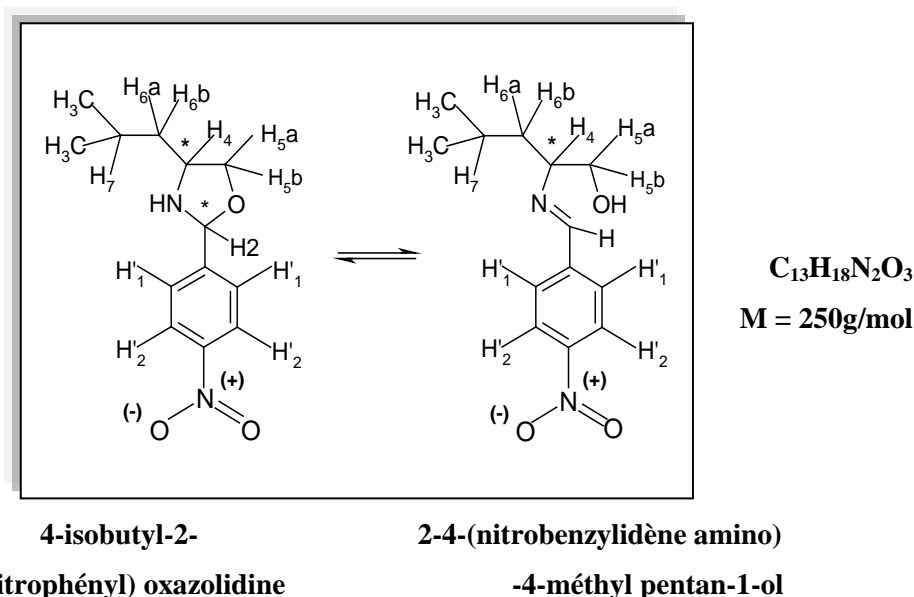
$\delta = 0,60$ (dd, 6H, 2CH₃), $J = 6,8$ Hz (maj.); 0,80 (dd, 6H, 2CH₃), $J = 7,1$ Hz (min.); 2,75 (s, 2H, N-H et O-H) (maj.) et (min.); 1,20 (m, 1H, C-H₆) (maj.); 1,30 (m, 1H, C-H₆) (min.); 1,90 (dd, 2H, CH₂-O), $J = 6,5$ Hz (maj.); 2,20 (dd, 2H, CH₂-O), $J = 6,6$ Hz (min.); 3,10 (m, 1H, C*-H₄) (maj.); 3,20 (m, 1H, C*-H₄) (min.); 3,80 (s, 1H, O-CH₃) (maj.); 3,85 (s, 1H, O-CH₃) (min.); 5,10 (s, 1H C*-H₂) (maj.); 5,40 (s, 1H C*-H₂) (min.); 6,90 (dd,

2H, H_1' arom.), $J = 7,7$ Hz (maj.); 7,40 (dd, 2H, H_1' arom.), $J = 8,2$ Hz (min.); 7,60 (dd, 2H, H_2' arom.), $J = 8,7$ Hz (maj.); 8,2 (dd, 2H, H_2' arom.), $J = 8,8$ Hz (min.).

➤ **2-4-(méthoxybenzylidène amino) -3-méthyl butan-1-ol (majoritaire)**

$\delta = 0,80$ (dd, 6H, 2CH₃), $J = 6,5$ Hz; 1,70 (m, 1H, C-H₆); 2,75 (s, 2H, O-H et N-H); 3,00 (dd, 2H, CH₂-O), $J = 6,8$ Hz (maj.); 3,90 (s, 1H, O-CH₃); 7,25 (s, 1H, N=C-H) (maj.); 7,60 (dd, 2H, H_1' arom.), $J = 8,1$ Hz (maj.); 8,20 (dd, 2H, H_2' arom.), $J = 8,3$ Hz (min.).

3.- L- leucinol + para- nitro benzaldéhyde



➤ **IR. (ν en cm^{-1})**

1670 cm^{-1} (f), bande de vibration de valence de C=N; 3100 cm^{-1} (L), bande de vibration de valence de O-H; 2900 cm^{-1} (L), bande de vibration de valence de C-H; 1620 cm^{-1} (f), bande de vibration de valence de C=C; 1200 cm^{-1} (L), bande de vibration de valence de O-C; 700 cm^{-1} (f), bande de vibration de valence de C-H_{arom.}

➤ **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm)**

➤ **4-isobutyl-2-(4-nitrophényl) oxazolidine (majoritaire)**

$\delta = 0,70$ (dd, 6H, 2CH₃), $J = 6,5$ Hz (maj.); 0,80 (dd, 6H, 2CH₃), $J = 6,9$ Hz (min.); 2,10 (s, 2H, N-H et O-H) (min.) et (maj.); 1,20 (m, 1H, -C-H₆) (maj.); 1,40 (m, 1H, -C-H₆)

(min.); 1,70 (m, 1H, -C-H₇) (maj.); 2,40 (m, 1H, -C-H₇) (min.); 3,30 (dd, 2H, CH₂-O), J = 6,9 Hz (maj.); 3,40 (dd, 2H, CH₂-O), J = 6,7 Hz (min.); 2,90 (m, 1H, C^{*}-H₄) (maj.); 3,10 (m, 1H, C^{*}-H₄) (min.); 5,20 (s, 1H C^{*}-H₂) (maj.); 5,65 (s, 1H C^{*}-H₂) (min.).

Les pics des hydrogènes aromatiques sont identifiés entre (7-8.4) ppm:

2 × (dd, 2H, H_{1'} arom.), J = 8 Hz (min.) et (maj.).

2 × (dd, 2H, H_{2'} arom.), J = 8 Hz (maj.) et (min.).

➤ **2-4-(nitrobenzylidène amino) -4-méthyl pentan-1-ol (minoritaire)**

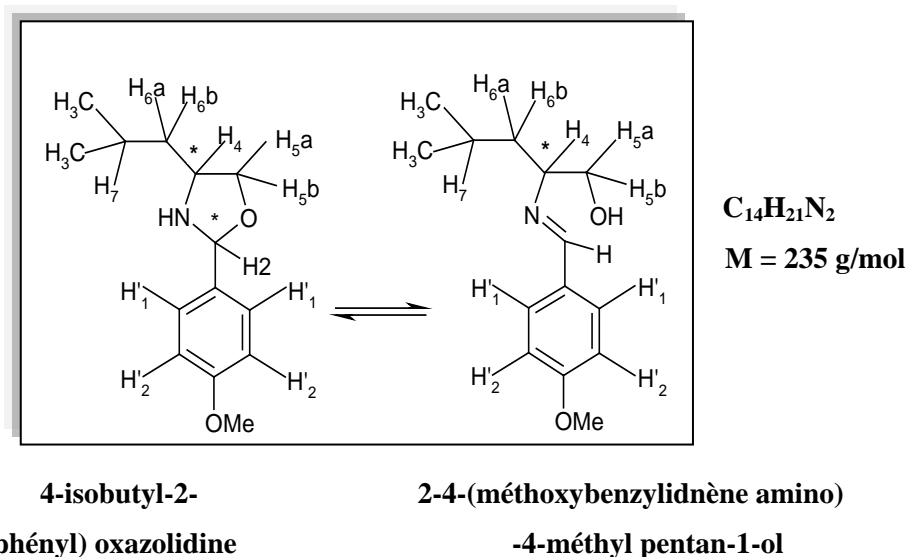
δ = 0,90 (dd, 6H, 2CH₃), J = 6,5 Hz; 1,40 (m, 1H, C-H₆); 2,10 (s, 2H, N-H et O-H); 2,70 (m, 1H, -C-H₇); 3,70 (dd, 2H, CH₂-O), J = 6,8 Hz; 3,10 (m, 1H, C^{*}-H₄); 7,30 (s, 1H, N=C-H).

Les pics des hydrogènes aromatiques sont identifiés entre (7-8.4) ppm:

2 × (dd, 2H, H_{1'} arom.), J = 8 Hz (min.) et (maj.).

2 × (dd, 2H, H_{2'} arom.), J = 8 Hz (maj.) et (min.).

4.- L-leucinol + para- méthoxy benzaldéhyde (anisaldéhyde)



➤ **IR. (ν en cm⁻¹)**

1650 cm⁻¹ (f), bande de vibration de valence de C=N; 3450 cm⁻¹ (L), bande de vibration de valence de O-H; 2900 cm⁻¹ (L), bande de vibration de valence de C-H; 1550 cm⁻¹ (f), bande de vibration de valence de C=C; 1200 cm⁻¹ (L), bande de vibration de valence de O-C; 700 cm⁻¹ (f), bande de vibration de valence de C-H_{arom.}

➤ **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ en ppm)**

➤ **4-isobutyl-2-(4-méthoxyphényl) oxazolidine (minoritaire)**

$\delta = 0,80$ (dd, 6H, 2 CH_3), $J = 6,7$ Hz (maj.); $0,85$ (dd, 6H, 2 CH_3), $J = 6,8$ Hz (min.); $2,60$ (s, 2H, N-H et O-H) (maj.) et (min.); $1,20$ (m, 1H, -C-H₆) (maj.); $1,25$ (m, 1H, -C-H₆) (min.); $2,10$ (m, 1H, -C-H₇) (maj.); $2,15$ (m, 1H, -C-H₇) (min.); $3,05$ (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), $J = 6,9$ Hz (maj.); $3,10$ (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), $J = 6,7$ Hz (min.); $3,20$ (m, 1H, C^{*}-H₄) (maj.); $3,30$ (m, 1H, C^{*}-H₄) (min.); $5,30$ (s, 1H C^{*}-H₂) (maj.); $5,60$ (s, 1H C^{*}-H₂) (min.).

Les pics des hydrogènes aromatiques sont identifiés entre (6,9-7,90) ppm:

$2 \times$ (dd, 2H, H₁'_{arom.}), $J = 8$ Hz (min.) et (maj.).

$2 \times$ (dd, 2H, H₂'_{arom.}), $J = 9$ Hz (maj.) et (min.).

➤ **2-4-(méthoxybenzylidène amino) -4-méthyl pentan-1-ol (majoritaire)**

$\delta = 1,00$ (dd, 6H, 2 CH_3); $J = 6,7$ Hz; $1,40$ (m, 1H, C-H₆); $2,6$ (s, 2H, O-H et N-H); 1H ; $2,8$ (m, 1H, -C-H₇); $3,10$ (dd, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), $J = 6,8$ Hz; $3,80$ (m, 1H, C^{*}-H₄); $7,30$ (s, 1H, N=C-H).

Les pics des hydrogènes aromatiques sont identifiés entre (7,10-7,90) ppm:

$2 \times$ (dd, 2H, H₁'_{arom.}), $J = 8$ Hz (min.) et (maj.).

$2 \times$ (dd, 2H, H₂'_{arom.}), $J = 9$ Hz (maj.) et (min.).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Knorr, L.; Mathes, H. *Ber.* **1901**, 34, 3484.
- [2] Knorr, L.; Roessler, P. *Ber.* **1903**, 36, 1278.
- [3] Cook, A. H.; Heilbron, I. M. *The Chemistry of Penicillin* **1949**, 921.
- [4] Zimkin, E.; Bergmann, E. *Rev.trac.chim.* **1952**, 71, 229.
- [5] Bergmann, E.; Zimkin, E.; Pinchas, S. *Rev.trac.chim.* **1952**, 71, 168.
- [6] Bergmann, E.; Zimkin, E.; Pinchas, S. *Rev.trac.chim.* **1952**, 71, 237.
- [7] Druglity, J. B.; Lazzell, C. L.; Collett, A. R. *J.Am.Chem.Soc.* **72**, 2866, **1950**
- [8] - (a) Neelakantan, L. *J.Org.Chem.* **1971**, 36 (16), 2256.
- (b) Beckett, A. H.; Jones, G. R. *Tetrahedron* **1977**, 33, 3313.
- [9] Takahashi, H.; Suzuki, Y.; Kametani, T. *Heterocycles* **1983**, 4 Vol 20,607-610.
- [10] Poerwono, H.; Higashiyama, K.; Takahashi, H. *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 2711-2714.
- [11] Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H. *Borner* **2002**, N°3, 375-380.
- [12] Paukstelis, T. V.; Lambing, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4,299-302.
- [13] Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.
- [14] McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 3568.
- [15] Higashiyama, K.; Kyo, H.; Takahashi, H. **1998**, *Synlett.* 489-490.
- [16] Oda, R.; Onaka, M.; Torikiura, S.; Miyasu, A. *Bull.Soc.Chem.Jap.* **1962**, 35, 1216.
- [17] LeBail, M.; Perard, J.; Atiken, D. J.; Bonin, M., Husson, H.- P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7177-7180.
- [18] Dai, W.- M.; Zhu, H. J.; Hao, X.- J. *Tetrahedro: Asymmetry* **1996**, 7, 1245-1248.
- [19] Prasad, K. R. K.; Joshi, N. N. *J.Org.Chem.* **1997**, 62, 3770-3771.
- [20] Nishitani, T.; Shiraishi, H.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3389-3393.
- [21] Huo, C.; Wei, R.; Zhang, W.; Yang, L.; Liu, Z.- L. *Synlett.* **2005**, 1, 161-163.
- [22] Tsuge, O.; Kanemasa, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 231.
- [23] Orsini, F.; Pellisoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Garibaldi, P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 2, 519.
- [24] Wiberg, K. B.; Brenema, C. M.; LePage, T. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, 112, 761.
- [25] Pearson, W. H.; Mi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5441.
- [26] Fritz, H. P.; Kornrumpf, W. Z. *Z.Naturforsch* **1981**, 36b, 1375-1380.
- [27] Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Krebs, A.; Kostikov, R. R. *Eur.J.Org.Chem.* **1998**, 133-137.

- [28] Ardrill, H.; Fontaine, X. L. R.; Grigg, R.; Hendreson, D.; Montgomery, J.; Sridharam, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6449.
- [29] Wihtland, C.; Arend, M., Risch, N. *Synthesis* **1996**, 367-371.
- [30] Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2, 235-238.
- [31] Higashiyama, K.; Kyo, H.; Takahashi, H. *Synlett.* **1998**, 489-490.
- [32] Numbermeyer, U. *Synthesis* **2003**, 7, 998.
- [33] Fulop, F.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6701.
- [34] Brunner, M.; Staub, T.; Saarenketo, P.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Letters in Organic Chemistry* **2004**, 1, 268-270.
- [35] Yamauchi, T; Takahashi, H.; Higashiyama, K. *Chem.Pharm.Bull.* **1998**, 46, 3, 384-389.
- [36] Poerwono, H.; Higashiyama, K.; Takahashi, H. *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 2711-2714.
- [37] Darabantu, M.; Ple, G.; Maiereanu, C.; Silaghi- Dumitrescu, Ramondenc, Y.; Mager, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3799-3816.
- [38] Pelter, A.; Ward, R. S., Sirit, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1745.
- [39] Sirit, A *Turk.J.Chem.* **2000**, 24, 185-189.
- [40] Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Morellet, N.; Beloeil, J. C.; Husson, H.- P. *Heterocycles* **1990**, 31, 1789.
- [41] Andres, C.; Maestro, A.; Pedrosa, R.; Perez- Encabo, A.; Vicent, M. *Synlett.* **1991**, 45-47.
- [42] Saba, S.; Domkowski, P. W.; Firooznia, F. *Synthesis* **1990**, 921-923.
- [43] Kuhnert, N. Microwave Accelerated Solvent Free Reactions in Organic Synthesis *An Environnementally Bening Technology* **2000**, 1-6.
- [44] Kuhnert, N. *Green Chemistry* **2001**, 3, 68-70.
- [45] Agami, C.; Couty, F.; Mathieu, H. *Tetahedron lett.* **1996**, 37, 23, 4001-4002.
- [46] Agami, C.; Couty, F.; Venier, O. *Synlett.* **1995**, 1027-1028.
- [47] Agami, C.; Couty, F.; Lequesn, C. *Tetahedron* **1995**, 51, 14, 4043-4056.
- [48] Cintrat, J. C.; Leat- Crest, Parrain, J. L. *J.Org.Chem.* **2004**, 4251-4267.
- [49] Cintrat, J. C.; Leat- Crest, Parrain, J. L.; Le Grogne, E.; Beaudet, I.; Toupet, L.; Quintard, J. P. *J.Org.Chem.* **2004**, 4268-4279.
- [50] Bernardi, A.; Piarulli, Poli, G.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2779.
- [51] Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett.* **2000**, 1, 37-40.
- [52] Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, 4,

- [53] Bulman Page, P. C.; Heaney, H.; Reignier, S.; Rassias, G. A. *Synlett.* **2003**, 1, 22-28. 603-622.
- [54] Fernandez, S.; Klemm, E. *Parket.Chem.* **1999** 340, 178-180.
- [55] Konas, D. W.; Pankuch, J. J.; Coward, J. K. *Synthesis* **2002**, 17, 2616-2626.
- [56] Campbell, A. D., Raynham, T. M., Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1998** 1707-1709.
- [57] Sengupta, S.; Das, D.; Mondal, S. *Synlett.* **2001**, 9, 1464-1466.
- [58] Dell Monache, G.; Di Giovanni, M. C.; Maggio, F., Misiti, D.; Zappia, G. *Synthesis* **1995**, 1155-1158.
- [59] Cabarrocas, G.; Rafel, S. Ventura, M.; Villagordo, J. M. *Synlett.* **2000**, 5, 595-598.
- [60] Karritzky, A. R., Rachwal, S.; Rachwal, B. *J.Chem.Soc., Perkin Trans.* **1987**, 799-804.
- [61] Bader, E.; Hermann, H.D., *.Chem. Ber.* **1955**, 88, 41.
- [62] Karritzky, A. R., Feng, D.; Qi, M. *J.org Chem.* **1997**, 62, 6222-6225.
- [63] Takashi, O.; Keiji, M. *Acc.Chem.Res.* **2004**, 37, 8, 599.
- [64] Ladjama, D. *Tèse de doctorat d'état U.S.T.H.B.* **1990**.
- [65] Ladjama, D., Oumedour, R. *JSAC* **1992**, 2, 2, 156.
- [66] (a)- Astudillo, M. E.; Chkotho, N. C.; Jarvis, T. C. *Tetrahedron* **1985**, 41, 24, 5919.
(b)- Gelbcke, M. *New.J.Chem.* **1983**, 7, 41.
(c)- Lambert, J. B.; Majchrzak, M.W. *J.Am.Soc.* **1980**, 102, 3588.
- [67] Deneale, R. J. *PHD OHIO- State University* **1973**.
- [68] Agami, C.; Rizk, T. *Tetrahedron* **1985**, 41-537.
- [69] Ishii, A.; Higashiyama, K.; Mikami, K. *Synlett.* **1997**, 1381-1382.

CONCLUSION GENERALE

Les résultats que nous avons obtenus au cours de nos travaux sont globalement positifs. En effet, sur le plan de synthèse, nous avons accédé à des 1,2-aminoalcools primaires chirales par la réduction des α -aminoacides sous différentes conditions. Sur le plan de l'analyse, nous avons pu caractériser les 1,2-aminoalcools optiquement purs.

- ❖ La condensation avec des β -aminoalcools secondaires donne exclusivement la forme cyclique.
- ❖ La condensation d'une β -aminoalcool primaire avec un aldéhyde aromatique substitué nous a permis l'obtention de deux formes, à savoir la structure ouverte et l'autre cyclisée.

Les rapports forme cyclique / forme ouverte, dépendent de la nature du substituant du noyau benzénique de l'aldéhyde aromatique.

- ❖ Un groupement attracteur d'électrons permet l'obtention d'un mélange de deux épimères cycliques majoritaires et une forme ouverte minoritaire (base de Schiff).
- ❖ Un groupement donneur d'électrons, par effet inductif permet l'obtention d'un mélange de deux épimères cycliques minoritaires et une forme ouverte majoritaire (base de Schiff).

Les diastéréoisomères, de la forme cyclique, ont été obtenus avec des proportions différentes, selon la nature du substituant placé en position para du noyau aromatique. La configuration "cis." est de loin la structure la plus majoritaire, comme cela a été décrit dans la littérature.

Les produits que nous n'avons pas pu séparés par chromatographie sont tout à fait visibles sur les spectres IR, RMN¹H et SM réalisés sur brut.

Dans la prochaine étape de notre travail nous tenterons d'analyser l'influence des groupements attracteurs et donneurs placés cette fois-ci en position ortho et méta.