

**REACTIVITE DU TRIS(HYDROXYMETHYL)AMINOMETHANE AVEC DES NITRO-ALDEHYDES AROMATIQUES.
SYNTHESE DE NOUVEAUX COMPOSES ANTIMICROBIENS.**

Robert NOUGUIER*, Michel CROZET

Laboratoire de Chimie Organique B, CNRS UA 109, Faculté des Sciences de St Jérôme,
rue H. Poincaré, 13397 Marseille Cedex 13 France.

Patrice VANELLE, José MALDONADO

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, 27 Bd J. Moulin
13885 Marseille Cedex 4.

Summary : Heterogeneous reaction of TRIS 1 with nitro-aldehydes leads to oxazolidines in good yield. New products are obtained as monocyclic or bicyclic compounds, and are of potential medicinal value.

Les études de réactivité de composés polyfonctionnels que nous poursuivons nous ont conduits à nous intéresser au TRIS 1 [tris(hydroxyméthyl)aminométhane], un composé utilisé généralement dans les solutions tampons.

Le blocage de la fonction amine sous forme de base de Schiff, préalablement à toute réaction sur des amines polyfonctionnelles, a été largement utilisé¹. Dans le cas d'amino alcools, il est possible, suivant l'aldéhyde utilisé, soit de rester sous forme de base de Schiff² soit d'obtenir des oxazolidines par cyclisation³.

De nombreux exemples de condensation de 1 avec différents aldéhydes ou cétones ont été étudiés dans la littérature^{4,5,6}, mais, à notre connaissance, les résultats décrits ci-dessous, avec des aldéhydes aromatiques nitrés, présentent des particularités inédites.

Avec le p-nitro benzaldéhyde, suivant les conditions utilisées, deux nouveaux dérivés 2 et 3 ont pu être obtenus sélectivement et isolés avec de bons rendements⁷. Des composés de structure bicyclique du type 3 ont déjà été obtenus⁵ avec des aldéhydes ou des cétones aliphatiques, par chauffage en milieu neutre de 1 avec deux équivalents du composé carbonyle, à des températures où tous les aldéhydes ne sont pas stables. Dans ces conditions il est impossible d'obtenir 3 (les réactifs restent inchangés) ou 4 (dégradation de l'aldéhyde). L'addition de 10% molaire de TsOH permet d'obtenir 3 avec un bon rendement⁸. Cependant la synthèse de 4 n'a pu être réalisée qu'à température ambiante grâce à l'utilisation d'acide acétique glacial en quantité stoechiométrique. A noter que, avec un équivalent de nitro-furfural et un équivalent d'acide acétique, seul le sel acétique de 1 a été isolé. Dans ce cas, l'équilibre de 1 avec sa forme protonée est totalement déplacé vers cette dernière, et la réaction devient très lente, un excès d'aldéhyde déplace l'équilibre et permet la formation de l'oxazolidine.

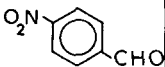
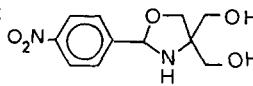
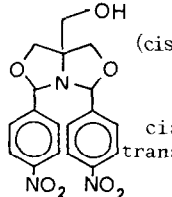
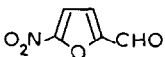
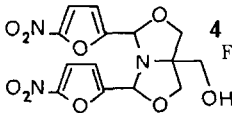
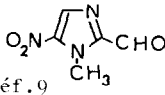
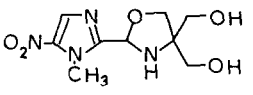
Aldéhydes	n	H ⁺ équiv	Produits	Rdt ^a	Conditions Expérimentales	Solvant
	1	-	 2 F : 104°C	90	reflux, DS, 6h	benzène
	2	TsOH 0,1	 3 (cis/trans : 1/9) réf. 8 cis F : 154°C trans F : 237°C	95	reflux, DS, 6h	toluène
	2	AcOH 1	3 (trans)	90	30°C, MS, 6h	CH ₂ Cl ₂
	1	-	résidu noir (+ 4 ≈ 6%)	-	reflux, DS, 1h	benzène
	2	TsOH 0,1	" "	-	reflux, DS, 0,5h	benzène
	1	AcOH 1	sel acétique de 1 (+ 4 ≈ 2%)	-	30°C, MS, 3h	CH ₂ Cl ₂
	2	AcOH 1	 4 (trans) F : 141°C	90	30°C, MS, 3h	CH ₂ Cl ₂
 réf.9	1	-	 5 F : 144°C	92	reflux, DS, 3h	benzène

Tableau 1 - Réaction en milieu hétérogène de $H_2NC(CH_2OH)_3$ **1** (1 équiv.) avec différents aldéhydes (n équiv). a) Rdt en produits isolés purs. Élimination de l'eau formée par : DS, Dean-Stark ; MS, tamis moléculaire 3Å.

Les produits obtenus qui, *in vivo* en milieu acide, peuvent libérer des nitro-aldéhydes, sont, pour cette raison, des composés pharmacologiquement actifs. En particulier **4** peut être un antimicrobien efficace grâce à la possibilité de libération séquentielle de deux molécules de nitro-furfural.

Références et notes

- 1 - a) O'Donnel, M.J. ; Eckrich, T.M. Tetrahedron Lett. 1978, 4625-28.
b) Bey, P. ; Vevert, J.P. ; Van Dorsselaer, V. ; Kolb, M. J. Org. Chem. 1979, **44**, 2732-42.
- 2 - Bergmann, E. ; Zimkin, E. ; Pinchas, S. Rec. trav. chim. 1952, **71**, 168-191.
- 3 - Goodson, L.H. ; Christopher, H. J Amer. Chem. Soc. 1950, **72**, 358-362.
- 4 - Bergmann, E.D. Chem. Rev. 1953, **53**, 309-352.
- 5 - Senkus, M. J. Amer. Chem. Soc. 1945, **67**, 1515-1519.
- 6 - Pierce, J.S. ; Lunsford, C.D. ; Raiford, R.W.Jr ; Rush, J.L. ; Riley, D.W. J. Amer. Chem. Soc. 1951, **73**, 2595-98.
- 7 - Tous les nouveaux produits **2** à **5** ont des microanalyses satisfaisantes ainsi que des spectres RMN ¹H et ¹³C compatibles avec les structures et la stéréochimie proposées.
- 8 - Les stéréoisomères cis et trans de **3**, dosés par RMN ¹H du produit brut, ont été séparés par cristallisation fractionnée. La RMN ¹³C montre sans ambiguïté que pour **3** cis, les deux groupes nitro-phényl cis sont également cis par rapport au groupement CH₂OH ; l'autre stéréoisomère (cis-trans), présentant des interactions stériques importantes entre les deux groupes nitro-phényl, n'a jamais été détecté.
- 9 - Préparé à partir du nitroimidazole par N-méthylation, hydroxyméthylation, et oxydation par Pb(OAc)₄.