

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR (Annaba)
FACULTE DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

Ecole Doctorale de Chimie Organique : Synthèse de Molécules Actives et
Matériaux Organiques

LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ET BIOCATALYSE ORGANIQUE

Mémoire

Présentée pour l'obtention du diplôme de
MAGISTER

Etude théorique et synthèse d'amines par réduction d'imines prochirales en présence d'oxazaborolidines.

Par

Zohra LACHTAR

devant le JURY

M. Nouredine AOUF	Président	Pr.	Université d'Annaba.
M. Abdelhafid DJEROUROU	Rapporteur	Pr.	Université d'Annaba.
M. Farhi HALAIMIA	Examineur	M.C.	Université d'Annaba.
M. Abdelouaheb DJILANI	Examineur	M.C.	Université d'Annaba.

Etude théorique et Synthèse d'amines par
réduction d'imines prochirales en présence
d'oxazaborolidines.

Zohra LACHTAR

Dédicaces

A mon Père , à Ma Mère

*Je dédie ce mémoire pour tous ces sacrifices et leur soutien moral, avec
toute mon affection et ma reconnaissance.*

*A mes frères Mourad, faicel, Ismail, Nasro et ma soeur Zahia.// Qu'ils
trouvent ici l'expression de mes remerciements plus sincères avec toute
mon adoration*

A tous mes amis qui me sont chers

Résumé

Résumé : La réduction asymétrique d'imines prochirales en présence d'une quantité catalytique d'oxazaborolidines chirales : issus d' amino- alcools et de dérivés de boranes conduit à des amines chirales avec des rendements encourageants.

Abstract : The asymmetric reduction of prochiral imines in the presence of a catalytic amount of chiral oxazaborolidine : derived from amino alcohols and boranes derivatives leads to chiral amines with encouraging yields.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique du département de Chimie à l'Université d'Annaba.

Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur **Abdelhafid DJE-ROUROU** Professeur à l'Université d'Annaba, qui a accepté de m'encadrer durant mon travail avec une disponibilité permanente et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie organique et théorique.

Je veux remercier ensuite l'ensemble des membres du Jury :

- Mlle. **Noureddine AOUF** Professeur à l'Université d'Annaba, qui me fait l'honneur d'accepter la Présidence du Jury de cette thèse.
- Mr. **Farhi HALAIMIA** Maître de conférences à l'Université d'Annaba, pour le temps qu'il a consacré à la lecture de ce manuscrit et je suis très honoré de le compter parmi les membres du Jury.
- Mr **Abdelouaheb DJILANI** Maître de Conférences à l'Université de Annaba d'avoir accepté de faire partie du Jury.

Mes remerciements vont également à :
Tous mes collègues de Laboratoire.

- Tous mes collègues de l'Ecole Doctorale de Chimie Organique EDCO.

Table des figures

0.1	Les amines et acides aminés	6
0.2	Quelques composés biologiquement actifs	7
0.3	La Sitagliptin	7
0.4	Quelques molécules misent en causes par	8
1.1	Hydroaminométhylation d'oléfines internes.	12
1.2	Multialkylation d'ammoniaque aqueux par des alcools	13
1.3	Stratégies pour obtenir des composés.. . . .	13
1.4	Utilisation d'un réservoir chiral pour la synthèse	14
1.5	Synthèse d'amines primaires via une addition	15
1.6	Première réduction chimio et stéréoselective	15
1.7	Système de réduction stéréoselective de carbonyles	16
1.8	Synthèse d'imines optiquement pures par la technique micro-onde.	16
1.9	Réduction asymétrique d'imines N-substitués	17
1.10	Réductions Asymétriques d'imines par des oxaborolidines chirales.	17
1.11	Hydrogénation de β -amino alcools	17
1.12	Réduction d'imines N-tert-Butanesulfinyl.	18
1.13	Accès à la sitagliptine par voie chimique et enzymatique.	18
2.1	Les différentes méthodes et étapes de modélisation moléculaire	23

3.1	Réduction des acides aminés par les boranes	32
3.2	Formation de l'imine	33
3.3	Réduction de l'imine	34
3.4	Formation de l'oxazaborolidine à partir du L-Leucinol.	34
3.5	Réduction asymétrique des imines en présence d'oxazaborolidines	35
3.6	Formation d'oxazaboline à partir du L-Valinol	35
3.7	Formation du 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline	36
3.8	Mécanisme éventuel de la réduction	37
3.9	RMN ^1H du (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline.	38
3.10	RMN ^{13}H du (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline.	39
3.11	Conformation probable du (E)-4-méthoxy-N- (1-phényléthylidène)aniline	40
4.1	Réduction de l'imine en présence de différents catalyseurs	41
4.2	Séquence pour l'obtention d'oxazaborolidines à partir d'acides aminés.	42
4.3	Etat de transition TS1	43
4.4	Etat de transition TS1	43
4.5	Graphe du chemin réactionnel de la réaction de réduction	43

Liste des tableaux

1.1	Principales voies d'accès aux amines primaires	11
3.1	Réduction des acides aminés par le système $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$	32
3.2	Réduction asymétrique catalytique d'(E)-4-méthoxy-N-	36
4.1	Les différents acides aminés et leurs oxazaborolidines correspondantes. . .	42
4.2	Variations d'énergie au cours de la réaction	43

Table des matières

<i>I Etude bibliographique</i>	9
1. <i>Préparation des amines.</i>	10
1.1 Les différentes voies d'accès aux amines.	10
Les amines primaires	10
Préparation industrielle	10
1.2 Préparation des amines énantiomériquement pures	13
2. <i>La modélisation moléculaire : Aspects théoriques</i>	20
2.1 Introduction :	20
La modélisation moléculaire :	21
Approches pour la détermination de la structure moléculaire	22
2.2 La mécanique moléculaire	24
2.3 La dynamique moléculaire	25
Méthode de Monte-Carlo	26
2.4 Méthodes de chimie quantique	26
Approximations Fondamentales	26

<i>II Utilisation de l'oxazaborolidine lors de la réduction du (E)-4-méthoxy-N-</i>	30
<i>3. Synthèse et résultats</i>	31
3.1 Synthèse des β -éthanolamines à partir des α - aminoacides	31
3.2 Synthèse de l'imine (E)-(4)-méthoxy-N-	
(1-phénylédène)aniline	33
Réduction asymétrique catalytique de l'imine (E)-(4)-méthoxy-N-	33
Mécanisme de la réaction de la réduction	37
3.3 Résultats et discussions	39
<i>4. Etude théorique</i>	41
4.1 Réactions mise en jeu lors de la réduction	42
4.2 Détermination de l'Etat de transition de la réaction	43
4.3 Conclusion	44
<i>III Partie expérimentale</i>	45
<i>Annexes</i>	58

But du travail

CET Travail s'inscrit dans la cadre de la préparation du diplôme de Magister de l'Ecole Doctorale en Chimie Organique (EDCO) : « Synthèse de Molécules Actives et Matériaux Organiques », où l'impétrante est sensée mener un travail d'initiation à la recherche en Chimie Organique d'une durée égale à deux semestres où elle pourra principalement :

1. Intégrer un Laboratoire et une équipe de recherche.
2. Mener un travail de recherche permettant à la post-graduante de se familiariser avec les techniques de la synthèse organique.
3. Rédiger un mémoire ou seront rassemblés :
 - (a) Une recherche bibliographique succincte sur le sujet.
 - (b) Les techniques employées et les résultats obtenus.
 - (c) Une partie expérimentale rassemblant les spectres et leurs descriptions.

Dans notre cas nous avons choisi un thème en rapport avec les sujets développés par notre groupe et piloté principalement par le Pr **Abdelhafid DJEROUROU** et relatif à la Etude théorique et synthèse d'amines par réduction d'imines prochirales en présence d'oxazaborolidines.

Le travail consistera à la synthèse de quelques composés et à une étude théorique par modélisation moléculaire pour conforter nos résultats.

Abréviations

Ac	Acyle
Ar	Aryle
AM1	Austin Model 1
AM2	Austin Model 2
Ar	Aryle
Arom	Aromatique
Bn	Benzyle
BACH-EI	N-éthyl-N-isopropylaniline-Borane
B(OH) ₂	Acide borique
BMS	Borane- méthylsulfure
B.THF	Borane-tétrahydrofurane
B-DMS	Borane- diméthylsulfure
9-BBM	9-Borabicyclo[3,3,1]nonane
CB	Catécholborane
CCM	Chromatographie sur couche mince
DEANB	N,N-diéthylaniline-borane
DFT	Density Fonctionnal Theory
ee	Excès énantiomérique

Abréviations (suite)

ed	Excès diastériomérique
GC	Chromatographie Gaz
MS	Spectroscopie de masse
OTs	Toluène sulfonate
HF	Hartree-Fock
IR	Infra Rouge (spectre)
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
OMF	Orbitales Moléculaires Frontières
Ph	Phényle
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
R_L	Grand groupe
R_S	Petit groupe
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
STO	Slater Type Orbital
TST	Transition State Theory
T.A	Température ambiante
TBDMS	Tertiobutyldiméthylsilyle
TS	Tertiobutylsilyle

Introduction générale

Les amines **1** (voir figure 0.1) et plus particulièrement les dérivés qui contiennent de l'azote, sont d'une importance capitale dans divers domaine de la vie courante.

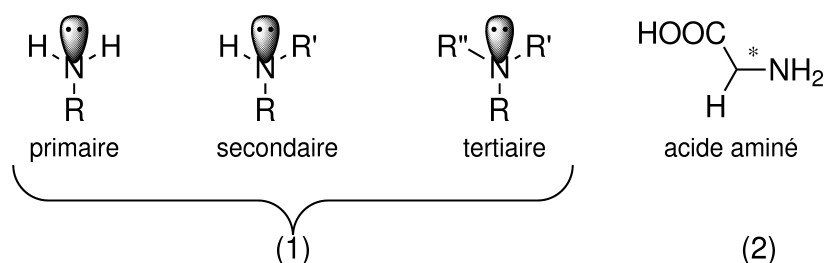


Fig. 0.1: Les amines et acides aminés

Ainsi à titre d'exemple, on citera les acides aminés **2**, les enzymes, divers composés biologiquement actifs naturels très connus comme l'atropine **3** et la morphine **4**, ou de synthèse comme le chlorpromazine **5** : premier antipsychotique chimique, utilisé en psychiatrie et dont l'efficacité thérapeutique est inégalable jusqu'à nos jours.

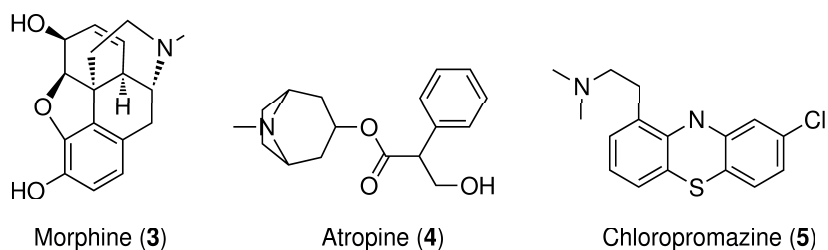


Fig. 0.2: Quelques composés biologiquement actifs

Dans le domaine de l'industrie, leur implications sont très diverses : les alcanéamines **6** (MEA : monoéthanolamine, DEA : diéthanolamine, TEA : triéthanolamine,...etc.) sont utilisés dans l'élaborations de cosmétique, comme agents émulsifiants, dans le traitement des eaux, et comme absorbant de divers gaz (H_2S et CO_2) ...etc.

Devant l'importance et l'utilité de ces composés dans des domaines aussi variés. Les chimistes organiciens n'ont cessé de développer la chimie des amines notamment par la synthèse de nouveaux composés à visées thérapeutiques et l'élaboration de nouveaux produits énantiomériquement purs comme récemment la Sitagliptin **7** : un nouveau médicament pour le traitement du diabète de type 2.

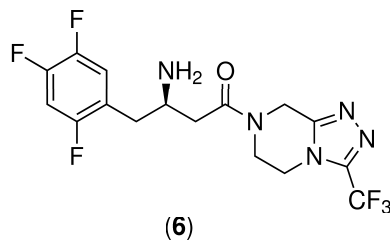


Fig. 0.3: La Sitagliptin

Ghanem and Aboul-Enein (2005) ont rapporté L'importance de molécules chirales

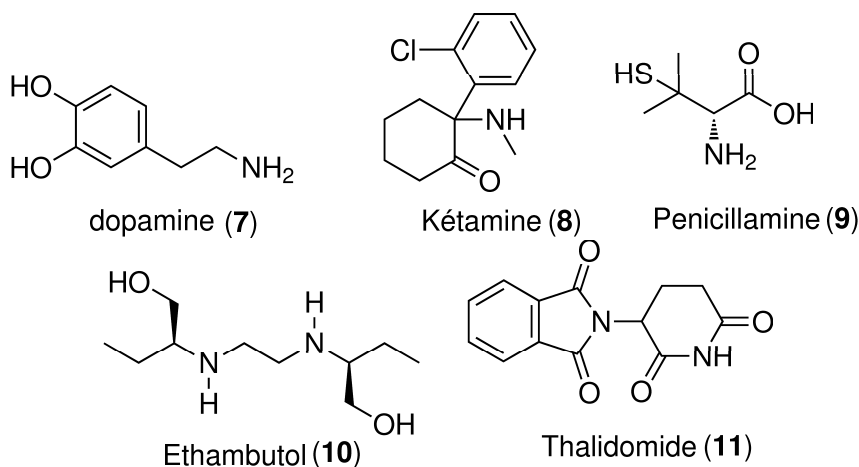


Fig. 0.4: Quelques molécules mises en causes par les effets d'un de ses deux énantiomères

énantiomériquement et l'enjeu majeur pour les industries pharmaceutiques et agrochimiques. En 2010 [Faigl et al. \(2010\)](#) ont rapporté que plus de 80% des substances chimiques enregistrées par la Food and Drug Administration (FDA), étaient énantiomériquement pures. En effet, deux énantiomères d'une même substance peuvent avoir des activités biologiques radicalement différentes. Parmi les quelques exemples représentatifs que sont la dopamine **8** (antiparkinsonien/ hallucinogène), la kétamine **9** (anesthésique/ hallucinogène), la pénicillamine **10** (antiarthritique/ mutagène), l'éthambutol **11** (antibiotique/ cécité), le cas de la thalidomide **12** est certainement le plus tristement célèbre. En effet, administrée aux femmes enceintes dans les années 50, la thalidomide entraîna de multiples malformations chez les nouveaux nés. Donnée comme sédatif, il a été montré par la suite que l'un de ses énantiomères était tératogène. Ces exemples illustrent donc toute l'importance d'isoler une substance sous forme d'un seul énantiomère.

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit en droite ligne de cette optique qui nous semble porteuse de promesses pour la santé public.

Première PARTIE

Etude bibliographique

Préparation des amines.

Dans ce chapitre nous essayerons de faire un tour d'horizon sur les principales voies d'accès aux amines en insistant particulièrement sur la voie d'accès aux amines à partir de la réduction des imines en présence de catalyseurs chirales et plus particulièrement les axazaborolidines. Cette mise au point ne saurait être complète et les exemples choisis sont pour la plupart des travaux récents.

1.1 Les différentes voies d'accès aux amines.

Les amines primaires

Dans le tableau 1.1 qui suit sont regroupés les différentes voies d'accès à cette classe d'amines

1. PRÉPARATION DES AMINES.

Tab. 1.1: Principales voies d'accès aux amines primaires

Substrat	Réactifs	Conditions	Produit	Remarques
NH ₃	R-X	phase liquide	mélange d'amines + ammonium IV	il faut séparer les produits
NH ₃	R-OH	phase gaz cat : Al ₂ O ₃ ou ThO ₂ 350°C, 20 bars	mélange d'amines pas d'ammonium IV,	utilisé en industrie
R-CO-NH-R Amide primaire	H ₂ O	cat : OH ⁻	R-NH ₂	
R-CO-NH ₂	LiAlH ₄ Br ₂ + OH ⁻	éther 70 à 80°C	R-CH ₂ -NH ₂ R-NH ₂	diminution de la chaîne carbonée
R-NO ₂	Pt, H ₂ ou LiAlH ou Fe + H ⁺		R-NH ₂	
R-N ₃ , azoture R-C≡N, Nitrile	Pt, H ₂ ou LiAlH ₄ Pt, H ₂ , NH ₃ , ou LiAlH ₄ ou métal + H ⁺	R-NH ₂	R-CH ₂ -NH ₂	augmentation de la chaîne carbonée
oxime	Pt, H ₂ , NH ₃ , ou LiAlH ₄ ou métal + H ⁺		RR'CH-NH ₂	
anhydride phtalique	NH ₃ et R-X	1) C ₂ H ₅ ONa ou K ₂ CO ₃ 2) DMF solvant 3) hydrazine	R-NH ₂	

Préparation industrielle

Les amines aliphatiques de basse densité (Lower aliphatic amines) peuvent être préparées par une variété de méthodes et à partir de différents types de matières premières (voir [Turcotte and Hayes \(2007\)](#)). De loin la voie la plus utilisée est la réaction de l'alcool avec l'ammoniaque pour former des amines correspondantes. D'autres méthodes sont employées en fonction de l'amine souhaitée, des matières premières disponibles, et de la capacité de vendre les coproduits... On peut globalement résumer ces méthodes de fabrication selon les trois méthodes ci-dessous :

Méthode 1 : L'amination d'alcool : amination d'un alcool sur un catalyseur métallique dans des conditions réductrices ou sur un catalyseur acide solide à haute température.

Méthode 2 : Alkylation réductrice : réaction d'une amine ou de l'ammoniaque ($R-NH_2$ ou NH_3), en présence d'hydrogène (H_2) avec un aldéhyde ou cétone en présence d'un catalyseur d'hydrogénation.

Méthode 3 : Réaction de Ritteré : Réaction du cyanure d'hydrogène ($H-CN$) avec une oléfine en milieu acide conduit à des amines primaires.

[Seayad et al. \(2002\)](#) ont décrit une voie qui nous semble assez intéressante : *l'hydroaminométhylation* ; qui consiste en l'utilisation d'oléfines en présence de catalyseur (divers ligands phosphines et Rodhium) et de syngas¹, selon le schéma réactionnel ci-dessous :

1. Mélange de H_2 et de CO

1. PRÉPARATION DES AMINES.

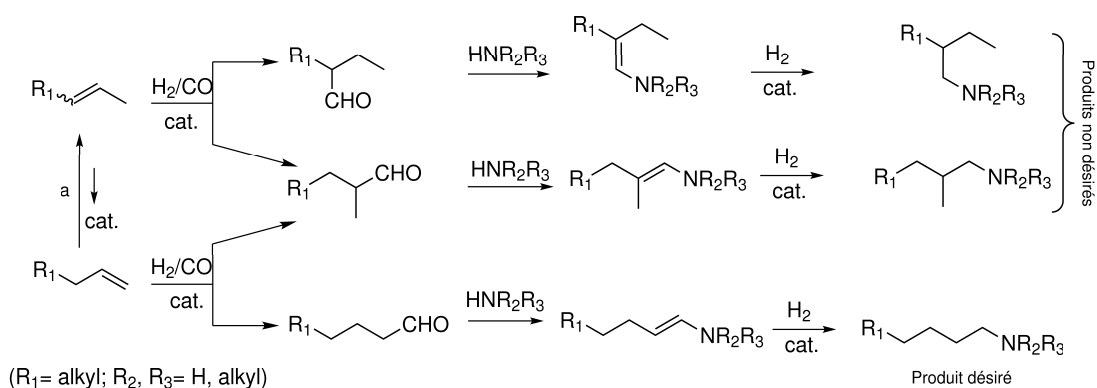


Fig. 1.1: Hydroaminométhylation d'oléfines internes.

Kawahara et al. (2010) ont pu synthétiser de nouveaux complexes solubles dans l'eau Cp*Ir-amine qui permettent d'accéder à des amines organiques en utilisant de l'ammoniac aqueux comme source d'azote. Une variété d'amines tertiaires et secondaires ont été synthétisés par multialkylation d'ammoniac aqueux avec divers alcools primaire et secondaires. Le catalyseur peut être recyclé et garder une activité élevée. Cette procédure est assez prometteuse aussi bien du point de vue économique qu'environnemental.

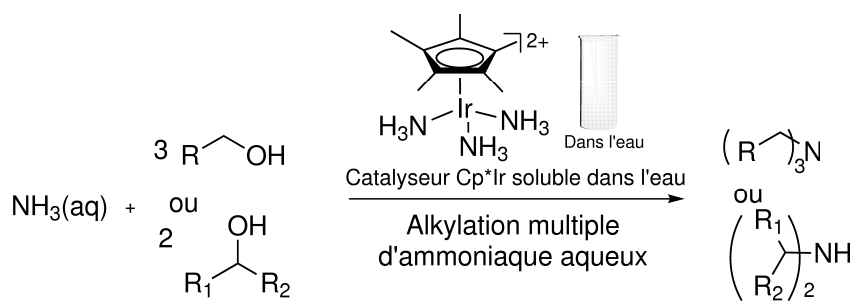


Fig. 1.2: Multialkylation d'ammoniac aqueux par des alcools

1.2 Préparation des amines énantiomériquement pures

Introduction.

Il existe principalement trois approches pour obtenir une molécule énantiomériquement pure comme montré dans la figure 1.3 .

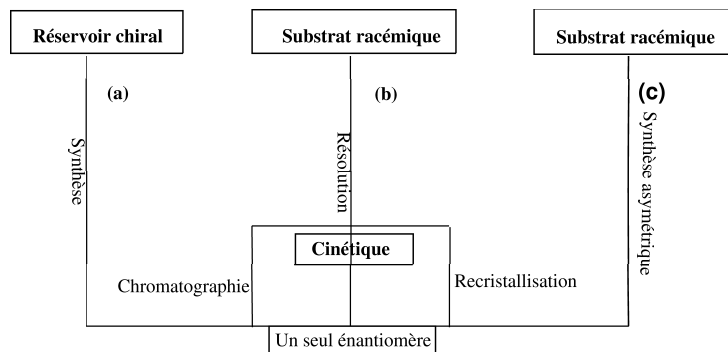


Fig. 1.3: Stratégies pour obtenir des composés énantiomériquement purs

L'utilisation de molécules du réservoir chiral (a) : La première approche (a) consiste à utiliser les molécules du réservoir chiral comme réactif asymétrique dans la synthèse d'un composé chiral. Cette stratégie permet certes de bénéficier de molécules énantiomériquement pures en abondance, mais dont la structure et la stéréochimie demeurent hélas limitées

La synthèse asymétrique a partir d'un substrat prochiral (b) : ces restrictions ont conduit les chimistes à développer d'autres méthodes et plus particulièrement la synthèse

asymétrique. Cette approche **(b)**, actuellement en plein essor² est elle basée sur l'utilisation d'un réactif ou catalyseur chiral induisant l'asymétrie au réactif prochiral au cours de la transformation chimique.

La séparation des énantiomères d'un mélange racémique (c) : Malgré les progrès récents de la synthèse asymétrique, la résolution reste néanmoins la méthode la plus largement utilisée, surtout dans le secteur industriel. Cette stratégie (c) repose sur la séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique par des procédés physiques ou chimiques. Parmi les grandes classes de résolution (résolution classique par séparation de diastéréoisomères, résolution par chromatographie à phase stationnaire chirale).

En utilisant un réservoir chiral [Son et al. \(1994\)](#) ont pu développer une méthode efficace et énantiosélective de préparation d'amines primaires chirales. Ainsi à partir du L ou D-amino acide N-protégé, la séquence comprend successivement le couplage avec la N-méthoxy-N-méthylamine, l'acylation, l'oléfination avec le bis (triméthylsilyl) amidure de potassium, et enfin une hydrogénation (Figure).

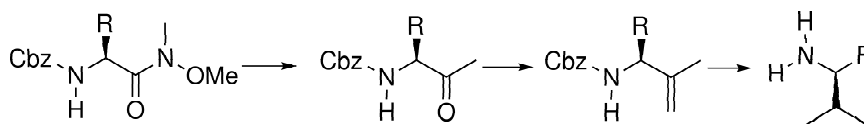


Fig. 1.4: Utilisation d'un réservoir chiral pour la synthèse énantiosélective d'amines primaires chirales.

Des aldimines immobilisée sur de la résine issue de la condensation d'une amine fonctionnalisée avec une résine de polystyrène, des aldéhydes réagissent avec des réactifs de Grignard, réactifs au lithium ou LiBH_4 pour donner une large variété d'amines primaires avec de bons rendements à d'excellents ee après rupture des liaisons du support après

2. Prix Nobel de chimie de l'année 2001 décerne a W. S. Knowles, R. Noyori et K. B. Sharpless pour leur contribution au développement de la catalyse asymétrique.

1. PRÉPARATION DES AMINES.

l'utilisation de l'acide trifluoroacétique. Dans cette synthèse d'amines [Katritzky et al. \(1997\)](#) ont pu montrer le rôle de la résine qui joue simultanément le rôle de support solide et de groupe protecteur du groupe NH.

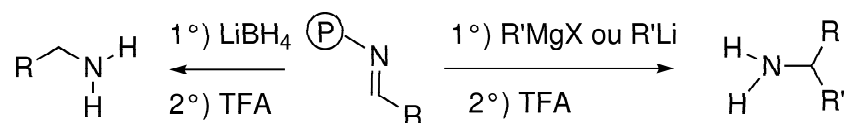


Fig. 1.5: Synthèse d'amines primaires via une addition nucléophile de réactifs organométalliques sur des aldimines sur support solide

Un trichlorosilane élaboré par [Iwasaki et al. \(2001\)](#) et activé avec la N-formylpyrrolidine a montré son efficacité pour la réduction des imines en amines comme le montre la figure 1.6. Il a montré une sélectivité beaucoup plus élevée envers les groupes imino que les groupes carbonyles. La réduction d'imines utilisant le trichlorosilane activé avec des dérivés N-formylproline optiquement actifs conduit aux amines énantiomériquement enrichi avec des rendements optiques modérés (jusqu'à 66% ee).

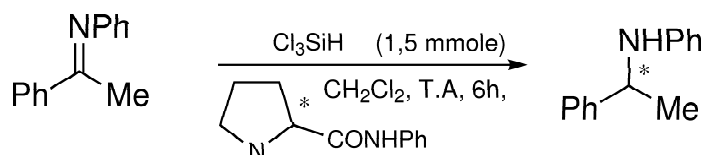


Fig. 1.6: Première réduction chimio et stéréosélective d'imines utilisant le trichlorosilane activé

La réaction de divers composés carbonylés et imines avec un mélange de chlorure de fer tétrahydraté (II), un excès de poudre de lithium, et une quantité catalytique de 4,4'-di-tert-butylbiphényl (DTBB, 5 mol%) dans le THF à température ambiante, conduit à la formation d'alcools et d'amines correspondantes, respectivement. Le processus a

1. PRÉPARATION DES AMINES.

également été appliquée à la transformation de composés α,β -carbonylés insaturés en alcools saturés correspondants. Ce système de réduction mis en place par [Moglie et al. \(2006\)](#) montre une bonne diastéréosélectivité et un excellent progrès dans la réduction de mono et polycycliques avec différentes cétones.

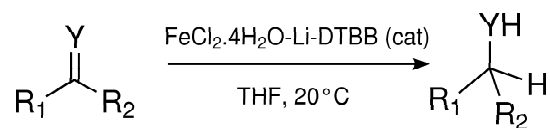


Fig. 1.7: Système de réduction stéréosélective de carbonyles et d'imines.

[Ridha et al. \(2000\)](#) ont pu accéder à une série d'imines en utilisant le chauffage par micro-ondes. Ils ont pu remarquer que la réduction diastéréosélective des imines qui dérivent de la (R)-1-cyclohexyléthylamine dépend de la nature du solvant, de la température, de l'agent de réduction et de la configuration absolue de l'imine de départ.

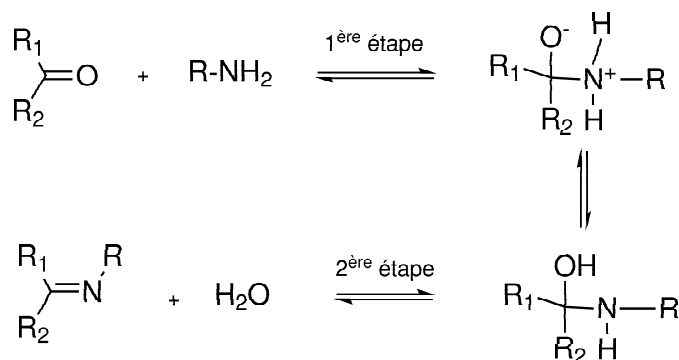


Fig. 1.8: Synthèse d'imines optiquement pures par la technique micro-onde.

En comparant l'effet de la structure du borane sur le résultat stéréochimique lors de la réduction de cétones et imines N-substituées [Kirton et al. \(2004\)](#) ont pu souligner

1. PRÉPARATION DES AMINES.

l'importance de la structure de l'oxazaborolidine lors de la réduction asymétrique de l'imine.

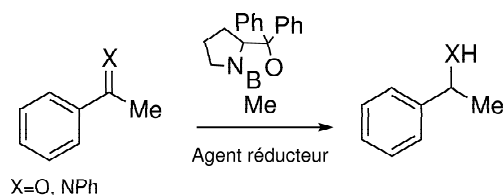


Fig. 1.9: Réduction asymétrique d'imines N-substituées en présence d'oxazaborolidine.

Dès le départ, les premiers essais de réduction asymétrique des imines rapportées par Nakagawa *et al.* (1993) à l'aide du dialkoxyborane **13** ont été encourageants. Ainsi le Dihydro- β -carboline β -**carboline** a conduit à un excès modéré (42% ee) alors que l'énantiosélectivité avec le N- phénylkétimine **14** a été bien plus supérieure (73% ee). Enfin la réduction asymétrique des cétones avec un autre oxazaborolidine a montré une énantioselectivité élevée.

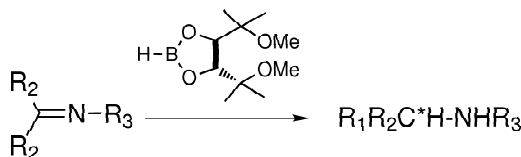


Fig. 1.10: Réductions Asymétriques d'imines par des oxaborolidines chirales.

Récemment Tafelska-Kaczmarek *et al.* (2010) ont pu réaliser une hydrogénation par transfert asymétrique d'aryles et de benzofuranyle 2-tert-butylaminoéthanones **éthanones** à l'aide d'acide formique-triéthylamine **éthylamine**, catalysée par RhCl [(R, R)-TsDPEN] (C₅Me₅) et qui produit l'alcool β -tert-butylamine β -**tert-butylamine** correspondant avec 97-99% ee. Une courte synthèse asymétrique du (R)-bufuralol, un puissant antagoniste des récepteurs β -adrénergiques est décrite.

1. PRÉPARATION DES AMINES.

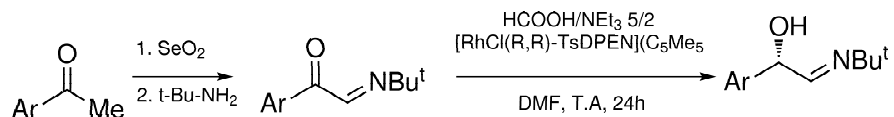


Fig. 1.11: Hydrogénation de β -amino alcools par transfert asymétrique.

Colyer et al. (2006) ont pu réduire une série d'imines N -tert-butanesulfinyl **15** avec la L-Selectride dans le THF pour obtenir les sulfonamides secondaires correspondantes avec de bons rendements et une excellente stéréosélectivité. Les Réductions avec NaBH_4 des mêmes imines sulfinyl conduit au diastéroiimère opposé avec de très bons rendements et une sélectivité excellente.²⁸

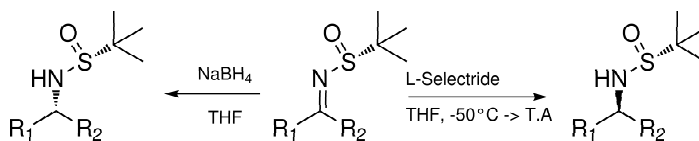


Fig. 1.12: Réduction d'imines N -tert-Butanesulfinyl.

Récemment, Savile et al. (2010) ont pu accéder à la sitagliptine **16** par voie biocatalytique avec des rendements et des excès excellents. Cette approche ouvre la voie pour l'élaboration de nouvelles molécules énantiomériquement pures par voie enzymatique. Une série de biocatalyseurs ont été ainsi testés.

1. PRÉPARATION DES AMINES.

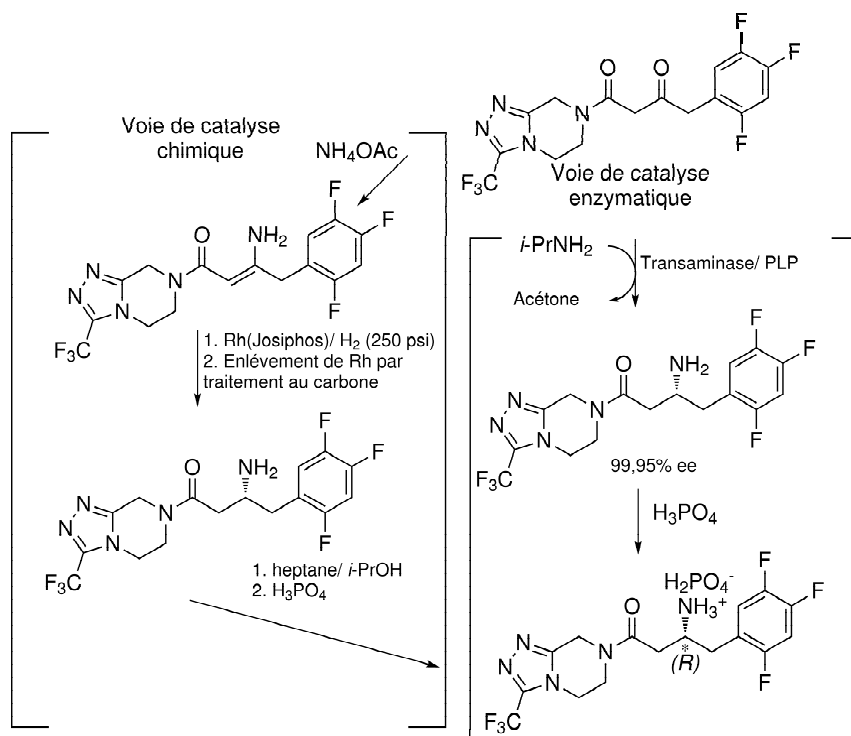


Fig. 1.13: Accès à la sitagliptine par voie chimique et enzymatique.

Réduction énantiosélective de cétones 60-10 avec trichlorosilane peut être catalysée par la N-méthyl-valine dérivés Lewis-base de formamide (S) -23 (Sigamide) avec une énantiosélectivité élevée (= 97 % ee) et chargement de catalyseur faible (1-5 mol %) à température ambiante dans le toluène. La réaction est efficace avec cétones dérivant des amines aromatiques (aniline et anisidine) et aromatique, hétéroaromatique, conjugué, et même non aromatiques cétones 1-5, dans lequel la différence stérique entre les groupes alkyle R1 et R2 est suffisante. Hétéroaromatiques azotés simples (8a, b, d) présentent énantiosélectivités faible en raison de la coordination concurrentes du réactif mais il a augmenté l'encombrement stérique dans le voisinage de l'azote (8c, e) les résultats d'une amélioration considérable. Cyclique imines 32d-d exposées faible à énantiosélectivités modeste.

1. PRÉPARATION DES AMINES.

Réduction asymétrique des cétimines **1** avec trichlorosilane peut être catalysée par la N-méthylvaline dérivés Lewis-base formamides **3a-d** avec une énantiosélectivité élevée (= 95% ee) et chargement de catalyseur faible (1-5% en mole) à température ambiante dans le toluène. Ajout d'un tag fluorés, comme dans **5a-c**, simplifie la procédure d'isolement, tout en préservant une énantiosélectivité élevée (= 92% ee).

La réduction asymétrique de kétémines **17** avec le trichlorosilane **18** peut être catalysée par une base de lewis : le dérivé N-méthyl L-valine un nouveau catalyseur organique avec une énantiosélectivité excellente comme avec **4d**. L'étude du mécanisme de la réaction suggère que l'interaction entre la liaison hydrogène et l'arene est à l'origine de la sélectivité énantiofaciale.

La modélisation moléculaire : Aspects théoriques

2.1 Introduction :

Le développement au cours de ces dernières années des moyens informatiques (ordinateurs puissants, logiciel . . . etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils spécialement dédiés à la représentation des molécules : la modélisation moléculaire . Il est aujourd'hui nécessaire, sinon obligatoire de faire appel à une description physique et tridimensionnelle des molécules dans le développement et la compréhension de certains aspects en chimie générale et plus particulièrement en chimie médicinale et biologique. L'émergence du criblage virtuel comme économie aux ressources techniques ont été appliquées avec succès à identifier des molécules potentiellement biologiquement actives. Ainsi huit d'entre eux ont confirmé le criblage virtuel ont été récemment décrits et ont été ensuite évalués à la lumière de la prédiction pharmacocinétique (par exemple la perméabilité Caco-2, l'in-

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

hibition du cytochrome P450 et hERG contraignant). Nous prévoyons des problèmes pour cinq de ces visites (par exemple la toxicité cardiaque), qui justifient de nouvelles expériences. Les défis futurs sont dynamiques tautomère / protonation de traitement pour les deux ligands et des cibles et l'amélioration pré-et post-filtres de dépistage virtuel.

La modélisation moléculaire :

Principe : Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs :

- La position des atomes qui la constituent dans l'espace.
 - L'énergie de la structure ainsi engendrée.
 - Faire une représentation " la plus proche possible de la réalité " correspondant à une structure de la plus basse énergie .
- et de..

Calcul : Cette méthode s'adresse à un grand nombre de disciplines :

- Physiques et sciences des matériaux..
- Domaines des polymères et de la catalyse.
- Chimie en général et particulièrement la chimie organique et biologique où les développements ont été les plus spectaculaires avec deux grandes applications :
 - La conception rationnelle de médicaments et plus récemment le screening virtuel.
 - La génération des protéines.

Enfin concernant les utilisateur de cette technique ils se divisent en deux groupes :

- Ceux qui font des calculs relativement précis sur des petites molécules (environ 100 atomes).
- Ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

Les méthodes de calculs utilisées répondent plus ou moins bien à ces deux types de préoccupation :

la Mécanique Moléculaire (MM) : Elle est basée sur des calculs de mécanique classique qui permettent d'obtenir l'énergie stérique du système.

Elle utilise comme outil le "champ de force".

Les méthodes quantiques Born (1927) et semi-empiriques : En mécanique quantique on se préoccupe de la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace. Les meilleurs programmes comportent des processus d'optimisation de la géométrie. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. Ainsi les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrodinger avec le formalisme des orbitales moléculaire (MO). L'équation de Schrodinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximation (*ab initio*), ou en introduisant des approximations (semi-empirique). L'introduction ces dernières années d'une nouvelle approche dite (DFT) (Density fonctionnal theory) basée sur le calcul de l'énergie du système à partir de la densité et non plus des orbitales moléculaires, demande moins de calculs pour des résultats similaires. Enfin on citera pour être complet que l'association MQ/MM depuis quelques années paraît très porteuse. Le choix du type de calcul dépendra donc du problème étudié (degré de liberté du système et précision de calcul souhaitée) et évidemment des ressources de calculs (puissance de l'ordinateur) [Oprea and Matter \(2004\)](#)

Approches pour la détermination de la structure moléculaire

Approche expérimentale :

Il existe deux techniques spectroscopiques qui fournissent les éléments indispensables à la connaissance de la géométrie moléculaire :

- Les Rayons X (RX) (lorsqu'ils sont accessible!) fournit les paramètres de base

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

(positions atomiques : longueurs et angles de liaison, angles dièdres) correspondant à la conformation en milieu solide.

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN), qui par les déplacements chimiques, les constantes de couplage, les techniques de RMN 2D et les NOE, permettent de reconstituer une structure tridimensionnelle correspondant à la conformation en solution.

Construite à partir de ces données, l'énergie de la structure peut être déterminée par des calculs de mécanique quantique.

Approche par Modélisation moléculaire (M.M) :

A partir d'une structure quelconque du système étudié, le calcul de l'énergie est réalisé par mécanique moléculaire ou par mécanique quantique ; les deux types de calcul pouvant être couplés. La minimisation de l'énergie permet une représentation probable. Celle-ci est obtenue indépendamment de toute interaction extérieure au système donc considérée dans le vide. Il est cependant possible par des techniques plus ou moins sophistiquées de tenir compte du milieu extérieur (constante diélectrique du milieu, interactions avec les molécules de solvant ,).

Le schéma ci-dessous [2.1](#), décrit en détails les différentes méthodes et étapes utilisées lors de la modélisation moléculaire des composés chimiques [Parr et al. \(2005\)](#).

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

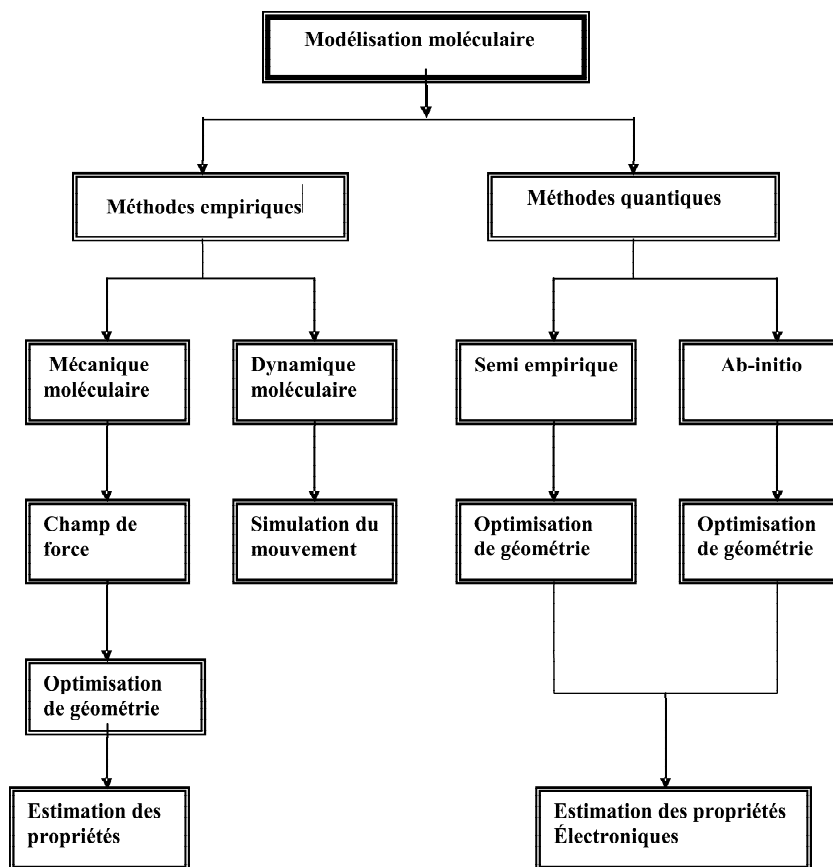


Fig. 2.1: Les différentes méthodes et étapes de modélisation moléculaire

2.2 La mécanique moléculaire

. Pour des systèmes de taille importante ou lorsqu'une étude dynamique d'un système moléculaire est envisagée, l'utilisation de méthodes de la chimie quantique peuvent s'avérer trop coûteuse en temps de calcul. Les méthodes de mécanique moléculaire utilisent un potentiel d'interaction simplifié appelé champ de force, et conduisent à une expression de l'énergie totale dépendante des coordonnées nucléaires. Les paramètres du champ de force sont optimisés sur des données expérimentales ou des calculs de niveau très élevés sur des fragments de molécules.

Typiquement, les modèles de mécanique moléculaires consistent en des atomes sphériques reliés par des ressorts qui représentent les liaisons Parr (2009). Les forces internes considérées dans la structure modélisée sont décrites en utilisant de simples fonctions mathématiques. La loi de Hooke est généralement employée pour décrire les interactions de liaison. Les atomes peuvent être traités comme des sphères dures non-élastiques ou ils peuvent interagir selon le potentiel de Lennard-Jones ou de Buckingham. L'énergie du champ de force résulte de différentes contributions à l'énergie totale que l'on l'écrit :

$$E_{MM} = E_{liaisons} + E_{angles} + E_{torsion} + E_{VdW} + E_{électrostatique} + (E_{crois'}) \quad (2.1)$$

1. Les trois premiers termes correspondent à la déformation des liaisons, des angles et des angles dièdres.
2. Les termes E_{VdW} et $E_{électrostatique}$ représentent respectivement les interactions de Van der Waals et électrostatique entre les atomes non liés.
3. Enfin, le dernier terme correspond aux termes croisés entre ces différentes contributions.

Les conformations stables de systèmes moléculaires correspondent aux minima énergétiques

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

de cette énergie en fonction des coordonnées nucléaires. Le faible coût de ces méthodes permet de réaliser un nombre important de calculs portant sur différentes conformations moléculaires, ou d'étudier de gros systèmes chimiques ou biochimiques [Ayers and Parr \(2001\)](#). Les champs de forces les plus répandus sont :

1. MM2, MM3, MM4, MM+ : champ de force d'Allinger purement stérique .
2. Tripos : plus adapté aux grosses molécules et utilisé par logiciel Alchemy et SYBYL.
3. Amber : pour les protéines, acides nucléiques, adaptés à la dynamique moléculaires utilisé par les logiciels, Hyperchem, Macromodel
4. biosym : pour les protéines et les molécules organiques utilisé par le logiciel Discover.

2.3 La dynamique moléculaire

Une simulation de dynamique moléculaire consiste à calculer l'évolution d'un système de particules au cours du temps. Dans ces simulations, le temps évolue de manière discrète et l'on souhaite connaître la position et la vitesse des particules à chaque pas de temps. Le calcul des forces d'interaction entre les particules permet de déterminer l'évolution des vitesses, et donc des positions, en utilisant les lois de la dynamique classique de Newton. L'énergie est constituée de l'énergie potentielle et cinétique du système considéré. Les forces correspondantes sont obtenues à partir des dérivées secondes de l'énergie. Les équations du mouvement de Newton ($F = ma$) doivent être résolues, elles peuvent s'écrire sous la forme :

$$\frac{dv}{dt} = -m \frac{d^2r}{dt^2} \quad (2.2)$$

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

où V est l'énergie potentielle à la position r . Le vecteur r contient les coordonnées de toutes les particules du système. Plusieurs algorithmes peuvent être invoqués pour résoudre les équations du mouvement. En général les positions à un temps $t + \Delta t$ sont obtenues par extension en une série de Taylor impliquant la vitesse et l'accélération des particules. Pour plus de détails, le lecteur peut consulter l'ouvrage d'Allen et Tildesley [7]. Le pas d'intégration Δt d'une dynamique moléculaire est considéré en fonction du mouvement moléculaire le plus rapide. Pour les systèmes moléculaires courants, le mouvement le plus rapide est l'élongation des liaisons impliquant un atome d'hydrogène. Nous avons donc choisi de fixer ces liaisons afin de pouvoir augmenter le pas d'intégration Δt . Ceci est possible grâce aux algorithmes de type SHAKE [Lee et al. \(1990\)](#). ou RATTLE

La dynamique moléculaire s'applique aussi bien à l'étude structurale des molécules qu'à des systèmes en interaction de grande taille. Néanmoins, les capacités de calcul étant limitées, le nombre de particules dans une simulation l'est aussi. Afin de réduire le nombre de molécules étudiées, tout en simulant un système le plus proche possible d'une phase condensée, la boîte contenant le système moléculaire est répliquée dans les trois directions de l'espace, formant ainsi un réseau infini (Conditions Limites Périodiques ou PBC en anglais). Si une particule quitte la boîte " par le haut ", elle est immédiatement introduite par le bas. De plus, les interactions entre particules sont tronquées à une distance égale au maximum à la moitié de la taille de la boîte, afin qu'une particule n'interagisse jamais avec elle même, on parle alors de distance de troncature (cut-off).

Méthode de Monte-Carlo

Cette méthode est une application de la DM, elle permet l'étude d'un système à une température donnée (T constante). Elle consiste à générer une série de conformations où les propriétés thermodynamiques et structurales sont obtenues par le calcul d'une

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

moyenne [11], et ceci est permis par la distribution de Boltzmann.

$$B = e^{-\Delta E_i/KT} \quad (2.3)$$

L'approche Monte-Carlo (MC) ne trouve pas un minimum d'énergie mais échantillonne un ensemble d'états moléculaire avec des états énergétiques croissants avec la température et ne favorise pas les états où l'énergie est importante parce que le terme de Boltzmann devient petit.

Le comportement de la molécule dans la procédure de Monte-Carlo est simulé par de variations au hasard en modifiant la rotation des angles et en calculant l'énergies de cette nouvelle entité. Si elle est inférieure à la configuration précédente, elle est conservée dans une nouvelle configuration et l'utilisation de l'algorithme de Métropolis confirme si la structure est acceptable ou non.

Avantage de la méthode Monte-Carlo :

1. Elle peut simuler des changement relatif à ΔG (énergie de Gibbs) et elle prend une moyenne de conformation.
2. Elle est plus efficace à converger vers un minimum global. Elle échantillonne un espace discret de variable et conduit à une hypersurface.

2.4 Méthodes de chimie quantique

Approximations Fondamentales

Le premier axiome de la théorie quantique stipule que :

- Tout état d'un système n'évoluant pas dans le temps et constitué de N particules est complètement décrit par une fonction mathématique Ψ , appelée fonction d'onde,

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

qui dépend des coordonnées de chacune des particules. Même si la fonction d'onde ne possède aucune signification physique, la quantité $|\Psi|^2$ permet de déterminer la probabilité de présence des particules dans un élément de volume.

Le second axiome énonce que :

- L'action d'un opérateur mathématique hermitique sur cette fonction permet d'atteindre la grandeur physique observable correspondante. Ainsi l'opérateur associé à l'énergie E est l'opérateur Hamiltonien H . La fonction d'onde exacte est fonction propre de l'opérateur Hamiltonien complet :

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.4)$$

Des approximations doivent être adoptées puisque cette équation ne peut pas se résoudre pour des systèmes moléculaires, y compris les plus simples. Les deux premières approximations en chimie quantique sont de considérer l'équation de Schrödinger non relativiste et indépendante du temps où l'Hamiltonien est défini par :

$$H_T = \frac{1}{2}\sum_i \Delta_i - \frac{1}{2}\sum_A \sum \frac{Z_A}{V_{iA}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2.5)$$

Dans l'expression de l'équation 2.5, les indices qui apparaissent sous les symboles de sommation s'appliquent aux électrons (i et j) et aux noyaux (**A** et **B**). Les deux premiers termes correspondent aux opérateurs associés à l'énergie cinétiques des électrons et des noyaux, le troisième terme représente l'attraction coulombienne entre les noyaux et les électrons, tandis que les deux derniers décrivent la répulsion entre les électrons et entre les noyaux. Trois autres approximations sont couramment employées : l'approximation de Born (1927) Born- Oppenheimer, l'approximation d'orbitales moléculaires et l'approximation C.L.A.O. (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques, LCAO en anglais). Cette dernière approximation sera illustrée dans la description de Fock (1930) et

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

Hartree (1928) et dite la méthode Hartree-Fock.

Méthodes basées sur la théorie de la Fonctionnelle de la Densité(DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) Liu and Parr (2000) se distingue des méthodes ab initio basées sur les équations HF, car elle s'appuie sur la notion de densité électronique $\rho(r)$ et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique. Cette approche est basée sur deux théorèmes dûs à Hohenberg et Kohn Hohenberg and Kohn (1964). Le premier stipule que "l'énergie totale d'un système dans son état fondamental ne dépend que de sa seule densité électronique $\rho(r)$ " (l'énergie est donc une fonction de la densité électronique). Toute propriété de l'état fondamental, dont l'énergie, peut s'écrire comme une fonction de la densité électronique. Le second théorème est l'analogie du principe variationnel appliqué à la densité, et montre que la densité est stationnaire pour l'état fondamental. Sham and Kohn (1965), ont proposé ensuite une méthode pour obtenir la densité et l'énergie d'un système. Pour un potentiel externe $v(r)$ donné, la fonctionnelle énergie électronique de l'état fondamental d'un système s'écrit comme la somme de plusieurs termes :

$$E[\rho(r)] = T[\rho(r)] + \int \rho(r)V(r)dr + V_{ee}[\rho] + Exc[\rho] \quad (2.6)$$

où $T[\rho(r)]$ est l'énergie cinétique d'un système d'électrons sans interaction possédant la même densité $\rho(r)$ que le système réel. Les deux termes suivants caractérisent respectivement l'énergie d'attraction noyaux-électrons et l'énergie de répulsion biélectronique. Le dernier terme $Exc[\rho(r)]$ est l'énergie d'échange-corrélation. Il contient les contributions d'échange et de corrélation ainsi que la différence entre $T[\rho(r)]$ et l'énergie cinétique réelle du système d'électrons en interaction.

En considérant que $E[\rho(r)]$ doit être stationnaire lors d'une légère variation de la densité électronique et qu'elle doit être soumise à la condition de normalisation, le principe variationnel conduit alors à des équations auto-cohérentes analogues aux équations de

2. LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE : ASPECTS THÉORIQUES

Hartree-Fock, les équations de Kohn-Sham :

$$\left[-\frac{1}{2}\Delta + V(r) + V_{ee}[\rho(r)] + V_{XC}[\rho(r)]\right]\psi_i = \varepsilon_i \quad (2.7)$$

Ces équations seraient exactes si le potentiel d'échange-corrélation V_{XC} était connu. La précision de la méthode réside donc dans le choix des fonctionnelles $Exc[\rho(r)]$. Trois principaux types de fonctionnelles existent :

Les fonctionnelles locales (LDA) qui dépendent uniquement de la densité électronique [Parr \(2009\)](#) en chaque point du système et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système. Cette approximation est correcte lorsque la densité varie suffisamment lentement. Ces fonctionnelles (S, Xa, VWN) ne sont plus utilisées à présent de façon régulière.

Les fonctionnelles à correction de gradient (GGA) qui introduisent dans leur expression le gradient de la densité permettent de tenir compte de l'inhomogénéité de la distribution électronique. Les fonctionnelles les plus employées sont : Becke88 [Robert G. Parr and Liu \(1999\)](#), PW91, P86 et LYP.

Les fonctionnelles hybrides HF-DFT, apparues récemment, qui incluent pour l'énergie d'échange un mélange Hartree-Fock et DFT tandis que l'énergie de corrélation reste purement DFT. Ces fonctionnelles apparaissent comme étant les plus fiables du moment.

La fonctionnelle que nous avons employée dans nos calculs est la fonctionnelle hybride B3LYP [Liu and Parr \(2000\)](#), couramment utilisée dans la littérature

Deuxième PARTIE

Utilisation de l'oxazaborolidine lors de
la réduction du (E)-4-méthoxy-N-(1-
phénylidène)aniline

Synthèse et résultats

Dans ce chapitre, nous rapportons les résultats obtenus suite à une étude approfondie de la réduction énantiosélective d'un imine prochirale **19** catalysé par des oxazaborolidines **20**, en utilisant le diborane B_2H_6 (généré par le système $NaBH_4-I_2$) Voir equation ci-dessous **R3.1**.



Nous avons choisi l'(E)-4-méthoxy-N-(1phénylidène)aniline **éthoxy-N-(1phénylidène)aniline** comme imine prochiral pour examiner l'effet d'une variété de catalyseurs (oxazaborolidine) directement préparés in situ à partir de deux β éthanolamines différents (L-leucinol **21**, L-valinol **22**). Ces derniers ont été obtenus via la réduction simple des α -aminoacides correspondants par le système ($NaBH_4-I_2$). On utilise le THF comme solvant dans tous nos essais ref.

3.1 Synthèse des β -éthanolamines à partir des α - amino-acides

Suite aux travaux de Meyers [92] et ses collaborateurs qui ont montré que les acides aminés peuvent être réduits après 18 heures par le borohydrure de sodium en présence d'iode sous reflux de THF, avec des rendements variant de 45 jusqu'à 95% 3.1.

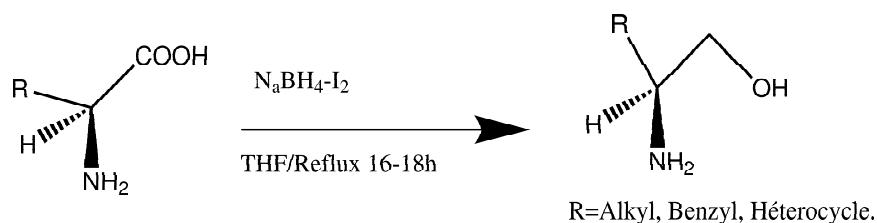


Fig. 3.1: Réduction des acides aminés par les boranes

Nous avons réalisé des essais avec une série d'acides aminés (L-leucine, L-valine,). L'acide aminé est d'abord introduit avec le NaBH_4 dans le THF comme solvant. L'addition de I_2 -THF au milieu réactionnel se fait sous agitation goutte à goutte à l'aide d'une seringue à basse température (0°C). le système est laissé ensuite sous reflux du solvant pendant (16-18 heures). A la fin de la réaction, on rajoute goutte à goutte du méthanol à 0°C sous légère agitation afin de consommer l'excès en NaBH_4 , ensuite on évapore le solvant (THF + MeOH) et on procède à l'hydrolyse du produit obtenu en présence de KOH (hydroxyde de potassium) pendant 4 heures sous agitation à température ambiante. L'extraction à partir de la phase aqueuse à l'aide du dichlorométhane ou de l'acétate d'éthyle (4 x 10ml), suivie d'une évaporation du solvant nous a donné une huile avec des couleurs différentes selon l'acide aminé utilisé (voir partie expérimentale). La réaction a été suivie par CCM. Tous les résultats ont regroupés dans le tableau suivant 3.1.

Tab. 3.1: Réduction des acides aminés par le système NaBH₄-I₂.

Système de réduction	Acide aminé	Rendement (%)	Temps de réaction (h)
NaBH ₄ -I ₂	L-leucinol	84,89	16-18
NaBH ₄ -I ₂	D-Valinol	75,09	16-18

D'après ce tableau récapitulatif, on remarque que le système (NaBH₄-I₂) a la capacité de réduire les α -aminoacides en β -éthanolamines (L-leucinol, L-valinol,) avec des bons rendements. Les caractéristiques physiques et les analyses spectroscopiques (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C etc.), nous ont permis de confirmer la nature et la structure de chaque produit.

3.2 Synthèse de l'imine (E)-(4)-méthoxy-N-(1-phénylédène)aniline

. Dans un ballon bicol sec de 100 ml équipé d'un barreau magnétique, d'un Dean-Stark, et surmonté d'un réfrigérant On introduit un mélange équimolaire d'amine (paranisidine) **23** et de cétone (acétophénone) **24** dans le benzène. Ensuite le système est porté à reflux pendant 9 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. La recristallisation d'huile obtenue dans du pentane et filtration, nous permet d'obtenir notre produit : le (E)-(4)-méthoxy-N-(1-phénylédène)aniline **éthoxy-N-(1-phénylédène)** comme les imines sont des réactifs sensibles à l'humidité et la variation de la température : la liaison C=N se dégrade facilement, donc on ne peut pas identifier ces produits par l'analyse spectroscopiques. Pour cela on fait la réduction de cette imine in situ voir figure ??.

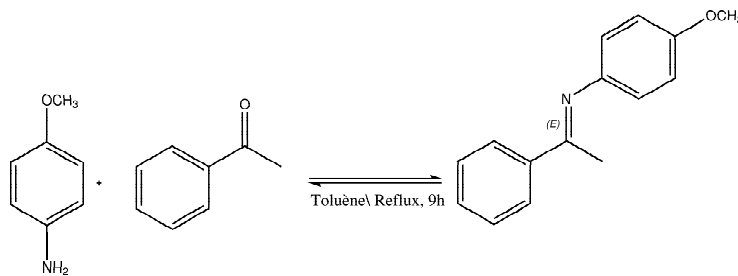


Fig. 3.2: Formation de l'imine

Réduction asymétrique catalytique de l'imine (E)-(4)-méthoxy-N-(1-phénylédène)aniline.

Afin de trouver des conditions optimums de la réaction, nous avons examiné la réduction de (E)-(4)-méthoxy-N-(1-phénylédène) (comme imine prochiral **25**) avec les divers catalyseurs chiraux (oxazaborolidines) préparés in situ à partir d'une série d' β -aminoalcools (L-leucinol, L-valinol,) à des conditions expérimentales standards. L'amine chirale 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline a été produite avec de bon rendement (Rdt= 67%). Les résultats sont rassemblés dans le tableau ???. Au cours de cette étude il a été mis en évidence les effets du catalyseur chiral (oxazaborolidine) illustré dans la figure ???.

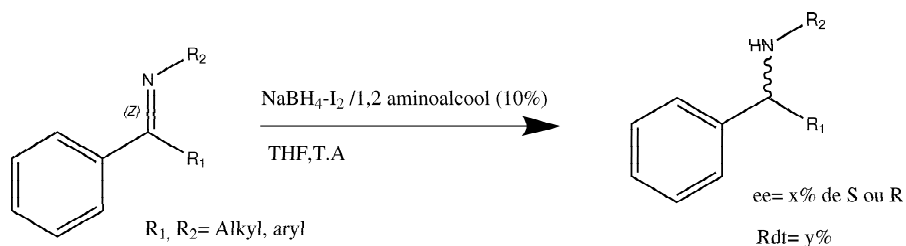


Fig. 3.3: Réduction de l'imine

Dans notre cas nous nous sommes intéressés qu'à la modification de la nature du catalyseur (oxazaborolidine). La proportion du catalyseur (l'oxazaborolidine) **26** par

3. SYNTHÈSE ET RÉSULTATS

rapport au substrat est fixée à 10% dans toutes les réactions [40, 41]. De même toutes les réactions ont eu lieu à une température ambiante (25°C) [65,66].

Avec le leucinol **27** est un β -aminoalcool préparé à partir de la réduction de la L-Leucine et qui a la particularité de posséder une chaîne aliphatique carbonée de taille moyenn; L'action in situ du diborane (génééré par le système $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$) sur le L-Leucinol **27** conduit à l'oxazaborolidine **26** correspondant voir figure ci-dessous **3.4**.

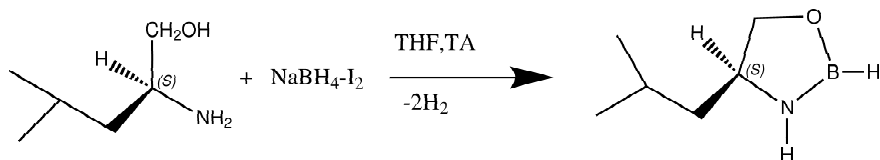


Fig. 3.4: Formation de l'oxazaborolidine à partir du L-Leucinol.

On place $\text{NaBH}_4\text{-I}_2\text{-THF}$ sous agitation, dans un ballon tricol. Ensuite on additionne goutte à goutte une solution de $\text{I}_2\text{-THF}$ à basse température pendant 20 à 30 minutes, puis l'alcoolamine (L-Leucinol **27**) goutte à goutte à l'aide d'une seringue au mélange réactionnel à (0°C). Ces deux additions sont accompagnées d'un dégagement d'hydrogène. Après 30 à 45 minutes (formation d'oxazaborolidine), on procède à l'ajout de l'imine (E)-(4)-méthoxy-N-(1-phénylédène)aniline **éthoxy-N-(1-phénylédène)aniline** dissout dans le THF à température ambiante goutte à goutte durant 30 à 45 minutes selon le schéma réactionnel ci-dessous (voir figure **3.5**).

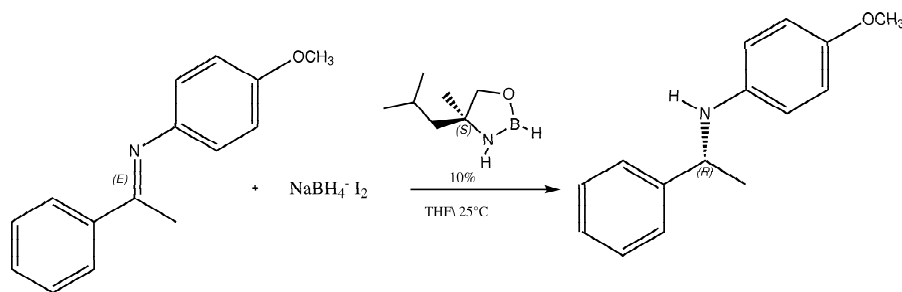


Fig. 3.5: Réduction asymétrique des imines en présence d'oxazaborolidines

A la fin de la réaction le mélange est traité par le méthanol afin d'éliminer l'excès de borane existant encore dans le milieu, suivi d'une hydrolyse sous agitation à température ambiante en présence de HCl (2N) pendant 30 minutes. Après élimination du solvant (THF + méthanol) par évaporation, on récupère une pâte rose, qui après plusieurs extraction à l'éther diéthylique et évaporation du solvant nous donne une huile opaque rose. La purification à travers une colonne de chromatographie remplie de gel de silice et éluée d'abord avec de l'hexane pur puis ensuite avec un mélange hexane/éther : 75/25, nous donne notre produit le 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline **éthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline** sous son aspect de cristaux blancs avec de bons rendements (Rdt=64%). Les caractéristiques spectroscopiques (RMN ^1H , RMN ^{13}C , SM, IR) et physique ($[\alpha]_D$) confirme la structure et la nature du produit obtenu.

Enfin l'excès énantiomérique du produit obtenu (ee=33%) est calculé à partir de sa comparaison avec le ($[\alpha]_D$) du produit énantiomériquement pur.

Avec le L-Valinol **28** qui est un α - aminoalcool préparé à partir de la réduction de la D-Valine, et qui contient une chaîne aliphatique carbonée de petite taille. L'action in situ du diborane (généralisé par le système NaBH₄- I₂) sur cet alcool aminé conduit à l'oxazaborolidine correspondant (Schéma-6-)

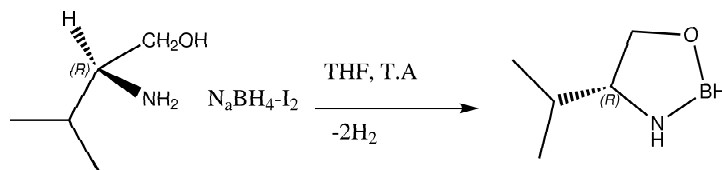


Fig. 3.6: Formation d'oxazaboroline à partir du L-Valinol

La réduction asymétrique catalytique d'(E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline **éthoxy-N-(1-p** par le diborane (généralisé par le système $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$) en présence de cet oxazaborolidine dérivé de L-Valinol nous a permis d'obtenir le 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline avec un excès énantiomérique $ee = \%$ et un bon rendement ($R_{dt} = 67\%$) (voir figure 3.7).

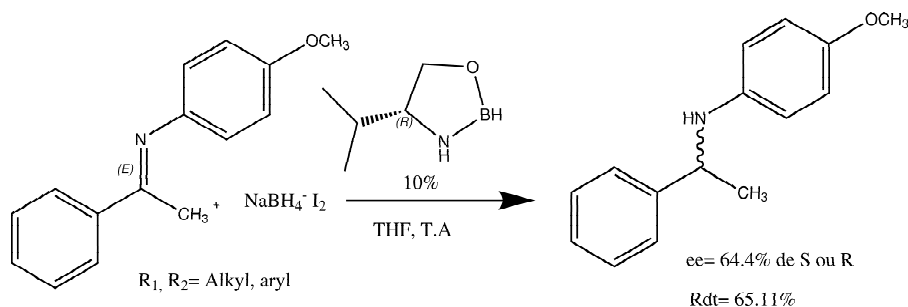


Fig. 3.7: Formation du 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline

La réduction avec cet oxazaborolidine a été effectuée dans les mêmes conditions décrites avec le L-Leucinol et reprise dans la partie expérimentale.

Dans le tableau ci-dessous 3.2, nous reproduisons tous les résultats que nous avons pu obtenir en variant la nature de l'oxazaborolidine. La nature et la structure du produit obtenu : le 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline **29** a été confirmé par les méthodes physiques et spectroscopiques (RMN ^1H , RMN ^{13}C , SM, IR, $[\alpha]_D$).

Tab. 3.2: Réduction asymétrique catalytique d'(E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline en présence d'oxazaborolidine

(NaBH ₄ - I ₂) + (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène) aniline	L-Leucinol	L-Valinol
Rendement(%)	64	67
Pouvoir rotatoire [α] _D		
Excès énantiomérique (%)	33	
Configuration		
hline		

D'après les résultats cités dans le tableau ci-dessous, on remarque que les β - éthanolamines optiquement actifs utilisés comme inducteurs chiraux (catalyseurs précurseurs), ont montré une efficacité dans ce domaine lors de la réduction d'(E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline **29**. Ce qui a conduit à des excès énantiomérique acceptable. Notamment dans le cas du L-Leucinol, qui a montré certaine induction asymétrique (ee=33%) avec le système NaBH₄-I₂. Enfin on notera que l'(E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline a été réduit en amine correspondant en une configuration ().

Mécanisme de la réaction de la réduction

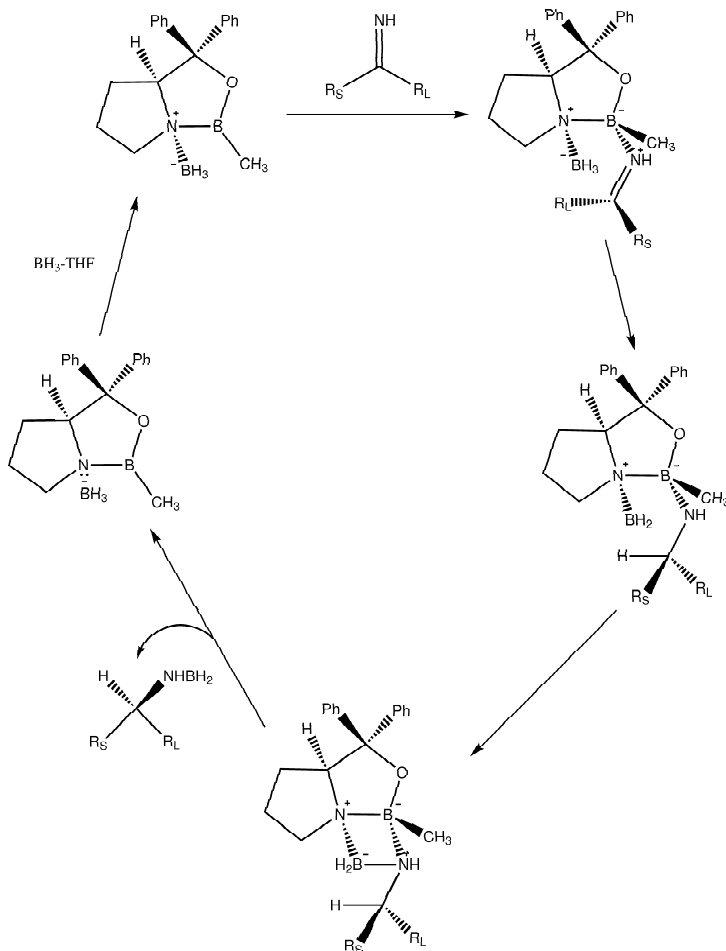


Fig. 3.8: Mécanisme éventuel de la réduction

Ce mécanisme nous permet de constater que l'oxazaborolidine joue trois rôles principaux :

1. Il active le borane à travers la coordination avec l'azote.
2. Il active l'imine ($C=N$) à travers la coordination avec l'atome de bore de l'oxazaborolidine, lors de l'étape de transition.

3. Il fixe la structure du complexe lors du transfert intramoléculaire de l'hydrure.

L'analyse spectroscopique

- **Le spectre infra rouge montre :**
 - La bande de vibration de valence de la liaison N-H (amine secondaire) entre 3200-3600 cm^{-1} .
 - La bande de vibration de valence de la liaison CH₃-C* vers 2931,60 cm^{-1} .
 - (harmonique = cycle Ar monosubst) entre [1843,82-1951,83] cm^{-1} .
 - La bande de vibration de valence de la liaison C= Carom entre [1458,08-1620,09] cm^{-1} .
 - La bande de vibration de valence de la liaison C-O ether vers 12034,36 cm^{-1} .
 - Deux bandes de vibration de valence de cycle Ar bisubst "para" 817,76 cm^{-1} et 756,04 cm^{-1} .
- **Le spectre RMN ¹H montre :**
 - Les protons de groupement méthylène liés à C*-H voient leurs signal apparaître à 1,5 ppm sous la forme de doublet.
 - Les protons de groupement méthylène sur le C lié à l'atome d'oxygène résonnent sous la forme de singulet à 3,75 ppm.
 - Le proton sur le carbone asymétrique résonne sous la forme de quadruplet à 4,5 ppm.
 - Les protons de groupements phenile apparaître comme suit : [6,5-6,75] ppm (2d, 4H, CH-cycle aromatique parasubst).
 - 7,30 ppm (m, 5H, Ar, mono-subst)

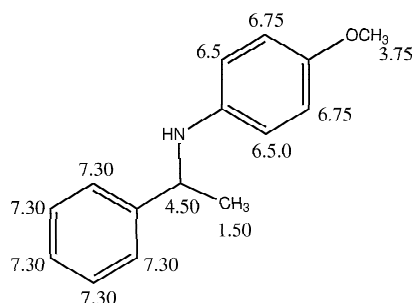


Fig. 3.9: RMN ^1H du (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline.

- Le spectre RMN ^{13}C montre :
 - $\text{CH}_3\text{-CH}$ résonne vers 25 ppm.
 - $\text{CH}_3\text{-O}$ résonne vers 55 ppm à l'effet de l'atome d'oxygène.
 - Le carbone asymétrique $\text{C}^*\text{H-N}$ résonne vers 57 ppm dû à l'effet de l'atome d'azote
 - Les carbones Sp^2 des noyaux aromatiques résonnent entre [115-129] ppm.
 - Les carbones quaternaires apparaissent comme suit :
 - CHAr-C résonne vers 142 ppm.
 - CHAr-N résonne vers 145 ppm.
 - CHAr-O résonne vers 152 ppm.

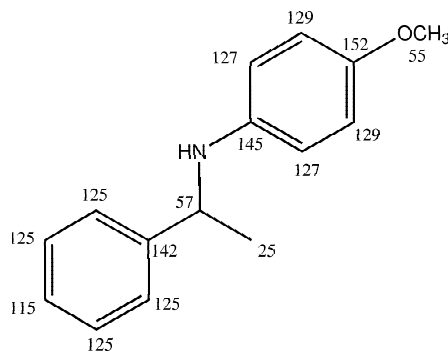


Fig. 3.10: RMN ^{13}C du (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline.

3.3 Résultats et discussions

la réduction asymétrique catalytique de l'(E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline et les résultats obtenus dans les réactions précédentes, dépend pour l'essentiel de la nature de l'oxazaborolidine utilisé (généré in situ à partir de β -éthanolamine). En nous basant sur les travaux rapportés par la littérature [16], nous allons essayer d'analyser ces résultats d'après le mécanisme de cette réaction. Il s'agit là d'une contribution personnelle, à la lumière des données bibliographiques et de notre expérience pratique. Si avec les deux oxazaborolidines dérivés respectivement de L-leucinol et L-valinol ; l'(E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline est réduit en amine correspondant avec de bons excès énantiomérique (ee=33% et %) respectivement, ceci peut s'expliquer par les raisons suivantes :

L'absence de la répulsion stérique sur le squelette de ces β -éthanolamines qui possèdent une structure simple, le borane libre peut alors se coordonner facilement avec l'atome d'azote de l'oxazaborolidine.

La configuration de l'amine() produit vient du fait que le groupement Aryle (volumineux) occupe la position axiale dans la conformation chaise à l'état de transition (voir figure ??)

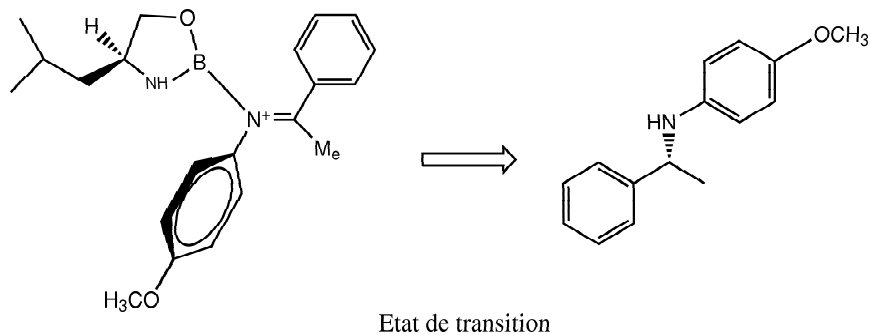


Fig. 3.11: Conformation probable du (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline

Etude théorique

En utilisant une méthode semi empirique AM1 de le logiciel Gaussian 03 [Frisch et al. \(2004\)](#) dans le but de comparer les énergies des réactants, des produits et des états de transition de la réaction de réduction de l'imine [Li and Tian \(2003\)](#) en présence de différents catalyseurs d'oxazaborolidines dérivés de différents acides aminés voir tableau [4.1](#) ci-dessous.

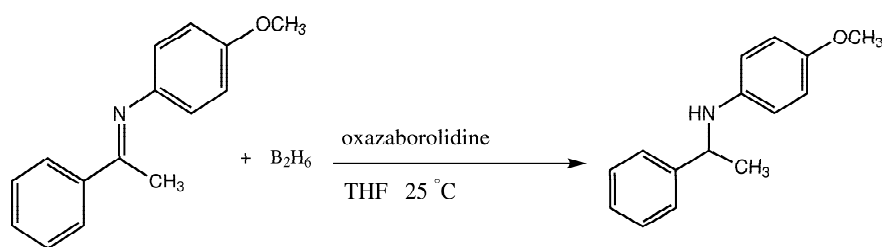
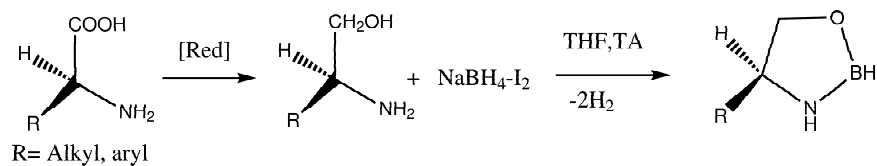


Fig. 4.1: Réduction de l'imine en présence de différents catalyseurs d'oxazaborolidines.

Tab. 4.1: Les différents acides aminés et leurs oxazaborolidines correspondantes.**Fig. 4.2:** Séquence pour l'obtention d'oxazaborolidines à partir d'acides aminés.

N°	R	Acide aminé	Aminoalcool	oxazaborolidine
1	Isobutyl	leucine	leucinol	(S)-4-isobutyl -1,3,2-oxazaborolidine (a)
2	Isopropyl	valine	valinol	(S)-4-isopropyl -1,3,2-oxazaborolidine (b)
3	2-(Méthylthio)éthyl	D-méthionine	D-méthioninol	(S)-4-(2-(méthylthio)éthyl) -1,3,2-oxazaborolidine (c)
4	Méthyl	alanine	alaninol	(S)-4-méthyl -1,3,2-oxazaborolidine (d)
5	Benzyl	phénylalanine	phénylalaninol	(R)-4-benzyl -1,3,2-oxazaborolidine (e)
6	Hydroxyméthyl	sérine	sérinol	(R)-(1,3,2-oxazaborolidin -4-yl)méthanol(f)
7	Méthylphénol	tyrosine	tyrosinol	(S)-4-((1,3,2-oxazaborolidin -4-yl)méthyl)phénol (g)

4.1 Réactions mise en jeu lors de la réduction

Nos calculs concernent deux (02) catalyseurs (ceux que l'on a utilisé lors de nos essais expérimentaux celui formé à partir du mélange in situ du (Leucinol et NaBH₄-I₂) et du (Valinol + NaBH₂-I₂) (voir respectivement les figures 3.4 et 3.6.

Concernant l'état de transition cette réaction passe par plusieurs états de transition voir mécanisme de la réaction illustré dans la figure 3.11 qui conduisent finalement à un état de transition principal d'où sont issus les produits (voir figure ??).

4.2 Détermination de l'Etat de transition de la réaction de réduction de l'imine

: Dans le tableau 4.2 qui suit sont regroupés les variations d'énergie des réactants et des produits avec leur états de transition au cours de la réaction de réduction en présence du catalyseur. on notera que $\Delta E = E_{ET} - E_{réactifs}$

Tab. 4.2: Variations d'énergie au cours de la réaction de réduction.

Système	Energie (u.a)	ΔE (kcal :mol)
Imine	0,08235	
BH ₃	0,4205	
catalyseur	-0,20965	
TS1		211.34
TS2		343,93
P-S	0,04900	
P-R	0.04977	

Dans figure 4.3 suivante est représenté l'Etat de transition TS1 :

Fig. 4.3: Etat de transition TS1

Dans la figure 4.4 suivante est représenté l'Etat de transition TS2 :

Fig. 4.4: Etat de transition TS1

Enfin graphe ci-dessous 4.5 résume le bilan de la réaction de réduction et permet de faire les conclusions a ce propos.

Fig. 4.5: Graphe du chemin réactionnel de la réaction de réduction

4.3 Conclusion

$E_{TS1} \leq E_{TS2} \rightarrow$ Produit S est le produit cinétique $E_{PR} \leq E_{PS} \rightarrow$ Produit R est le produit thermodynamique

Troisième PARTIE

Partie expérimentale

Techniques Générales

*L*es analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous :

Spectroscopie.

Les spectres IR ont été enregistrés sur le spectrophotomètre infrarouge SHIMADZU - FTIR 8400S, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Pour les solides, les pastilles sont préparées (2-4mg) de l'échantillon dans 200-225 mg de KBr. La position des bandes caractéristiques est donnée en cm^{-1} , les lettres F, m, et f placés après ces derniers signifient respectivement forte, moyenne, faible.

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre de masse couplé à un appareil de chromatographie en phase gazeuse équipé d'une colonne capillaire de polarité moyenne de type (25m FS-OV-1701-CB-0.25 CS-25292-82). On utilise l'ionisation par impact électronique (70eV), les intensités relatives sont indiquées entre parenthèses, le chiffre 100 est attribué au pic de base.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) et de carbone 13 (RMN ^{13}C) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC 200 à 250 MHz. Les spectres ont été effectués dans le CDCl_3 . Les déplacements chimiques (δ) 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 : Pour singulet.
- d : Pour doublet.
- t : Pour triplet.
- q : Pour quadruplet
- m : Pour multiplet
- M : Pour massif
- dd : Pour doublet dédoublé

Chromatographie.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice sur aluminium 60 F 254 SDS,

Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 nm ou trempées dans un révélateur d'iode ($\text{SiO}_2 + \text{I}_2$).

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice SDS.

Solvants et réactifs.

Le toluène est distillé et stockés sur tamis moléculaire 4Å.

Les réactifs ont été achetés chez Aldrich ont été utilisés sans purification supplémentaire

Modélisation moléculaire

Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation

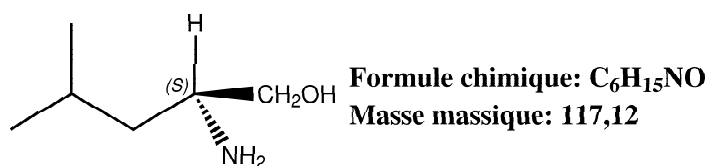
L'évolution du système moléculaire a été étudiée en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle hybride (B3LYP) et la base double 6-31G(d,p) à l'aide du logiciel de modélisation Gaussian 03 [Frisch et al. \(2004\)](#). Des fonctions de polarisation ont été incluses dans la base du fait de la nécessité de décrire correctement des liaisons hydrogènes et les Interactions de Van Der Waals. Tous les systèmes réactionnels ont été étudiés par optimisation de l'état de transition à travers l'option QST₃ dans le programme Gaussian. L'existence de l'état de transition a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire.

Modes opératoires.

Réduction des α -aminoacides par le système (NaBH₄-I₂) .

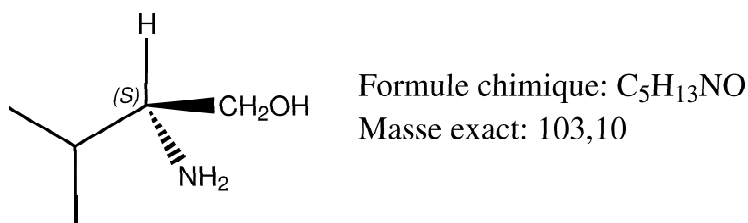
Dans un ballon tricol de 100 ml équipé d'un barreau magnétique, d'une ampoule à brome, et surmonté d'un réfrigérant, sont introduits successivement un (01) équivalent d' α -aminoacide (2,11mmoles) et (04) équivalents de NaBH₄ (8,44 mmoles) dans du THF anhydre comme solvant (40 ml). Après quelques minutes d'agitation un (01) équivalent d'iode (2,11mmoles) dissous dans du THF à 0°C, est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium (CaCl₂). Le milieu réactionnel est laissé au reflux du THF pendant 16 à 18 heures. Après retour à température ambiante un volume de méthanol est rajouté à basse température (0°C) goutte à goutte au mélange jusqu'à ce que la solution devienne transparente et permet ainsi l'élimination du solvant sous pression réduite, ce qui nous permet d'obtenir une pâte blanche qui est ensuite dissoute dans 20 ml d'une solution aqueuse de KOH (20%)

et laissée sous agitation à température ambiante pendant quatre heures. A la fin de la réaction, l'extraction (4x40 ml) par du dichlorométhane (ou de l'acétate d'éthyle), suivi d'un séchage sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) conduit après l'élimination du solvant à une huile orange, qui après recristallisation dans l'éther diéthylique nous donne le produit désiré (β -éthanolamine).



Nom commun et IUPAC : L-Leucinol ou le (S)-2-amino-4-méthylpentan-1-ol.

- Rdt = 70 à 90%
- Aspect : huile légèrement jaunâtre et transparent (recristallisé dans l'éther diéthylique)
- caractéristiquess : Produit connu ()



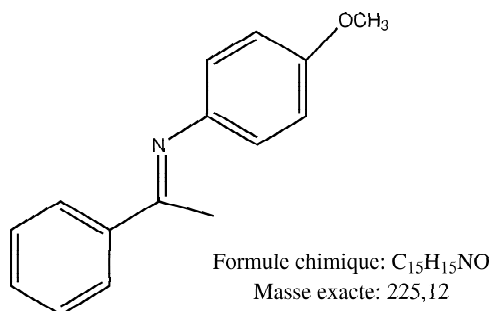
Nom commun et IUPAC : L-Valinol ou le (S)2-Amino-3-méthyl-1-butanol.

- Rdt = 70 à 90%
- Aspect : huile légèrement jaunâtre et transparent (recristallisé dans l'éther diéthylique)
- caractéristiquess : Produit connu ()

Préparation de (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène) aniline.

Mode opératoire général.

Dans un ballon bicol sec de 100 ml équipé d'un barreau magnétique, d'un Dean-Stark et surmonté d'un réfrigérant sont introduit un mélange équimoléculaire (8.97 mmoles) d'amine (paranisidine) et de cétone (acétophénone) dans 20 ml de benzène, ensuite le système est porté à reflux pendant 9 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Enfin la recristallisation d'huile obtenue dans du pentane suivi d'une filtration nous permet d'obtenir notre produit : le (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline sous son aspect de cristaux blancs.



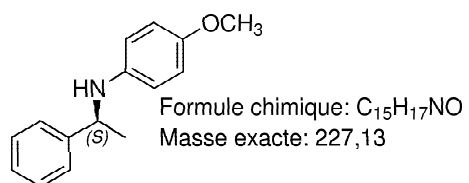
Nom IUPAC : (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline.

- Rdt = 70 à 90%
- R_f = 0.85 (CH₂Cl₂).
- Aspect : Cristaux blancs
- caractéristiquess : Produit connu ()

Réduction asymétrique catalytique de (E)-4-methoxy-N-(1-phenylethylidene) aniline par $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ en présence de β -éthanolamine :

Mode opératoire général.

Dans un ballon tricol de 100ml, équipé d'un barreau magnétique, et surmonté d'un réfrigérant. On introduit (18 mmoles) de NaBH_4 dans (20 ml) THF sous agitation, ensuite on additionne goutte à goutte une solution de $\text{I}_2\text{-THF}$ (6.02m moles) à basse température pendant 20 à 30 minutes. Puis (0.832 mmoles) du β -éthanolamine dissout dans(3ml)de THF est additionné goutte à goutte à l'aide d'une seringue au mélange jaune réactionnel à (0°C) . Après 30 à 45 minutes, on procède à l'ajout de (E)-4-methoxy-N-(1-phényléthylidene)aniline (8.32 m moles) dissoute dans 5 ml de THF à température ambiante goutte à goutte durant 30 à 45 minutes (maron). A la fin de l'addition le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 9 heures a température ambiante. Le mélange traité par du méthanol (2 à 3 ml) a basse température jusqu'à ce que la solution devienne transparent et suivie par une hydrolyse sous agitation à température ambiante en présence de HCl (2N) (3 ml pendant 30 minutes la solution devienne blanche. Après élimination du solvant (THF +méthanol) on récupère une pate rose, qui après plusieurs extraction à l'éther diéthylique (3x30 ml) et séchage sur MgSO_4 conduit après élimination de solvant à une huile opaque rose. La purification de ce composé à travers une colonne de chromatographie remplie de silice (20g) et éluée d'abord avec de l'hexane pur ensuite avec un mélange hexane / Et^2O : 75/25 ; nous donne un produit sous son aspect d'huile jaune, qui après recristallisation dans un mélange (hexane / Et_2O 75/25) nous donne des cristaux blancs : le 4-methoxy-N-(1phényléthyl) aniline avec un rendement de 64



Nom IUPAC : (S)ou (R)-4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline.

- Rdt = 67 à 68%
- Aspect : cCristaux blancs. (voir photo en annexe :)
- R_f = 0.6 (Hexane/Et₂O (8/2)).
- IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$:
- RMN ¹H (260MHz, CDCl₃), (δ , ppm) :

Conclusion générale

Ce mémoire comprend trois parties :

La première partie est consacrée à une **étude bibliographique** où nous avons rassemblé les principaux travaux dans le domaine qui nous concerne. Cette partie est divisée en deux chapitres.

- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur la synthèse des amines en générale et plus particulièrement aux différentes voies d'accès à ces produits selon leur nature : amines primaires , amines secondaires , amines tertiaires .
- Le deuxième chapitre est relatif à l'approche théorique sur la réactivité par la modélisation moléculaire et étude énergétique du chemin de la réaction.

La deuxième partie est consacrée aux **résultats obtenus** lors de nos expériences pratiques. Elle est divisée en deux chapitres :

- Le premier est consacré aux différents produits synthétisés et les différentes étapes : choix des acides aminés, synthèse des oxazaborolidines, les méthodes employées et les techniques spectroscopiques utilisées pour la caractérisation de ces produits avec les commentaires nécessaires. Les résultats obtenus sont encourageants et laisse entrevoir une perspective prometteuse.
- Le deuxième chapitre en complément du premier est consacré à l'étude de la réactivité par la modélisation moléculaire cette étude a été faite avec hyper-

chem et gaussian 03 et concerne la comparaison des chemins de réaction de notre réaction et l'origine de la sélectivité en faisant varier l'oxazaborolidine. Ce chapitre vient conforter les résultats obtenus et les analyses spectroscopiques effectuées.

Dans la troisième partie dite expérimentale sont rassemblés :

- Une description des spectres des produits obtenus, les techniques utilisées, etc.
- Une Annexe avec les documents et spectres clôture ce mémoire.

Enfin une partie consacrée aux références bibliographiques suivie d'une annexe clôture ce mémoire.

Bibliographie

Ayers, P. W., Parr, R. G., 2001. Variational principles for describing chemical reactions. reactivity indices based on the external potential. *Journal of the American Chemical Society* 123 (9), 2007–2017.

URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja002966g>

Born, M.; Oppenheimer, J., 1927. Zur quanten theorie der molekeln. *Ann. Physik* (84), 457–484.

Colyer, J. T., Andersen, N. G., Tedrow, J. S., Soukup, T. S., Faul, M. M., 2006. Reversal of diastereofacial selectivity in hydride reductions of n-tert-butanefulfinyl imines. *The Journal of Organic Chemistry* 71 (18), 6859–6862.

URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo0609834>

Faigl, F., Fogassy, E., Nij₂gri₂di, M., Pij₂lovics, E., Schindler, J., 2010. Separation of non-racemic mixtures of enantiomers : an essential part of optical resolution. *Org Biomol Chem* 8 (5), 947–59.

Fock, V. Z., 1930. *Physik* (61), 126–148.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, Jr., J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M.,

Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C., Pople, J. A., 2004. Gaussian 03, Revision C.02. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

Ghanem, A., Aboul-Enein, H. Y., 2005. Application of lipases in kinetic resolution of racemates. *Chirality* 17 (1), 1–15.

URL <http://dx.doi.org/10.1002/chir.20089>

Hartree, D., 1928. Soc.the theory of complex spectra. *Proc. Cambridge Phil.* (24), 89–111.

Hohenberg, P., Kohn, W., Nov 1964. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.* 136 (3B), B864–B871.

Iwasaki, F., Onomura, O., Mishima, K., Kanematsu, T., Maki, T., Matsumura, Y., 2001. First chemo- and stereoselective reduction of imines using trichlorosilane activated with n-formylpyrrolidine derivatives. *Tetrahedron Letters* 42 (13), 2525 – 2527.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901002192>

- Katritzky, A. R., Xie, L., Zhang, G., Griffith, M., Watson, K., Kiely, J. S., 1997. Synthesis of primary amines via nucleophilic addition of organometallic reagents to aldimines on solid support. *Tetrahedron Letters* 38 (40), 7011 – 7014.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403997016390>
- Kawahara, R., Fujita, K.-i., Yamaguchi, R., 2010. Multialkylation of aqueous ammonia with alcohols catalyzed by water-soluble copper(II)-ammine complexes. *Journal of the American Chemical Society* 132 (43), 15108–15111.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja107274w>
- Kirton, E. H., Tughan, G., Morris, R. E., Field, R. A., 2004. Rationalising the effect of reducing agent on the oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction of n-substituted imines. *Tetrahedron Letters* 45 (4), 853 – 855.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040390302731X>
- Lee, I., Koh, H. J., Lee, B.-S., Lee, H. W., 1990. Kinetic isotope effects involving deuteriated aniline nucleophiles. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 335–336.
URL <http://dx.doi.org/10.1039/C39900000335>
- Li, M., Tian, A., APR 2003. Quantum chemical study on asymmetric catalysis reduction of imine. *SCIENCE IN CHINA SERIES B-CHEMISTRY* 46 (2), 124–131.
- Liu, S., Parr, R., APR 28 2000. Homogeneities in density of various LDA energy functionals. *JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE-THEOCHEM* 501, 29–34.
- Moglie, Y., Alonso, F., Vitale, C., Yus, M., Radivoy, G., 2006. New active-iron based reducing system for carbonyl compounds and imines. stereoselective

reduction of cyclic ketones. Tetrahedron 62 (12), 2812 – 2819.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402006000287>

Nakagawa, M., Kawate, T., Kakikawa, T., Yamada, H., Matsui, T., Hino, T., 1993. Asymmetric reductions of imines and ketones by chiral oxaborolidines. Tetrahedron 49 (9), 1739 – 1748.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402001805317>

Oprea, T. I., Matter, H., 2004. Integrating virtual screening in lead discovery. Current Opinion in Chemical Biology 8 (4), 349 – 358.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593104000845>

Parr, R. G., MAR 22 2009. PHYS 159-Chemical density functional theory : A language for unifying chemical concepts. ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 237.

Parr, R. G., Ayers, P. W., Nalewajski, R. F., 2005. What is an atom in a molecule? The Journal of Physical Chemistry A 109 (17), 3957–3959.

URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp0404596>

Ridha, T., Hassine, B. B., Genêt, J. P., 2000. Synthèse d'imines optiquement pures par la technique micro-onde et application à la préparation de nouvelles amines secondaires. Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry 3 (1), 35 – 42.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1387160900001079>

- Robert G. Parr, L. v. S., Liu, S., 1999. Electrophilicity index. *J. Am. Chem. Soc.* 121 (9), 1922–1924.
- Savile, C. K., Janey, J. M., Mundorff, E. C., Moore, J. C., Tam, S., Jarvis, W. R., Colbeck, J. C., Krebber, A., Fleitz, F. J., Brands, J., Devine, P. N., Huisman, G. W., Hughes, G. J., 2010. Biocatalytic asymmetric synthesis of chiral amines from ketones applied to sitagliptin manufacture. *Science* 329 (5989), 305–309.
URL <http://www.sciencemag.org/content/329/5989/305.abstract>
- Seayad, A., Ahmed, M., Klein, H., Jackstell, R., Gross, T., Beller, M., 2002. Internal olefins to linear amines. *Science* 297 (5587), 1676–1678.
URL <http://www.sciencemag.org/content/297/5587/1676.abstract>
- Sham, L. J., Kohn, W., Nov 1965. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.* 140 (4A), A1133–A1138.
- Son, Y., Park, C., Koh, J. S., Choy, N., Lee, C. S., il Choi, H., Kim, S. C., Yoon, H., 1994. An efficient and enantioselective synthesis of a chiral primary amine. *Tetrahedron Letters* 35 (22), 3745 – 3746.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403900730875>
- Tafelska-Kaczmarek, A., Prewysz-Kwinto, A., Skowerski, K., Pietrasiak, K., Kozakiewicz, A., Zaidlewicz, M., 2010. Asymmetric synthesis of [beta]-amino alcohols by the transfer hydrogenation of [alpha]-keto imines. *Tetrahedron : Asymmetry* 21 (18), 2244 – 2248.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957416610004799>
- Turcotte, M. G., Hayes, K. S., March 2007. Amines, lower aliphatic amines. In : Kirk-Othmer (Ed.), *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 5th Edi-

tion. Vol. 2. Wiley, London, New york, pp. 537–551.

URL <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471484962.html>

Index

- Alcaneamine, 7
- Aldimines, 15
- Alkylation réductrice, 12
- Amination d'alcool, 12
- Amines, 10, 60
- Amines Primaires, 10
- Amines primaires, 60
- Amines secondaire, 60
- Amines tertiaires, 60
- Basse énergie, 23
- Basse densité, 12
- Champs de forces, 27
- Chauffage au micro-ondes, 17
- Chimie quantique, 30
- Degré de liberté, 24
- Description physique, 22
- DFT, 33
- Distribution des électrons, 24
- Dynamique moléculaire, 29
- dynamique moléculaire, 28
- Equation de Schrodinger, 24
- Etude théorique, 60
- Imines, 10
- La Mécanique Moléculaire, 24
- Mécanique moléculaire, 26
- Mécanique quantique, 24
- Mélange racémique, 15
- Méthode de Monte-Carlo, 29
- Minimisation moléculaire, 25
- Modélisation moléculaire, 22, 60
- multialkylation d'ammoniaque, 13
- Oxazaborolidines, 17
- Puissant antagoniste, 18
- Réactif asymétrique, 14

Récepteur β -adrénergiques, 18

Réduction asymétrique, 17

Réduction diastéréosélective, 17

Réservoir chiral, 15

réservoir chiral, 14

Reaction de Ritter, 12

Sitagliptin, 7

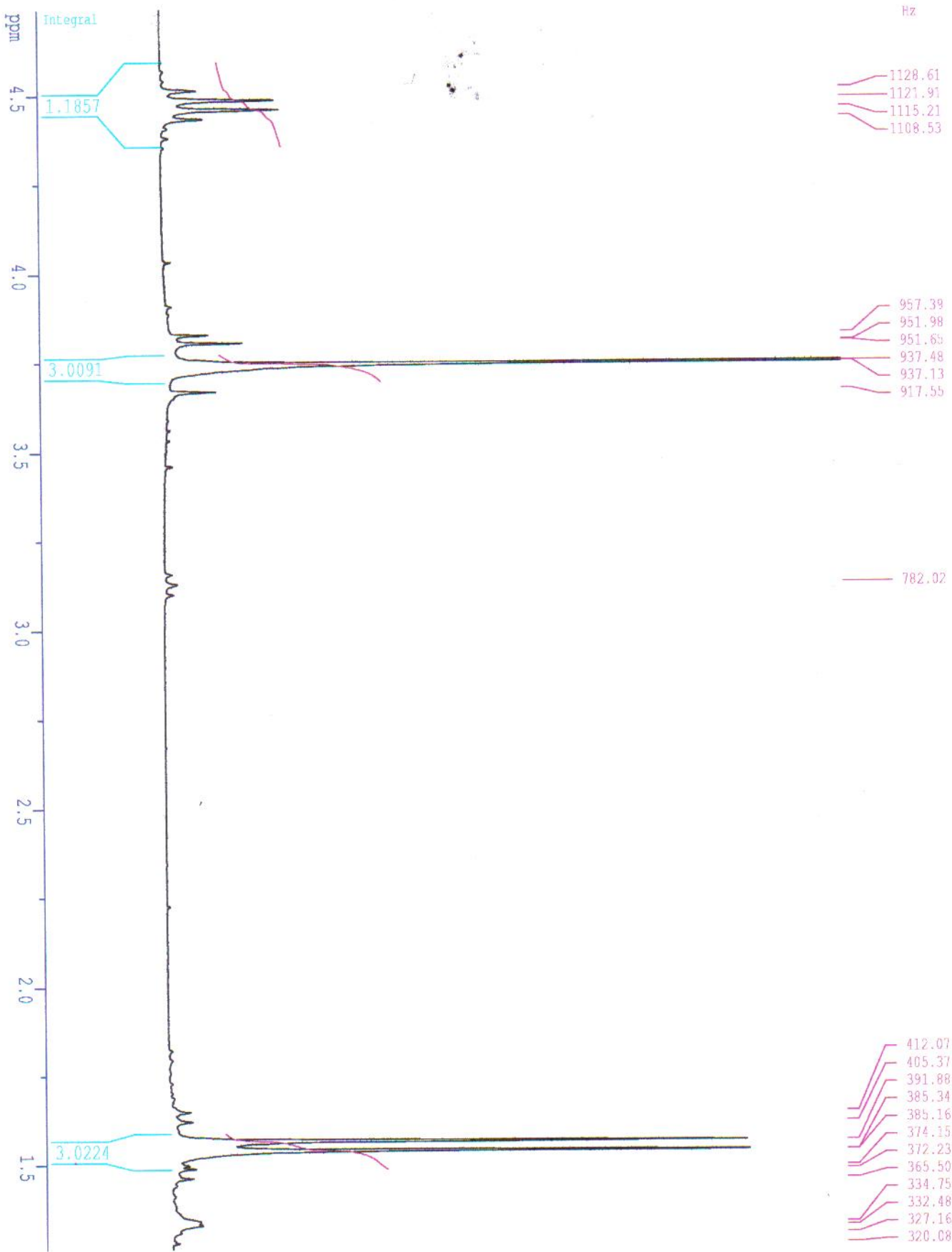
sulfinamides secondaires, 19

Transfert asymétrique, 18

trichlorosilane, 16

Annexes

Spectre proton : ECH : ANLZPH1



Current Data Parameters

NAME	ANLZPH1
EXPNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	500000
Time	11.11
INSTRUM	spec
PROBHD	5 mm QNP 1H
PULPROG	zg30
TD	32768
SOLVENT	CDCl3
NS	64
DS	2
SWH	5120.287
FIDRES	0.168466
AQ	2.968016
RG	381
DW	90.575
DE	129.39
TE	300.0
D1	1.00000000
P1	12.00
DE	129.39
SFO1	256.1322512
MUCL	1H
F11	-6.500

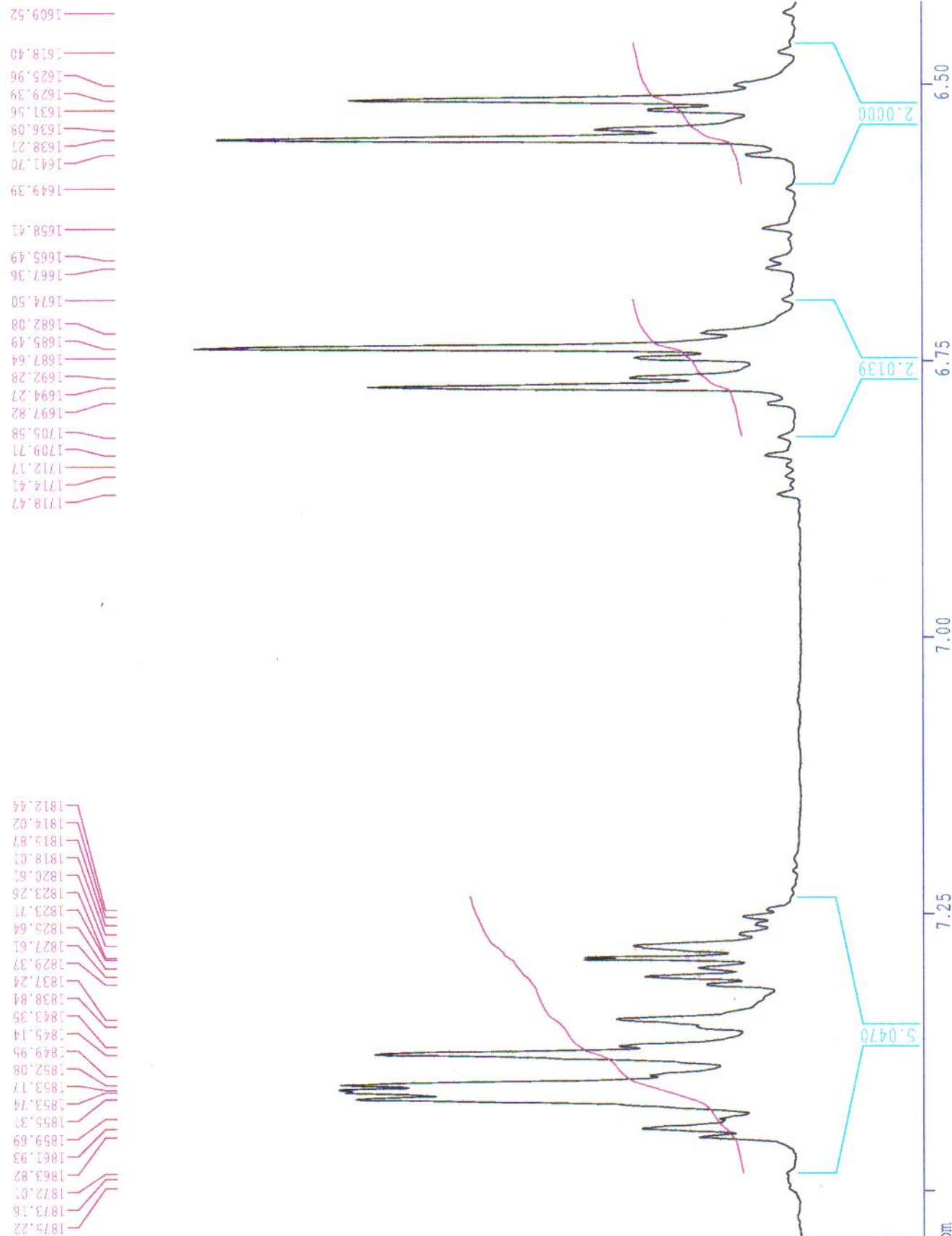
F2 - Processing parameters

SI	32768
SE	250.13600000
MDW	no
SSB	0
LB	0.000
GB	0
PC	2.00

F2 - NMR plot parameters

CX	23.00
F1P	4.740
F1	1185.52
F2P	1.263
F2	915.77
EFWDW	0.15118
HDCW	10.81913

Spectre proton :ECH: ANLZPH1

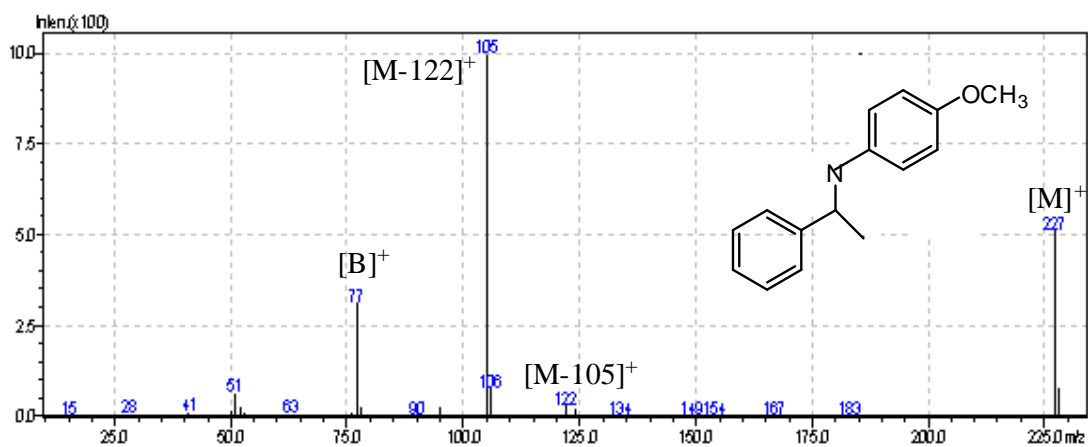


Current Data Parameters
 NAME anlzph1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Data 500000
 Time 11.13
 INSTRUM spect
 PROBNM 5 mm QNP JE
 PULPROG zgpg
 TD 32768
 SOLVENT COCL3
 NS 64
 DS 2
 SWE 5520.287 Hz
 FIDRES 0.168466 Hz
 AQ 2.5680116 sec
 RG 181
 DW 90.575 usec
 DE 129.39 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 12.00 usec
 DE 129.39 usec
 SFO1 250.1322512 MHz
 XDC1 3H
 ZC1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 250.1300000 MHz
 MGW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 EC 2.00

10.MG plot parameters
 CX 23.00 cm
 F1 7.556 ppm
 F2 1889.87 Hz
 P2 6.425 ppm
 F3 1607.03 Hz
 SFO1 0.04918 ppm/cm
 SFO2 12.30133 Hz/cm



$m/z=227[M]^+$; $m/z=122[M-CH(CH_3)-Ph]^+$; $m/z=105[M-NH-Ph-OCH_3]^+$; $m/z=77[M-CH(CH_3)-NH-Ph-OCH_3]^+$

RMN ¹H (DMSO)(250MHz)d(ppm):1,5(d,3H,CH₃-*CH);3,75(s,3H,CH₃-O);4,5(q,1H,*CH);

[6,5-6,75] (2d, 4H,CH-Cyclearomat-para.sub);7,3(m,5H,Ar-mono-sub).

RMNC; (DMSO,δppm): 25(CH₃);55(CH₃-O);57(*CH);115(CH-Ar);125(CH-Ar);127(CH-Ar);129(CH-Ar);142(CH_{Ar}-C);145(CH_{Ar}-N);152(CH_{Ar}-N)

