



ELSEVIER

Journal of Organometallic Chemistry 517 (1996) 37–45

Journal
of Organo
metallic
Chemistry

Etude de la régiosélectivité de l'action des organozinciques α -insaturés sur les α -iminoesters issus de 2-amino ou 3-aminoalcools. III. Synthèse de 3-amino-1,5 (ou 1,6)-diols, cyclisation en 3-prop-1-énylmorpholines et en 5-s-butyl-2,3-dihydro-6*H*-1,4-oxazines substituées

G. Courtois, L. Miginiac *

Laboratoire de Synthèse Organique associé au CNRS (URA 574), Université de Poitiers, 40 avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers, France

Reçu le 18 juillet 1995

Abstract

O-silylated α -aminoesters, resulting from the regioselective reaction between organozinc derivatives and α -iminoesters bearing an alcohol group, are transformed into 3-amino-1,5 (or 1,6)-diols; then 2-allylic-3-amino-1,5-diols are converted into 3-prop-1-enylmorpholines or into 5-s-butyl-2,3-dihydro-6*H*-1,4-oxazines.

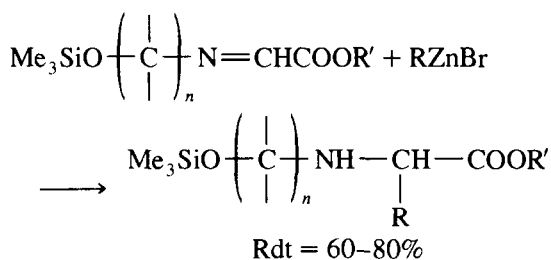
Résumé

Les α -aminoesters O-silylés formés lors de l'action régiosélective des organozinciques sur les α -iminoesters à fonction alcool sont transformés en 3-amino-1,5 (ou 1,6)-diols; la cyclisation des 3-amino-1,5-diols à substituant allylique ainsi obtenus conduit à des 3-prop-1-énylmorpholines ou à des 5-s-butyl-2,3-dihydro-6*H*-1,4-oxazines.

Keywords: Organic synthesis; Aminodiols; Allylic aminoesters; Cyclization; Morpholines; 2,3-dihydro-1,4-oxazines

1. Introduction

Dans les parties I et II de cette étude [1,2], nous avons montré que parmi les organométalliques dérivant de bromures allyliques ou propargyliques, seuls les organozinciques réagissent de manière régiosélective avec les α -iminoesters issus de 2-amino ou 3-aminoalcools O-silylés, conduisant uniquement à des α -aminoesters:

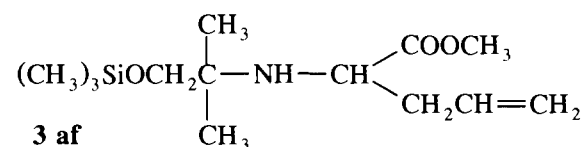


$n = 2, 3$; $\text{R}' = \text{tC}_4\text{H}_9, \text{CH}_3$; $\text{R} = \text{groupe } \alpha\text{-insaturé}$

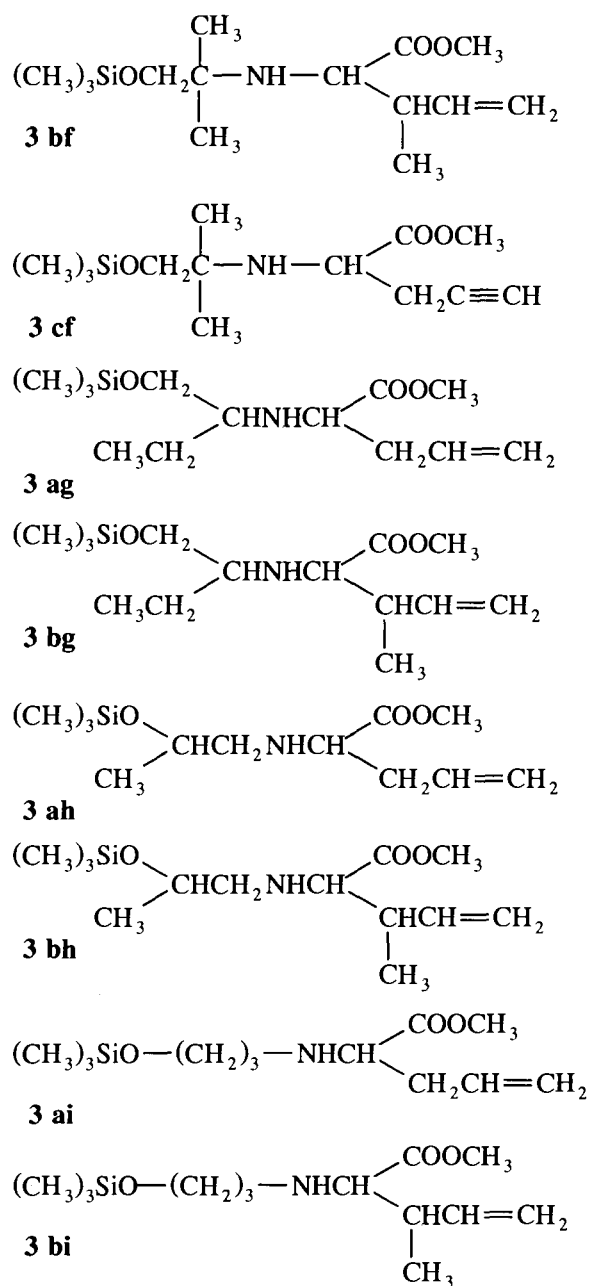
Dans cette dernière partie, nous décrivons la transformation, par réduction et/ou par voie organomagnésienne, d' α -aminoesters méthyliques O-silylés en 3-amino-1,5 (ou 1,6)-diols et montrons que certains de ces diols constituent des précurseurs très intéressants pour la synthèse des tétrahydro-1,4-oxazines (morpholines) et cycles dérivés.

2. Synthèse de 3-amino-1,5 (ou 1,6)-diols

Cette étude a été réalisée à partir des α -aminoesters méthyliques O-silylés **3** suivants [2]:



* Corresponding author.



(la numérotation des produits employée ici correspond à celle utilisée dans les parties I et II).

2.1. Transformation du groupe ester en groupe alcool primaire

L'action sur ces composés de LiAlH_4 au sein du THF, suivie d'une hydrolyse en milieu basique, selon [3,4], conduit aux 3-amino-1,5 (ou 1,6)-diols attendus **6**, avec d'excellents rendements (60–87%) (voir Tableau 1):

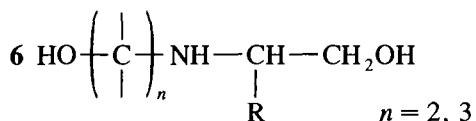
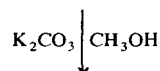
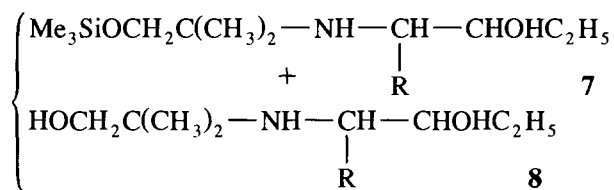
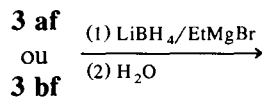


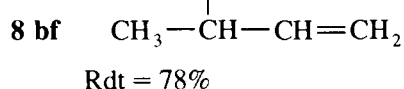
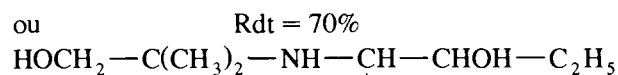
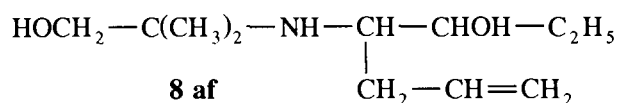
Tableau 1
Synthèse de 3-amino-1,5-diols et de 3-amino-1,6-diols

α -amino-esters	Aminodiols	Rdt (%)
3 af	$\text{HOCH}_2\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH-CH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \end{array}$	6 af 87
3 bf	$\text{HOCH}_2\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH-CH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CHCH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	6 bf 83
3 cf	$\text{HOCH}_2\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH-CH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \end{array} \end{array}$	6 cf 80
3 ag	$\text{HOCH}_2 \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \\ \text{CHNHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \end{array}$	6 ag 79
3 bg	$\text{HOCH}_2 \begin{array}{l} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \\ \text{CHNHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CHCH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	6 bg 80
3 ah	$\text{HO} \begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CHCH}_2\text{NHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array} \end{array}$	6 ah 78
3 bh	$\text{HO} \begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CHCH}_2\text{NHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CHCH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	6 bh 76
3 ai	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	6 ai 60
3 bi	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CHCH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	6 bi 81

2.2. Transformation du groupe ester en groupe alcool secondaire

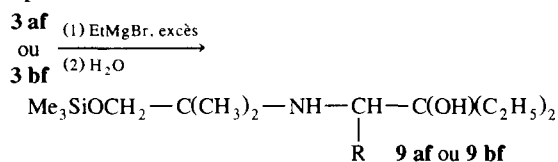
L'étude a été effectuée à partir de **3 af** et **3 bf** en opérant selon [5–8].





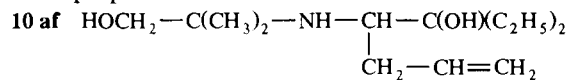
2.3. Transformation du groupe ester en groupe alcool tertiaire

L'étude a été réalisée à partir de **3 af** et **3 bf** en opérant selon [8,9].

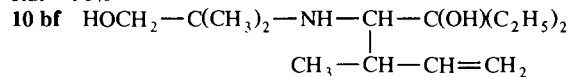


Le rendement en **9 af** est bon (72%), mais celui de **9 bf** est moyen (30–40%), car on isole également une certaine quantité de la cétone intermédiaire (Rdt = 30–34%), quel que soit l'excès de bromure d'éthylmagnésium utilisé; ceci est vraisemblablement dû à l'encombrement stérique important autour du groupe ester.

Les dérivés **9**, traités selon [8] par $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, se transforment aisément en aminodiols **10**. Nous avons ainsi préparé:



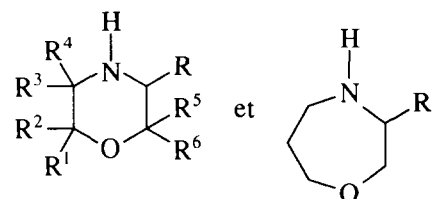
Rdt = 90%



Rdt = 85%

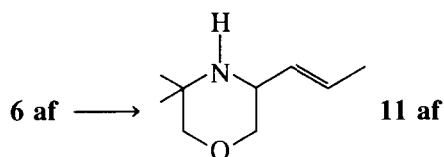
3. Conversion de 3-amino-1,5 (ou 1,6)-diols en éthers cycliques

La déshydratation intramoléculaire des diols préparés dans le paragraphe 2 pouvait permettre d'atteindre les éthers cycliques suivants:



Les premiers essais effectués sur **6 af** et **6 ag** ont montré que cette transformation est en fait difficile; parmi les divers procédés relevés dans la littérature [4,10–16], seul le chauffage de l'aminodiol au sein de l'acide méthanesulfonique, selon [4], à 140°C pendant 18 h, a

permis d'obtenir la cyclisation attendue, mais on observe simultanément l'isomérisation du groupe allyle en groupe prop-1-ényle, par exemple:



L'isomérisation de la chaîne latérale n'a pu être évitée, même en apportant des modifications au mode opératoire (concentration plus faible en $\text{CH}_3-\text{SO}_3\text{H}$, diminution du temps de chauffage des réactifs). Nous avons cependant poursuivi cette étude en appliquant les conditions expérimentales utilisées par [4] aux treize 3-amino-1,5 (ou 1,6)-diols préparés dans le paragraphe 2. Les résultats obtenus dépendent principalement du type structural des aminodiols traités et peuvent se résumer ainsi.

(1) Seuls les 3-amino-1,5-diols ont donné lieu à une cyclisation, les 3-amino-1,6-diols ne conduisant dans les mêmes conditions à aucun produit défini.

(2) Les 3-amino-1,5-diols **10 af** et **10 bf**, à fonctions primaire–tertiaire n'ont conduit, eux aussi, à aucun produit de cyclisation, vraisemblablement par suite de la déshydratation préférentielle en alcène au niveau de la fonction alcool tertiaire;

(3) Excepté l'aminodiol **6 cf**, à groupe R propargylique, qui ne conduit à aucun résultat, tous les 3-amino-1,5-diols à fonctions primaire–primaire ou primaire–secondaire, ont permis d'obtenir des dérivés cycliques.

3.1. Cas de $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$

Les résultats obtenus avec **6 af**, **6 ag**, **6 ah**, et **8 af** figurent dans le Tableau 2.

Nous obtenons, avec de bons rendements dans tous les cas envisagés, des morpholines substituées possédant un groupe prop-1-ényle de configuration E (majoritairement ou uniquement).

Cette méthode constitue donc une voie d'accès commode aux 3-prop-1-énylmorpholines. A cet effet, soulignons que le motif structural morpholine présente un grand intérêt en synthèse organique et en chimie industrielle [17,18]; il intervient également dans les produits à usage thérapeutique [17] et dans les composés à propriétés fongicides [19,20].

3.2. Cas de $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH} = \text{CH}_2$

Les résultats fournis par **6 bf**, **6 bg**, **6 bh** et **8 bf** sont rassemblés dans le Tableau 3.

Nous observons, ici aussi, la formation d'un cycle à six chaînons, avec isomérisation de la chaîne latérale

Tableau 2
Synthèse de 3-prop-1-énylmorpholines

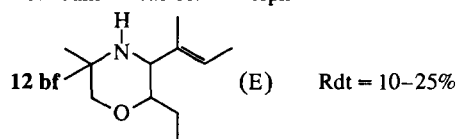
3-amino-1,5-diol	Morpholine		E/Z	Rdt (%)
6 af		11 af	100/0	50
6 ag		11 ag	100/0	55
6 ah		11 ah	100/0	47
8 af		12 af	65/35	42

insaturée, mais, contrairement aux cas précédents, cette isomérisation peut se poursuivre jusqu'à la formation d'une liaison imine endocyclique: c'est ainsi que **6 bf**, **6 bg** et **6 bh** permettent la synthèse avec de bons rendements de 5-s-butyl-2,3-dihydro-6*H*-1,4-oxazines sub-

Tableau 3
Synthèse de 5-s-butyl-2,3-dihydro-6*H*-1,4-oxazines

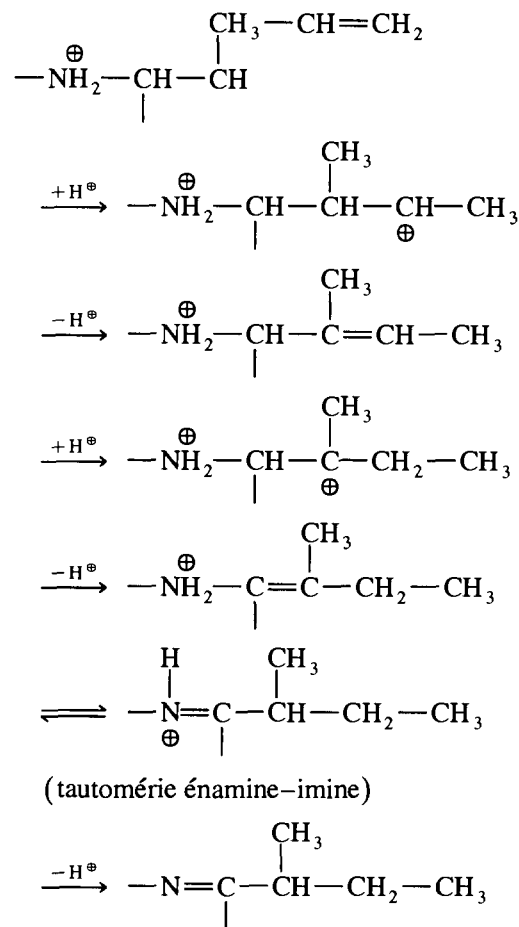
3-amino-1,5-diol	2,3-dihydro-1,4-oxazine		Rdt (%)
6 bf		13 bf	51
6 bg		13 bg	62
6 bh		13 bh	58
8 bf		14 bf	0 ^a

^a Même en variant le temps de chauffage des réactifs, le seul produit isolé dans ce cas est la morpholine



stituées, structures très intéressantes car peu connues jusqu'ici [17]. Seul **8 bf** conduit à la morpholine **12 bf** analogue aux morpholines **12** du Tableau 2.

Compte tenu des résultats précédents et de la structure du produit résultant de **8 bf**, on peut envisager pour cette isomérisation le déroulement suivant:



4. Conclusion

Les 3-amino-1,5-diols possédant le substituant R = CH₂CH=CH₂ ou CH(CH₃)CH=CH₂ aisément obtenus à partir des α-aminoesters O-silylés correspondants, permettent de préparer, soit des 3-prop-1-énylmorpholines, soit des 5-s-butyl-2,3-dihydro-6*H*-1,4-oxazines diversement substituées.

5. Partie expérimentale

5.1. Généralités

Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil GC 121 MB Delsi Instruments (détecteur à conductibilité thermique) équipé de colonnes analytiques (longueur: 2m, diamètre: 6,3 mm,

remplissage: soit 20% SE 30, soit 20% Carbowax 20 M, sur chromosorb W) ou avec un appareil 90 P3 AEROGRAF (détecteur à conductibilité thermique) équipé de colonnes préparatives (longueur 3 et 6 m, diamètre: 9,5 mm, remplissage: soit 30% SE 30, soit 30% Carbowax 20 M, sur chromosorb W).

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur les produits à l'état pur, entre lames de chlorure de sodium, avec un appareil BECKMAN IR 4240. Intensité des bandes: F forte, m moyenne, f faible, tf très faible. La position des bandes est exprimée en cm^{-1} .

Les spectres ^1H RMN ont été enregistrés en solution dans CDCl_3 à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R24A et à 90 MHz sur un appareil JEOL JNM EX 90. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence.

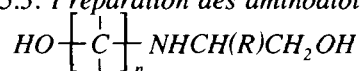
Les spectres ^{13}C RMN ont été enregistrés à 22,5 MHz sur un appareil JEOL JNM EX 90 en solution dans CDCl_3 (utilisé comme solvant et comme référence interne $\delta = 77,00$ ppm).

L'appareillage classiquement utilisé est constitué par un ballon à trois tubulures de volume convenable muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à eau, d'un thermomètre, d'une ampoule à pression égalisée pour l'introduction des réactifs liquides et d'un dispositif permettant de travailler sous atmosphère d'azote.

5.2. Préparation des aminoesters 3 à fonction O-silylée

Pour la préparation de ces composés, voir Partie II [2].

5.3. Préparation des aminodiols 6:



Ils sont préparés selon [4]. A une solution de 0,03 mol d' α -aminoester dans 40 ml de THF (distillé au préalable sur LiAlH_4) refroidie par un bain d'eau, on ajoute par petites quantités en environ 1 h, 0,03 mol (1,14 g) de LiAlH_4 . Après chauffage au reflux pendant 3 h, le milieu réactionnel est refroidi par un bain d'eau glacée puis traité successivement par 1,5 ml d'eau glacée, 1,5 ml de solution aqueuse de NaOH 3,5 M et 4 ml d'eau glacée. Le précipité est filtré, lavé par 3×10 ml de THF. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et après élimination des solvants, les aminodiols sont isolés par distillation sous pression réduite.

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 6 af

Eb. 114–15°C/0,1 Torr.

IR: 3350 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 915 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 1,03 et 1,08 (2s, 6H, CH_3); 2,05–2,35 (m, 2H, CH_2); 2,60–2,95 (m, 1H, CH); 3,10–3,70 (m, 7H,

CH_2O , OH, NH); 4,90–5,20 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,55–6,05 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$).

^{13}C RMN: 24,01 et 25,45 (CH_3); 39,23 (CH_2); 51,85 (CH); 53,94 (C); 64,83 et 68,30 (CH_2O); 117,37 ($\text{CH}_2=$); 134,97 ($\text{CH}=\text{}$).

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ 6 bf

2 diastéréoisomères 50/50.

Eb. 107–08°C/0,05 Torr.

IR: 3350 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 910 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 0,90–1,20 (m, 9H, CH_3); 2,05–2,80 (m, 2H, CH); 3,10–3,75 (m, 7H, CH_2O , OH, NH); 4,90–5,20 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,55–6,05 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$).

^{13}C RMN: 15,27 et 16,41 (CH_3CH); 24,07, 24,28, 25,27 et 25,48 (CH_3); 41,11 et 41,97 (CH); 53,76 et 53,85 (C); 55,97 et 56,09 (CHN); 62,11, 62,41, 68,71 et 68,86 (CH_2O); 114,80 et 115,31 ($\text{CH}_2=$); 140,25 et 141,59 ($\text{CH}=\text{}$).

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 6 cf

Eb. 102–103°C/0,05 Torr.

IR: 3350 F, large (OH, NH); 3300 F, 2120 f, 630 F ($\text{C}\equiv\text{CH}$).

^1H RMN: 1,04 et 1,09 (2s, 6H, CH_3); 2,08 (t, 1H, $\text{HC}\equiv$, J 2,5 Hz); 2,25–2,45 (m, 2H, CH_2); 2,75–3,10 (m, 1H, CH); 3,25–3,80 (m, 7H, CH_2O , OH, NH).

^{13}C RMN: 23,83 (CH_2); 23,86 et 25,12 (CH_3); 51,16 (CH); 53,73 (C); 64,29 et 68,17 (CH_2O); 70,35 ($\text{HC}\equiv$); 81,12 ($\text{C}\equiv$).

$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 6 ag

2 diastéréoisomères 60/40.

Eb. 113–114°C/0,1 Torr.

IR: 3360 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 F, 915 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 0,91 (t, 3H, CH_3 , J 7,2 Hz); 1,25–1,70 (m, 2H, CH_2); 2,05–2,35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 2,45–2,95 (m, 2H, CH); 3,05–3,75 (m, 7H, CH_2O , OH, NH); 4,90–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,50–6,10 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$).

^{13}C RMN: 10,14 et 10,35 (CH_3); 24,40 et 25,03 (CH_2); 36,34 et 36,87 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 55,49, 56,44, 57,37 et 58,44 (CH); 63,31, 63,57, 63,72 et 64,05 (CH_2O); 117,28 et 117,67 ($\text{CH}_2=$); 134,82 et 134,91 ($\text{CH}=\text{}$).

$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ 6 bg

En théorie 4 diastéréoisomères, en pratique, mélange de plusieurs diastéréoisomères.

Eb. 106–107°C/0,1 Torr.

IR: 3360 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 F, 915 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 0,70–1,15 (m, 6H, CH_3); 1,20–1,70 (m, 2H, CH_2); 2,15–2,75 (m, 3H, CH); 2,90–3,75 (m, 7H, CH_2O , OH, NH); 4,90–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,50–6,05 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 10,08, 10,20, 10,35 et 10,50 (CH_3CH_2); 15,48, 16,23, 16,35 et 16,47 (CH_3); 24,40, 24,64, 24,88 et 25,24 (CH_2); 39,02, 39,17, 40,01 et 40,15 (CH); 57,79, 57,94, 58,80, 58,98, 59,88 et 60,11 (CHN); 60,95, 61,16, 61,73, 62,26, 62,98, 63,34, 63,60 et 64,02 (CH_2O); 115,01, 115,19 et 115,46 ($\text{CH}_2=$); 140,28, 140,49 et 141,29 (CH=).

$\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ **6 ah**

2 diastéréoisomères 50/50.

Eb. 109–110°C/0,1 Torr.

IR: 3360 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 915 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 1,02 (d, 3H, CH_3 , J 6,3 Hz); 1,90–2,75 (m, 5H, CH_2 , CH_2N , CH); 3,05–3,85 (m, 6H, CH_2O , CHO, OH, NH); 4,80–5,15 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,40–5,95 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 20,76 (CH_3); 35,50 et 35,68 (CH_2); 53,88 et 54,30 (CH_2N); 58,14 et 58,65 (CHN); 62,77 et 62,92 (CH_2O); 65,69 et 66,17 (CHO); 117,16 et 117,84 ($\text{CH}_2=$); 134,70 et 134,76 (CH=).

$\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$

6 bh

En théorie 4 diastéréoisomères, en pratique, mélange de plusieurs diastéréoisomères.

Eb. 114–15°C/0,1 Torr.

IR: 3360 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 F, 915 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 0,90–1,25 (m, 6H, CH_3); 2,15–2,90 (m, 4H, CH_2NCH , CH); 3,15–3,95 (m, 6H, CH_2O , CHO, OH, NH); 4,85–5,20 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,50–6,00 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 15,93, 16,17 et 16,26 (CH_3); 20,46 et 20,58 (CH_3CHO); 38,87 et 38,93 (CH); 54,39 et 54,83 (CH_2N); 60,47, 60,62 et 61,19 (CHN); 62,92 et 63,25 (CH_2O); 65,96, 66,26 et 66,41 (CHO); 114,71, 114,80 et 115,01 ($\text{CH}_2=$); 140,37, 140,46, 141,16 et 141,24 (CH=).

$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ **6 ai**

Eb. 109–110°C/0,05 Torr.

IR: 3360 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 F, 915 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 1,45–1,90 (m, 2H, CH_2); 2,05–2,35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 2,45–2,95 (m, 3H, CH_2NCH); 2,35–3,95 (m, 7H, CH_2O , OH, NH); 4,90–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,50–6,15 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 31,56 (CH_2); 35,41 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 45,20 (CH_2N); 58,38 (CHN); 61,64 et 62,68 (CH_2O); 117,13 ($\text{CH}_2=$); 134,70 (CH=).

$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$

6 bi

2 diastéréoisomères 50/50.

Eb. 122–123°C/0,1 Torr.

IR: 3340 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 F, 915 F ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

^1H RMN: 1,03 et 1,07 (2d, 3H, CH_3 , J 6,5 Hz); 1,45–1,90 (m, 2H, CH_2); 2,20–2,95 (m, 4H, CH_2N , CH); 3,20–3,90 (m, 7H, CH_2O , OH, NH); 4,85–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,50–6,00 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 15,87 (CH_3); 31,65 (CH_2); 38,36 et 38,69 (CH); 45,70 et 45,97 (CH_2N); 60,05, 60,62, 61,70 et 61,84 (CH_2O); 63,07 (CHN); 114,65 et 114,92 ($\text{CH}_2=$); 140,43 et 141,15 (CH=).

5.4. Préparation des aminodiols **8**

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{R})\text{CHOHC}_2\text{H}_5$

Ils sont préparés selon [5–7]. A une solution de 0,012 mol (0,26 g) de LiBH_4 dans 100 ml de THF (distillé au préalable sur LiAlH_4) on ajoute goutte à goutte à température ambiante une solution de $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ (préparée à partir de 0,1 mol (10,9 g) de $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, 0,14 mol (3,2 g) de Mg et 80 ml de THF). Après agitation 1 h à température ambiante, on ajoute goutte à goutte, à 20°C, 0,024 mol d'aminostère dilué dans un volume égal de THF. Le milieu réactionnel est agité 1 h à 20°C puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Après extraction à l'éther, séchage sur K_2CO_3 , filtration et élimination des solvants, le mélange **7 + 8** est distillé sous pression réduite. Pour obtenir uniquement **8**, le produit brut est dilué dans 50 ml de méthanol et maintenu sous agitation pendant 3 h à 20°C en présence de 1,5 g de K_2CO_3 [8]. La solution est ensuite filtrée, le méthanol est éliminé et les aminodiols sont isolés par évaporation-piégeage.

$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3]\text{-CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ **7 af**

Produit isolé en mélange 65/35 avec l'aminodiol **8 af**.

IR: 3400 F (OH); 3330 f (NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 910 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 1250 F (Si–C); 1090 F (Si–O–C).

^1H RMN: 0,02 (s, 9H, CH_3Si); 0,65–1,80 (m, 13H, CH_3 , CH_2 , NH, OH); 1,95–2,55 (m, 3H, N–CH– CH_2); 3,00–3,80 (m, 3H, CH_2O , CHO); 4,75–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,30–6,15 (m, 1H, CH=).

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3]\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ **8 af**

2 diastéréoisomères 50/50.

IR: 3340 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 915 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$).

^1H RMN: 0,60–1,80 (m, 14H, CH_3 , CH_2 , NH, OH); 1,95–2,60 (m, 3H, N–CH– CH_2); 3,05–3,70 (m, 3H, CH_2O , CHO); 4,75–5,30 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,35–6,15 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 7,51 et 7,63 (CH_3); 23,74, 24,25, 24,85 et 25,06 (CH_3C); 25,74 et 28,94 (CH_2); 38,12 et 41,53 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 53,07 (C); 53,88 et 54,03 (CHN); 68,32 et 69,27 (CH_2O); 72,94 et 74,17 (CHO); 115,16 et 117,96 ($\text{CH}_2=$); 134,31 et 136,07 (CH=).

$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3]\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ **7 bf**

Produit isolé en mélange 70/30 avec l'aminodiol **8**

IR: 3400 F (OH); 3300 f (NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 910 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 1250 F (Si–C); 1090 F (Si–O–C).

^1H RMN: 0,05 (s, 9H, CH_3Si); 0,60–1,85 (m, 16H, CH_3 , CH_2 , NH, OH); 2,15–2,70 (m, 2H, CH); 3,10–3,75 (m, 3H, CH_2O , CHO); 4,65–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,30–6,20 (m, 1H, CH=).

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3]\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ **8 bf**

En théorie 4 diastéréoisomères, en pratique mélange de plusieurs diastéréoisomères.

IR: 3380 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 910 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$).

^1H RMN: 0,70–2,00 (m, 14H, CH_3 , CH_2); 2,05–2,75 (m, 2H, CH); 3,80–3,75 (m, 6H, CH_2O , CHO, OH, NH); 4,65–5,15 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,25–6,20 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 7,32, 7,50 et 7,55 (CH_3); 10,81, 13,58, 14,00 et 15,28 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{}$); 23,15, 23,57, 24,22, 24,70 et 25,21 (CH_3C); 27,50, 28,04 et 28,73 (CH_2); 37,47, 39,14, 41,53, 42,87, 43,35 et 43,56 (CH); 52,84, 53,02, 53,26 et 54,44 (C); 57,23, 57,74, 57,95 et 58,21 (CHN); 68,18, 68,39, 69,10 et 70,39 (CH_2O); 72,23, 73,99, 75,21 et 78,61 (CHO); 113,67, 114,20, 114,38 et 114,77 ($\text{CH}_2=$); 139,71, 140,34, 141,41 et 142,86 (CH=).

5.5. Préparation des aminodiols **10**

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{R})\text{C}(\text{OH})(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

Ils sont préparés selon [9], par action à température ambiante d'un large excès de $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ (préparé au sein de l'éther), sur l' α -aminoester **3** dilué dans un égal volume d'éther. Après hydrolyse, le traitement est analogue à celui décrit au paragraphe précédent. Les produits sont isolés par évaporation-piégeage.

$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}[\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ **9 af**

IR: 3420 F (OH); 3340 m, (NH); 3080 m, 1640 m,

995 F, 910 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 1250 F (Si–C); 1090 F (Si–O–C).

^1H RMN: 0,06 (s, 9H, CH_3Si); 0,70–1,05 (m, 12H, CH_3); 1,07–1,85 (m, 6H, CH_2 , NH, OH); 2,10–2,35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 2,71 (t, 1H, CH, J 5,7 Hz); 3,25 (s, 2H, CH_2O); 4,85–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,55–6,10 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: –0,69 (CH_3Si); 7,54 et 7,78 (CH_3); 24,61 et 25,36 (CH_3C); 28,25 (CH_2); 37,65 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 54,24 (C); 54,92 (CH); 70,68 (CH_2O); 73,60 (COH); 116,68 ($\text{CH}_2=$); 136,49 (CH=).

$\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}[\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ **10 af**

IR: 3320 F, large (OH, NH); 3080 m, 1640 m, 995 m, 910 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$).

^1H RMN: 0,65–1,05 (m, 12H, CH_3); 1,07–1,80 (m, 7H, CH_2 , NH, OH); 2,05–2,35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 2,73 (t, 1H, CH, J 5,9 Hz); 3,23 (s, 2H, CH_2O); 4,80–5,20 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,55–6,10 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: 7,37 et 7,57 (CH_3); 24,70 et 25,51 (CH_3C); 27,86 et 28,16 (CH_2); 38,01 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 54,12 (C); 54,98 (CH); 69,84 (CH_2O); 74,40 (COH); 116,76 ($\text{CH}_2=$); 136,55 (CH=).

$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$

2 diastéréoisomères 50/50.

Produit purifié par CPG préparative après évaporation-piégeage.

IR: 3320 f (NH); 3080 f, 1640 m, 995 m, 915 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 1710 F (CO); 1250 F (Si–C); 1090 F (Si–O–C).

^1H RMN: 0,01 (s, 9H, CH_3Si); 0,65–1,05 (m, 12H, CH_3); 1,90–2,85 (m, 5H, CH_2 , NH, CH); 3,00–3,25 (m, 2H, CH_2O); 4,75–5,05 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,30–5,95 (m, 1H, CH=).

^{13}C RMN: –0,72 (CH_3Si); 7,46 et 7,60 (CH_3CH_2); 15,84 et 17,30 (CH_3); 23,54 et 24,30 (CH_3C); 31,88 et 33,02 (CH_2); 41,53 et 41,88 (CHCH_3); 53,55 et 53,73 (C); 65,81 et 66,54 (CHN); 70,54 et 70,71 (CH_2O); 114,15 et 115,70 ($\text{CH}_2=$); 140,43 et 141,35 (CH=); 215,11 et 215,46 (CO).

$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}[\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ **9 bf**

2 diastéréoisomères 50/50.

Produit purifié par CPG préparative après évaporation-piégeage.

IR: 3430 F (OH); 3380 m (NH); 3080 f, 1640 f, 995 m, 915 F ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 1255 F (Si–C); 1095 F (Si–O–C).

^1H RMN: 0,05 (s, 9H, CH_3Si); 0,65–1,05 (m, 15H, CH_3); 1,06–1,65 (m, 6H, CH_2 , NH, OH); 2,25–2,75

(m, 2H, CH); 3,25 (s, 2H, CH₂O); 4,65–5,10 (m, 2H, CH₂=); 5,60–6,10 (m, 1H, CH=).

¹³C RMN: -0,75 (CH₃Si); 7,66 et 7,72 (CH₃); 14,68 et 20,46 (CH₃CH); 25,15, 25,36, 25,56 et 25,71 (CH₃C); 27,18, 27,59, 28,01 et 28,31 (CH₂CH₃); 37,08 et 37,53 (CH); 53,63 (C); 58,65 et 60,05 (CHN); 71,21 et 71,36 (CH₂O); 74,29 et 74,38 (COH); 112,71 et 115,55 (CH₂=); 140,70 et 114,40 (CH=).

HOCH₂C(CH₃)₂NHCH[C(OH)(CH₂CH₃)₂]CH(CH₃)-CH=CH₂ 10 bf

2 diastéréoisomères 50/50.

Produit purifié par CPG préparative après évaporation-piégeage.

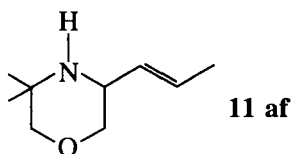
IR: 3340 F, large (OH, NH); 3080 f, 1640 f, 995 m, 915 F (CH₂=CH).

¹H RMN: 0,60–1,10 (m, 15H, CH₃); 1,10–1,70 (m, 7H, CH₂, NH, OH); 2,20–2,80 (m, 2H, CH); 3,20 (s, 2H, CH₂O); 4,60–5,05 (m, 2H, CH₂=); 5,60–6,10 (m, 1H, CH=).

¹³C RMN: 7,46 et 7,55 (CH₃); 14,28 et 20,32 (CH₃CH); 25,21, 25,42, 25,60 et 25,71 (CH₃C); 27,09, 27,50, 27,92 et 28,25 (CH₂CH₃); 37,15 et 37,58 (CH); 53,52 (C); 58,71 et 60,12 (CHN); 70,41 et 70,56 (CH₂O); 75,09 et 75,18 (COH); 112,80 et 115,61 (CH₂=); 140,76 et 114,46 (CH=).

5.6. Cyclisation des aminodiols

Elle est réalisée selon [4]. A 5 g d'aminodiol refroidi par un bain d'eau glacée et maintenu sous agitation, on ajoute 45 ml de CH₃SO₃H; le milieu est ensuite maintenu à 140°C pendant 18 h. Après refroidissement, on traite par 400 g d'un mélange glace/eau (50/50) puis par une solution aqueuse de soude 20 M jusqu'à obtention d'une phase aqueuse à pH 12; celle-ci est extraite par 3 × 150 ml d'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif; les produits sont isolés par évaporation-piégeage et purifiés par CPG préparative.

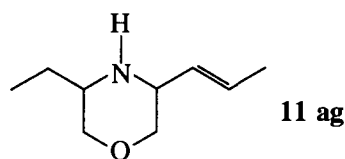


IR: 3315 m (NH); 3035 f, 1640 f, 970 f (CH=CH E); 1115 F, 1090 F (cycle morpholine).

¹H RMN: 1,01 et 1,27 (2s, 6H, CH₃); 1,66 (d, 3H, CH₃C=, J 5,8 Hz); 1,80 (s, 1H, NH); 2,85–3,90 (m, 5H, CH₂O, CHN); 4,95–5,45 (m, 1H, CH=); 5,43 et 5,71 (dq, 1H, CH₃CH=, J 15,3 Hz et 5,8 Hz).

¹³C RMN: 17,60 (CH₃C=); 22,94 et 27,15 (CH₃);

49,10 (C); 52,00 (CH); 71,72 et 75,87 (CH₂O); 127,63 et 129,66 (CH=).

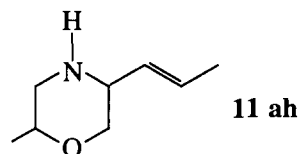


2 diastéréoisomères 50/50.

IR: 3310 m (NH); 3030 m, 1640 f, 970 F (CH=CH E); 1110 F (cycle morpholine).

¹H RMN: 0,91 (t, 3H, CH₃, J 7,2 Hz); 1,10–1,90 (m, 6H, CH₂, CH₃C=, NH); 2,55–3,95 (m, 6H, CH₂O, CHN); 4,95–5,95 (m, 2H, CH=).

¹³C RMN: 9,60 et 9,99 (CH₃CH₂); 17,51 (CH₃); 23,98 et 25,03 (CH₂); 51,73, 52,47, 55,88 et 57,58 (CH); 70,49, 71,18, 71,30 et 71,36 (CH₂O); 126,79, 127,60, 129,45 et 139,49 (CH=).

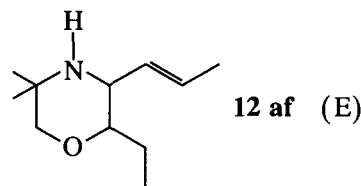


2 diastéréoisomères 80/20.

IR: 3330 m (NH); 3040 f, 1640 f, 970 F (CH=CH E); 1105 F (cycle morpholine).

¹H RMN: 1,10 et 1,17 (2d, 3H, CH₃, J 6,4 Hz); 1,50–1,80 (m, 3H, CH₃C=); 1,86 (s, 1H, NH); 2,35–3,85 (m, 6H, CH₂, CH); 4,95–5,55 (m, 1H, CH=); 5,60 et 5,77 (dq, 1H, CH₃CH=, J 14,9 Hz et 6,2 Hz).

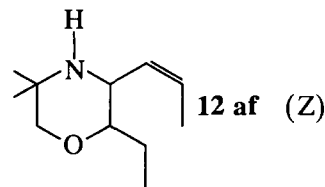
¹³C RMN: 17,30, 17,60 et 18,29 (CH₃); 47,23 et 52,09 (CH₂N); 53,85 et 56,38 (CHN); 68,89 et 71,57 (CH₂O); 71,06 et 71,45 (CHO); 126,38, 127,12, 129,15 et 130,03 (CH=).



IR: 3320 f (NH); 3030 f, 1640 f, 970 F (CH=CH E); 1110 F, 1080 m (cycle morpholine).

¹H RMN: 0,80–1,55 (m, 12H, CH₃, CH₂, NH); 1,66 (d, 3H, CH₃C=, J 5,8 Hz); 2,70–3,65 (m, 4H, CH₂O, CH); 5,10–5,40 (m, 1H, CH=); 5,57 et 5,74 (dq, 1H, CH₃CH=, J 15 Hz, J 5,8 Hz).

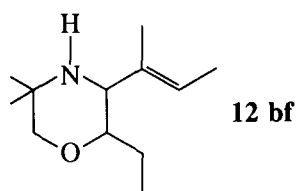
¹³C RMN: 9,27 (CH₃); 17,27 (CH₃C=); 22,82 et 26,70 (CH₃C); 24,43 (CH₂); 48,57 (C); 56,74 (CHN); 76,11 (CH₂O); 81,18 (CHO); 127,78 et 130,70 (CH=).



IR: 3300 m (NH); 3030 m, 1650 f, 670 m (CH=CH Z); 1100 F, 1090 m (cycle morpholine).

^1H RMN: 0,80–1,20 (m, 10H, CH_3 , NH); 1,25–1,95 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, CH_2); 3,05–3,80 (m, 4H, CH_2O , CH); 5,25–5,80 (m, 2H, CH=).

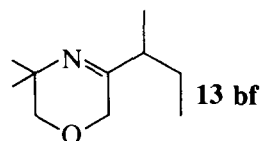
^{13}C RMN: 9,66 (CH_3); 17,57 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); 18,43 (CH_2); 24,79 et 27,95 (CH_3C); 48,72 (C); 55,37 (CHN); 70,35 (CH_2O); 77,27 (CHO); 126,65 et 130,79 (CH=).



IR: 3300 f (NH); 3010 f, 1620 m, 830 m (CH=C); 1100 F, 1080 F (cycle morpholine).

^1H RMN: 0,75–1,95 (m, 18H, CH_3 , CH_2 , NH); 2,90–3,80 (m, 4H, CH_2O , CH); 5,30–5,70 (m, 1H, CH=).

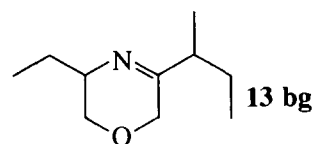
^{13}C RMN: 9,87 (CH_3); 12,26 et 13,00 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); 23,24 et 27,27 (CH_3C); 24,91 (CH_2); 49,19 (C); 62,80 (CHN); 76,91 (CH_2O); 80,37 (CHO); 123,01 (CH=); 135,42 (C=).



IR: 1670 F (C=N); 1080 F (C–O–C).

^1H RMN: 0,75–1,20 (m, 12H, CH_3); 1,45 (quint., 2H, CH_2 , J 6,8 Hz); 2,12 (sext., 1H, CH, J 6,8 Hz); 3,38 (s, 2H, CH_2O); 4,00 (s, 2H, =CCH₂O).

^{13}C RMN: 11,63 (CH_3CH_2); 17,81 (CH_3CH); 25,95 et 26,01 (CH_3); 27,33 (CH_2); 41,97 (CH); 51,88 (C); 63,90 et 72,32 (CH_2O); 170,23 (C=).



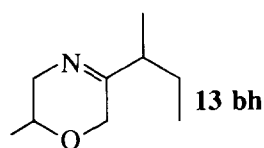
2 diastéréoisomères 50/50.

IR: 1670 F (C=N); 1060 F (C–O–C).

^1H RMN: 0,75–1,15 (m, 9H, CH_3); 1,25–1,85 (m, 4H, CH_2); 1,95–2,35 (m, 1H, CH=); 3,15–4,30 (m, 5H, CH_2O , CHN).

^{13}C RMN: 10,02, 11,48 et 11,60 (CH_3CH_2); 17,54 et 17,69 (CH_3); 25,98, 27,12 et 27,18 (CH_2); 41,41 et

41,80 (CH); 56,06 (CHN); 64,44, 64,80, 65,87 et 65,96 (CH_2O); 172,83 et 173,01 (C=).



2 diastéréoisomères 50/50.

IR: 1670 F (C=N); 1080 F (C–O–C).

^1H RMN: 0,75–1,25 (m, 9H, CH_3); 1,25–1,80 (m, 2H, CH_2); 1,90–2,30 (m, 1H, CH); 3,00–3,80 (m, 3H, CH_2N , CHO); 4,10–4,25 (m, 2H, CH_2O).

^{13}C RMN: 11,48 (CH_3CH_2); 17,15, 17,42, 17,48 et 18,20 (CH_3); 26,99 et 27,09 (CH_2); 41,20 (CH); 53,91 (CH_2N); 65,36 et 65,66 (CH_2O); 67,33 et 67,42 (CHO); 173,28 et 173,40 (C=).

Bibliographie

- [1] G. Courtois et L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.*, 450 (1993) 33.
- [2] G. Courtois et L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.*, 452 (1993) 5.
- [3] N.G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Wiley Interscience, New York, 1956, pp. 391–543.
- [4] J.T. Lai, *Synthesis*, (1984) 122.
- [5] D.L. Comins et J.J. Herrick, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 1321.
- [6] S.D. Burke, D.N. Deaton, R.J. Olsen, D.M. Armistead et B.E. Blough, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 3905.
- [7] C. Aubel-Chazot, *Thèse de Doctorat*, Université de Lyon I, 1994.
- [8] L.E. Overman, M.E. Okazaki et P. Mishra, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 4391.
- [9] M.S. Kharasch et O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Non-metallic Substances*, prentice-Hall, New York, 1954, pp. 557–708.
- [10] S. Kim, K.N. Chung et S. Yang, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 3917.
- [11] C.N. Barry et S.A. Evans, Jr., *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 3361.
- [12] P.L. Robinson, C.N. Barry, S.W. Bass, S.E. Jarvis et S.A. Evans, Jr., *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 5396.
- [13] B.T. Gillis et P.E. Beck, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 1388.
- [14] V.J. Traynelis et W.L. Hergenrother, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 123.
- [15] A. Molnar, K. Felfoldi et M. Bartok, *Tetrahedron*, 37 (1981) 2149.
- [16] L.T. Scott et J.O. Naples, *Synthesis*, (1973) 209.
- [17] *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol IV, Part H, Heterocyclic Compounds, Elsevier, Amsterdam, 2nd edn., 1978, pp. 448–453 et références citées.
- [18] J.T. Lai, *Synthesis*, (1981) 40.
- [19] K.H. Büchel, *Chemistry of Pesticides*, Wiley, New York, 1982, p. 306.
- [20] *Index Phytosanitaire*, ACTA, Paris, 1993, pp. 126–130.