



**Faculté des Sciences**  
Département de Chimie

**THÈSE**

Présentée pour l'obtention du diplôme de doctorat

Option : Chimie organique

**THÈME**

*Synthèse et réaction des hétérocycles à 3 chaînons  
Précurseurs de composés pyrroliques et oxazoliques*

*Par :*

*M<sup>me</sup>. Rafika BLIDA*

**Mr. Abbes BOUKHARI**                      Professeur                      *U. Annaba*                      Directeur de Thèse

*Devant le jury :*

<b>Mr. Mohamed BENKHALED</b>	Professeur	<i>U. Batna</i>	Président
<b>Mr. Abdelouaheb DJILANI</b>	Professeur	<i>U. Annaba</i>	Examineur
<b>Mme. Chahra BIDJOU-HAIOUR</b>	Professeur	<i>U. Annaba</i>	Examineur
<b>Mr. Dahmane TEBBANI</b>	M.C.A	<i>U. Constantine</i>	Examineur
<b>Mr. M<sup>ed</sup> Cherif ABERKANE</b>	M.C.A	<i>U. Batna</i>	Examineur

# *DIDICACES*

*À* la mémoire de mon père,

*À* ma mère et mes sœurs,

*À* mes nièces et frères,

*À* mes très chères petites filles,

Sabrina et Assil,

*À* mon très cher mari Nabil,

*À* tous mes amis et proches,

*À* tous ceux qui me sont chers.



# Remerciements

*Cette thèse est le fruit d'un travail effectué au laboratoire « Synthèse Organique, Modélisation, Optimisation et Procédé chimique » au sein de l'Université BADJI Mokhtar-ANNABA, sous la direction du Professeur Abbès BOUKHARI.*

*Je tiens à le remercier, tant pour m'avoir assuré avec rigueur l'encadrement de ce travail, que pour ses conseils qui ont été nombreux et importants, sa gentillesse et la patience qu'il a manifestées à mon égard durant cette étude et également à son soutien et sans oublier la précieuse documentation à laquelle j'ai eu droit.*

*Je suis extrêmement reconnaissante à Monsieur **Mohamed BENKHALED**, professeur à l'Université de Batna, et je suis fort honorée qu'il ait accepté de présider le jury, merci Monsieur.*

*Je tiens également à remercier :*

*Monsieur **Abdelouaheb DJILANI** professeur à l'Université d'Annaba, d'avoir accepté de faire partie de mon jury en tant qu'examineur.*

*Monsieur **Dahmane TEBBANI** Maitre de conférences à Université de Constantine en tant qu'examineur.*

*Madame **Chahra BIDJOU-HAIOUR** professeur à l'Université d'Annaba en tant qu'examineur.*

*Monsieur **M<sup>ed</sup> Chérif ABERKANE** Maitre de conférences à Université de Batna en tant qu'examineur.*

*Mes plus chaleureux remerciements s'adressent à tous mes professeurs et enseignants qui ont contribué à ma formation.*

*J'exprime toute mon amitié à khadidja, Hassina, Nabila, Atidel, Benni, Sabrina, Leila, Ibtissem, Farida, Mounia, Rym, Nabila et mon amie d'enfance Karima.*

*Mes plus profonds remerciements vont à mes nièces (mouna, djihad, sarsoura) mes parents, et en particulier mes sœurs. Tout au long de mon cursus, elles m'ont toujours soutenus, encouragé et aidé. Elles ont su me donner toutes les chances pour réussir.*

*Qu'elles trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.*

*Je ne saurais oublier de remercier mes amies et nièces Amel et Hayett.*

*Merci enfin à toute ma famille, en particulier mon époux Nabil, de m'avoir supporté, aimé et aidé, sans oublier un grand merci pour les deux fleurs de ma vie et la joie de mon cœur mes petites Sabrina et Assil.*

في الجزء الأول من عملنا، إستطعنا إجراء بعض طرق تخليق 1, 2 - كحولات أمينية عن طريق:

- ارجاع أحماض أمينية و تحصلنا على كحولات أمينية أولية و ثانوية .

-فتح (R,S)- ابوكسيستران عن طريق (S) - بنزيل ميثيل أمين في وسط مائي يقودنا الى هجوم نيكليوفيلي على الجهة الاقل ازدحام اكثر من الجهة الجد مزدحمة ،اما في وسط حمض Lewis يقودنا الى هجوم على الجهة الاكثر ازدحام.

في الجزء الثاني حققنا تحضير 1,3 و كزازولدين ابتداء من 1,2 كحولات امينية اولية و ثانوية، على التوالي، والتي تم إعدادها في الجزء الأول، على الألهيدات العطرية مختلفة الاستبدال (مانحة و متقبلة)، من اجل دراسة تاثير الفعل الالكتروني لهذه الاخيرة (المستبدلات).

تفاعل هذه الألهيدات العطرية مختلفة الاستبدال مع الكحولات الأمينية الأولية السابق تحضيرها يؤدي الى خليط من المركبات الحلقية والاليفتية بعكس تفاعلها مع الكحولات الأمينية الثانوية الذي يعطي فقط مركبات حلقية.

**الكلمات الدالة :** 1, 2 - كحولات أمينية، احماض لويس ، مماكبات ، 1,3 و كزازولدين، ابوكسيستران

## Résumé

Dans la première partie de notre travail, nous avons effectué la synthèse des 1, 2-aminoalcools à partir de la réduction catalytique des acides aminés. Nous avons obtenu deux types d'aminoalcools, dont l'un possède une fonction amine primaire et l'autre une fonction amine secondaire. L'ouverture de l'époxy-styrène racémique par la (S) –benzylméthyl-amine en milieu aqueux conduit à la formation majoritaire du produit issu de l'attaque du nucléophile du côté le moins encombré. Quant au composé obtenu quasiment de manière majoritaire est celui lors de l'attaque du côté le plus encombré, mais en milieu acide de Lewis. C'est une réaction régiospécifique. Dans la seconde partie, nous avons réalisé la synthèse des oxazolidines à partir de la réaction des 1,2-aminoalcools qui ont été préparés précédemment, sur un benzaldéhyde différemment substitué afin d'étudier l'effet électronique de ces substituants grâce à leur position sur le cycle aromatique et leurs effets donneur et accepteur. Avec des aminoalcools à fonction amine primaire, leur condensation avec ces aldéhydes nous conduit à un mélange de formes cyclisé et ouverte, et exclusivement à la structure cyclisée quand l'aminoalcool de départ possède une fonction amine secondaire.

**Mots clés:** 1,2-aminoalcools, régiospécifique, diastéréoisomère, époxy-styrène, acide de Lewis, 1,3-oxazolidines.

## Summary

In the first part of our work, we performed the synthesis of 1, 2-aminoalcohols from the catalytic reduction of amino acids. We obtained two types of amino alcohols, one of which has a primary amine function and the other a secondary amine function. The opening of the epoxy-styrene by racemic (S)-benzylméthyl-amine in an aqueous medium leads to the predominant formation of the product of nucleophilic attack of the less hindered side. As for the compound obtained almost majority way is that during the attack of the more crowded side, but Lewis acid medium. This is a regiospecific reaction. In the second part we realized the synthesis of oxazolidines from the reaction of 1,2-amino- alcohols which were previously prepared, on a differently substituted benzaldehyde to study the electronic effect and the position of the substituents on the aromatic ring . Aminoalcohols with a primary amine function reacted with these aldehydes could lead to a mixture of open and cyclized forms, and exclusively to the cyclized structure when the starting amino alcohol has a secondary amine function.

**Key words:** 1,2-aminoalcohols, Regiospecific, Diastereoisomer, Styrene oxide, Lewis acid, 1,3-oxazolidines.

# SOMMAIRE

Abréviations .....	XI
Liste des schémas .....	XIII
Liste des figures.....	XVII
Liste des tableaux .....	XVIII
Introduction Générale.....	01
Références .....	03

## Partie A : Préparation des 1,2-Aminoalcools

### Chapitre I : Bibliographie

Introduction .....	04
Rappels Bibliographiques.....	05
I.A partir de diols vicinaux.....	05
II.A partir d'acides aminés .....	07
III.A partir d'acides carboxyliques.....	09
IV.A partir d'ainoesters .....	10
V.A partir de composés carbonylés .....	10
VI.A partir d'oxazoline .....	10
VII.A partir d'amine .....	11
VIII.A partir d'imines .....	12
IX.A partir d'oléfine .....	13
X.A partir des composés $\alpha$ -amino carbonylés .....	14
XI.A partir d'aziridine.....	15
XII.A partir d'époxyde .....	16
XIII. A partir d'une réaction radicalaire.....	19
XIV.D'autres méthodes de préparation des aminoalcools .....	20

### Chapitre II : Résultats et Discussion

I. La réduction des $\alpha$ -aminoacides.....	23
II. Ouverture d'un époxyde .....	25
II.1. Effet de solvants .....	25
II.2. Silice milieu réactionnel .....	29
II.3. Milieu acides de Lewis .....	30



<b>Conclusion</b> .....	33
<b>Partie expérimentale</b> .....	34
Technique générale.....	34
I.Mode opératoire des $\alpha$ -aminoalcools .....	34
I.1. Réduction par $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ .....	34
I.2. Réduction par $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$ .....	35
I.3. Analyses spectrales .....	36
II. Mode opératoire des $\beta$ -aminoalcools.....	38
II.1. Milieu aqueux $\text{pH} > 7$ .....	38
II.2. En présence de silice.....	38
II.3. En présence d'Acides de Lewis .....	39
II.4. Analyses spectrales.....	39
Références .....	42

## **Partie B : Préparation des oxazolidines**

### **Chapitre I : Bibliographie**

Introduction .....	46
Rappels Bibliographiques.....	48
I.A partir d'hétérocycles à trois chaînons.....	48
I.1. A partir de 2-phenyl-N-tosylaziridine .....	48
I.2. A partir d'Oxaziridine.....	48
I.3.A partir d'époxydes substitués.....	49
II.A partir d'imines substituées .....	52
III.A partir de la condensation de trois composés (à une seule étape).....	55
IV.A partir de la condensation d'éthanolamines et de composés carbonylés .....	55
IV.1. Ephédrine et pseudo-éphédrine pris comme produits de départ .....	55
IV.2. A partir de $\beta$ -éthanolamines issues d'acides aminés.....	56
IV.3. Condensation des $\beta$ -éthanolamines avec des nitriles .....	56
IV.4.A partir de la condensation du 2-amino-1-butanol avec des aldéhydes aromatiques.....	57
IV.5.A partir des sucres.....	58
IV.5.1. A partir de 2-amino-2-deoxy-D-allose.....	58
IV.5.2. A partir d'aminopolyols .....	58
V. Synthèse d'oxazolidines bicycliques.....	59
VI. Oxydation de $\beta$ -éthanolamines en oxazolidines.....	61

## Chapitre II : Résultats et Discussion

I.A partir d'aminoalcools primaires .....	63
I.1 Réaction du benzaldéhyde para-substitué avec la L-valinol .....	64
I.1.1. Réaction de l'anisaldéhyde avec la L-valinol .....	64
I.1.2. Réaction du para-nitro-benzaldéhyde avec la L-valinol .....	66
I.2. Réaction du benzaldéhyde para-substitué avec la L-leucinol .....	67
I. 3. Configuration absolue du C <sub>2</sub> .....	70
II. A partir de la L-prolinol.....	71
II.1. Réaction avec le benzaldéhyde .....	71
II.2. Réaction avec le para-méthoxy-benzaldéhyde .....	73
II.3. Réaction avec le para-nitro- benzaldéhyde.....	74
II.4. Configuration absolue du C <sub>2</sub> .....	75
III. A partir d'aminoalcools issus de l'ouverture d'époxyde racémique .....	77
III.1. Réaction avec le benzaldéhyde .....	77
III.2. Réaction avec l'ortho-nitro- benzaldéhyde .....	79
III.3. Réaction avec le méta-nitro-benzaldéhyde.....	80
III.4. Réaction avec le para-nitro- benzaldéhyde .....	81
III.5. Réaction avec l'ortho-Metoxy- benzaldéhyde .....	82
III.6.Réaction avec le méta-Méthoxy- benzaldéhyde.....	82
III.7.Réaction avec le para-Méthoxy- benzaldéhyde.....	83
<b>Conclusion</b> .....	85
<b>Partie expérimentale</b> .....	86
Mode opératoire général.....	86
I. A partir d'aminoalcools primaires .....	86
I. 1 L-valinol + para-nitro-benzaldéhyde .....	86
I.2. L-valinol+ para-méthoxy-benzaldéhyde (anisaldéhyde) .....	87
I.3. L-leucinol+para nitro benzaldéhyde .....	88
I. 4. L-leucinol+para méthoxy benzaldéhyde (anisaldéhyde) .....	90
II. A partir d'aminoalcools secondaires préparées à partir de la réduction de la L-proline91	
II.1. Réaction avec le benzaldéhyde substitué.....	91
II.1.1.Oxazolidine issue de la condensation avec le benzaldéhyde.....	91
II.1.2.Oxazolidine issue de la condensation avec l'anisaldéhyde .....	92
II.1.3.Oxazolidine issue de la condensation avec le para nitrobenzaldéhyde .....	93
III. A partir d'aminoalcools issus de l'ouverture d'époxyde racémique.....	94

III.1. Condensation avec le benzaldéhyde.....	95
III.2. Condensation avec l'ortho-nitro- benzaldéhyde.....	95
III. 3. Condensation avec le méta-nitro- benzaldéhyde.....	96
III. 4. Condensation avec le para-nitro- benzaldéhy .....	97
III. 5. Condensation avec l'ortho anizaldéhyde.....	98
III. 6. Condensation avec le méta anizaldéhyde.....	98
III.7. Condensation avec le para anizaldéhyde.....	99
Références .....	100
<b>Conclusion générale</b> .....	104
<b>Perspective</b> .....	106
<b>Annexe</b>	
<b>Publication</b>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

AlCl <sub>3</sub>	Acide de Lewis
Boc	Tertiobutyloxycarbonyle
(BOC) <sub>2</sub> O	Di-tert-butyl-dicarbonat
BSMA	Bis triméthylsilyl (méthyl amine)
Cbz	Benzyloxycarbonyle
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
Dibal ou DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA	Diisopropylethylamine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPE	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
e.e	Excès énantiomérique
e.s	Excès stéréosélective
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LDA	Diisopropylamidure de Lithium
MCCPM	4-(dicyclohexylphosphino)-2-(diphénylphosphino)-N-méthyl-pyridine-1-carboxamide
Na-Y	Zeolithe
Otf	Trifluorométhane sulfonate
Pd(dba) <sub>2</sub>	Palladium(0) bis(dibenzylideneacetone)
PDC	Dichromate de Pyridinium
Pg	Groupement protecteur
PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
PPTS	<i>p</i> _ toluénsulfonate de pyridium
PTSA	Lacide Para toluène sulfonique
PTsOH	acide para tosylique
TBS	<i>t</i> –Butyldiméthylsilyl
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofuranne
TMS-CN	Cyanotriméthylsilane

## Liste des schémas

### Partie A

#### Chapitre I

<b>Schéma 1</b> : Synthèse de 3-Amino-1,4-bis-benzyloxy-butan-2-ol .....	06
<b>Schéma 2</b> : Synthèse de l' Aryl cis-Aminoalcools .....	06
<b>Schéma 3</b> : Synthèse des 1,2-Aminoalcools à partir des carbonates cycliques .....	07
<b>Schéma 4</b> : Synthèse de L- aminoalcool à partir de L-aminoacide.....	07
<b>Schéma 5</b> : Synthèse des aminoalcools N-protégés.....	08
<b>Schéma 6</b> : Synthèse des N-arylsulfonyl- $\alpha$ -aminoalcools.....	08
<b>Schéma 7</b> : Synthèse des aminoalcools à partir d'acide mandélique .....	09
<b>Schéma 8</b> : Synthèse d'aminoalcool à partir d'aminoester.....	10
<b>Schéma 9</b> : Synthèse d'aminoalcool à partir de la $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoroacétophénone.....	10
<b>Schéma10</b> : Synthèse des 1,2-aminoalcools à partir d'oxazoline .....	11
<b>Schéma 11</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'amine.....	12
<b>Schéma 12</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'imine.....	12
<b>Schéma 13</b> : Synthèse de 3-Amino-pent-4-èn-2-ol .....	13
<b>Schéma 14</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'oléfine .....	14
<b>Schéma 15</b> : Synthèse des 1,2-aminoalcools à partir de la morpholinone .....	14
<b>Schéma 16</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcools à partir de un aldehyde .....	15
<b>Schéma17</b> :Synthèse de 1,2-Aminoalcool à partir d'aziridine en présence de l'hydrure de potassium (KH).....	15
<b>Schéma 18</b> : Synthèse de 1,2-Aminoalcool à partir d'aziridine en présence d'un acide de Lewis .....	16
<b>Schéma 19</b> : l'ouverture des époxydes pour aboutir aux aminoalcools vicinaux ( $\beta$ -aminoalcools) .....	17
<b>Schéma 20</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde .....	17
<b>Schéma 21</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir de méso-époxyde .....	18
<b>Schéma 22</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde en présence de sulfate de zirconium .....	18
<b>Schéma 23</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde en présence de MgO ....	19
<b>Schéma 24</b> : Synthèse des $\beta$ -aminoalcools par une réaction radicalaire .....	19
<b>Schéma 25</b> : Synthèse des 1,2-aminoalcools par une réaction radicalaire .....	20

<b>Schéma 26</b> : Aminohydroxylation de Sharpless .....	20
<b>Schéma 27</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir de $\beta$ -hydroxycétone .....	21
<b>Schéma 28</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde en présence du $\beta$ -chloroéthylamine dans un milieu fortement basique .....	21
<b>Schéma 29</b> : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir des amines aromatiques et le [1,3]Dioxolan-2-one en présence d'un catalyseur solide .....	21
<b>Schéma 30</b> : La Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir des amines aromatiques et le trans-4-Aryl-3-chloro-1-(2-chloroéthyl)-azétidin-2-one.....	22

## Chapitre II

<b>Schéma 1</b> : méthode générale de la réduction des acides aminés.....	24
<b>Schéma 2</b> : ouverture de l'époxystyrène par la benzylméthylamine. ....	26
<b>Schéma 3</b> mécanisme réactionnelle d'obtention de 1,2-aminoalcool.....	26
<b>Schéma 4</b> : Réaction nucléophile de l'amine sur l'époxyde dans la silice. ....	30
<b>Schéma 5</b> : Mécanisme réactionnel faisant intervenir l'acide de Lewis.....	31

## Partie B

### Chapitre I

<b>Schéma 1</b> : La synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de la (R)-2-phényl-N-tosylaziridine.....	48
<b>Schéma 2</b> : La synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'Oxaziridine .....	49
<b>Schéma 3</b> : La synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'époxydes substitués .....	49
<b>Schéma 4</b> : Mécanisme réactionnel .....	50
<b>Schéma 5</b> : La synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'époxydes en présence d'iodure de samarium .....	50
<b>Schéma 6</b> : La synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'époxydes en présence de chlorure de zinc .....	51
<b>Schéma 7</b> : Mécanisme réactionnel .....	51
<b>Schéma 8</b> : La synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'imines substitués .....	52

## *Liste des figures*

### **Partie A**

#### **Chapitre II**

**Figure 1** : Structure de  $\alpha$ -O-substitué et  $\beta$ -O-substitué ..... 28

### **Partie B**

#### **Chapitre II**

**Figure 1**: Structure des aldéhydes 1 et 2 et des 1,2-aminoalcools, la L-valinol et la L-leucinol  
..... 64

## *Liste des tableaux*

### **Partie A**

#### **Chapitre 2 :**

<b>Tableau I :</b> Synthèse de 1,2-aminoalcools par réduction d'acides aminé.....	24
<b>Tableau II :</b> Synthèse dans différents solvants.....	27
<b>Tableau III :</b> Déplacements chimiques du méthylène et méthine des 1,2-aminoalcools en RMN <sup>1</sup> H.....	29
<b>Tableau IV :</b> Déplacements chimiques du méthylène et du méthine des 1,2- aminoalcools en RMN <sup>13</sup> C.....	29
<b>Tableau V :</b> Comparaison entre la silice et AlCl <sub>3</sub> et ZnCl <sub>2</sub> .....	32
<b>Tableau VI:</b> Emploi d'autres acides de Lewis .....	32

### **Partie B**

#### **Chapitre 2 :**

<b>Tableau I :</b> Réaction de la L-valinol avec le benzaldéhyde para-substitué.....	68
<b>Tableau II :</b> Réaction de la L-leucinol avec le benzaldéhyde para-substitué .....	70
<b>Tableau III :</b> Résultats obtenus à partir du 1-aza-3-oxa-bicyclo[3.3.0] octane .....	80



## Introduction Générale

Les 1,2-aminoalcools sont des briques moléculaires omniprésentes. Dans la nature nous rencontrons des produits comportant ce motif dans un grand nombre d'alcaloïdes ou de dérivés peptidiques présentant une structure de ce type. Cette richesse naturelle implique donc la participation de ces composés dans de nombreux processus biologiques, et la plupart d'entre eux possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ainsi, les chimistes, inspirés par le potentiel de ces 1,2-aminoalcools naturels, ont développé de nouvelles molécules synthétiques

En plus de leurs propriétés biologiques, les 1,2-éthanamines optiquement purs ont également suscité un profond intérêt chez les chimistes organiciens, en tant que source de chiralité: En effet la présence des fonctions alcool et amine entraîne souvent des propriétés chélatrices dans ces molécules, qui connaissent en conséquence de nombreuses utilisations comme auxiliaires, réactifs ou catalyseurs chiraux.

Au vu de leur grande palette d'applications, de nombreuses méthodologies ont été développées pour accéder aux aminoalcools de façon stéréocontrôlée. Toutefois, un grand nombre de ces synthèses fait appel à des produits de départ possédant déjà, en partie des centres stéréogènes requis. Dans ce contexte, la mise au point de nouvelles voies d'accès aux aminoalcools en créant tous les centres asymétriques représente donc un challenge intéressant.

En ce qui nous concerne, nous nous sommes attachés à essayer de préparer des  $\beta$ -aminoalcools dans le but d'aboutir, après condensation avec des aldéhydes, à des composés hétérocycliques oxazolidiniques. Pour cela nous avons utilisé deux méthodes dans notre travail, la première consiste en la réduction des  $\alpha$ -aminoacides (L-valine, L-leucine et la L-proline) avec le borohydrure de sodium, pris sous différentes conditions pour obtenir les aminoalcools chiraux correspondants ; et la deuxième méthode comporte l'ouverture d'un époxyde par une amine en utilisant différents solvants, afin d'observer l'influence de ceux-ci sur la proportion des régioisomères obtenus. Dans une deuxième partie, ce travail de thèse présente des avancées vers la synthèse des 1,3-oxazolidines issues de la condensation de ces aminoalcools préparés dans la première partie, avec divers aldéhydes.

Ces 1,3-oxazolidines sont d'une importance primordiale car elles présentent des activités biologiques très variées : effets antimicrobien, antifongique et algicide. En plus de leur intérêt

pharmacologique, ces molécules sont de précieux outils dans le domaine de la synthèse asymétrique. On peut distinguer trois implications différentes de ces composés :

- en tant qu'auxiliaires chiraux dans la transformation diastéréosélective directe [1].
- en tant qu'intermédiaires dans la préparation de certains composés à visée thérapeutique.
- en tant que ligands dans la synthèse asymétrique catalysée par des métaux [2,3].

[1]- Reetz, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1531.

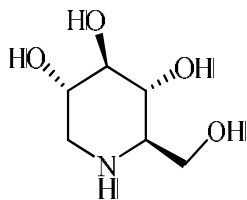
[2]- Golebiowski, A. ; Jurczak, J. *Synlett.* 1993, 241.

[3]- Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1699.

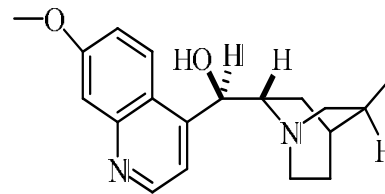
## Introduction

Les  $\beta$ -aminoalcools sont des intermédiaires clés dans la synthèse de nombreux composés organiques, y compris les composés naturels biologiquement actifs tels que les alcaloïdes [1], les sucres aminés [2], les enzymes inhibitrices [3], les antibiotiques [4] et les peptides [5]. Ce sont des auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique [6].

Nous citerons quelques exemples, comme certains alcaloïdes qui comportent la structure d'aminoalcools tel le deoxynojirimycine qui est un inhibiteur glycosidase avec un potentiel thérapeutique dû à sa basse cyclotoxicité. Quant à la quinine qui se trouve dans les écorces des arbres de Chine, elle est utilisée comme médicament dans le traitement de la malaria, la fièvre et d'autres maladies.

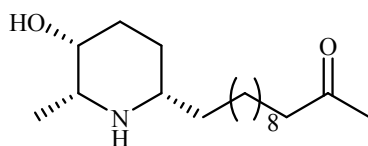


Deoxynojirimycine

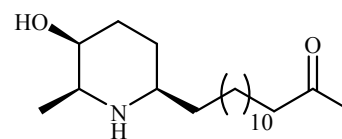


Quinine

De nombreux alcaloïdes présentent un noyau de type 3-hydroxypipéridine. On peut par exemple citer la cassine, extraite de *Cassia Excelsa*, et la Spectaline [7] qui possède une activité antifongique.



(-)-Cassine



(+) - Spectaline

L'approche classique de synthèse des  $\beta$  aminoalcools implique l'aminolyse des époxydes dans des solvants portiques [8]. C'est le but recherché par notre étude. Il existe toutefois quelques limites à ce type d'approche tels que l'exigence de la température élevée de la réaction dans le cas où le réactif, amine est moins nucléophile, le rapport amine/époxyde stériquement encombré et surtout

l'obtention d'un mélange de produits selon l'attaque nucléophile sur l'un ou l'autre atome de carbone de l'époxyde. Pour notre cas, nous avons envisagé d'aboutir à un seul diastéréoisomère, afin d'éviter l'étape de séparation de produits qui est somme toute assez contraignante. Ce résultat potentiel pourrait s'avérer très utile pour le reste de notre étude car les 1,2-aminoalcools optiquement actifs jouent un rôle important dans la synthèse asymétrique [9].

### Rappels Bibliographiques

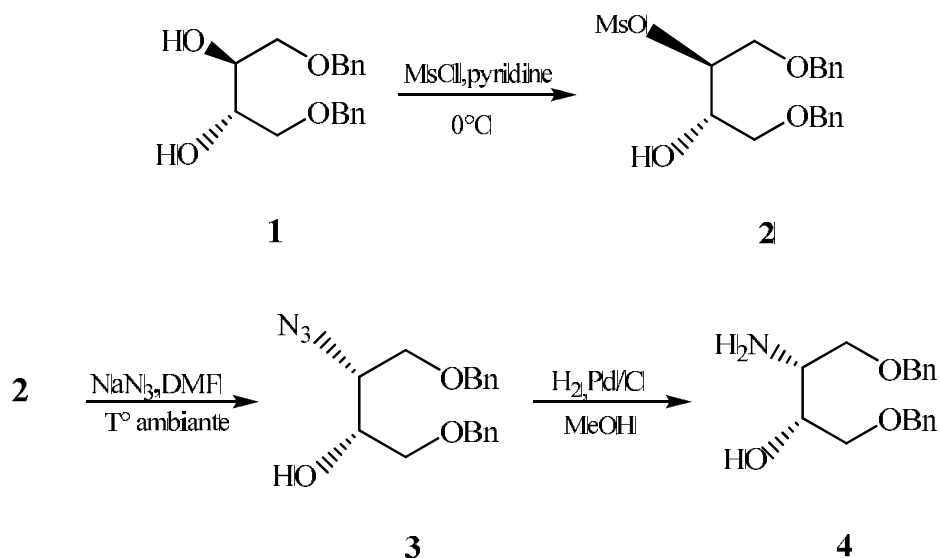
Beaucoup de travaux ont été effectués pour la synthèse régiosélective des  $\beta$ -amino-alcools. Parmi les divers catalyseurs étudiés récemment, on note l'utilisation de l'ion sulfate de zirconium à cause de sa forte acidité, sa haute stabilité thermique, sa grande surface spécifique et sa capacité pour effectuer des réactions organiques à des températures beaucoup plus faibles [10]. Ce catalyseur est utilisé exceptionnellement dans la synthèse organique par plusieurs transformations ayant des applications industrielles [11]. Nous citons par exemple l'ouverture de l'oxyde de cyclohexane, celle de l'oxyde de propylène ainsi que le styrène avec divers amines aromatiques catalysée par le sulfate de zirconium pour aboutir à la synthèse des 1,2-aminoalcools avec des rendements élevés et sans utilisation de solvants [12].

Avant de présenter nos résultats, nous développerons dans les paragraphes suivants les principales études décrites dans la littérature.

Parmi les plusieurs méthodes signalées, pour la synthèse de ces composés, les approches suivies sont notifiées dans ce qui suit :

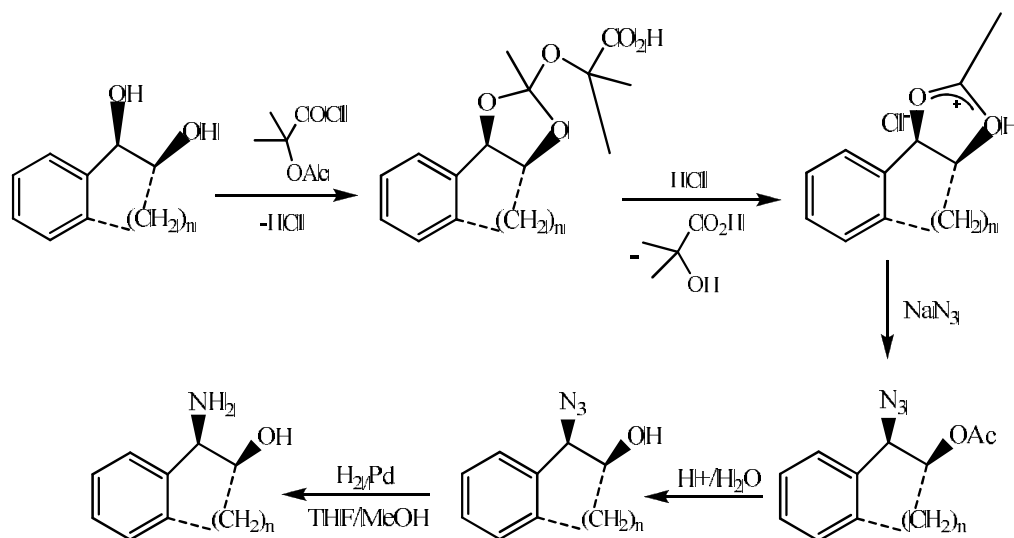
#### I. A partir de diols vicinaux

La méthylation du diol à basse température (0°C) et en présence de pyridine, nous donne un mono-méthylate (le bis-méthylate s'obtient avec un rendement de 5%). Le produit obtenu est ensuite traité avec de l'azoture de sodium à reflux du DMF puis soumis à l'hydrogénation dans l'éthanol en présence de palladium désactivé (Pd/C) [13], donnant le  $\beta$ -aminoalcool en question (rendement : 91%) (Schéma1).



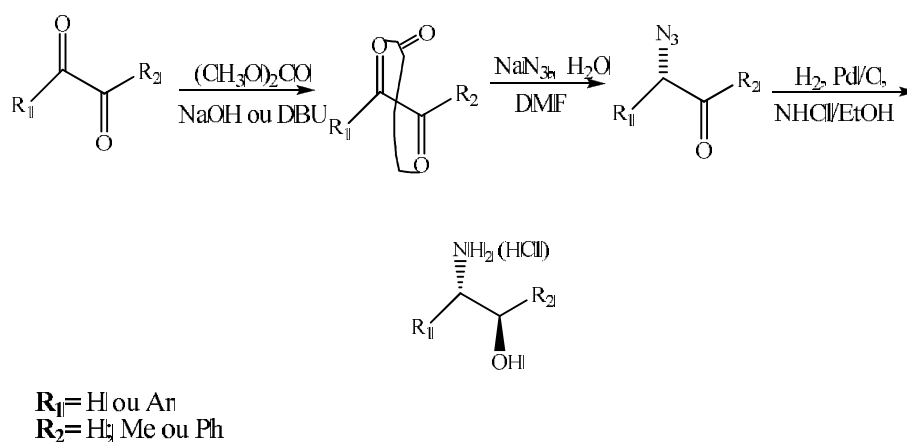
**Schéma 1 :** Synthèse de 3-Amino-1,4-bis-benzyloxy-butan-2-ol

La réaction d'un aryle substitué par des diols de conformation cis avec le chlorure d' $\alpha$ -acetoxyisobutyryle aboutit à la formation d'une trans-chlorhydrine acétate vicinale après élimination de l'acide  $\alpha$ -hydroxy-isobutyrique. Le déplacement du chlorure par l'ion azote, la déprotection de l'alcool et la réduction de la fonction azote fournit les cis-aminoalcools nécessaires [14] (schéma2).



**Schéma 2 :** Synthèse de l' Aryl cis-Aminoalcool

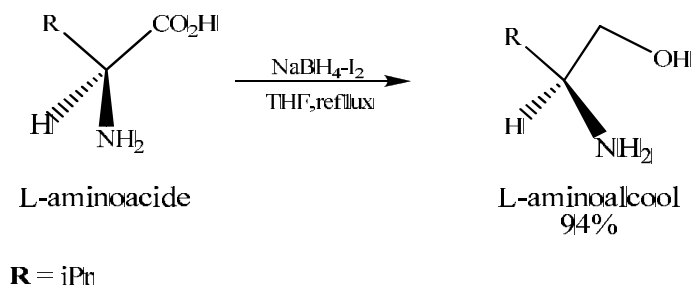
Une série d'aminoalcools énantiopurs a été synthétisée à partir des diols correspondants par activation de ceux-ci, en carbonates cycliques. L'ouverture stéréospécifique du carbonate cyclique par l'azoture de sodium, et l'hydrogénation du résultat azidoalcools catalysée par le palladium nous conduit aux aminoalcools voulus [15] (schéma3).



**Schéma 3 :** Synthèse des 1,2-Aminoalcools à partir des carbonates cycliques

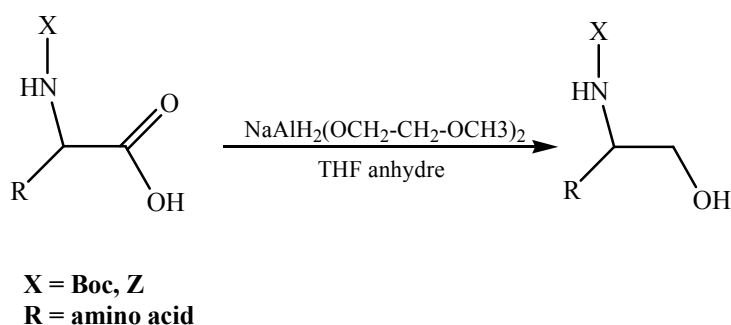
## II. A partir d'acides aminés

Le traitement de plusieurs aminoacides avec  $NaBH_4-I_2$  dans le THF aboutit aux aminoalcools correspondants comme produits bruts qui sont essentiellement incolores et dans la plupart des cas assez purs (schéma4) [16].



**Schéma 4 :** Synthèse de L- aminoalcool à partir de L-aminoacide

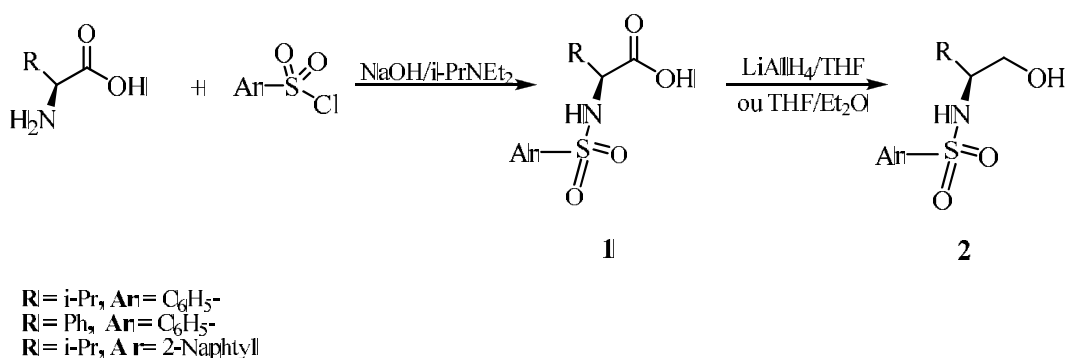
l'hydrure de sodium bis-(2-méthoxy-éthoxy) aluminium,  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3)_2$ , permet une synthèse rapide de 1,2-aminoalcools N-protégés optiquement purs et des alcools peptidiques avec de très hauts rendements sur des acides aminés N-protégés. La méthode s'effectue en une seule étape et sans la perte de l'homogénéité de la molécule (schéma 5) [17].



**Schéma 5 :** Synthèse des aminoalcools N-protégés

La sulfonylation des acides aminés avec le chlorure d'arylsulfonyl dans un mélange à deux phases de  $i\text{-PrNEt}_2$  dans de l'acétone et une solution aqueuse de NaOH, conduit à des aminoacides N-arylsulfonyl **1** (schéma 6), qui sont ensuite réduits en alcools aminés N-arylsulfonyl **2** avec des excellents rendements par l'utilisation de l'hydrure d'aluminium lithium dans du THF ou le di-éthoxyde également dans le THF [18].

La même procédure a été utilisée par Berry et Craig [19] pour préparer les N-tosyl- $\alpha$ -aminoalcools à partir des  $\alpha$ -aminoacides.



**Schéma 6 :** Synthèse des N-arylsulfonyl- $\alpha$ -aminoalcools



### III. A partir d'acides carboxylique

La synthèse des 1,2-aminoalcools a été réalisée à partir de l'acide mandélique et de la 1-phényl-éthylamine, qui sont disponibles dans le commerce sous leur deux formes énantiomériques et fournissent donc les diastéréoisomères souhaités. Contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature [20 ,21], Dario et Piero ont effectué la synthèse des diastéréoisomères aminoalcools (schéma7) en employant des produits peu couteux et disponibles, à l'aide des procédures expérimentales simples pour fournir des 1,2-aminoalcools énantiomériquement purs avec des rendement de l'ordre de 50 à 90% [22]. L'inconvénient dans cette procédure est le nombre élevé d'étapes.

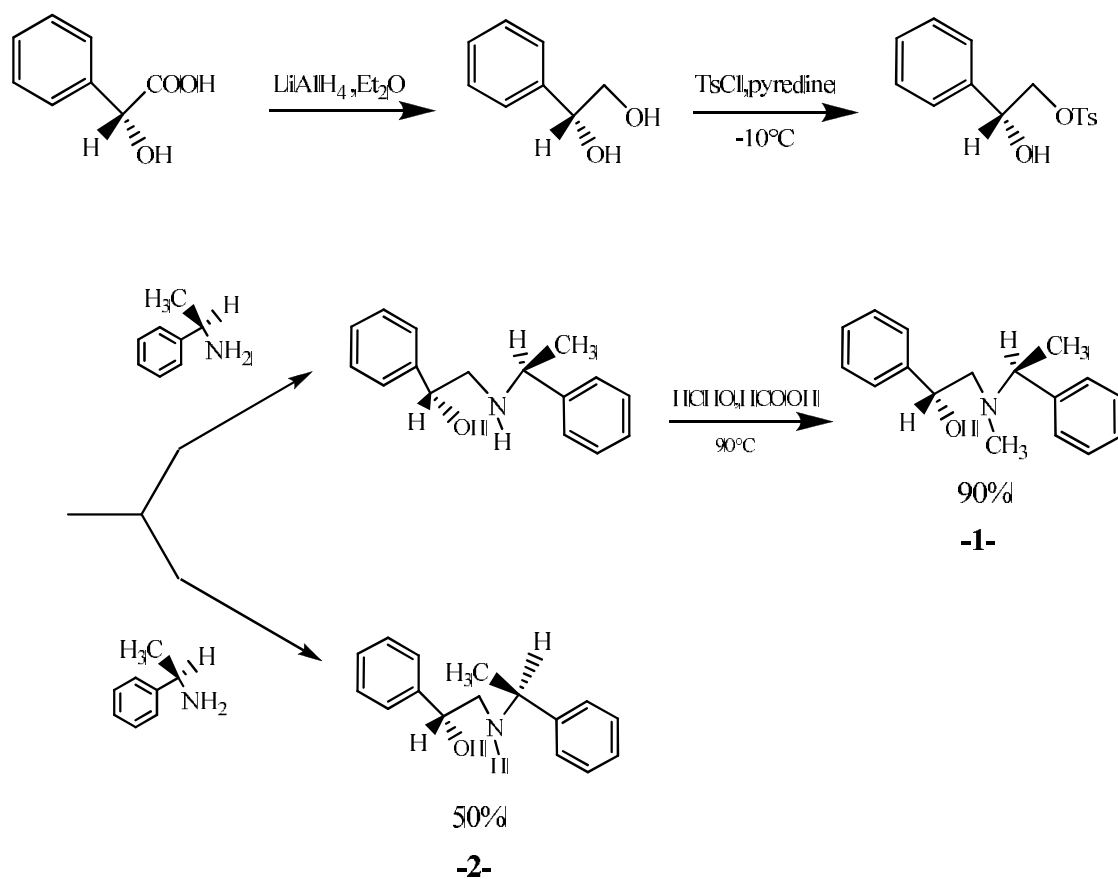
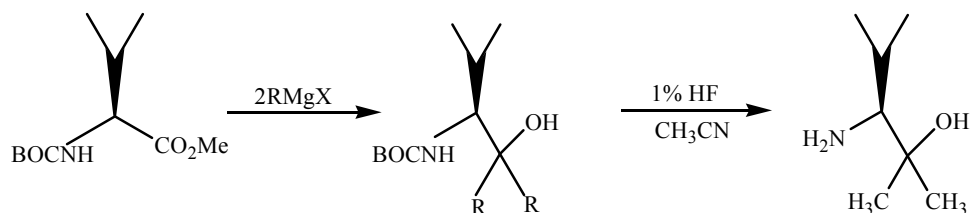


Schéma 7 : Synthèse des aminoalcools à partir de l'acide mandélique

### IV.A partir d'ainoesters

Le réactif de Grignard a été largement utilisé sur les  $\alpha$ -aminoesters pour donner l'aminoolcool attendu avec de bons rendements.

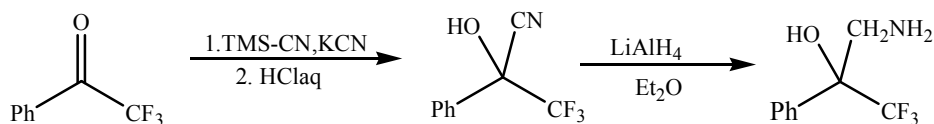
La déprotection du Boc avec 1% d'hydrure de fluor (HF) dans l'acétonitrile, mène à la déprotection de la fonction amine pour obtenir le  $\beta$ -aminoolcool (schéma8) [23].



**Schéma 8 :** Synthèse d'aminoolcool à partir d'amoester

## V. A partir de composés carbonylés

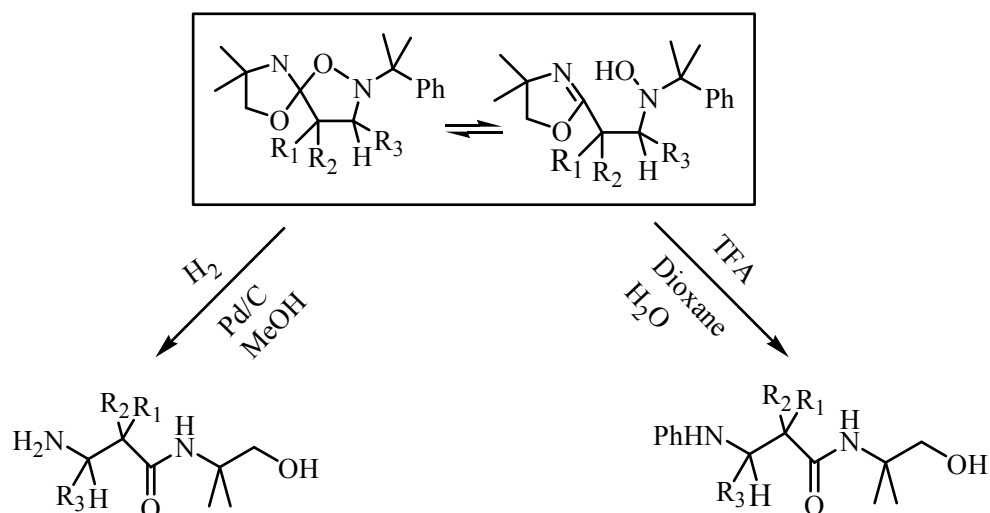
La cyanhydrine, provenant de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoroacétophénone par traitement avec le cyano-triméthylsilane, a été convertie en aminoolcool trifluorométhyle par réduction avec  $\text{LiAlH}_4$  dans l'éther [24]. Ce protocole effectué en deux étapes a été appliqué avec succès (schéma 9) [25].



**Schéma 9 :** Synthèse d'aminoolcool à partir de la  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoroacétophénone

## VI. A partir d'oxazoline

Une préparation simple et efficace des  $\beta$ -amino- et  $\beta$ -phenylamino alkanamides est basée sur l'ajout de  $\alpha$ -lithié-2-alkyl-2-oxazolines au cumène nitrones (le groupe cumène peut être facilement mis en place et retiré sous différentes conditions de la réaction) suivi respectivement par une réduction et une hydrolyse avec le gel de silice ou avec l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dioxane à température ambiante pendant 24 h [26].



**Schéma10** : Synthèse des 1,2-aminoalcools à partir d'oxazoline

## VII. A partir d'amine

La 3-trifluorométhylbenzylamine réagit avec la benzophénone, sans ajout de solvant, à 50°C [27] pour donner le produit intermédiaire à savoir l'imine correspondante, la N-(Diphényl-méthylène)-3-trifluoro-méthyl-benzylamine. Lorsque la base de Schiff a été déprotonée par le tert-butyle lithium dans le THF à une température de moins 78°C, une solution rouge foncée apparaît. Nous obtenons ainsi la formation du carbanion. L'addition du triméthyl-cétaldéhyde, entraîne la formation de l'iminoalcool. Ce dernier composé traité avec le chlorhydrate de méthoxy-amine dans le méthanol conduit à la formation de 1,2-aminoalcool (schéma11).

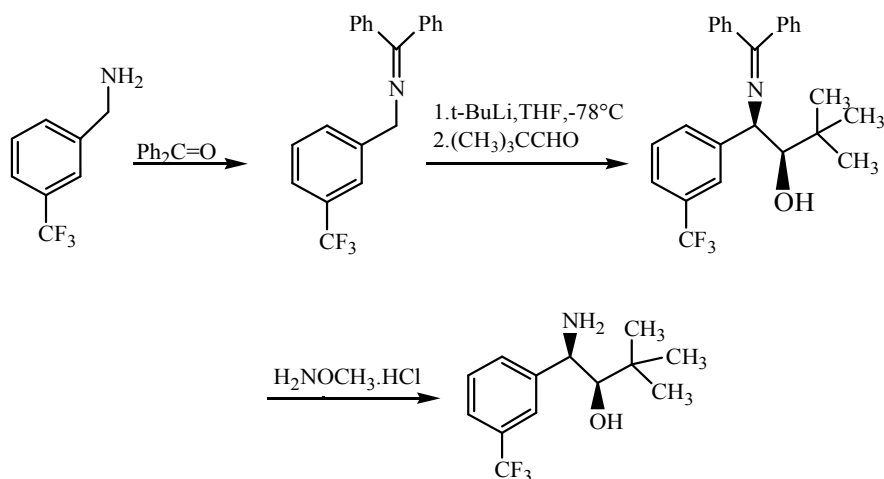


Schéma 11 : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'amine

### VIII. A partir d'imines

L'addition diastéréosélective des réactifs organométalliques sur les imines chirales nous donne le β-aminoalcool avec la fonction amine secondaire. Les auteurs [28] ont ensuite alkylé au niveau de cet atome d'azote. (schéma 12).

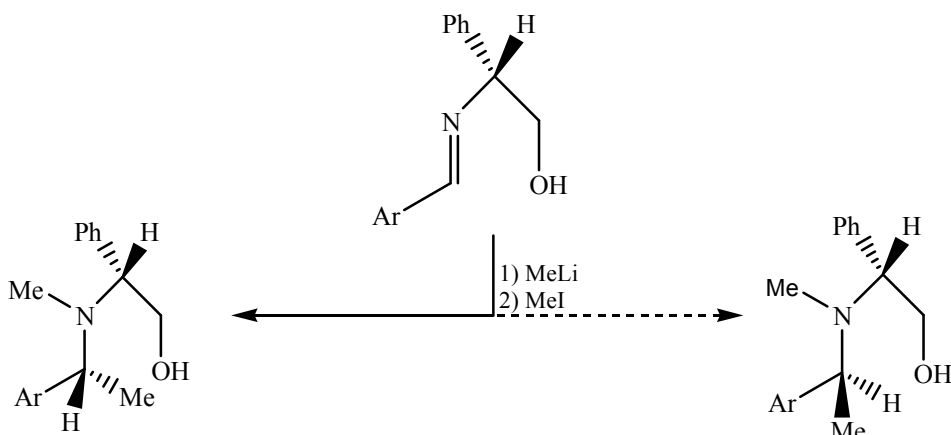
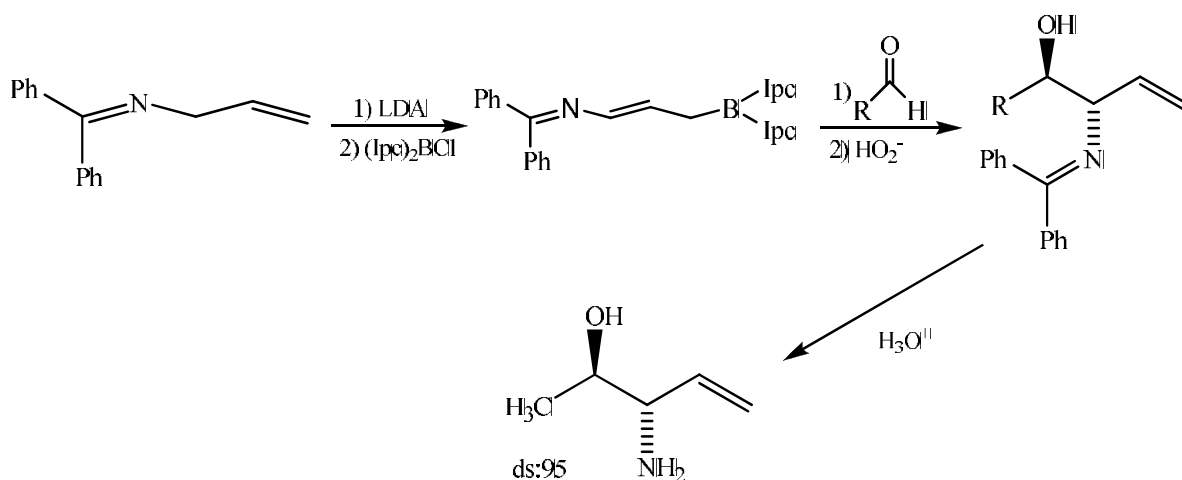


Schéma 12 : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'imine

Le 1,2 aminoalcool vinylique est obtenu avec une grande énantiosélectivité par addition des aldéhydes primaires sur les imines allyliques. Pour aboutir à cette réaction, on doit nécessairement

passer par l'intermédiaire 3-iminoallylborane. L'agent chiral, en l'occurrence le borane, est responsable de la grande énantiosélectivité du 1,2-aminoalcool (schéma 13) [29].



**Schéma 13** : Synthèse de 3-Amino-pent-4-ène-2-ol

## IX. A partir d'oléfine

L'aminohydroxylation d'une oléfine par la chloramine T en présence de tetroxyde d'osmium (OsO<sub>4</sub>), conduit au composé intermédiaire de l'aminoalcool [30] qui subit ensuite l'action de l'ammoniac en présence de sodium (NH<sub>3</sub>, Na) pour aboutir à la formation de deux diastéréoisomères. Cette méthode n'est pas sélective, puisqu'elle produit un mélange de deux isomères (schéma14).

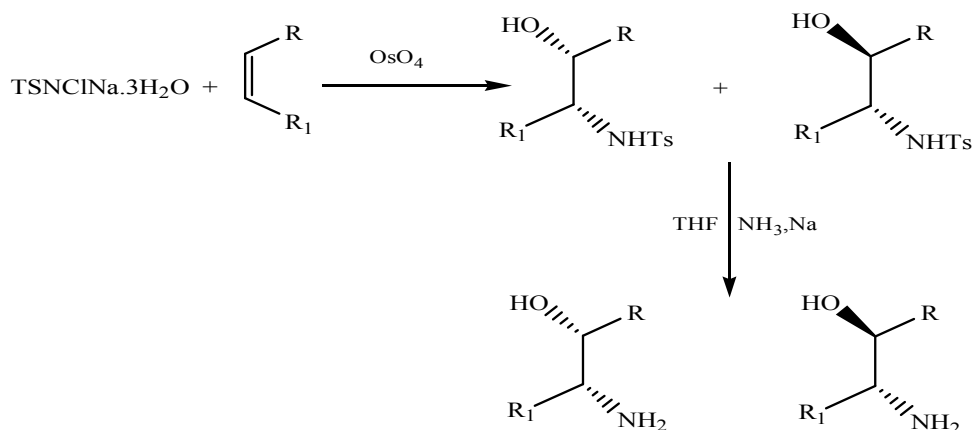


Schéma 14 : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'oléfine

### X. A partir des composés $\alpha$ -amino carbonylés

La coupure de la fonction lactone, dans la morpholinone, a été réalisée grâce à un traitement par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane à température ambiante (schéma 15). L'aminotriol est ainsi obtenu avec un rendement compris entre 69-74%. Il a été ensuite soumis, à l'action de l'hydrogène, dans le méthanol et en présence de palladium à 50°C pour aboutir à l'aminodiol avec un rendement de 71-88% [31].

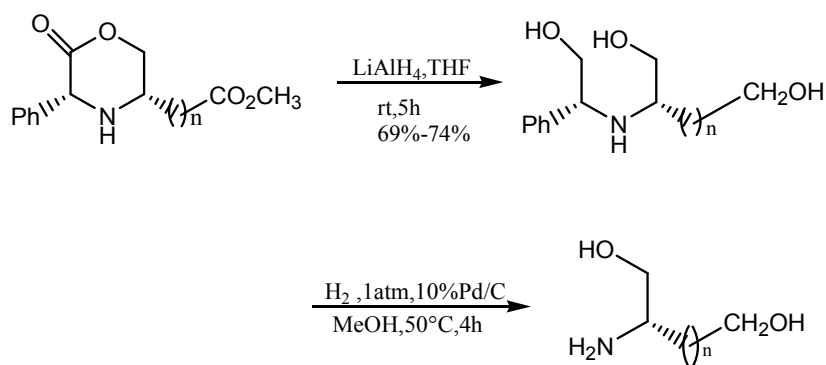
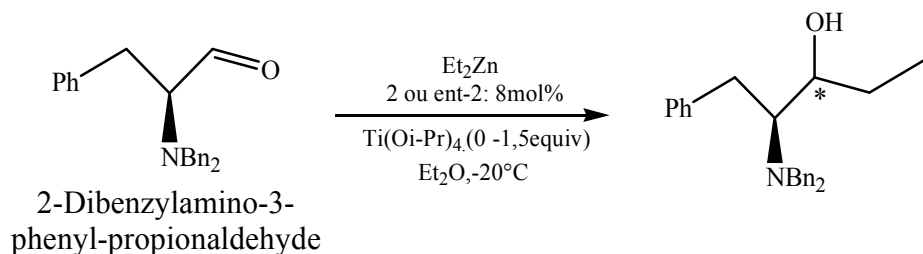


Schéma 15 : Synthèse des 1,2-aminoalcools à partir de la morpholinone

Les acides de Lewis, employés comme catalyseurs, tels que le (1R,2R)-bis-(trifluoro-méthane-sulfonamido)-cyclohexane ont la capacité d'induire la chiralité malgré la présence de carbone et

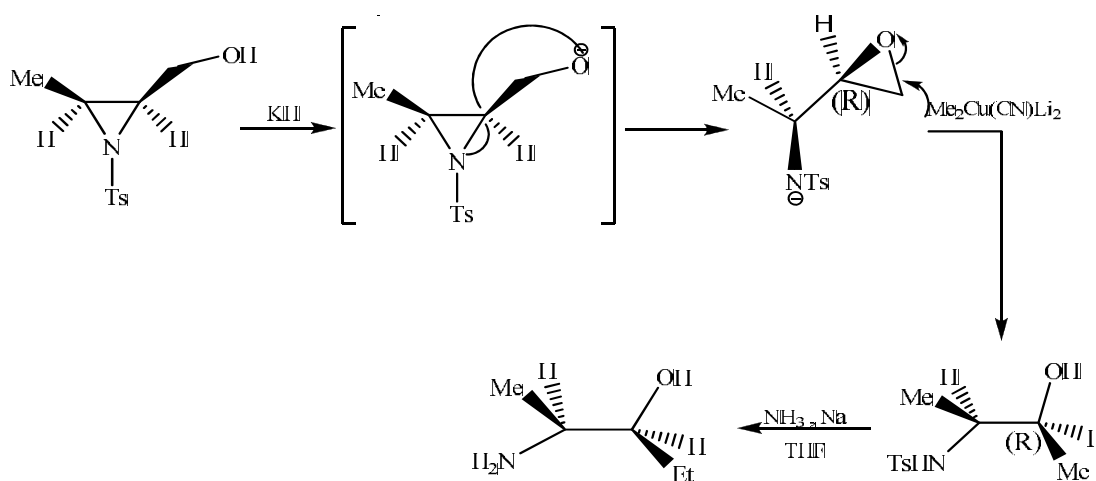
d'oxygène contenant un centre chiral dans la position  $\alpha$  [32]. L'ajout de di-éthyle zinc offre une sélectivité syn-aminoalcool (schéma 16) [33].



**Schéma 16 :** Synthèse de 1,2-aminoalcools à partir d'un aldehyde

## XI. A partir d'aziridine

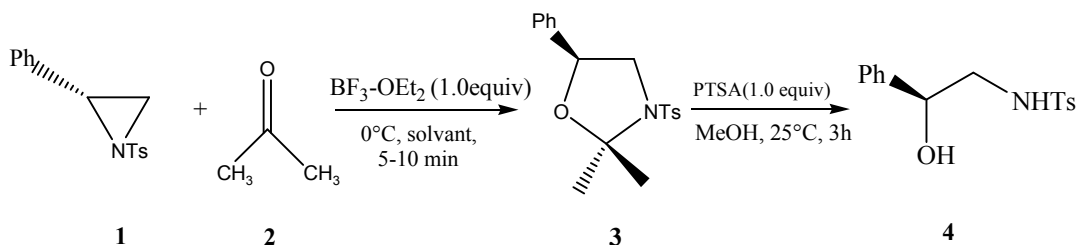
Les dérivés aziridiniques permettent la formation des  $\beta$ -aminoalcools vicinaux [34]. La réaction d'ouverture du tricycle en présence de l'hydrure de potassium (KH) est stéréospécifique et passe par un intermédiaire époxydique. La fonction amine de l'aziridine doit être protégée pour orienter l'ouverture du tricycle, la déprotection se fait avec l'ammoniac en présence de sodium [35] (schéma 17).



**Schéma 17 :** Synthèse de 1,2-Aminoalcool à partir d'aziridine en présence de l'hydrure de potassium (KH)

L'ouverture du cycle 2-aryl-N-tosylaziridine avec des composés carbonylés en présence d'un acide de Lewis est de type  $S_N2$ , pour donner les 1,3-oxazolidines chiraux. Ces dernières pourraient

facilement être hydrolysées en 1,2-aminoalcools [36] non racémiques correspondants avec des rendements quantitatifs en utilisant l'acide paratoluène sulfonique dans l'alcool méthylique (schéma 18).

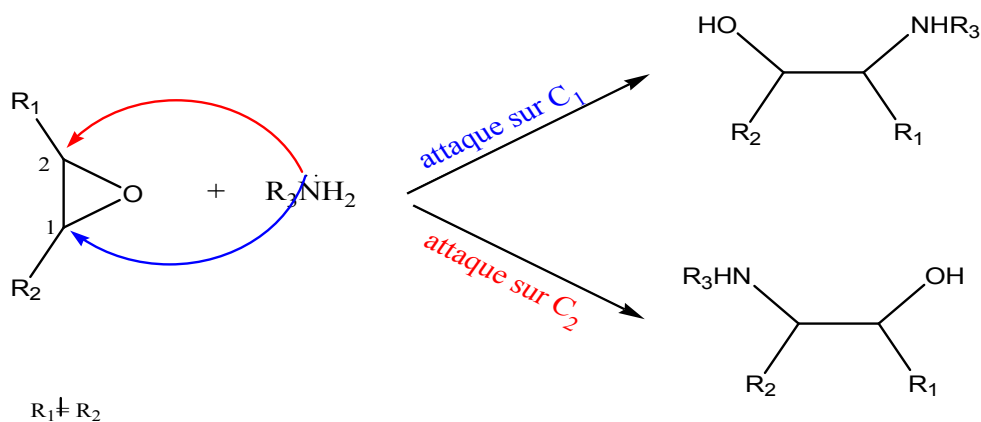


**Schéma 18 :** Synthèse de 1,2-Aminoalcool à partir d'aziridine en présence d'un acide de Lewis

## XII. A partir d'époxyde

Récemment, beaucoup de chercheurs ont visé l'ouverture des époxydes pour aboutir aux aminoalcools vicinaux ( $\beta$ -aminoalcools).

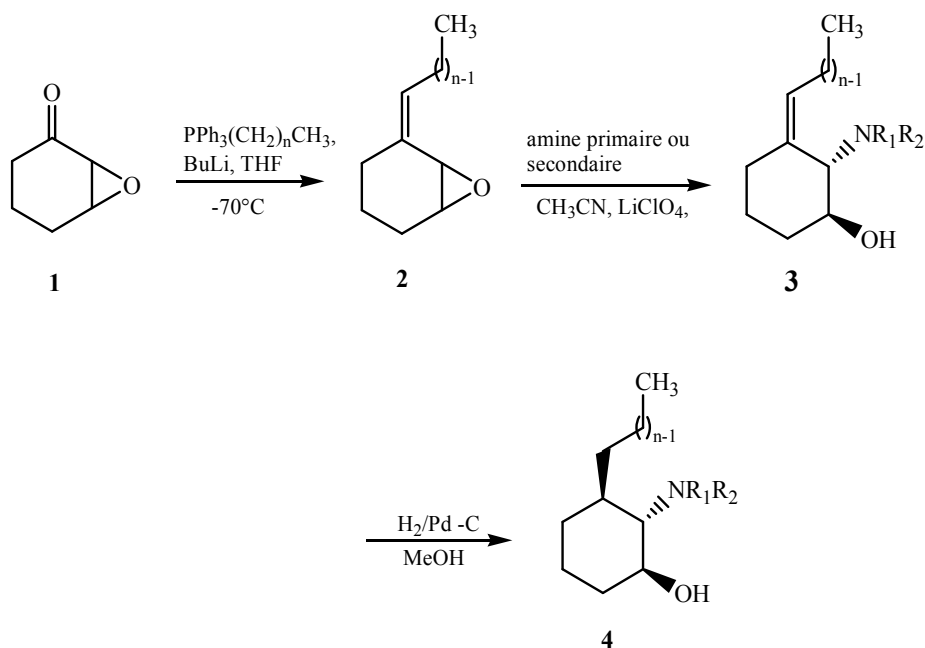
Pour cela ils ont utilisé beaucoup de méthode de synthèse d'époxydes effectuées à partir d'oléfin. Le problème crucial avec cette voie d'obtention d'aminoalcools vicinaux est la régiosélectivité. En effet l'un ou l'autre atome de carbone de l'époxyde peut être attaqué par le nucléophile pour donner des aminoalcools régioisomères [37] selon les conditions réactionnelles utilisées [38] (schéma 19).



**Schéma 19 :** Ouverture des époxydes pour aboutir aux aminoalcools vicinaux ( $\beta$ -aminoalcools)

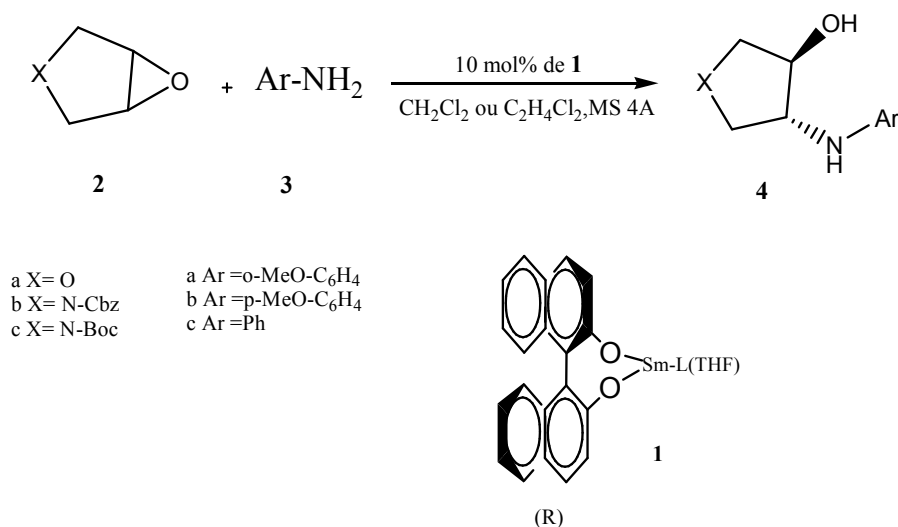


L'époxyde **1** a été traité avec l'alkyle ou le dialkyle amine ( $\text{RNH}_2$  ;  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ ) en présence de perchlorate de Lithium ( $\text{LiClO}_4$ ) pour obtenir la série d'alkyle ou de dialkyl-amino-cyclohexanols **3** [39]. (schéma20). Sous hydrogénation catalytique, la partie oléfine du dérivé N-n-hexylamino **3** a été transformée en son analogue saturé **4** [40].



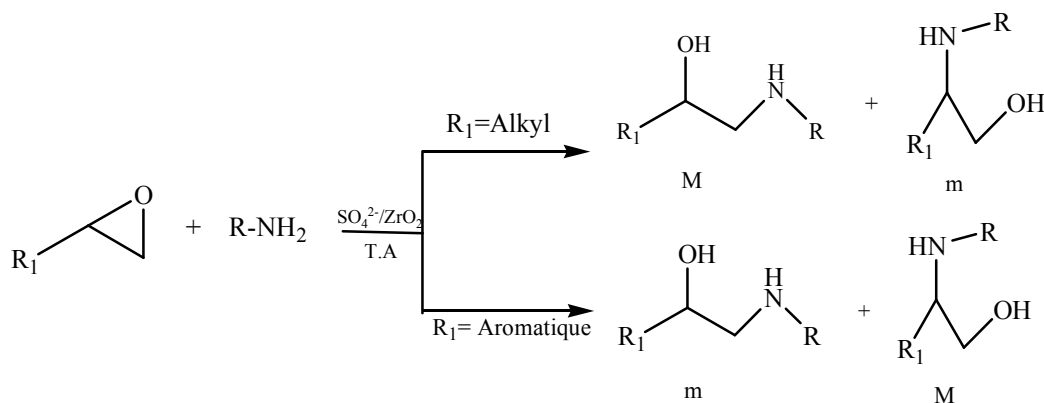
**Schéma 20** : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde

L'aminolyse énantiosélective de méso-époxydes, y compris un hétérocycle catalysé par un iodure binaphthole de samarium a conduit à un nouveau  $\beta$  aminoalcool qui a été isolée avec des excès énantiomériques atteignant 70% (schéma21) [41].



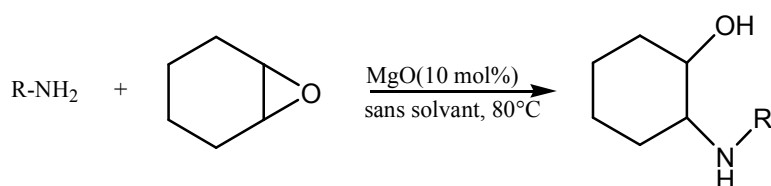
**Schéma 21** : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir de méso-époxyde

La synthèse sélective des  $\beta$  aminoalcools par ouverture des époxydes, comme on l'a déjà mentionné dans l'introduction, au moyen des amines et en utilisant des quantités catalytiques de sulfate de zirconium est une méthode simple et pratique car elle présente divers avantages. En effet, le temps de la réaction est relativement court, la récupération facile, la possibilité de réutilisation du catalyseur, et finalement la réaction s'effectue avec un très haut rendement (96%) (schéma22) [42].



**Schéma 22 :** Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde en présence de sulfate de zirconium

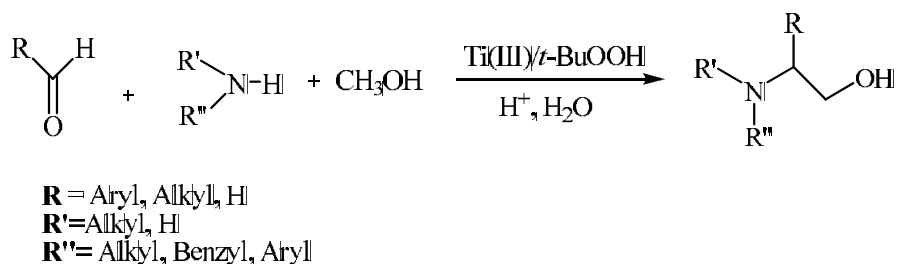
Dans des conditions n'impliquant aucun solvant, l'oxyde de magnésium (MgO) catalyse d'une façon efficace l'ouverture du cycle des époxydes avec une grande variété d'amines aliphatiques et aromatiques pour conduire avec des rendements élevés, aux  $\beta$ -aminoalcools correspondants (schéma 23) [43].



**Schéma 23 :** Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde en présence de MgO

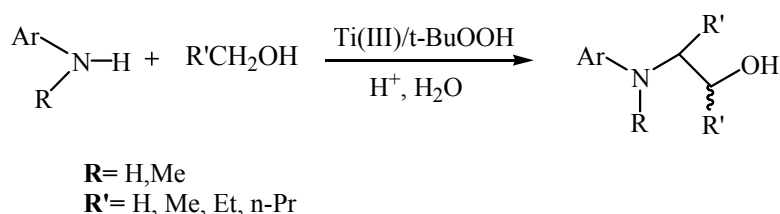
### XIII. A partir d'une réaction radicalaire

Punta et ces collaborateurs en 2010 [44] ; ont constaté que l'amine, l'aldéhyde et le méthanol peuvent être facilement réunis dans des conditions très douces grâce à une réaction radicalaire pour donner les 1,2-aminoalcools avec d'excellents rendements (schéma 24).



**Schéma 24 :** Synthèse des  $\beta$ -aminoalcools par une réaction radicalaire

Ainsi qu'en 2012, les mêmes auteurs [45], ont également montré qu'on opérant en l'absence d'un aldéhyde et d'un solvant alcoolique, mais en présence d'un peroxyde et en milieu aqueux, un système similaire est en mesure de conduire à la formation des  $\alpha,\beta$ - aminoalcools di-substitués (schéma 25).

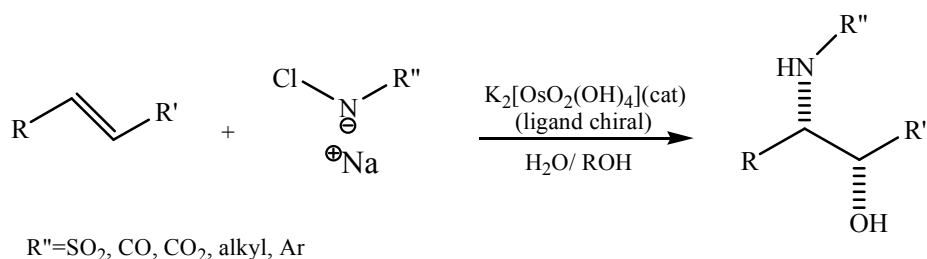


**Schéma 25:** Synthèse des 1,2-aminoalcools par une réaction radicalaire

#### XIV. Autres méthodes de préparation des aminoalcools

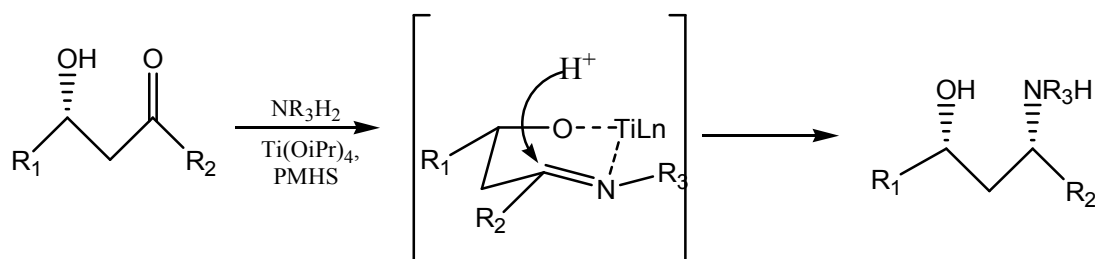
L'**aminohydroxylation** de Sharpless permet la préparation sélective des syn-1,2 aminoalcools par réaction d'alcènes avec des sels de N-halosulfonamide, d'amides et de carbamates en utilisant comme catalyseur le tétra-oxyde d'osmium.

L'énantiosélectivité est obtenue par ajout des dérivés ligands chiraux comme le di-hydroquinine et le di-hydroquinidine (schéma 26) [46].



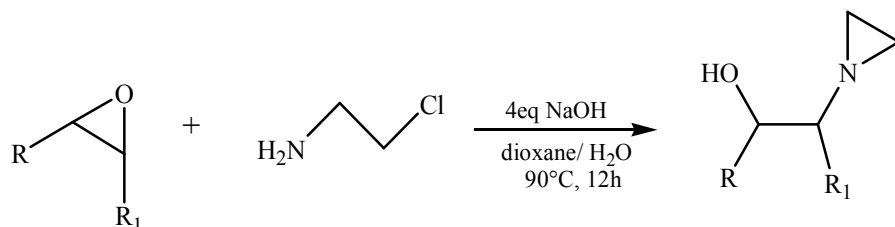
**Schéma 26 :** Aminohydroxylation de Sharpless

La réalisation de l'amination réductrice du  $\beta$ -hydroxycétone permet la préparation stéréosélective de 1,3-syn-aminoalcool en utilisant  $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$  pour la coordination entre l'intermédiaire iminoalcool et l'agent réducteur le Polyméthylhydrosiloxane (PMHS) (schéma 27) [47].



**Schéma 27 :** Synthèse de 1,3-aminoalcool à partir de  $\beta$ -hydroxycétones

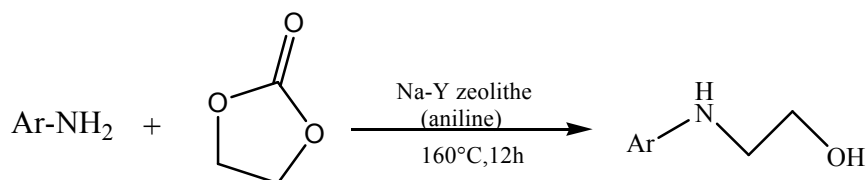
Le **N- $\beta$ -hydroxyethylaziridine** est un intermédiaire biologique important qui a été préparé facilement à partir des réactions d'ouverture régiosélective de différents cycles époxydiques en présence d'éthylèneimine in-situ généré par le  $\beta$ -chloroéthylamine dans un milieu fortement basique et aqueux (schéma 28) [48].



**Schéma 28 :** Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir d'époxyde

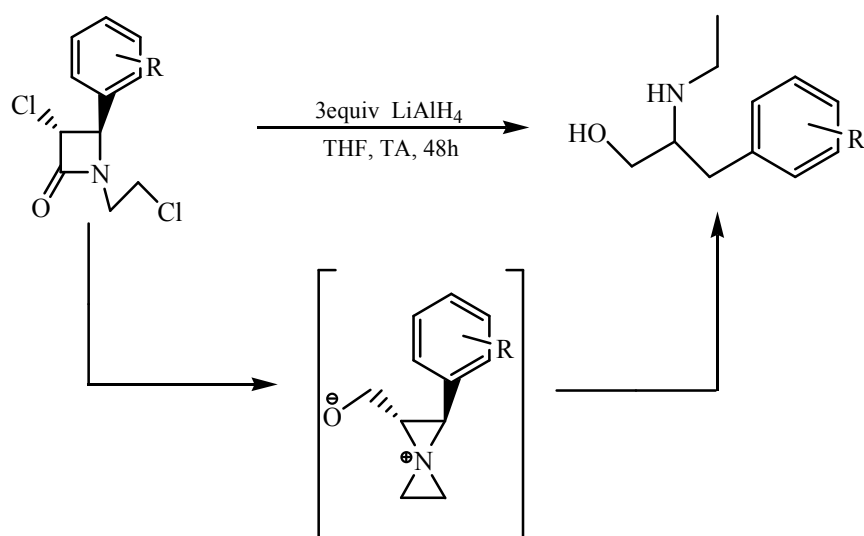
*en présence du  $\beta$ -chloroéthylamine dans un milieu fortement basiques*

Une autre méthode simple et efficace permet la synthèse des  $\beta$ -aminoalcools à partir des amines aromatiques et le [1,3]Dioxolan-2-one en présence d'un catalyseur solide, très actif et réutilisable à base de zéolithe Na-Y (Schéma 29) [49].



**Schéma 29** : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir des amines aromatiques et le [1,3]Dioxolan-2-one en présence d'un catalyseur solide

Le trans-4-Aryl-3-chloro-1-(2-chloroéthyl)-azétidin-2-one, a été converti en intermédiaire bis-azetidinium-trans-2-aryl-3-hydroxyméthyl-aziridine, qui a ensuite subi l'ouverture du cycle par  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF à reflux pour donner 3-Aryl-2-(éthylamino)propan-1-ol (schéma 30) [50].



**Schéma 30** : Synthèse de 1,2-aminoalcool à partir des amines aromatiques et le trans-4-Aryl-3-chloro-1-(2-chloroéthyl)-azétidin-2-one

Les 1,2-aminoalcools sont des éléments importants dans la synthèse des produits naturels, pharmaceutiques et autres.

En général, les 1,2-aminoalcools sont préparés par ouverture nucléophile de cycles époxydiques avec l'azote. L'ammonolyse simple d'époxydes est une des méthodes les plus utilisés, mais souffre cependant de la mauvaise régiosélectivité. En effet, pour notre travail nous avons préconisé la synthèse de  $\beta$ -aminoalcools chiraux pouvant être utilisés par la suite pour la préparation d'oxazolidines chirales à visées thérapeutiques.

Les 1,2-aminoalcools ont été trouvés dans plusieurs produits naturels [51] bioactifs tels que les alcaloïdes [52] comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre.

Ils sont également employés dans des synthèses asymétriques comme auxiliaires ou catalyseurs chiraux [53,54].

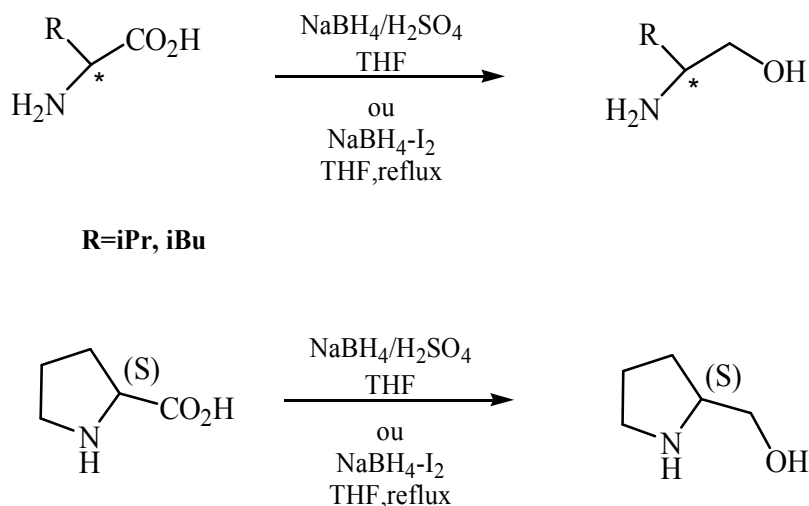
Parmi les méthodes synthétiques décrites dans la littérature, nous avons exploité deux méthodes dans notre travail, la première consiste en la réduction des  $\alpha$ -aminoacides (L-valine, L-leucine et la L-proline) avec le réducteur doux, le borohydrure de sodium, pris sous différentes conditions pour obtenir les aminoalcools chiraux correspondants ; la deuxième méthode consiste en l'ouverture d'un époxyde racémique par une amine chirale en utilisant différents solvants, afin d'observer l'influence de ceux-ci sur la proportion des régioisomères obtenus, dans différents milieux (aqueux, milieu silice et en présence d'acide de Lewis).

### I. Réduction des $\alpha$ -aminoacides

Il existe plusieurs méthodes de réduction décrites en synthèse organique qui nécessitent l'utilisation de réactifs très chers comme : le borohydrure de lithium ( $\text{LiBH}_4$ ), le diméthyl sulfure de borane ( $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ ), ces processus demandent un contrôle continu de la réaction pour minimiser le risque d'explosion. Il est recommandé d'utiliser deux sortes de réactifs qui sont peu coûteux, tels que le  $\text{NaBH}_4$  dans l'acide sulfurique et ou l'iode, comme c'est mentionné dans la littérature [55].

Nous avons décidé d'élaborer la synthèse des aminoalcools primaires, appelées de la sorte à cause de la fonction amine primaire, à partir de la réduction catalytique des aminoacides correspondants.

Nous avons pu réaliser la réduction des L-valine ; L-leucine et L-proline, acides aminés disponibles au laboratoire, par l'intermédiaire du borohydrure de sodium, pris sous les conditions indiquées ci-dessus, pour parvenir aux 1,2-aminoalcools correspondants [55] (schéma 1).



**Schéma 1** : Méthode générale de la réduction des acides aminés.

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

Les rendements obtenus sont mentionnés dans le tableau suivant :

**Tableau I** : Synthèse de 1,2-aminoalcools par réduction d'acides aminés

Aminoalcool	NaBH <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	NaBH <sub>4</sub> -I <sub>2</sub>
L-valinol	31%	69%
L-leucinol	40%	72%
L-prolinol	60%	70%

D'après les résultats obtenus, on remarque que le couple NaBH<sub>4</sub>-I<sub>2</sub> donne relativement de meilleurs rendements. Le mauvais rapport donné par l'action de NaBH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> est certainement dû au réactif acide sulfurique qui pourrait diminuer le rendement de la réaction.

La spectroscopie infrarouge nous confirme, tout à fait nos résultats. En effet, les spectres montrent clairement la présence de bandes d'absorption aux environs de (700-1500 cm<sup>-1</sup>), et qui représente l'empreinte digitale caractérisant la famille des 1,2-aminoalcools.

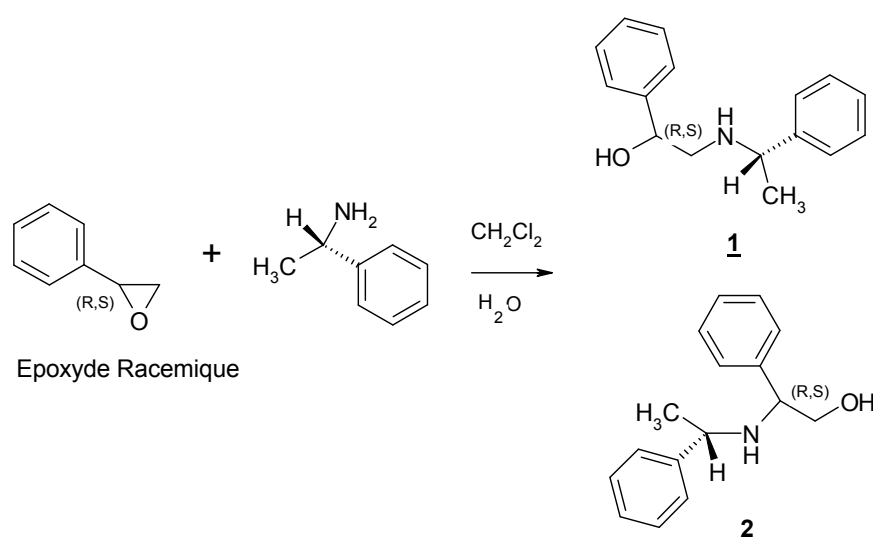
L'absence de la bande d'absorption à  $1650\text{ cm}^{-1}$  indique l'inexistence de la fonction carbonyle de l'acide aminé de départ. La présence du signal à  $3250\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$  est la caractéristique de la fonction hydroxyle (O-H). Ceci confirme bien la formation de l'aminoalcool en question.

En spectroscopie RMN<sup>1</sup>H, nous avons la présence d'un pic large à 2,6 ppm qu'on peut attribuer aux fonctions amine et hydroxyle (NH<sub>2</sub>, OH). Par contre, nous notons la disparition du proton de l'acide qui sort généralement autour de 12 ppm. La L-prolinol est caractérisée par un large signal du proton des fonctions amine et hydroxyle (NH et OH) qui résonne vers 4,8 ppm, d'un multiplet du proton de carbone asymétrique qui apparaît à 3,6 ppm et d'un doublet qui apparaît à 3,8 ppm celui du groupement méthylène du CH<sub>2</sub>OH.

## II. Ouverture d'un époxyde

### II.1. Effet de solvants

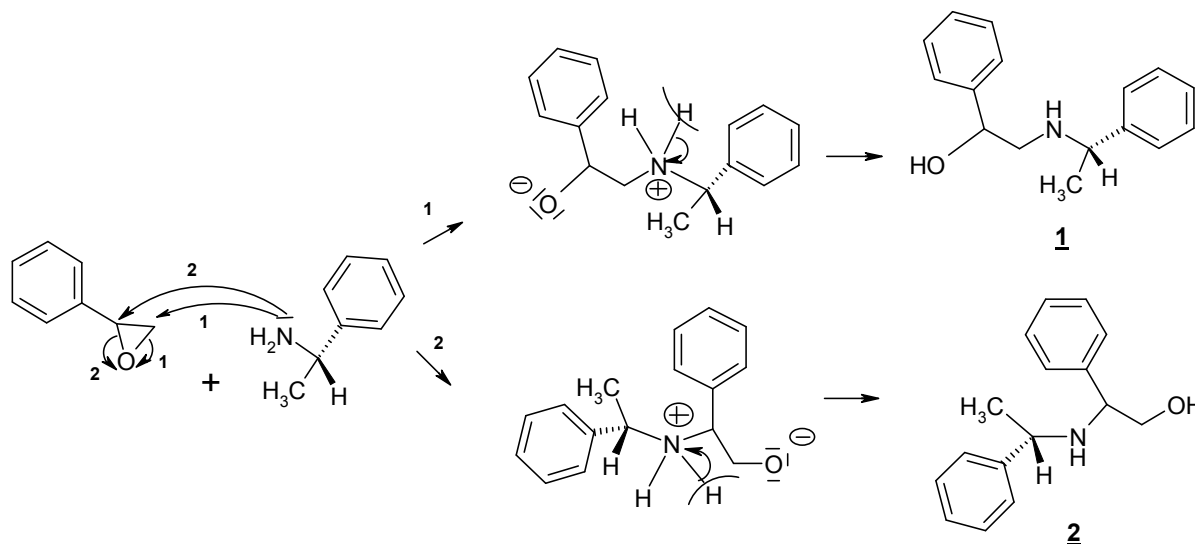
Nous avons utilisé la réaction d'ouverture de l'époxystyrène par la (S)-benzyl-méthylamine dans différents solvants (toluène, benzène, chlorure de méthylène, chloroforme et éthanol) afin d'observer l'influence de ceux-ci sur la proportion des régioisomères obtenus. Il faut savoir que Ladjama [56] a effectué les réactions en utilisant uniquement le benzène comme solvant, suivi de l'addition de l'eau. Le résultat auquel il a abouti, a été l'obtention majoritaire du régioisomère qu'on a dénommé le 1,2-aminoalcool  $\alpha$ -O-substitué, du fait de la position en  $\alpha$  du groupement phényle par rapport à l'atome d'oxygène dans la molécule. La position en  $\beta$  du même substituant attribue l'appellation de l'autre isomère, le  $\beta$ -O-substitué (schéma 2).



**Schéma 2** : ouverture de l'époxystyrène par la benzylméthylamine



Le nucléophile, en l'occurrence la benzylméthylamine, en attaquant sur les deux sites carbonés de l'époxystyrène (le carbone-1 ou le carbone-2), permet l'obtention des deux régioisomères déjà cités plus haut. L'obtention de ces produits permet de supposer le mécanisme réactionnel qui est décrit dans le schéma 3.



**Schéma 3** : mécanisme réactionnelle d'obtention de 1,2-aminoalcool

En ce qui nous concerne, nous avons utilisé des solvants à caractères différents (protiques, aprotiques, polaires et moyennement polaires). L'emploi de ces solvants nous a permis d'aboutir aux résultats qui sont représentés dans le tableau II suivant.

**Tableau II** : Synthèse de 1,2-aminoalcools dans différents solvants

Solvant	Rdt en % d' $\alpha$ -O dans la réaction	Rdt en % de $\beta$ -O dans la réaction	Rendement global en % de la réaction	Le % de l'isomère $\alpha$ -O	Le % de l'isomère $\beta$ -O
Toluène	54	16	70	77	23
Benzène	61	20	81	75	25
Chlorure de méthylène	57	34	<b>91</b>	62	38
Chloroforme	55	20	75	74	26
Ethanol	50	18	68	74	26

La lecture de ce tableau nous a conduit à la conclusion suivante :

Le régioisomère  $\alpha$ -O-substitué reste majoritaire quelle que soit la nature du solvant utilisé. Cependant, nous constatons que le chlorure de méthylène permet l'obtention d'un fort rendement de la réaction. Par contre, quand celle-ci est initiée dans le chloroforme, ainsi que dans l'éthanol, nous obtenons un rendement global inférieur à celui effectué dans le chlorure de méthylène. Par rapport à la réaction menée dans le benzène (81 %), nous avons amélioré le rendement de celle-ci dans le chlorure de méthylène où maintenant il est passé à 91 %. Quant au solvant éthanolique, nous pouvons expliquer le relatif rapport (68%) qui serait dû à l'acidité de l'éthanol qui libère facilement le proton  $H^+$ . dans tous les cas de figures, c'est l'isomère  $\alpha$ -O-substitué qui se trouve majoritaire. Dans le chloroforme dont le proton est également labile, nous constatons un faible rendement global.

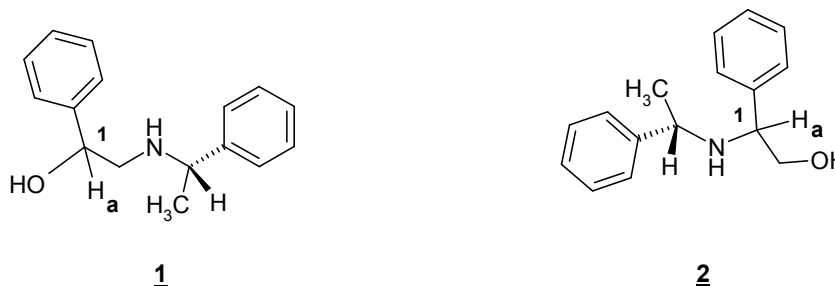
On a pu séparer par recristallisation dans l'heptane les deux régioisomères obtenus " $\alpha$ -O-substitué" et " $\beta$ -O-substitué". Quel que soit l'isomère analysé, les spectres représentant l'infra rouge du produit nous montrent la présence d'une bande d'absorption aux environs de 3250-3500  $cm^{-1}$  correspondant aux groupements hydroxyle et amine.

En RMN du proton, la distinction des 1,2-aminoalcools " $\alpha$ -O" / " $\beta$ -O" se fait aisément en considérant le déplacement chimique du proton  $H_a$  porté par le carbone tertiaire  $C_1$ . Ce proton est plus déblindé dans les éthanolamines de type " $\alpha$ -O" (autour de 4,60 ppm) que dans les éthanolamines de type " $\beta$ -O" (autour de 4,10 ppm) du fait de la proximité de l'oxygène. Pour les mêmes raisons, les protons méthyléniques ( $-CH_2-$ ) sont nettement moins déblindés chez les régioisomères " $\alpha$ -O-substitués" (tableau II). Cependant la spectroscopie RMN  $^1H$  des 1,2-aminoalcools montre le signal d'un singulet à 3.1 ppm qu'on peut attribuer aux fonctions amine et hydroxyle (NH, OH).

D'après l'analyse spectrale par RMN  $^1H$  de l'aminoalcool  $\alpha$ -O-substitué, on a la présence d'un pic à 1.4 ppm qu'on ne peut attribuer qu'au groupement méthyle. Le doublet de doublets du radical méthylène ( $CH_2-NH$ ) apparaît vers 2.75 ppm. Le proton du groupement  $CH-NH$  apparaît sous la forme d'un quadruplet à 3.8 ppm.

L'identification des régioisomères " $\alpha$ -O" et " $\beta$ -O" substitués, est encore plus aisée par RMN  $^{13}C$ . En effet, le carbone tertiaire  $C_1$  subit l'influence soit d'un azote soit d'un oxygène et se

présente vers 72 ppm et 61 ppm respectivement pour éthanolamines "α-O" et "β-O" substitués (tableau III).



**Figure 1** : Structures de α-O- et β-O-substitués

**Tableau III** : Déplacements chimiques du méthylène et du méthine des 1,2-aminoalcools en RMN <sup>1</sup>H

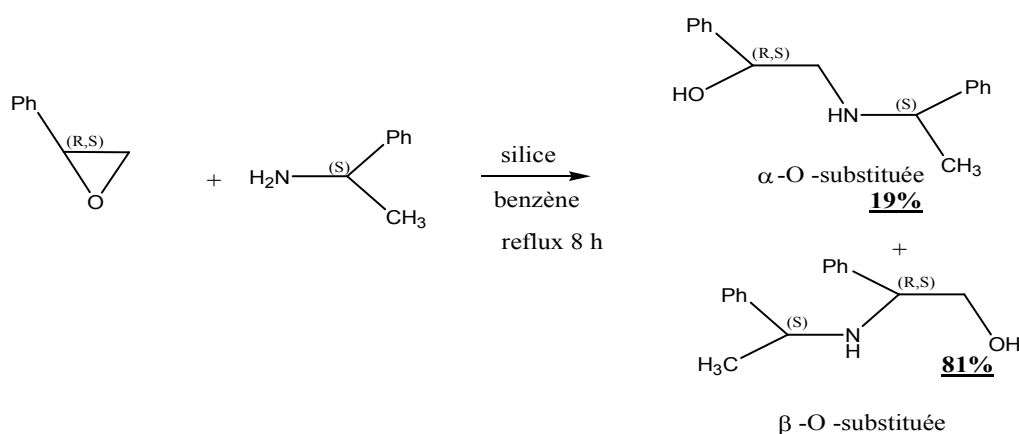
Composés	Groupement	Déplacement Chimique (ppm)	Signal
1,2-aminoalcool 1	<u>CH</u> <sub>2</sub> NH	2.60 – 2.80	m
	<u>CH</u> -OH	4.70	dd
1,2-aminoalcool 2	<u>CH</u> <sub>2</sub> OH	3.55	m
	<u>CH</u> -NH	4.10	m

**Tableau IV**: Déplacements chimiques du méthylène et du méthine des 1,2-aminoalcools en RMN <sup>13</sup>C

Composé	Groupement	Déplacement Chimique (ppm)	Signal
1,2-aminoalcool 1	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> - OH	72.0	d
	<u>CH</u> <sub>2</sub> - NH	54.8	t
1,2-aminoalcool 2	<u>CH</u> <sub>2</sub> - OH	54.7	t
	CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> - NH -	66.0	d

### II.2. Silice comme milieu réactionnel

Posner et Rogers [57] ont montré que le recours à des conditions acides diminue fortement le rendement global des ouvertures. Onaka [58], par contre, apporté une certaine amélioration avec l'utilisation de la silice dans le milieu réactionnel, sans pour cela affecter le rendement de la réaction. La même réaction que celle qui a été effectuée précédemment, a été conduite en milieu silice nous a fait remarquer que non seulement le pourcentage du régioisomère β-O a augmenté, mais qu'il devient nettement majoritaire par rapport à l'éthanolamine α-O-substituée (schéma 4).



**Schéma 4** : Réaction nucléophile de l'amine sur l'époxyde dans la silice

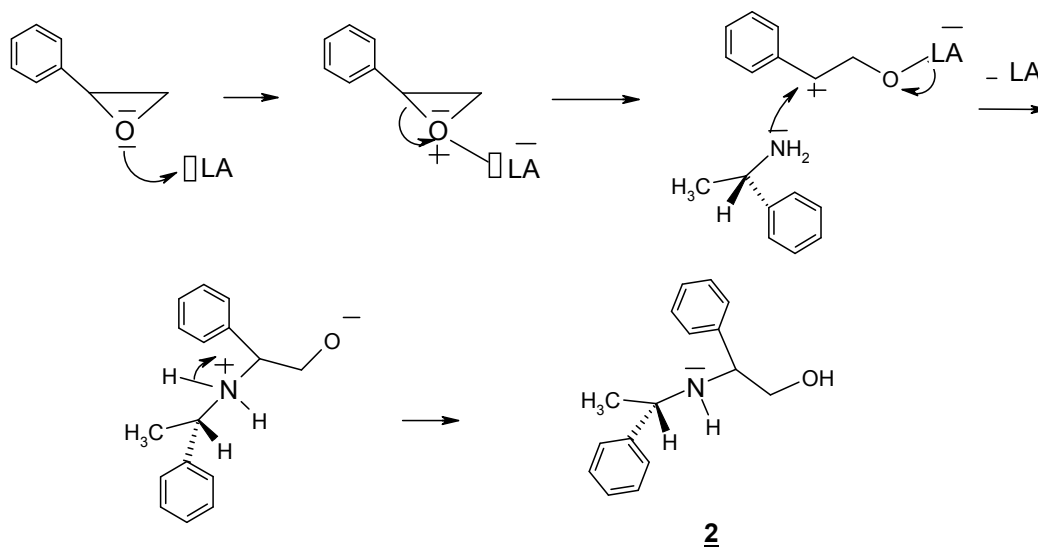
L'explication qu'on peut énoncer est que la silice SiO<sub>2</sub>, renferme une case vacante en son sein, qui s'avère se rapprocher des propriétés des acides de Lewis. C'est ce qui nous a amenés à élaborer des réactions en présence d'abord du chlorure d'aluminium. Il est connu que la silice est utilisée comme acide de Lewis dans les réactions de catalyse hétérogène. En effet, les atomes de silicium

possèdent une orbitale 3d vacante disposée à former une liaison dative avec les atomes d'oxygène des groupes carbonyles. Ainsi, le doublet libre de l'atome d'oxygène de l'époxyde, pourrait interagir avec une orbitale 3d vacante d'un atome de silicium d'un groupe silanol ou siloxy de la surface du gel de silice. La coupure hétérolytique, de la liaison O-C<sub>2</sub> de l'intermédiaire oxonium, conduirait après départ de la silice à l'ylure d'oxaméthine correspondant. L'attaque de l'amine sur le carbocation aliphatique secondaire conduirait au seul 1,2-aminoalcool **2** (Schéma 5). Le rendement (de 81 %) obtenu pour l'isomère β-O substitué avec l'utilisation de la silice est très significatif quant à la propriété caractéristique du milieu silice employé.

### II.3. Milieu acides de Lewis

L'étude effectuée par Onaka nous a permis d'envisager ce type de réaction au moyen de l'utilisation d'acides de Lewis dans le milieu réactionnel. Nous avons finalement abouti à une réaction régiospécifique, du fait de l'obtention du seul régioisomère à

savoir l'isomère "β-O" substitué, qui est le résultat de l'attaque sur l'époxyde, du côté le plus encombré (schéma 5). Le mécanisme réactionnel envisage l'attaque du doublet de l'atome d'oxygène de l'époxyde sur la case vacante de l'acide de Lewis pour aboutir à l'intermédiaire carbocation le plus stable, ce qui favoriserait ensuite l'attaque du doublet de l'atome d'azote du nucléophile, l'amine. Il faut dire que toutes les réactions ont été menées dans un même solvant, en l'occurrence le chlorure de méthylène qui s'est avéré un bon milieu réactionnel et d'un prix abordable.



### Schéma 5 : Mécanisme réactionnel faisant intervenir l'acide de Lewis

L'emploi de chlorure d'aluminium et du zinc, nous a permis d'aboutir aux résultats qui sont présentés dans le tableau V. Nous constatons que le pourcentage de la réaction passe nettement de 60 à 70 puis 90% quand on utilise respectivement les acides de Lewis suivants: le chlorure d'aluminium et ensuite le chlorure de zinc.

**Tableau V:** Comparaison entre la silice et  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{ZnCl}_2$

catayseur	solvant	(%) de la réaction	% de 1	% de 2
$\text{SiO}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	60	19	81
$\text{AlCl}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	73	0	100
$\text{ZnCl}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	<b>90</b>	0	100

Nous avons utilisé d'autres acides de Lewis tels que les chlorures de magnésium, de bismuth, d'antimoine et de cuivre. Les résultats sont présentés dans le tableau VI.

**Tableau VI :** Emploi d'autres acides de Lewis

catayseur	solvant	(%) de la réaction	% de 1	% de 2
-----------	---------	--------------------	--------	--------

MgCl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38	0	100
BiCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	23	0	100
SbCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45	0	100
CuCl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	0	100

Nous remarquons que l'emploi de ces acides de Lewis n'offrent pas de très bons rendements globaux mais aboutissent tous à une réaction de type régiospécifique.

### Conclusion

L'action d'une amine primaire chirale et aliphatique mène toujours à l'ouverture majoritaire de l'oxyde de styrène sur le côté le moins encombré et à l'obtention presque quantitative de l'éthanolamine **1** communément appelée, éthanolamine  $\alpha$ -O-substituée. L'emploi des solvants à caractères différents (protiques, aprotiques, polaires et moyennement polaires) nous a fourni également le régioisomère  $\alpha$ -O-substitué qui reste majoritaire quelle que soit la nature du solvant utilisé.

L'utilisation de la silice, dans le milieu réactionnel, permet la formation de l'autre diastéréoisomère, à savoir l'éthanolamine **2**, appelée.  $\beta$ -O substituée. La réaction devient régiospécifique (obtention d'un seul régioisomère en l'occurrence le composé **2**), lors de l'utilisation d'un acide de Lewis à la place de la silice. Le rendement de la réaction pour l'obtention de l'aminoalcool **2** a évolué à partir d'une minorité dans un milieu aqueux à un état majoritaire en présence de la silice, et finalement à un rendement de 100% dans le cas des acides de Lewis tels que  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  etc... L'obtention d'un seul composé est un bon résultat en soi, car il nous permet d'éviter une étape de séparation assez fastidieuse. Cet aminoalcool possède une fonction amine secondaire. Nous avons décidé de synthétiser des 1,2-aminoalcools avec une fonction amine primaire, à partir de la réduction de la fonction acide des acides aminés. Ceci nous a conduits à la formation d'éthanolamine ayant un seul carbone asymétrique.



### ***TECHNIQUE GENERALE***

Les spectres infra rouges ont été réalisés sur un appareil SHIMADZUFTIR 8400S, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Pour les solides, les pastilles sont préparées avec 2-4mg de l'échantillon dans 200-225mg de KBr. La position de bandes caractéristiques est donnée en  $\text{cm}^{-1}$ , les lettres FF, F, m, placés après ces derniers signifient respectivement très fort, forte, moyenne, faible et très faible.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton ( $\text{RMN H}^1$ ) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC à 250 MHz. Les spectres ont été effectués dans le  $\text{CDCl}_3$ . Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Pour la description des signaux, nous utiliserons les abréviations suivantes :

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

Les 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 solvants sont distillés et stockés sur tamis moléculaire 4Å. Les réactifs ont généralement été utilisés sans purification supplémentaire.

### **Partie Expérimentale.**

#### **I.Mode opératoire des $\alpha$ -aminoalcools**

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

Dans un bicol, muni d'un réfrigérant, on introduit 1g (26,45 mmols) de  $\text{NaBH}_4$  dissous dans 20ml de THF. On ajoute, après agitation, 1,28g (10,90 mmoles) de **L-valine** [ $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}(\text{NH}_2)\text{-CO}_2\text{H}$ ] en solution dans 10 ml de THF, d'une seule portion. Le mélange est refroidi dans un bain de glace. On agite pendant 30 min et tout en introduisant lentement 2,8g de  $\text{I}_2$  dissous dans 15 ml de THF. Nous remarquons un dégagement vigoureux de l'hydrogène.

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

Après avoir procédé à l'évaporation, on obtient une solution claire qui sera dissoute par l'addition d'une solution de potasse aqueuse (5g de KOH + 25ml de H<sub>2</sub>O). Le temps de réaction est de quatre heures. On procède à l'extraction avec le chlorure de méthylène (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (3×20 ml). Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Nous obtenons un liquide jaune. Le spectre IR du produit brut (0,76 g, 69%) confirme qu'il y a disparition de la bande carbonyle.

Le procédé est suivi pour la réduction de la **L-leucine** [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CO<sub>2</sub>H], pour obtenir l'aminoalcool correspondant la L-leucinol : [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>OH] avec un rendement de 72%.

### **I.2. Réduction par NaBH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**

Dans un bicol de 100 ml, on introduit 1g (26,45 mmoles) de borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>), dissous dans 20ml de THF la réaction démarre à 0°C, le mélange réactionnel est maintenu à 20°C, lors de l'ajout goutte à goutte 1,28 (10.92 mmoles) de **L-valine** [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH(NH<sub>2</sub>)-CO<sub>2</sub>H] en solution dans 10 ml de THF, On agite pendant 20 min puis on verse goutte à goutte une solution de 0,66ml (12,5mmoles) d'acide sulfurique concentré (98%) dans 15ml d'éther diéthylique. L'agitation se poursuit à température ambiante durant toute la nuit. L'excès de BH<sub>3</sub> est détruit par l'addition particulièrement prudente du méthanol et de l'hydroxyde de sodium (NaOH) à 5N.

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

On procède à l'extraction avec le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (3×20 ml). Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite.

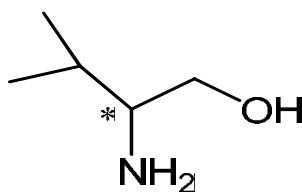
Au bout d'un certain temps des cristaux jaunes apparaissent au fond du ballon, leur poids est de 0,45g (c'est la L-valinol) avec un rendement de 31%.la disparition du

groupement carbonyle de la fonction acide, et la présence du groupe hydroxyle, nous renseignent sur l'obtention de l'aminool correspondant :  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2\text{OH}$

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

### I.3. Analyses spectrales

#### (S)-valinol (ou 2-Amino-3-méthyl-butan-1-ol)



Formule brute:  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}$

$M=103\text{g/mol}$ .

Rdt= 70-90%.

$[\alpha]_D = +17^\circ$  (C= 9,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ).

#### IR ( $\nu$ en $\text{cm}^{-1}$ )

$3250-3650\text{ cm}^{-1}$ (L) ; bande de variation de valence de OH et  $\text{NH}_2$ ,  $2957\text{ cm}^{-1}$ (F); bande de variation de valence de C-H aliphatique,  $1020-1220\text{ cm}^{-1}$  (m) ; bande de variation de valence de C-N ;  $1000-1320\text{ cm}^{-1}$  bande de variation de valence de CO.

#### RMN (250MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ en ppm)

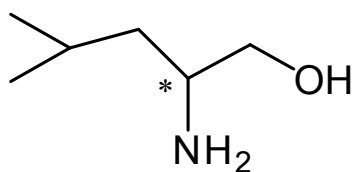
0.9(d, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 1.60(m, 1H,  $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2.60(m, 1H,  $-\text{CH}$ ) ; 3.70(d, 2H,  $\text{CH}_2-\text{OH}$ ) ; 4.11(s, 3H,  $\text{NH}_2$ , OH).

#### Spectroscopie de Masse

30V (ESI+) m/z (%) : 60.02 (20), 74.77 (39), 104.01 (98), 126.12 (14).

20V (ESI-) m/z (%) : 102.02 (100).

#### (S)-leucinol (ou 2-Amino-4-méthyl-pentan-1-ol)



Formule brute :  $C_5H_{11}NO$

M=101g/mol.

Rdt= 70-80%.

$[\alpha]_D = -31^\circ$  (C= 1,  $C_6H_5CH_3$ ).

**IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ )**

3250-3650  $cm^{-1}$  (F, L), bande de variation de valence de OH et  $NH_2$ , 2957  $cm^{-1}$ , bande de variation de valence de C-H aliphatique, 1020-1220  $cm^{-1}$  (m) ; bande de variation de valence de C-N ; 1000-1320  $cm^{-1}$  bande de variation de valence de CO.

**RMN (250MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm)**

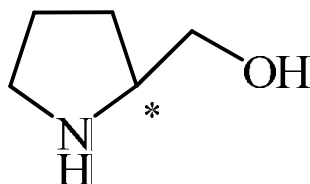
0.9(d, 6H, 2 $CH_3$ ) ; 1.60(m, 1H,  $-CH-(CH_3)_2$ ) ; 1.30(t, 2H,  $-CH_2-$ ) 2.75(m, 1H,  $-CH$ ) ; 3.30(d, 2H,  $CH_2-O$ ) ; J=3.4 Hz ; 0.56(s, 3H,  $NH_2$ , OH).

**Spectroscopie de Masse**

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

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

**(S)-Prolinol(Pyrrolidinemethanol ou 2-hydroxyméthyl-pyrrolidine)**



Formule brute :  $C_5H_{11}NO$

M=101g/mol.

Rdt= 70-80%.

$[\alpha]_D = -31^\circ$  (C= 1,  $C_6H_5CH_3$ ).

**IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ )** 3250-3650  $cm^{-1}$  (L) (OH), 3250-3400 (N-H).

### RMN (250MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm)

1.70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.91(t, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 3.20(m, 1H, CH); 3.60(d, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.65(s, 2H, NH<sub>2</sub>, OH).

### SM

30V (ESI+) m/z (%): 84,08 (70), 102,20 (100), 124,08 (43).

20V (ESI-) m/z (%): 74,59 (21), 100,15 (57).

## II. Mode opératoire des β-aminoalcools

### II.1. Milieu aqueux PH>7

A un mélange de 20 ml (157 mmols) de (S)-méthylbenzylamine et 20 ml d'eau, on ajoute 6 grammes (50 mmols) d'époxystyrène racémique. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant une nuit. Après refroidissement, on sépare la phase organique de la phase aqueuse. On extrait la phase aqueuse avec 3 fois 20 ml de chloroforme, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium. La solution concentrée est un mélange visqueux auquel on ajoute alors 10 ml d'heptane afin de précipiter la partie solide. Celle-ci est séparée, purifiée par recristallisation et identifiée comme étant le diastéréoisomère "α-O substitué". Après évaporation du solvant du filtrat, on recueille une huile. Ce composé a été identifié comme étant le régioisomère "β-O substitué" obtenu sous forme racémique également.

### II.2. En présence de la silice

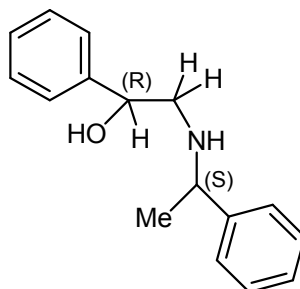
Dans un ballon de 50ml, on mélange une quantité équimoléculaire d'époxystyrène racémique et de la (S)-méthyl-benzyl-amine (10 mmol). On ajoute 6 grammes de gel de silice dissous dans 20 ml de dichlorométhane. La suspension est agitée à reflux du solvant. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. A la fin de la réaction (environ 6 heures), on ajoute 20 ml d'eau distillée à la solution. Le mélange réactionnel est remis à reflux pendant une heure, afin de récupérer les produits organiques adsorbés par la silice. On filtre la partie solide et les produits organiques sont extraits 2 fois 40 ml de dichlorométhane, puis purifiés par recristallisation dans l'heptane.

### II.3. En présence d'Acides de Lewis.

Dans un ballon de 50ml, on mélange une quantité équimoléculaire d'époxystyrène racémique et de la (S)-méthyl-benzyl-amine (10 mmol). On ajoute 3 équivalent grammes de chlorure d'aluminium dissous dans 20 ml de dichlorométhane. La suspension est agitée à reflux du solvant. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. On filtre la partie solide et les produits organiques sont extraits 2 fois 40 ml de dichlorométhane, puis purifiés par recristallisation dans l'heptane et on a identifié un seul régioisomère "β-O substitué" obtenu sous forme racémique également.

### II.4. Analyses Spectrales

#### 1-Phenyl-2-(1-phényl-éthylamino)-éthanol(S,R)



Formule brute :  $C_6H_{19}NO$

M=241g/mol.

Rdt= 60.4% selon la méthode **1**, 19% selon la méthode **2**, et 00 % selon la méthode **3**.

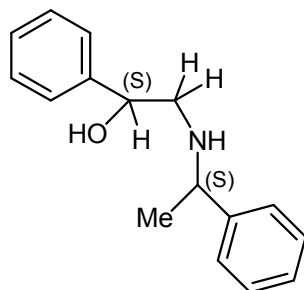
Ce composé a été obtenu sous forme solide, mp: 84°C – 86°C.

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3300; 1600; 1490; 1450; 1000, 960.

**RMNH**<sup>1</sup>: ( $CDCl_3$ , 250 MHz) 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.60 (dd, J=6.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J= 6.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H, OH and NH); 3.80 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J= 6.4 Hz, 1H), 7.20–7.40 (m, 10H, aromatics).

**RMNC**<sup>13</sup>: ( $CDCl_3$ ): 24.2 (q), 54.8(t); 57.7 (d); 72.0 (d); 126.3(d); 127.5 (d); 128.2(d); 130.2(d); 144.1 (s); 146.8 (s).

**1-Phényl-2-(1-phényl-éthylamino)-éthanol(S,S)**



Formule brute :  $C_{19}H_{21}NO$

M=241g/mol.

Rdt= 58% selon la method **1**, 19% selon la method **2**, et 00 % selon la method **3**.

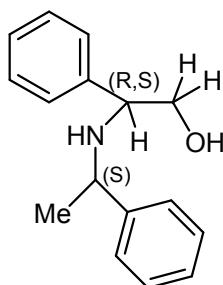
Ce compose a été obtenu sous forme solide, mp: 84°C – 86°C.

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3300; 1600; 1490; 1450; 1000, 960.

**RMNH<sup>1</sup>**: ( $CDCl_3$ , 250 MHz) 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.60 (dd, J=6.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J= 6.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H, OH and NH); 3.80 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J= 6.4 Hz, 1H), 7.20–7.40 (m, 10H, aromatics).

**RMNC<sup>13</sup>**: ( $CDCl_3$ ): 24.2 (q), 54.8(t); 57.7 (d); 72.0 (d); 126.3(d); 127.5 (d); 128.2(d); 130.2(d); 144.1 (s); 146.8 (s).

**1-Phényl-2-(1-phényl-éthylamino)-éthanol**



Formule brute :  $C_{19}H_{21}NO$

M=241g/mol.

Rdt= 20.10 % selon la method **1**, 81 % selon la méthode **2**, et 100 % selon la méthode **3**; Ce compose a été obtenu sous forme d'huile.

**IR** (Film): 3400; 1600; 1490.

**RMNH**<sup>1</sup>: (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.90 (s, 2H, OH et NH); 3.55 (m, 2H), 3.80 (q, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.15–7.30 (m, 10H, aromatiques).

**RMNC**<sup>13</sup>: (CDCl<sub>3</sub>): 24.0 (q), 54.7(t); 61.5 (d); 66.0 (d); 126.1(d); 127.2 (d); 128.0(d); 130.1(d); 141.0 (s); 145.0 (s).



- [1] (a)- Reetz, M. *Abgew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1531.  
 (b)- Yokomatsu, T.; Yussa, Y.; Shibuya, S. *Heterocycles*. **1992**, 33, 1051.
- [2] Golebiowski, A.; Jurczak, J. *Synlett* **1993**, 241.
- [3] (a)- Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699.  
 (b)- Umezawa, H. ; Aoyagi, T. ; Morishima, H. ; Matsuzaki, M. ; Hamade, M. ; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1970**, 23, 259.  
 (c)- Umezawa, H. ; Aoyagi, T. ; Suda, H. ; ; Hamade, M. ; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1976**, 29, 97.
- [4] (a)- Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Orezzi, P.; Franceschi, G.; Mondelli, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5334.  
 (b)- Lwmoto, R. H.; Lim, P.; Bhacca, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 36, 3891.
- [5] Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 431-432.
- [6] (a)- Corey, E.J.; Zhang, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1931.  
 (b)- Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.
- [7] (a)- Beisler, J.A. *Prog. Med. Chem.* **1982**, 19, 242.  
 (b)- Sugawara, H.; Tsunakawa, M.; Konishi, M.; Kawaguchi, H.; Krishnan, B.; Cunngh, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 996.
- [8] Deyrup, J.A.; Moyer, C. L. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 175.
- [9] Coppola, G. M. ; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis-Construction of Chiral Molecules using Amino-Acids; Wiley: NewYork, 1987.*
- [10] (a)- K. Arata. *Adv. Catal.* **1990**, 37, 165.  
 (b)- Li, X.; Nagaoka, K.; Simon, L. J.; Lercher, J. A.; Wrabetz, S.; Jentoft, F. C.; Breitkopt, C.; Matysik, S.; Papp, H. j; *Catal.* **2005**, 230, 214.
- [11] (a)- Yadav, G.D.; Nair, J. *J. Micropor. Mesopor. Mater.* **1999**, 33, 1.

- (b)- Reddy, B. M.; Patil, M. K.; Rao, K.N.; Reddy, G.K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 258, 302.
- (c)- Reddy, B. M.; Sreekanth, P.M.; Reddy, V.R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 237, 93.
- [12] Reddy, B. M.; Patil, K. M.; Reddy, T. B.; Park, Sang-Eon. *Catalysis. Communications.* **2008**, 9, 950-954.
- [13] Aboulaala, K.; Goux-Henry, C.; Sinou, D.; Safi, M.; Soufiaoui, M. *Journal of Molecular Catalysis A : Chem.* **2005**, 237, 259-266.
- [14] Lakshman, M. K.; Zaje, B. *Tetra Letters.* **1996**, 37, 2529-2532.
- [15] Chang, H.T.; Sharpless, B. *Tetra Letters.* **1996**, 37, 3219-3222.
- [16] Meknow, M. J.; Meyers, A. I.; Drawz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.
- [17] Juszczak, P. ; Kasprzykowska, R. ; Kotodziejczyk, A. S. *Letters in Peptide Science.* **2003**, 10, 79-82.
- [18] Ould Aliyenne, A. ; Kraiem, J. ; Kacem, Y. ; Ben Hassine, B. C. R. *Chimie.* **2007**, 10, 251-258.
- [19] Berry, B.M.; Craig, D. *Synlett* **1992**, 41.
- [20] Garry, S. W.; Neilso, D.G. *J. Chem Soc. Perkin Trans.* **1987**, 1, 601.
- [21] Alkins, R. K.; Frazier, J.; Moore, L.L.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 22, 2451.
- [22] Iuliano, A.; Pini, D.; Salvadori, P. *Tetrahedron . Asym.* **1995**, 6, 739-744.
- [23] Delair, P.; Einhore, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4680.
- [24] Choudhury, I.; Schenck, H. A.; Cechova, S. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2494-2501.
- [25] Mloston, G.; Obijalska, E.; Heimgarther, H. *Journal of Fluorine Chem.* **2010**, 131, 829- 843.
- [26] Capriati, V.; Degennaro, L.; Florio, S.; Luisi, R. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 8651-

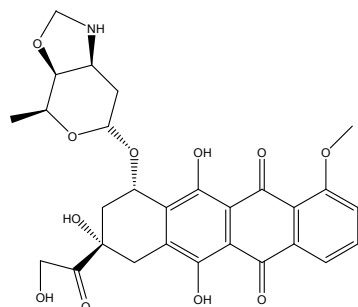
- 8654.
- [27] Ding, C. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 945-948.
- [28] Higashiyama, K.; Kyo, H.; Takahashi, H. *Syn. Lett.* 1998, 489-490.
- [29] Barrett, A. G. M.; Seefeld, M. A.; White, A. J. P. *J. Org. Chim.* **1996**, 61, 2677-2685.
- [30] Sharpless, K. B. ; Patrick, D. W.; Truesdale, L. K. ; Biller, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2305.
- [31] Segat-Dioury, F.; Lingibé, Olivier.; Graffe, B.; Sacquet, M-C.; Lhommet, G. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 233-248.
- [32] S.Vettel, C. Lutz, P. Knochel, *Synlett.* **1996**, 731.
- [33] C.Lutz, V.Lutz, P.Knochel, *Tetrahedron.* **1998**, 54, 6385-6402
- [34] Ibuka, T. ; Nakai, M. ; Tamamura, H.; Fujii, N. ; Yamamoto, Y. *Tetrahedron.* **1996**, 52, 11739.
- [35] Andrea, B. J. B.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 1057-1060.
- [36] Ghorai, M. K. ; Ghosh, K. *Tetrahedron Letters.* 2007, 48, 3191-3195.
- [37] Pasto, M.; Castejon, P.; Mpyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6033.
- [38] Parker, R. E.; Isaacs, N. S. *Chem Rev.* 1959, 737.
- [39] Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4661.
- [40] Rebollo, O. ; Olmo, E. ; Ruiz, G. ; Lopez-Pérez, J. L. ; Giménez, A. ; Feliciano, A. S. *Bio. Org. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 184-187.
- [41] Martin, M.; Bezzenine-L, S.; Gil, R.; Collin, J. *Tetrahedron : Asym.* **2007**, 18, 2598-2605.
- [42] (a)- Corma, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 559.
- (b)- Clark, J. H.; *Acc. Chem; Res.* **2002**, 35, 791.
- (c)- Okuhara, T. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3641.

- [43] Hosseini-Sarvari, M. *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 65-71.
- [44] Sharpless, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, 1, 2733- 2746.
- [45] Menche, D.; Arikan, F.; Li, J.; Rudolph, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 267-270.
- [46] Kim, H.Y.; Talukdar, A.; Cushman, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1085-1087.
- [47] Shivarkar, A. B.; Gupte, P. S.; Chaudhari, V.R. *Syn. Lett.* **2006**, 1374-1378
- [48] Mollet, K. ; D'hooghe, M.; Kimpe, N. D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 264-269.
- [49] Spaccini, R. ; Ghilardi, A. ; Pastori, N. ; Clerici, A. ; Punta, C. ; Porta, O. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 2044-2052.
- [50] Rossi, B. ; Pastori, N. ; Clerici, A. ; Punta, C. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 10151-10156.
- [51] Bergmeier, S. C. *Tetrahedron.* 2000, 56 , 2561-2576.
- [52] Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**. 25. 360.
- [53] Umezawa, H. ; Aoyagi, T. ; Morishima, H. ; Matsuzaki, M. ; Hamada, M. ; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* 1978,23, 259.
- [54] (a)- Kim, Y. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**. 34. 955.
- (b)- Corey, E.J.; Helal, C. *Angew.Chem. Int. Ed. Egl.* **1998**, 37, 1986.
- [55] Abiko, A. ; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.
- [56] Ladjama, D. Thèse de Doctorat d'Etat, USTHB Alger **1990**.
- [57] Posner, G.H. ; Rogers, D.Z. *J. American Chem. Society.* **1977**, 8208.
- [58] Izumi, Y. M. ; Onaka, J. *Molecular Catalysis* 1992, 74, 35

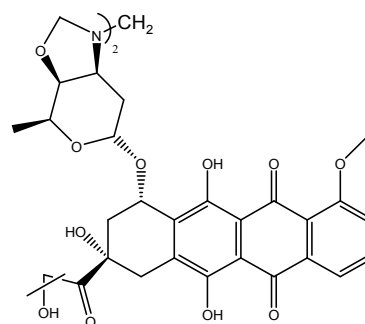
## Introduction

La chimie des amines et d'autres composés contenant l'atome d'azote, joue un rôle central dans la synthèse organique. De ce fait, le premier composé organique qui a été synthétisé fut l'urée [1]. Ce type de composés contenant un atome d'azote, et présentant un grand intérêt, prend sa source à partir de plusieurs facteurs, dont le premier est d'origine Nature qui a choisi différents dérivés d'azote pour leur édification typique de blocs dans la construction de la nature, tels que les acides aminés et les nucléotides [2]. Cependant, ce ne sont pas seulement les principaux constituants de la nature qui sont inclus dans cette catégorie, mais également d'autres composés aussi importants tels que les neurotransmissions, les substances toxiques naturelles, les alcaloïdes et d'autres molécules actives devraient être inclus dans ce groupe. En fait, la grande majorité des produits utilisés dans l'industrie pharmaceutique contiennent au moins un atome d'azote. En outre les composés azotés sont d'une grande importance dans d'autres aspects de l'industrie chimique, comme dans le cas de la préparation de colorants, détergents, tensio-actifs, assouplissants, etc...

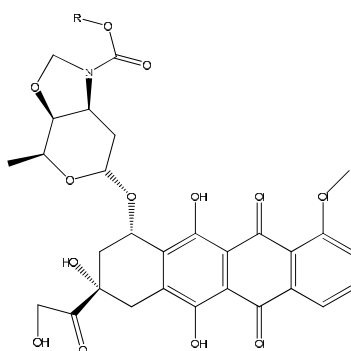
En ce qui nous concerne, nous avons entrepris de synthétiser des oxazolidines substituées à partir de la condensation des 1,2-aminoalcools, synthétisés précédemment, et des composés aldéhydiques. En plus de l'atome d'azote, cette molécule contient également un atome d'oxygène. Les oxazolidines substituées ont été étudiées intensivement en raison de leur impact en tant qu'auxiliaires chiraux dans la synthèse asymétrique [3]. Elles peuvent également servir comme intermédiaires de synthèse [4]. De plus, elles présentent de nombreuses activités biologiques telles que antibactérienne, antimicrobienne et antitumorale [5]. Les noyaux oxazolidiniques reliés à des cycles ont été exploités avec succès dans le domaine médical, tels que : les anticancéreux dont le doxazolidine, le doxoforme et le carbamate de doxaz [6].



Doxazolidine  
(Doxaz)



Doxoform  
(Doxf)



Doxaz carbamate

Il est de ce fait hautement souhaitable de développer de nouvelles méthodes pour la construction efficace des 1,3-oxazolidines.

Ainsi, la préparation des oxazolidines continue à être d'actualité et la molécule est toujours étudiée par différents groupes de recherche dans le monde. Avant de présenter nos résultats, nous développerons dans les paragraphes suivants les principales études décrites dans la littérature.

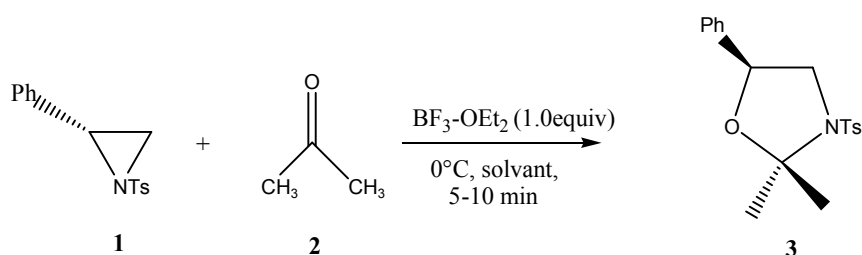
## Rappels Bibliographiques

La synthèse d'oxazolidines a été abordée de plusieurs manières. Nous allons présenter leur préparation dans ce qui suit.

### I. A partir d'hétérocycles à trois chaînons

#### I.1. A partir de 2-phényl-N-tosylaziridine

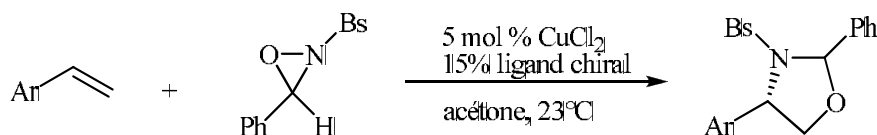
Ce type d'hétérocycle peut être synthétisé à partir de la cycloaddition [3+2] entre les composés carbonylés et les aziridines N-activées en présence d'un acide de Lewis [7]. L'étude énantiosélective de la cycloaddition de la (R)-2-phényl-N-tosylaziridine **1** avec l'acétone et l'acide de Lewis ( $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ) en présence de dichlorométhane comme solvant, donne le 2-phényl-N-tosylaziridine avec un excès énantiomérique (ee) de l'ordre de 74% [8].



**Schéma 1** : Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de la  
(R)-2-phényl-N-tosylaziridine

#### I.2. A partir d'Oxaziridine

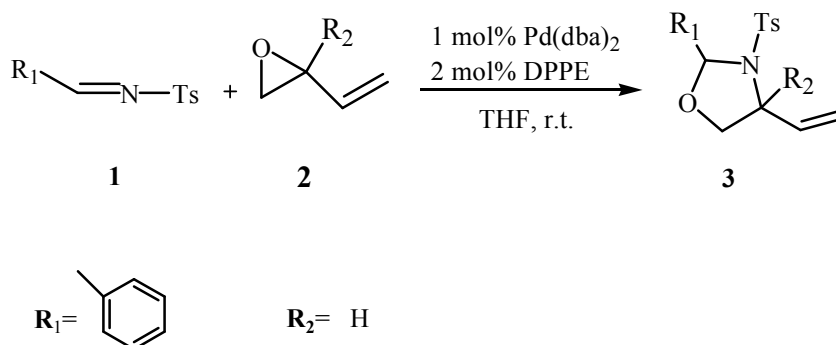
L'ouverture de l'oxaziridine en présence de chlorure de cuivre et d'un ligand chiral va permettre l'addition de l'intermédiaire obtenu, sur la double liaison de l'alcène, substitué par un radical aromatique, selon une réaction d'aminohydroxylation de Sharpless avec un rendement de 81%. Nous relevons un excès énantiomérique supérieur à 82% [9] (schéma 2).



**Schéma 2 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'Oxaziridine

### L3.A partir d'époxydes substitués

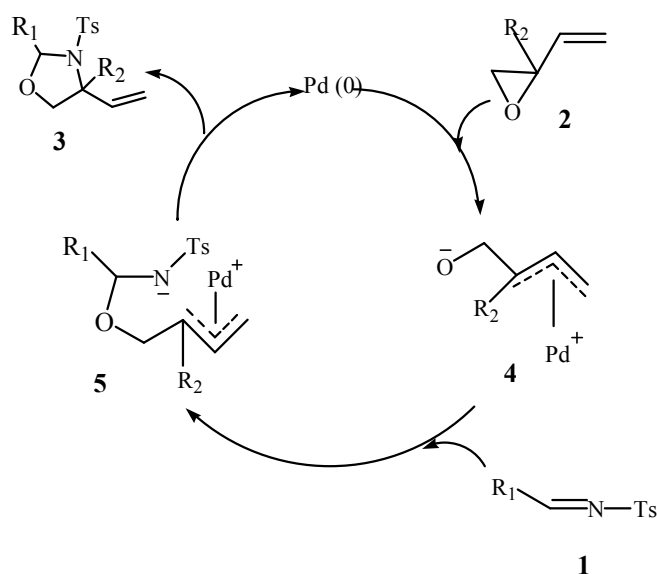
La cycloaddition régiosélective [3+2] d'imine **1** avec un oxirane vinylique **2** en présence de palladium conduit à une oxazolidine par combinaison des deux substrats avec de bons rendements (>99%) (Schéma 3) [10].



**Schéma 3 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'époxydes substitués

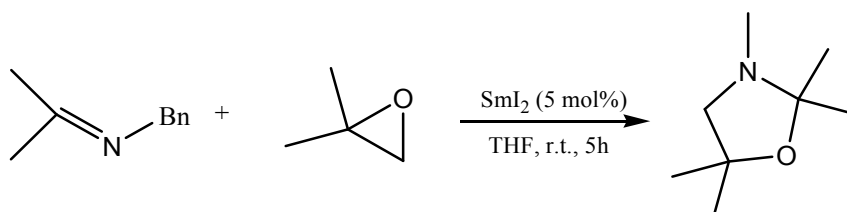
L'addition nucléophile de l'anion d'oxygène **4** est une étape clé de la présente cycloaddition [3+2]. En effet cet anion qui est généré par la réaction de l'oxirane vinylique **2** avec le palladium, réagit avec l'imine. La cyclisation intramoléculaire qui s'ensuit, conduit à l'oxazolidine recherchée (voir mécanisme réactionnel ci-dessous). Il est à noter que la cycloaddition régiosélective [3+2] citée dans cet exemple est réalisée en utilisant une tosyl-imine, tandis que les autres imines ordinaires tels que méthyle, phényle et phosphonyle imines ne donnent pas le même résultat.





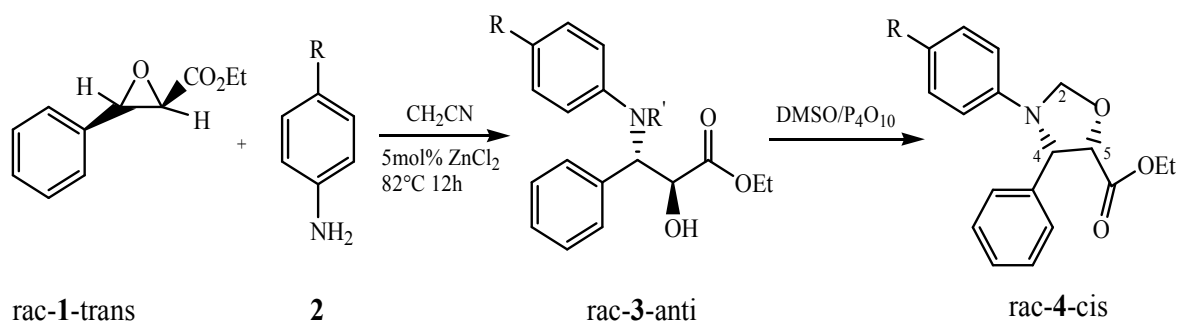
**Schéma 4** : Mécanisme réactionnel

Takayuki et ses collaborateurs [11] (schéma 5) ont découvert que les imines réagissent avec les époxydes dans des conditions douces en présence d'une quantité catalytique d'iodure de samarium ( $\text{SmI}_2$ ), pour donner des dérivés 1,3-oxazolidiniques avec de bons rendements (98%).



**Schéma 5** : Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'époxydes en présence d'iodure de samarium

La synthèse d'oxazolidine démarre par l'ouverture du trans-éthyl-3-phényl glycidate **1** en présence de chlorure de zinc. L'intermédiaire ainsi obtenu réagit sur la p-anisidine **2** pour donner les deux diastéréoisomères  $\beta$ -aminoalcool et  $\alpha$ -amino alcool mais ce dernier est obtenu avec une petite quantité (9:1 confirmé par GC-MS). La seconde étape consiste en l'oxydation de la  $\beta$ -aminoalcool par le déca-oxyde de tétra-phosphore dans le DMSO pour conduire à un seul composé de forme cristalline à savoir l'éthyl 3-(methoxyphenyl)-4-phényl-oxazolidine-5-carboxylate **4** avec un rendement de 85% ; (schéma 6) [12].



R = H, OCH<sub>3</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>

R' = Boc, H

**Schéma 6** : Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'époxydes en présence de chlorure de zinc

La deuxième étape qui conduit à l'oxazolidine recherchée a lieu selon le mécanisme ci-dessous:

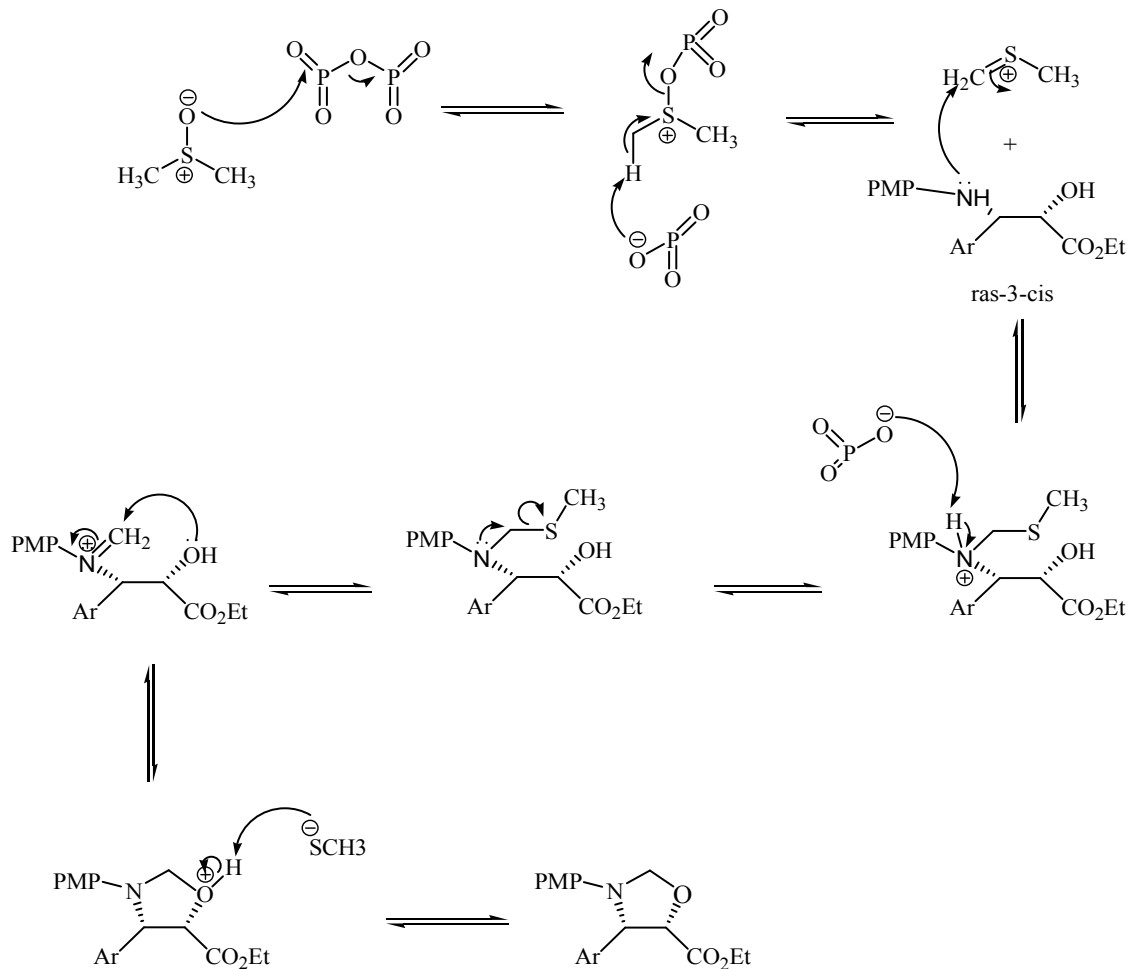
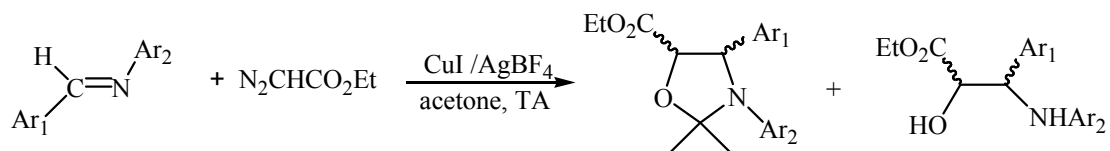


Schéma 7 : Mécanisme réactionnel

## II.A partir d'imines substituées

Dans l'exemple qui suit nous remarquons que l'addition de l'imine sur le diazo-acétate d'éthyle catalysée par le cuivre en présence d'acétone conduit à la formation des 1,3-oxazolidines et des 1,2-aminoalcools. Les rendements sont appréciables (96%) [13].

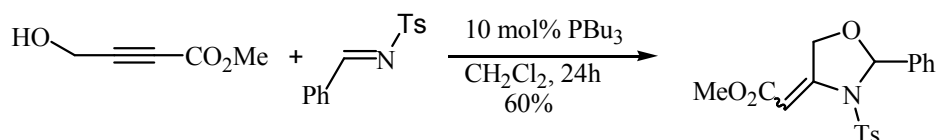


Ar<sub>1</sub> = p- NitroPh

Ar<sub>2</sub> = Ph

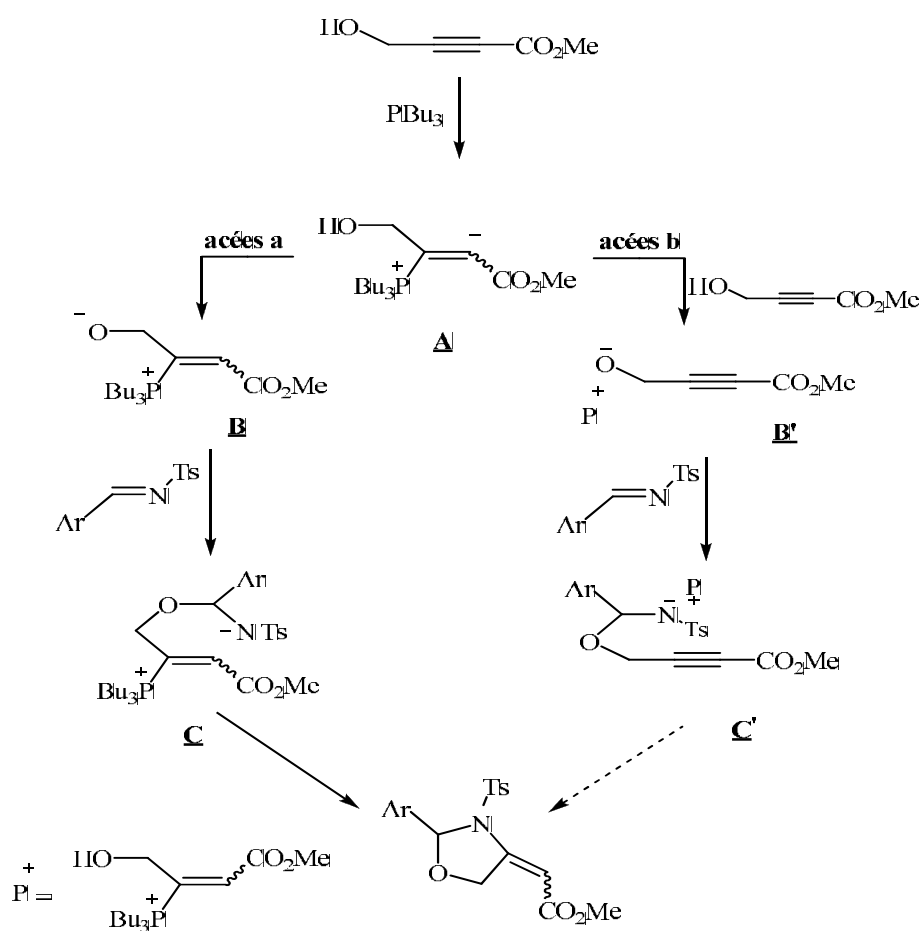
Schéma 8 : Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'imines substitués

A température ambiante et en présence du tributyle phosphore, la réaction entre l'alcool propargylique et la N-tosylbenzaldimine donne un mélange de deux isomères E et Z-4-méthyl-1,3-oxazolidines dans un rapport de 54/46. Ces produits ont été aisément séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice et ensuite facilement caractérisés [14].



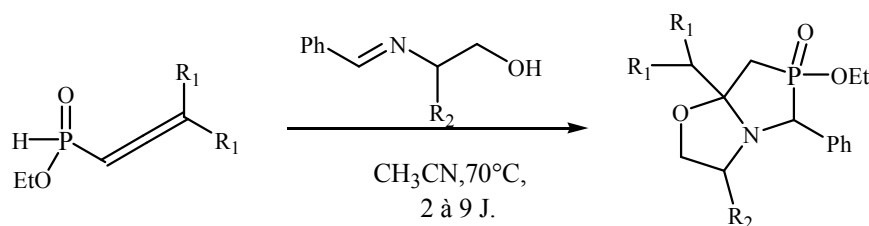
**Schéma 9 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'alcool propargylique et la N-tosylbenzaldimine

Ainsi, la réaction représentée dans le schéma 10 peut se produire sous la forme de deux mécanismes possibles (schéma 10). Comme première étape, les deux voies impliquent la phosphine avec l'alcool propargylique pour donner le sel de phosphonium **A**. Ceci est suivi par un échange intramoléculaire de protons entre la partie carbanionique et la partie hydroxylique (accès a) ou alors un autre processus intermoléculaire (accès b). L'alcoolate B ou B' ainsi obtenu s'ajoute ensuite à l'imine pour enfin, aboutir à l'oxazolidine en question par réaction intramoléculaire avec la régénération du catalyseur phosphine.



**Schéma 10** : Mécanisme réactionnel

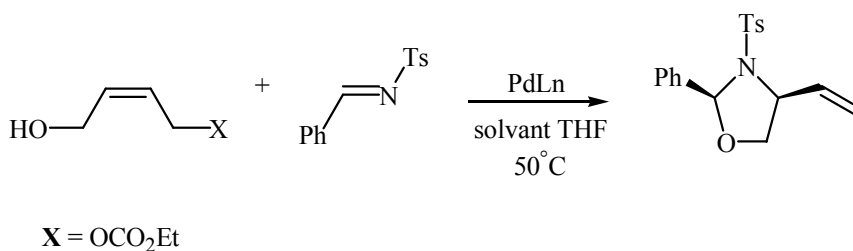
Les réactions des allènes avec les imines (R) ou (S)-phénylglycinol, (S)-2-amino-butanol ou éthanolamine conduisent à la formation de la 1-oxa-3-aza-6-phosphabicyclo[3.3.0]octanes avec un rendement de 45-80% [15] (schéma 11).



R<sub>1</sub> = Me, Me, Me, Me, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-  
 R<sub>2</sub> = (R)-Ph-, (S)-Ph-, (S)-Et-, H-, (S)-Ph-

**Schéma 11 :** Synthèse des 1,3-oxazolidines à partir des réactions entre les imines et les allènes.

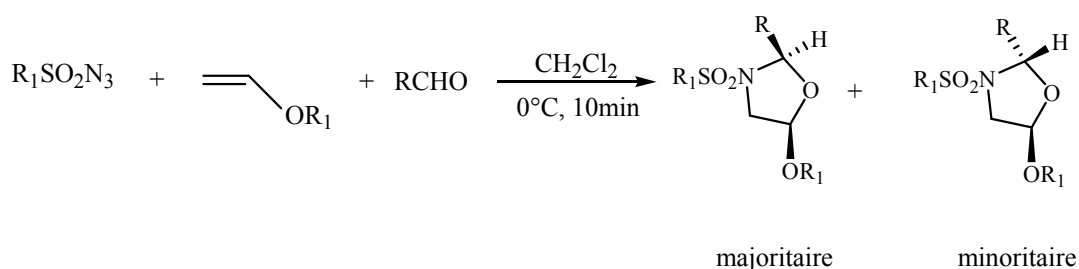
Dans cet exemple, la réaction de cyclisation proposée démarre par la condensation entre le dérivé 2-butène-1,4-diol et l'imine. En utilisant 5% en mole de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en tant que catalyseur. La 1,3-oxazolidine obtenue, avec un rendement de 65%, mais sous la forme de deux isomères, dans un rapport de 37/63 (cis/trans). Dans le cas de l'autre catalyseur, à savoir le Pd(OAc)<sub>2</sub>, les auteurs ont remarqué l'obtention d'un résultat similaire, tandis que pour le Pd(dba)<sub>2</sub> le rendement est légèrement meilleur (schéma 12) [16].



**Schéma 12 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de la condensation entre le dérivé 2-butène-1,4-diol et l'imine

### III.A partir de la condensation de trois composés (à une seule étape)

Ping He et ces collaborateurs ont rapporté une méthode pratique et en une seule étape pour la synthèse des oxazolidines trisubstituées. La réaction met en jeu trois composés, à savoir, les aldéhydes, les éthers de vinyles et les fluoroalkyl-sulfonyles d'azotures (schéma13) [17]. Cette réaction est hautement diastéréosélective et donne des rendements modérés,



$R_1$  = Et, t-Bu

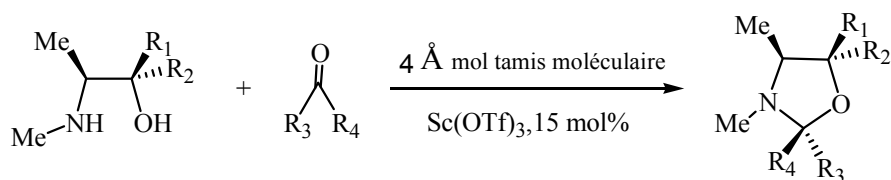
$R$  = Ph, 2-furyl,  $Me_2CH$ , 2- $O_2NC_6H_4$

**Schéma 13** : Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de la condensation de trois composés

## IV.A partir de la condensation d'éthanolamines et de composés carbonylés

### IV.1.Ephédrine et pseudo-éphédrine pris comme produits de départ

Différentes oxazolidines ont été préparées à partir d'éphédrine et de pseudo-éphédrine, produits très disponibles dans le commerce, et de composés cétoniques (schéma 14). Il faut noter que les auteurs ont utilisés un acide de Lewis comme catalyseur, en l'occurrence le triflate de scandium ( $Sc(OTf)_3$ ) [18].



$R_1$  = Ph,  $R_2$  = H ephedrine

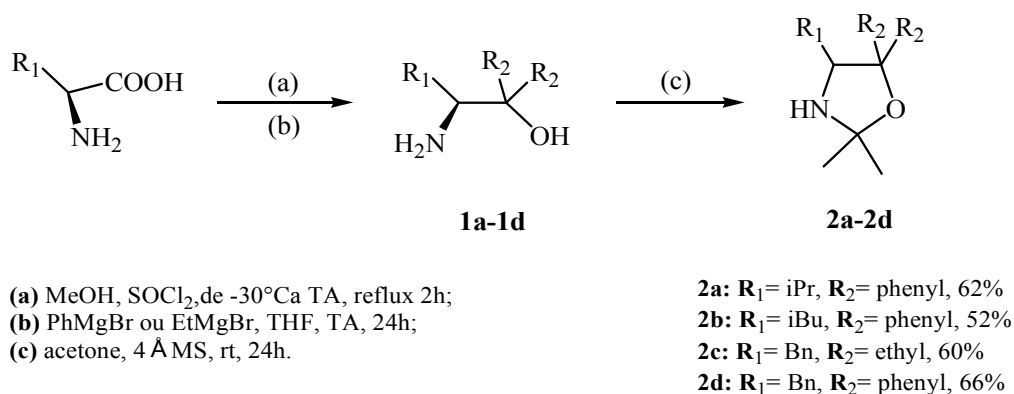
$R_1$  = H,  $R_2$  = Ph pseudoephedrine

$R_3$  = Me,  $R_4$  = Et

**Schéma 14 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de l'éphédrine et la pseudo éphédrine

## IV.2. A partir de β-éthanamines issues d'acides aminés

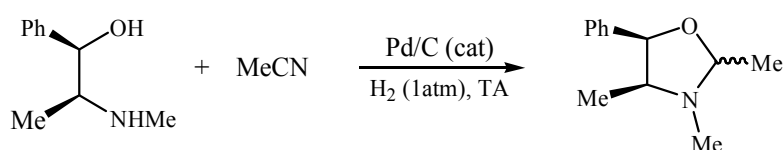
A partir de produits de départ, moins coûteux, et disponibles dans le commerce, des oxazolidines ont été préparées en trois étapes simples (schéma 15) [19].



**Schéma 15 :** La synthèse de 1,3-oxazolidine à partir des aminoacides

## IV.3. Condensation des β-éthanamines avec des nitriles

A température ambiante, la présence d'hydrogène et de quantités catalytiques de palladium désactivé (Pd / C) induit la formation de 1,3-oxazolidines à partir de la réaction de nitriles et de 1,2-aminoalcools. Le clivage ultérieur réducteur de la liaison NC-O, de ces hétérocycles, a lieu dans les mêmes conditions. Ainsi, cette méthodologie offre une nouvelle voie de synthèse, à une seule étape de N-alkylation de 1,2-aminoalcools utilisant les nitriles comme réactifs avec des rendements pouvant aller jusqu'à 98% de rendement [20] (schéma 16).



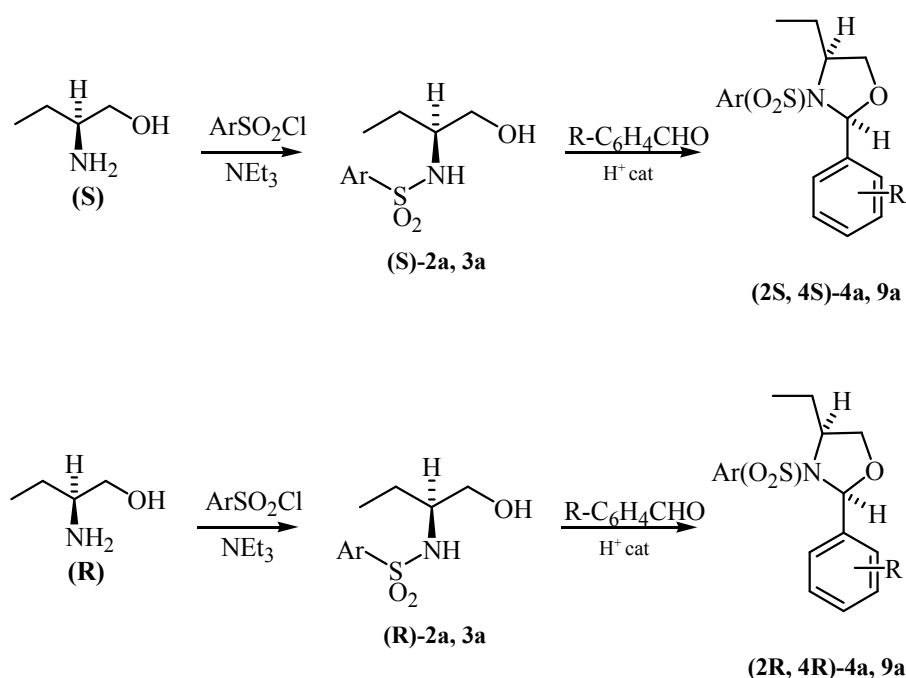
**Schéma 16 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de la condensation des



## *β*-éthanamines avec des nitriles

### IV.4. A partir de la condensation du 2-amino-1-butanol avec des aldéhydes aromatiques

La condensation du N-arylsulfonamides de (R) - et (S)-2-amino-1-butanol sur une variété d'aldéhydes aromatiques produisent le 2-aryl-3-arènesulfonyl-4-éthyl-1,3-oxazolidines. Les configurations absolues d'une paire d'énantiomères ont été déterminées aux rayons X à partir de leurs structures, complétées par des données RMN (schéma 17) [21].



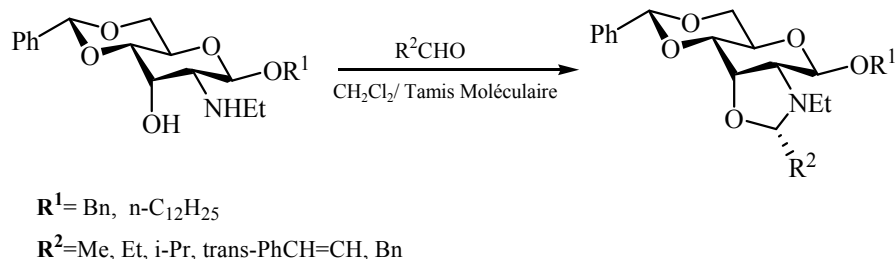
**Schéma 17 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de la condensation du 2-amino-1-butanol avec des aldéhydes aromatiques

### IV.5. A partir des sucres

#### IV.5.1. A partir de 2-amino-2-deoxy-D-allose

Vega-Pérez et ses collaborateurs ont pu synthétiser des oxazolidines à partir de la condensation de dérivés du 2-amino-2-deoxy-D-allose, ayant la structure 1,2-aminoalcool, avec des aldéhydes. Les produits ainsi obtenus, avec un rendement

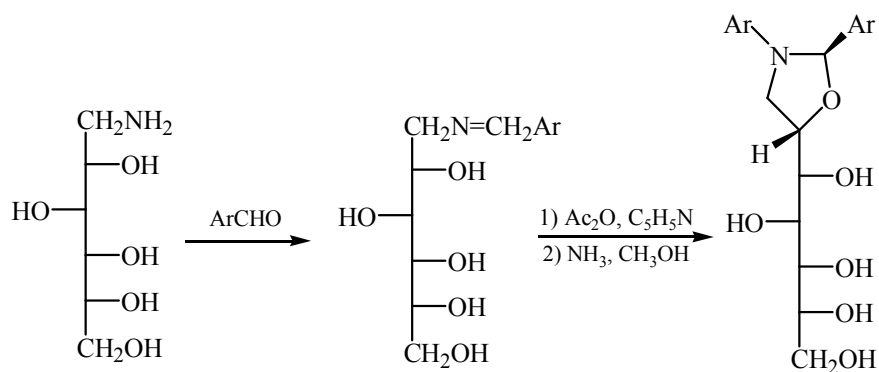
compris entre 50 % à 71 %, présentent un centre stéréogénique sur le C-2. La réaction a été réalisée dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaire (4Å) (schéma 18) [22].



**Schéma 18 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir de 2-amino-2-deoxy-D-allose

## IV.5.2. A partir d'aminopolyols

Les imines, dérivées des sucres aminopolyols, tels que la D-glucamine, peuvent être converties en N-acyloxazolidines chirales (schéma 19) [23] sous des conditions d'acylation, un processus se produisant par l'intermédiaire d'un ion iminium transitoire.

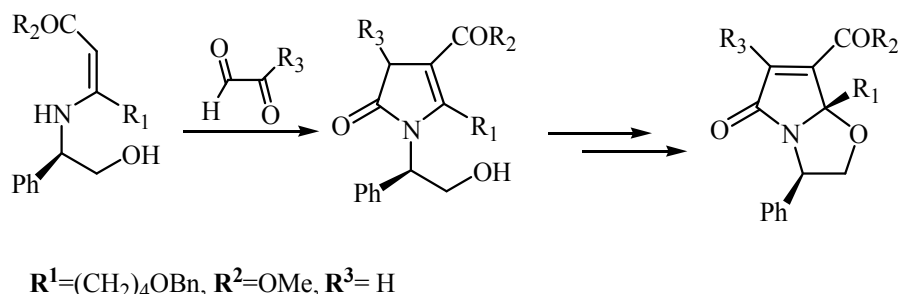


**Schéma 19 :** Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir d'aminopolyol

## V. Synthèse d'oxazolidines bicycliques

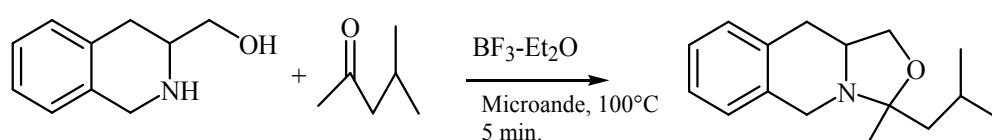
Des lactamines bicycliques énantiomériquement purs cis-insaturés ont été synthétisées à partir du phénylglycinol dérivé du 2-pyrrolinone, en deux étapes (schéma 20) [24]. Le pyrrolinone **2** a été obtenue à partir d'une réaction qui met en évidence les composés  $\beta$ -énaminocarbonylés chiraux non-racémiques **1** avec le glyoxal ( $R_1=H$ ), ou le phénylglyoxal ( $R_3=Ph$ ) [25]. Ces réactions ont été décrites par Caballero et al [26].

La cyclisation du composé **2** par suite de l'utilisation du N-bromosuccinimide (NBS) et d'une base (NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>), nous conduit aux lactames **3** (oxazolidines bicycliques).



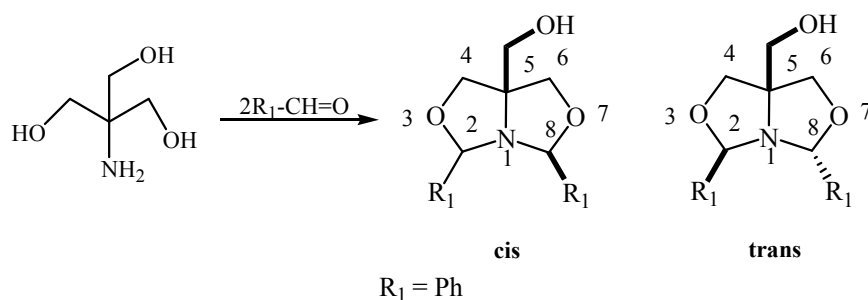
**Schéma 20** : Synthèse d'oxazolidines bicycliques

Ainsi que la formation des oxazolidines à partir du 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl-méthanol s'est avérée plus problématique qu'avec l'éphédrine ou la pseudoéphédrine. Dans chaque cas, le rendement a été légèrement amélioré en utilisant la réaction sous micro-ondes, mais toutes les tentatives visant à optimiser le système au-delà du rendement de 60% sont avérées infructueuses. Une explication possible pour ce type de synthèse découle de l'absence relative de la stabilité des produits oxazolidiniques (schéma21) [27].



**Schéma 21** : Synthèse de 1,3-oxazolidine à partir du 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl-méthanol

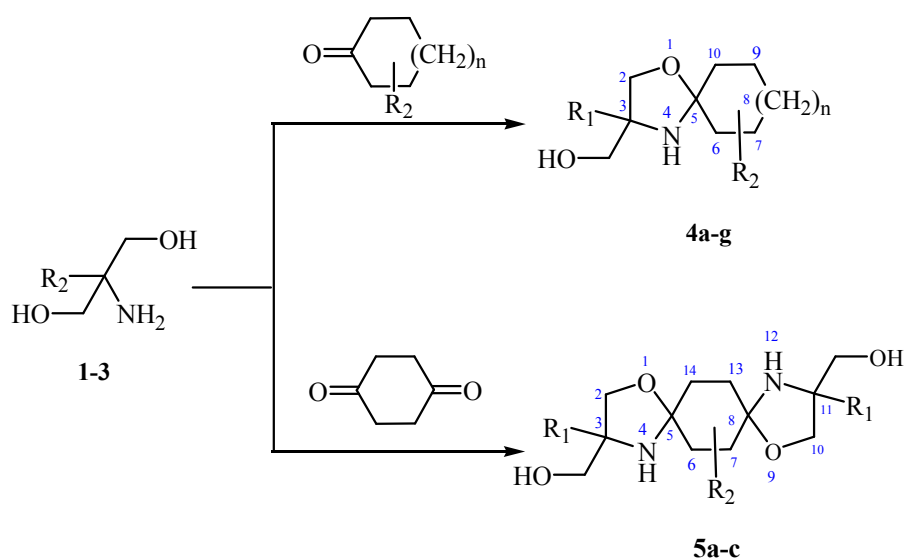
Le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-propane-1,3-diol est un  $\beta$ -aminopolyol [28] possédant quatre groupes nucléophiles. Par conséquent, il a été considéré comme un substrat polyvalent pour la cyclocondensation avec des composés carbonylés appropriés pour donner des hétérocycles saturés à cinq chaînons [29]. Les produits obtenus sont des 1,3-oxazolidines aux structures fusionnées (1-aza-3,7-dioxa-bicyclo [3.3.0] octanes,) [30](schéma 22).



**Schéma 22** : Synthèse de bis-oxazolidines

Comme le montre le schéma 23, des (di)-spiro-1,3-oxazolidines ont été préparés à partir de TRIS (2-amino-2-méthylpropane-1,3-diol) **1** et ses analogues alkyles **2** et **3** suivant la méthode classique de Pierce [31] et Senkus [32].

La synthèse des composés en question est examinée au point de vue de la diastéréosélectivité; leurs attributions stéréochimiques ont pu être distinguées par des données spectrales de RMN à haute résolution, afin de définir leur chiralité et leur isomérisation [33].

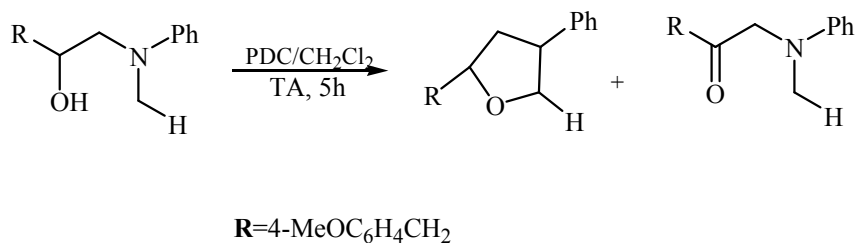


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Aminopolyol	(Di)spirane
-CH <sub>2</sub> OH	H, Me, Et, <sup>t</sup> Bu	0-2	1	4a-g, 5a
Me	-	-	2	5b
Et	-	-	3	5c

**Schéma 23** : Synthèse de spiro-oxazolidines

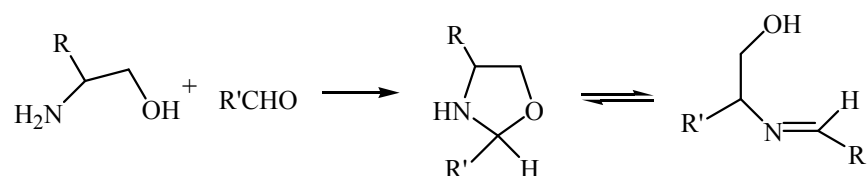
## VI. Oxydation de β-éthanolamines en oxazolidines

Les 1,3-oxazolidines ont été obtenues à partir de la réaction de la  $\beta$ -aminoalcools N-méthyl-substitué, avec le dichromate de pyridinium dans le dichlorométhane [34] (schéma 24). Les résultats ont abouti à d'excellents rendements (93% - 4%).

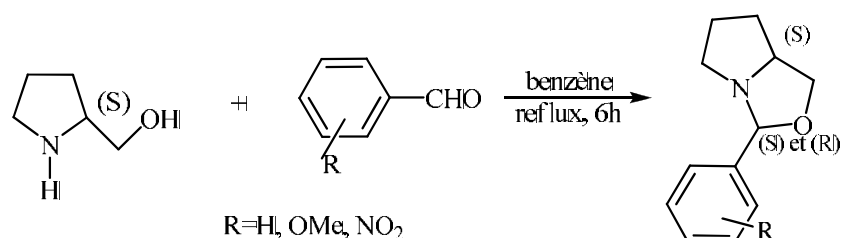


**Schéma 24 :** *Oxydation de  $\beta$ -éthanolamines en oxazolidines*

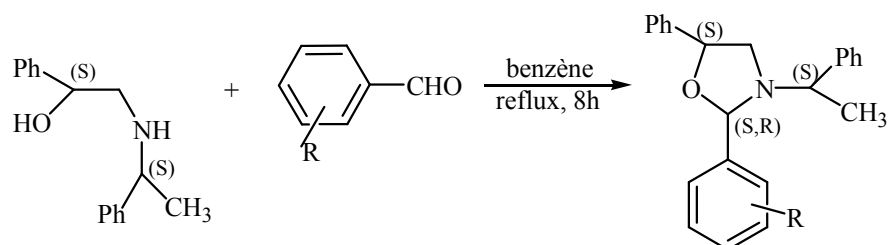
La synthèse des oxazolidines par condensation des  $\beta$ -éthanolamines avec les composés carbonylés, a fait l'objet de nombreux travaux (voir bibliographie partie B). En ce qui nous concerne, nous avons réalisé la synthèse des 1,3-oxazolidines à partir de 1,2-aminoalcools primaires chiraux, la L-valinol et la L-leucinol (Schéma 1), et d'aminoalcools secondaires (la L-prolinol), possédant déjà une fonction amine secondaire, sur un aldéhyde aromatique (Schéma 2). Nous avons terminé notre travail par la condensation d'aminoalcools, ayant une fonction amine secondaire, issus de l'ouverture d'un époxyde racémique, l'époxystyrène, par une amine chirale (Schéma 3), avec le benzaldéhyde différemment substitué. Le choix des substituant sur le phényle a été conditionné par le fait que ceux-ci possèdent des caractères donneur et accepteur.



**Schéma 1 :** Synthèse des 1,3-oxazolidines et d'iminoalcools à partir de 1,2-aminoalcools primaires chiraux



**Schéma 2 :** Synthèse des 1,3-oxazolidines à partir de 1,2-aminoalcools secondaires chiraux



**Schéma 3 :** Synthèse des 1,3-oxazolidines à partir de 1,2-aminoalcools secondaires ( $\alpha$ -O-substitués) issus de l'ouverture de l'époxystyrène par une amine

### I. A partir d'aminoalcools primaires

Dans cette partie nous allons entreprendre la synthèse d'oxazolidines. Ces composés sont obtenus par condensation d'aldéhydes aromatiques sur des éthanolamines possédant une fonction amine primaire. Pour notre part, nous visons l'accès à ces substrats, en faisant réagir des aldéhydes aromatiques para substitués (groupements donneurs et accepteurs d'électrons) avec des 1,2-aminoalcools primaires chiraux, la chiralité en question étant apportée par l'acide aminé de départ.

Cette famille de composés oxazolidiniques se comporte comme des pro-insecticides potentiels. Leur altération à l'intérieur de l'insecte, redonne les fragments de départ qui sont porteurs d'activité, à savoir l'aldéhyde aromatique et l'aminoalcool primaire.

La littérature nous rapporte que dans de nombreux cas, la condensation a lieu entre 1,2-aminoalcools primaires et composés carbonylés, pour la formation des 1,3-oxazolidines accompagnées d'iminoalcools (ou base de Schiff) (schéma1).

Dans le cas où le 1,2-aminoalcool possédant une fonction amine primaire, l'oxazolidine est obtenue en présence de sa forme ouverte ou base de Schiff [35].

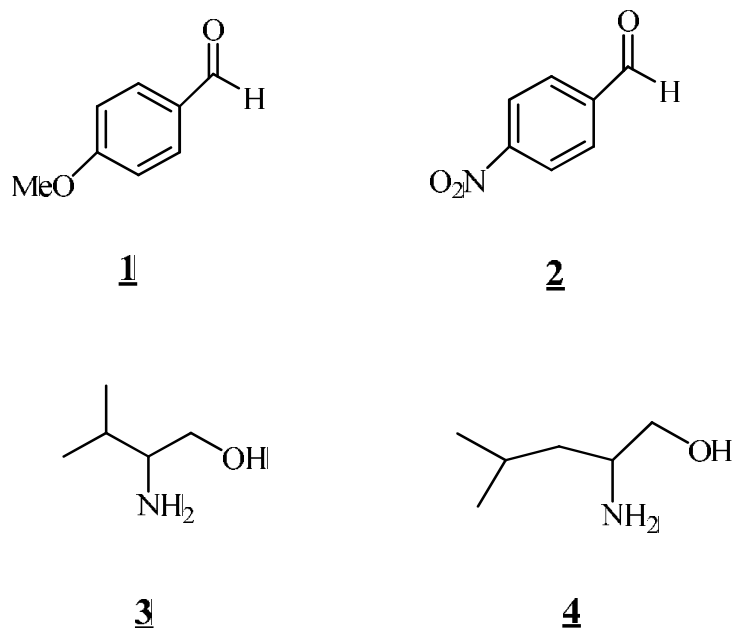
Certains chercheurs ont pu déterminer la constante d'équilibre oxazolidine/iminoalcool. Dans le cas de la Noréphédrine, la forme ouverte est minoritaire avec le formaldéhyde et majoritaire avec le benzaldéhyde [36].

Il apparait donc clairement que le rapport forme cyclique/forme ouverte dépend de facteurs stérique et électronique des substituants portés par l'aldéhyde aromatique.

Dans notre travail nous avons opté pour la réaction entre 1,2-aminoalcool primaires préparés à partir de la réduction de la fonction carboxylique de la L-valine et la L-leucine, acides aminés possédant déjà une fonction amine primaire, en fonction hydroxyle, et des aldéhydes aromatiques para-substitués en premier lieu.

Nous avons utilisé le para-nitro-benzaldéhyde (groupement nitro- est accepteur) et le para-méthoxy-benzaldéhyde, ou anisaldéhyde (dont le groupement méthoxy- est donneur). Nous allons essayer de prouver que le substituant porté par le noyau benzénique de l'aldéhyde aromatique influe sur le rapport oxazolidine/base de schiff. Nous avons veillé à ce que les quantités équimoléculaires des produits de départ soient respectées.

Notre but sera d'étudier la condensation de l'anisaldéhyde **1** avec respectivement la L-valinol **3** et la L-leucinol **4**, et le para-nitro-benzaldéhyde **2** avec les mêmes composés **3** et **4**.



**Figure.1.:** Structure des aldéhydes 1 et 2 et des 1,2-aminoalcools, la L-valinol et la L-leucinol

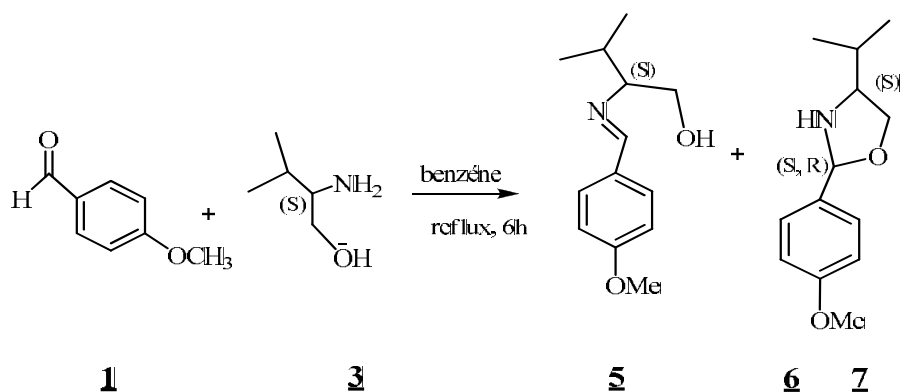
## I.1 Réaction du benzaldéhyde para-substitué avec la L-valinol

### I.1.1. Réaction de l'anisaldéhyde avec la L-valinol

Nous avons choisi le para-méthoxy-anisaldéhyde **1** à cause de l'effet mésomère donneur du groupement méthoxy. Notre étude a été axée sur la position para par rapport à la fonction aldéhyde.

L'action du para-méthoxy-benzaldéhyde **1**, à reflux du benzène, pendant 6 heures, sur la L-valinol **3**, produit essentiellement trois adduits de structure **5**, **6** et **7** (schéma 5). Ces derniers ont été déterminés grâce à leurs caractéristiques spectrales (IR et RMN <sup>1</sup>H).





**Schéma 4 :** Réaction de l'anisaldéhyde avec la L-valinol

Sur le spectre IR, nous avons noté la présence de la bande d'absorption à 1080-1200  $\text{cm}^{-1}$  qui caractérise la liaison N-C-O, ceci prouve que nous obtenons aussi la forme cyclisée en plus de la forme ouverte. Cette forme ouverte est caractérisée par la bande d'absorption de C=N qui apparaît à 1600  $\text{cm}^{-1}$  et la bande hydroxyle à 3400  $\text{cm}^{-1}$ . Les doubles liaisons du noyau benzénique apparaissent effectivement entre 1400 et 1600  $\text{cm}^{-1}$ , ainsi que les C-H aliphatiques qui absorbent aux environs de 3000  $\text{cm}^{-1}$ . Les liaisons C-H du benzène vibrent hors du plan dans la région qui va de 800 à 860  $\text{cm}^{-1}$  ce qui prouve que le noyau aromatique est bi-substitué.

Dans le spectre RMN du proton, le groupement méthoxy (OCH<sub>3</sub>), apparaît sous la forme de singulet dont l'un sort à 3.47 et l'autre à 3.72 ppm. Les hydrogènes du phényle ne sont pas équivalents, en effet les deux protons H<sub>2</sub> du noyau benzénique sortent vers 6.74-6.72 ppm (les deux diastéréoisomères) pour la forme cyclisée, et vers 6.79 ppm pour la forme ouverte. Les 2 protons H<sub>1</sub> sont plus blindés du fait de l'effet donneur du groupement méthoxy ils apparaissent à 7.17-7.14 ppm pour la forme cyclisée et à 6.98-6.96 ppm pour la forme ouverte. La constante de couplage est égale à 8.5 Hz entre H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>. Le signal du NH apparaît à 5.50 ppm. Le signal du proton H<sub>4</sub> apparaît à 2.97 ppm sous la forme d'un multiplet pour le composé cyclisé et à 3.04 ppm pour la forme ouverte. Le proton H<sub>2</sub> voit son pic sortir à 5,33 ppm.

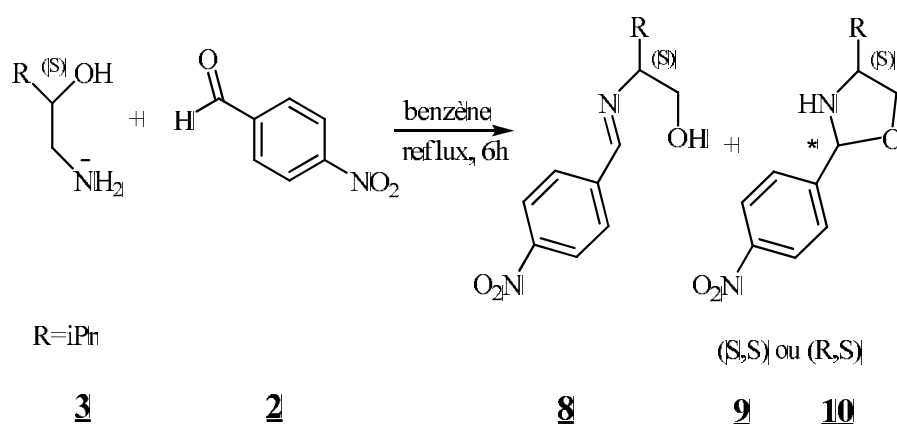
L'iminoalcool qui est la forme ouverte est caractérisé par le signal du proton H-C=N qui sort à 7,74 ppm. Nous relevons aussi le pic de la fonction hydroxyle (OH) aux environs de 3.35ppm.

Le rendement de la réaction est de 72%, l'intégration des trois signaux (du proton situé sur le carbone de l'imine, pour la forme ouverte, et des protons du C<sub>2</sub> des diastéréoisomères de la forme cyclisée), qui est bien distincte, permet d'établir que la proportion pour l'iminoalcool est de 62% et de 38% pour l'oxazolidine (voir tableau n°1). En ce qui concerne cette dernière

structure, nous sommes en présence d'un mélange de deux diastéréoisomères de rapport 7,5/2,5.

### I.1.2. Réaction du para-nitro-benzaldéhyde avec la L-valinol

La condensation des produits sus-nommés a été réalisée selon la méthode décrite avec l'anisaldéhyde dont le substituant nitro est électroattracteur par effet mésomère. Nous obtenons le composé **8** avec sa forme ouverte, et les deux diastéréoisomères cyclisés **9** et **10** (schéma 6).



**Schéma 5** : Réaction du para-nitro-benzaldéhyde avec la L-valinol

Dans la forme cyclisée, le carbone C<sub>2</sub> présente une stéréochimie R et S, qui est le résultat de l'induction asymétrique. Sur le spectre IR du brut du mélange réactionnel, nous avons noté la présence de la bande d'absorption à 1190 cm<sup>-1</sup> qui caractérise la liaison N-C-O, ce qui prouve l'obtention de la forme cyclisée en l'occurrence la 1,3-oxazolidine. En plus de ce type de composé nous avons également la forme ouverte qui est caractérisée par la bande d'absorption de C=N qui apparaît à 1600 cm<sup>-1</sup> et la bande hydroxyle à 3400 cm<sup>-1</sup>. Nous observons que les doubles liaisons du noyau benzénique apparaissent effectivement entre 1400 et 1600 cm<sup>-1</sup>, ainsi que les C-H aliphatiques qui absorbent aux environs de 3000 cm<sup>-1</sup>. Les liaisons C-H du benzène vibrent hors du plan dans la région de 800 à 860 cm<sup>-1</sup> démontrant ainsi que le noyau aromatique est bi-substitué.

D'après le spectre RMN <sup>1</sup>H, nous remarquons que nous avons un mélange de diastéréoisomère (forme cyclisée), car le proton H\* du carbone asymétrique C<sub>2</sub> apparaît sous forme de singulets

dont l'un apparaît à 5.33 ppm et l'autre à 5,60 ppm, et tandis que le signal à 7.74 ppm caractérise le proton de **H-C=N** qui se trouve être la forme ouverte (l'iminoalcool). Le pic du **NH** apparaît à 5.50 ppm. Le pic du proton  $H_2$  appartenant au carbone asymétrique de départ sort à 5,33 ppm. Les hydrogènes du phényle ne sont pas équivalents, car les deux protons  $H'_2$  du noyau benzénique sont plus déblindés que ceux de  $H'_1$  du fait de l'effet attracteur du groupement nitro  $NO_2$ ; en effet, ils sortent à 8.12 ppm pour la forme cyclisée et à 8.27 ppm en ce qui concerne la forme ouverte, alors que les 2 protons  $H'_1$  apparaissent à 7.54 ppm pour la forme cyclisée et à 7.61 ppm pour la forme ouverte; la constante de couplage étant égale à 8.50 Hz.

Le rendement global de la réaction est de 70%. L'intégration des trois signaux (d'abord du proton situé sur le carbone de l'imine, pour la forme ouverte, et ensuite des protons du  $C_2$  des diastéréoisomères de la forme cyclisée), qui est bien distincte, permet d'établir que la proportion pour l'iminoalcool est de 16% et de 84% pour l'oxazolidine (tableau n°1).

En ce qui concerne cette dernière structure, nous avons un mélange de deux diastéréoisomères de rapport 5,5/4,5, établi d'après les spectres RMN du proton.

Les pourcentages des formes ouvertes et cyclisées sont reproduits dans le tableau I. Les rendements ont été calculés à partir du spectre RMN<sup>1</sup>H.

**Tableau I** : Réaction de la L-valinol avec le benzaldéhyde para-substitué

	Rdt Global	Forme ouverte <b><u>5</u></b> et <b><u>8</u></b>	Forme cyclisée (S,R) et (S,S) <b><u>6</u></b> et <b><u>7</u></b> / <b><u>9</u></b> et <b><u>10</u></b>
p-méthoxy-anisaldéhyde	72 %	62 %	38 %
Para-Nitrobenzaldéhyde	70 %	16 %	84 %

### I.2. Réaction du benzaldéhyde para-substitué avec la L-leucinol

Nous retrouvons les mêmes proportions que lors de la réaction de la L-valinol avec les deux aldéhydes en question (tableau II).

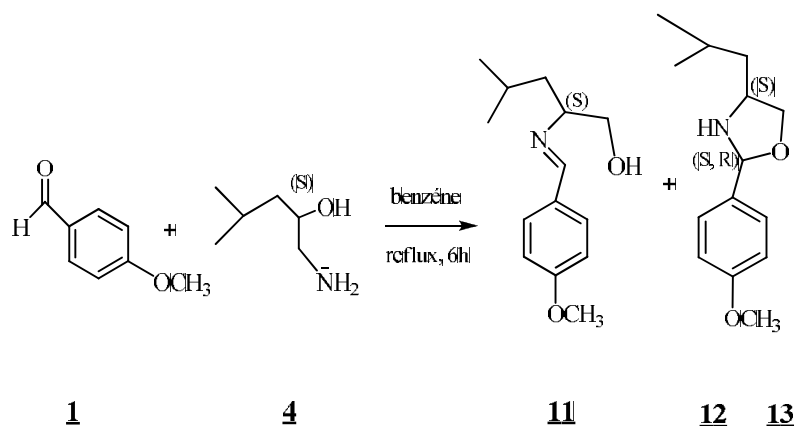


Schéma 6 : Réaction de l'anisaldéhyde avec la L-leucinol

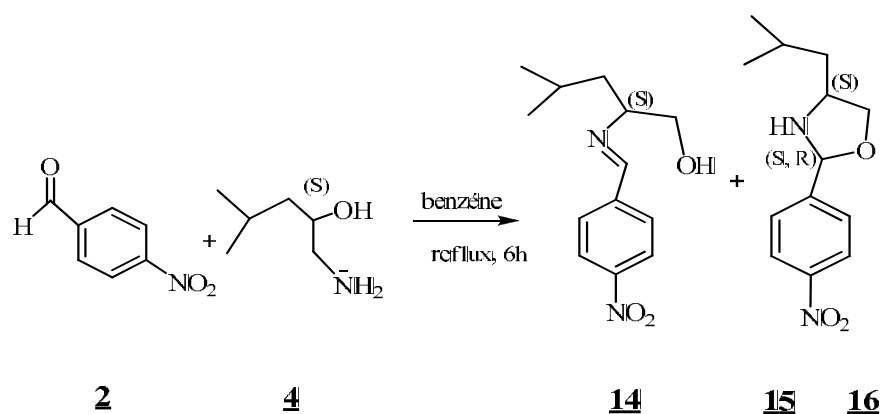


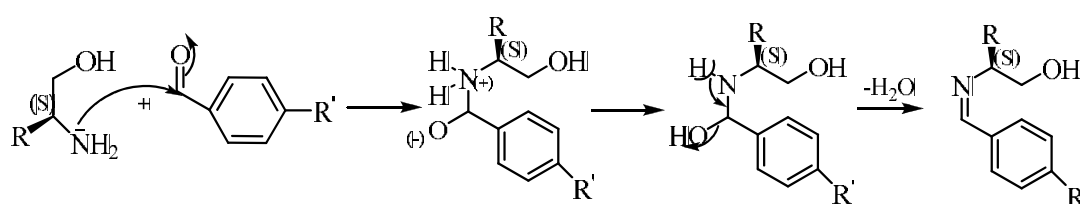
Schéma 7 : Réaction du para-nitro-benzaldéhyde avec la L-leucinol

Sur le spectre IR, nous observons la présence des mêmes bandes d'absorption que celles notées dans le spectre IR des composés issus de la réaction des benzaldéhydes para-substitués avec la L-valinol. Tandis que sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$ , nous ne remarquons aucune différence entre les deux composés. Le signal du proton  $\text{H-C=N}$  qui caractérise l'iminoalcool (forme ouverte) issue de la réaction de l'anisaldéhyde et le para-nitro-benzaldéhyde avec la L-leucinol sort dans la même région du spectre. Le proton  $\text{H}_2$  du carbone asymétrique  $\text{C}_2$ , des deux diastéréoisomères cyclisés, apparaît sous la forme d'un singulet à 5.17 ppm et 5.20 ppm comme pour le composé étudié précédemment. En ce qui concerne les hydrogènes du phényle (fig.4 et 5), nous avons le même type de raisonnement que lors de l'utilisation de la L-valinol.

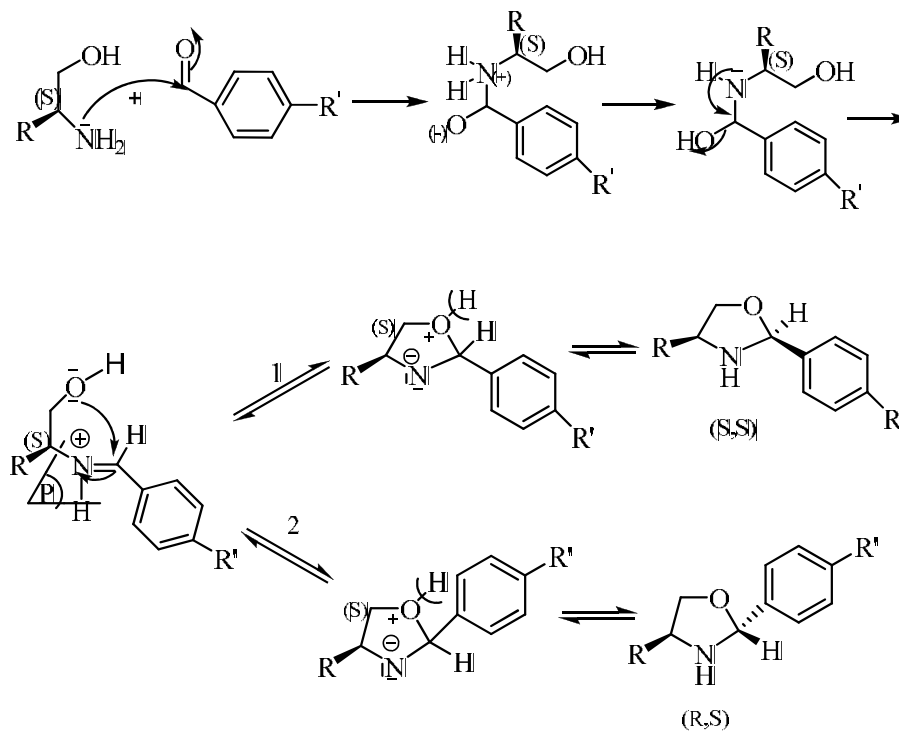
**Tableau II :** Réaction de la L-leucinol avec le benzaldéhyde para-substitué

	Rdt Global	Forme ouverte <b>11</b> et <b>14</b>	Forme cyclisée (S,R) et (S,S) <b>12</b> et <b>13</b> / <b>15</b> et <b>16</b>
Anisaldéhyde	70 %	62 %	38 %
Para-Nitrobenzaldéhyde	68 %	16 %	84 %

Le mécanisme de la réaction de la L-valinol ou de la L-leucinol avec les aldéhydes est décrit dans les schémas 8 et 9.



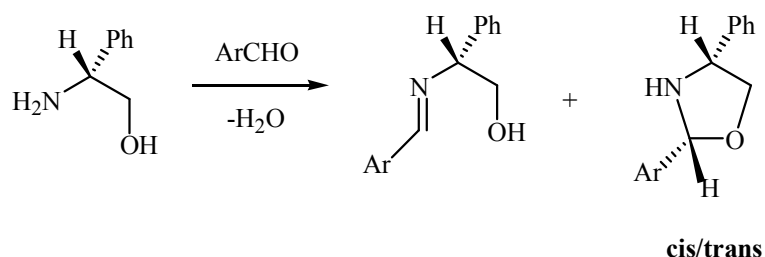
**Schéma 8 :** Mécanisme réactionnel du benzaldéhyde para-substitué avec la L-valinol et la L-leucinol (l'obtention de la forme ouverte)



**Schéma 9 :** Mécanisme réactionnel du benzaldéhyde para-substitué avec la L-valinol et la L-leucinol (l'obtention de la forme cyclisée)

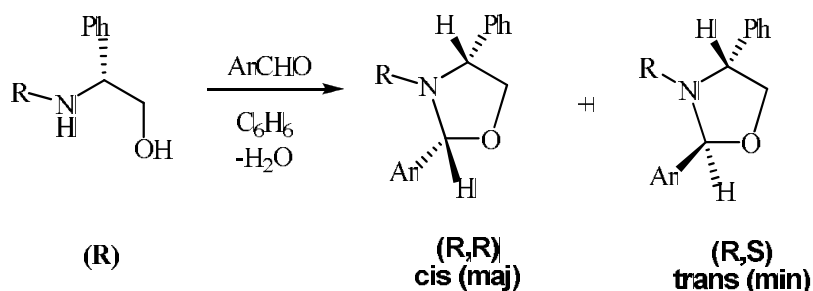
## I. 3. Configuration absolue du C<sub>2</sub>

L'ensemble des études en RMN<sup>1</sup>H, pour le carbone 2 indique que la condensation de la (R)-phénylglycinol (un β-éthanamine primaire) sur des aldéhydes aromatiques [37,38], s'effectue de façon hautement stéréosélective en conduisant à une structure cyclisée minoritaire par rapport à l'iminoalcool, sa forme ouverte qui est également appelée base de Schiff (schéma 10).



**Schéma 10** : Condensation de la (R)-phénylglycinol (β-éthanamine primaire) sur des aldéhydes aromatiques

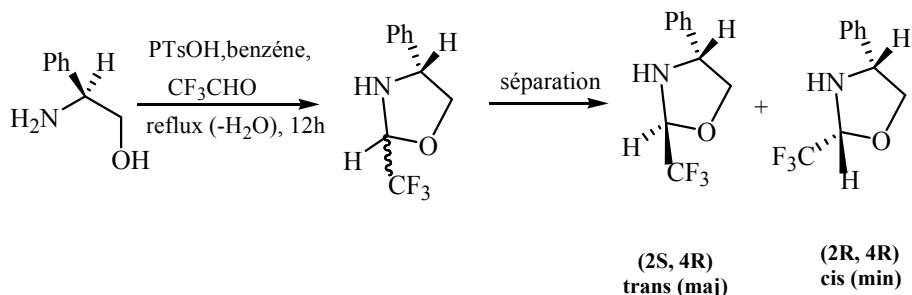
D'après les résultats obtenus par Agami [39], nous avons pu constater que pour la condensation utilisant l'aminoalcool secondaire (on attribue l'appellation secondaire à la fonction amine dans la molécule) sur des aldéhydes aromatiques, le produit obtenu est un mélange de deux diastéréoisomères cycliques dont le majoritaire est de configuration **cis** (R,R) (schéma 11) contrairement à l'utilisation d'un aminoalcool primaire, où c'est le composé de configuration **trans** (R,S) qui est prépondérant.



**Schéma 11** : Condensation d'aminoalcool secondaire sur des aldéhydes aromatiques

Nous pouvons affirmer que la configuration du centre asymétrique de départ a été préservée, du fait de la non participation de cet atome de carbone au mécanisme réactionnel. En tenant

compte des travaux entrepris par [40], la condensation catalytique d'un aldéhyde fluoré dihydraté avec la (R)- phénylglycinol, après élimination azéotrope de l'eau, donne deux dérivés diastéréoisomériques oxazolidiniques où le produit majoritaire est de configuration **trans** (schéma 12), ce qui corrobore parfaitement nos résultats.



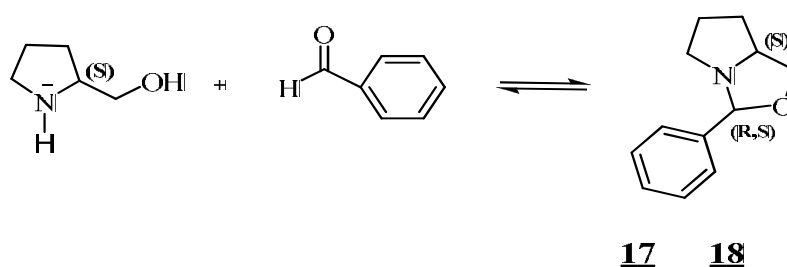
**Schéma 12** : Condensation catalytique d'un aldéhyde fluoré dihydraté avec la (R)- phénylglycinol

En conclusion, les travaux que nous avons entrepris nous ont conduits aux résultats suivants :

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

## II. A partir de la L-prolinol

### II.1. Réaction avec le benzaldéhyde



**Schéma 13** : Réaction de la L-prolinol avec le benzaldéhyde

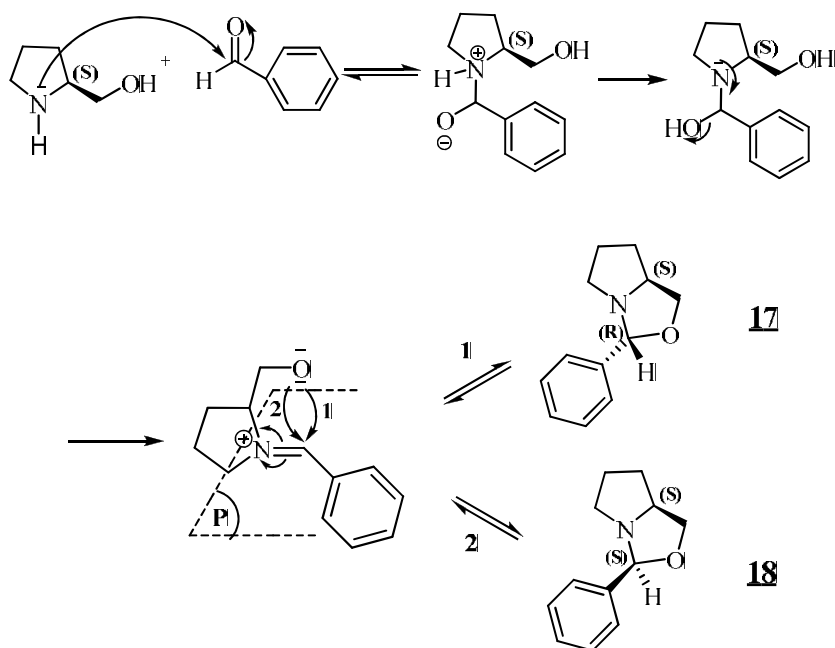
Nous avons adopté comme protocole opératoire la distillation azéotrope de l'eau formée au cours de la réaction d'un mélange équimoléculaire d'aldéhyde aromatique substitué et

d'aminoalcool secondaire la L-prolinol. Les produits obtenus n'ont pas été purifiés à cause de leur fragilité vis-à-vis des techniques chromatographiques signalées dans la littérature.

Le mécanisme de cette réaction s'effectue en deux étapes :

La première étape consiste en la formation d'un ion iminium après attaque du doublet de l'atome d'azote sur le site positif du carbonyle et élimination d'une molécule d'eau.

La deuxième étape est une cyclisation, car c'est le doublet de l'atome d'oxygène qui attaque, soit d'un côté ou de l'autre du plan de la molécule (Schéma 14).



**Schéma 14** : Mécanisme réactionnel du benzaldéhyde avec la L-prolinol

Nous obtenons dans ce cas, deux diastéréoisomères cycliques.

Les structures des produits décrits ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (Infrarouge, résonance magnétique nucléaire du  $H^1$  spectrométrie de masse).

L'analyse du spectre IR du produit de la réaction a permis de constater la disparition des bandes caractéristiques des produits de départ (fonction hydroxyle et carbonyle), et l'apparition d'une nouvelle bande dans la région  $1080-1200\text{ cm}^{-1}$ , caractéristique de la liaison N-C-O.

Il y a présence d'un noyau benzénique d'après les bandes d'absorption qui apparaissent dans la zone  $1400-1600\text{ cm}^{-1}$ . Nous apercevons une bande aux alentours de  $3000\text{ cm}^{-1}$  qui est celle des C-H aliphatiques.

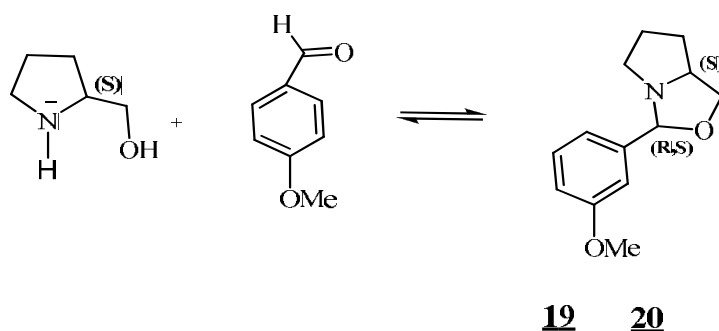


En RMN du  $H^1$ , nous constatons effectivement la présence d'un mélange de deux diastéréoisomères, grâce aux signaux du proton porté par le carbone asymétrique engendré lors de l'induction asymétrique et que nous nommerons  $H^1$ . Ces deux pics apparaissent l'un à 5.45 ppm et l'autre à 5.56 ppm. Ceci est dû au voisinage immédiat des hétéroatomes de l'azote et de l'oxygène. Le rendement de la réaction est de 68%. Les proportions relatives des deux épimères sont de 58% pour le **cis** (S, S) et de 42% pour le **trans** (S, R).

Nous constatons que les protons du phényle, dont les déplacements chimiques sont de 7.04 et 7.25 sont équivalents, la constante de couplage égale à 7.35Hz.

En spectroscopie de masse, ce produit est caractérisé par l'apparition de deux pics moléculaires avec une abondance élevée  $m/z(\%)=189,10(98)$  et  $190,10(88)$ .

### II.2. Réaction avec le para-méthoxy-benzaldéhyde



**Schéma 15** : Réaction de la L-prolinol avec le para-méthoxy-benzaldéhyde

Nous reprenons le même type de réaction que pour la condensation de la L-prolinol avec le benzaldéhyde substitué (le groupement méthoxy placé en para Schéma 15).

Le mécanisme réactionnel est par conséquent le même. Le produit de la réaction possède les caractéristiques suivantes :

Sur le spectre IR, nous notons la présence de la bande d'absorption à  $1080-1200\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la liaison N-C-O donc du composé cyclisé. Le spectre montre également que nous avons un noyau aromatique qui est le substituant phényle.

D'après le spectre de RMN $^1H$ , nous remarquons que nous avons un mélange de diastéréoisomères, car le proton  $H^1$  apparaît sous la forme d'un singulet à 5.52 ppm pour l'un des deux diastéréoisomères et 5.55 ppm pour l'autre. Le groupement méthoxy ( $OCH_3$ ), apparaît sous forme d'un singulet à 3.55 ppm pour le diastéréoisomère minoritaire et à 3.75 ppm pour

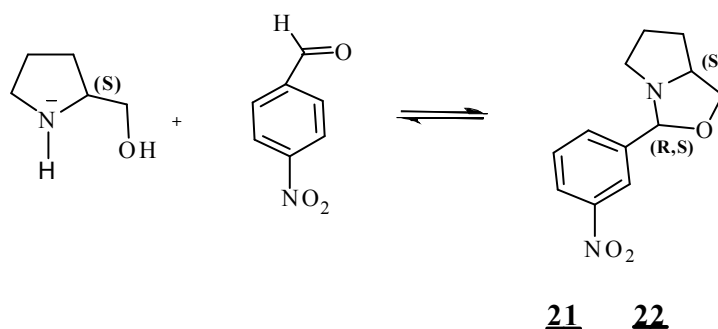
l'autre diastéréoisomère majoritaire. Les hydrogènes du phényle H<sub>1</sub> sont plus blindés du fait de l'effet donneur du groupement méthoxy ils apparaissent à 6.64 ppm. et les deux protons H<sub>2</sub> sortent vers 7.06 ppm, la constante de couplage égale à 8.5Hz.

Le rendement de la réaction est de 72%, l'intégration des deux signaux, qui est bien distincte, permet d'établir que la proportion de l'épimère majoritaire (**cis**) est de 90% et 10% pour le minoritaire (**trans**).

En spectroscopie de masse, ce produit est caractérisé par l'apparition de deux pics moléculaires avec une abondance élevée m/z= 218,10(98) et 220,04 (89)

### II.3. Réaction avec le para-nitro- benzaldéhyde

Dans ce cas, la condensation s'effectue avec le para nitro-benzaldéhyde qui possède un substituant électro-attracteur en position 4.



**Schéma 16** : Réaction de la L-prolinol avec le para- nitro -benzaldéhyde

Nous avons pu identifier la structure des produits de la réaction par les méthodes spectroscopiques.

En analyse par Infra Rouge, la cyclisation se traduit par l'apparition d'une bande d'absorption à 1080-1200 cm<sup>-1</sup> qui est caractéristique de la liaison N-C-O, et la disparition des bandes hydroxyle et carbonyle. L'absorption à 1400-1600cm<sup>-1</sup> correspond aux doubles liaisons du cycle aromatique, et celle à 3000cm<sup>-1</sup> est attribuée aux C-H aliphatiques.

En spectre de RMN <sup>1</sup> H le proton H'' du carbone asymétrique C<sub>2</sub> sort à 5.30 pour l'un et l'autre à 5.60 ppm sous forme de singulets, correspondant aux deux épimères.

Les hydrogènes du phényle ne sont pas équivalents, leurs signaux apparaissent sous formes de doublet. Les pics des deux protons H<sub>2</sub> se trouvent à 7,12 et 7,50 ppm, alors que les H<sub>1</sub>

apparaissent à 8,12 et 8,42 ppm et ils sont pour ce cas plus dé-blindés à cause de l'effet électro-attracteur du groupement NO<sub>2</sub>, la constante de couplage égale à 8.5Hz.

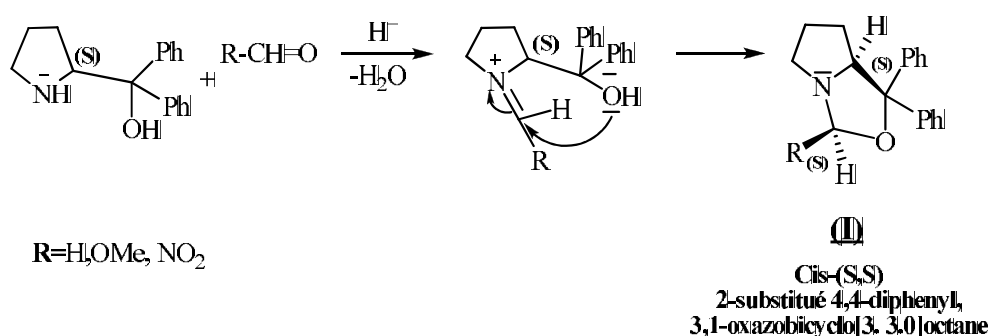
Le rendement de la réaction est de 69% et les proportions relatives aux deux diastéréoisomères contenus dans le mélange sont respectivement de 52% pour le **cis** et 48% pour le **trans**.

En spectroscopie de masse, ce produit est caractérisé par l'apparition de deux pics moléculaires avec une abondance élevée de m/z =233,02 (100) et 235,07(100).

Il apparait que les deux proportions relatives deux diastéréoisomères contenus dans le mélange sont sensiblement égales avec le benzaldéhyde et le para nitro benzaldéhyde, alors qu'avec le para- methoxy-benzaldéhyde les proportions sont de 90 et 10%. Ce résultat est intéressant en ce sens que l'induction asymétrique signalée dans la littérature ne dépasse pas 55% pour le produit majoritaire (tableau 3).

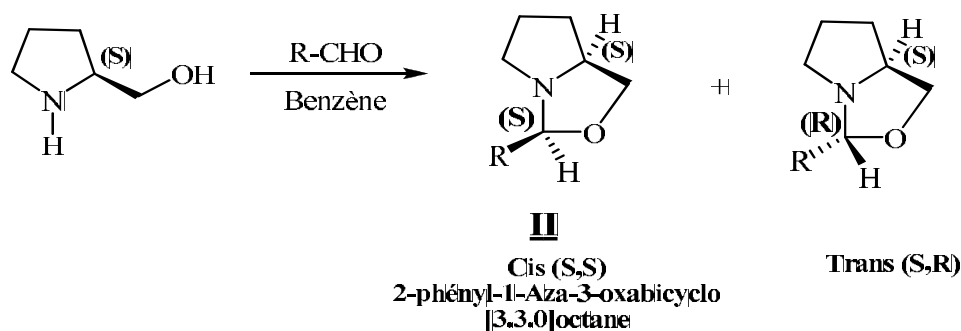
### II.4. Configuration absolue du C<sub>2</sub>

L'ensemble des études en RMN<sup>1</sup>H indique que la condensation de (S)-2-(Hydroxydiphénylméthyle) pyrrolidine sur des aldéhydes aromatique [41] s'effectue de façon hautement stéréosélective, conduisant à un diastéréoisomère unique [42] dont la stéréochimie est de configuration cis [43].



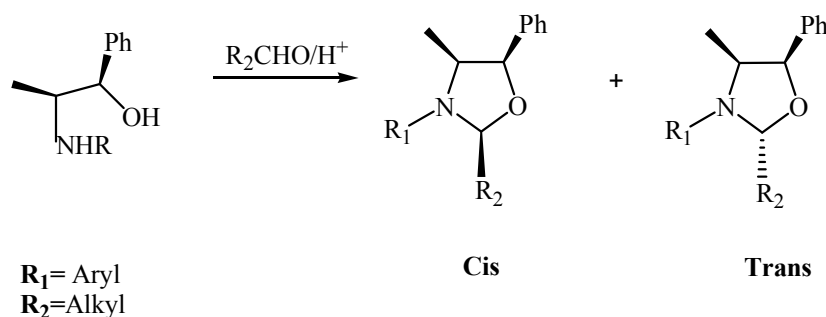
**Schéma17** : Condensation de (S)-2-(Hydroxydiphénylméthyle) pyrrolidine sur des aldéhydes aromatiques

Cette stéréosélectivité est absente dans les oxazolidines non substituées en α-o et on obtient deux épimères en proportions différentes (schéma18).



**Schéma18 :** Synthèse des oxazolidines non substituées en  $\alpha$ -o

Agami et Rizk [39] ont démontré qu'une rapide épimérisation prend place entre le cis et le trans, via un ion iminium de la chaîne ouverte qui engendre l'isomère cis thermodynamiquement favorisé.



**Schéma19:** Synthèse des oxazolidines par condensation d'aminoalcools et d'aldéhydes

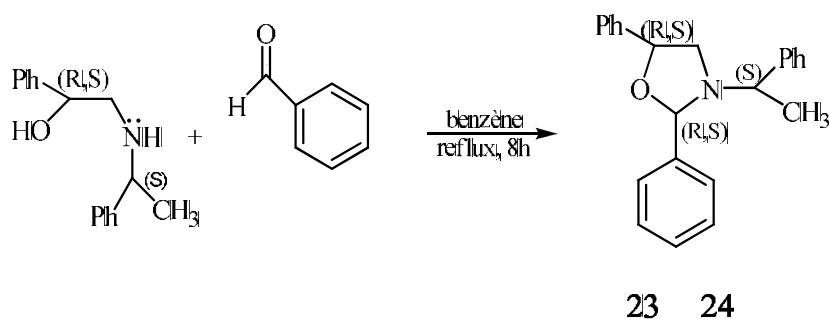
Par analogie avec le composé (I), le produit (II) présente comme majoritaire le (2S, 4S), c'est-à-dire le 2,4-cis, comme il est montré dans les travaux de Agami et Rizk, qui ont abouti à une attribution rationnelle de la configuration du C<sub>2</sub> (Tableau III)

**Tableau III :** Résultats obtenus à partir du 1-aza-3-oxa-bicyclo[3.3.0] octane

	Rendement global	Cis ou (S,S)	Trans ou (S, R)
R=NO <sub>2</sub>	69%	52%	48%
R=H	68%	58%	42%
R=OMe	72%	90%	10%

### III. A partir d'α-aminoalcools issus de l'ouverture d'époxyde racémique

#### III.1. Réaction avec le benzaldéhyde

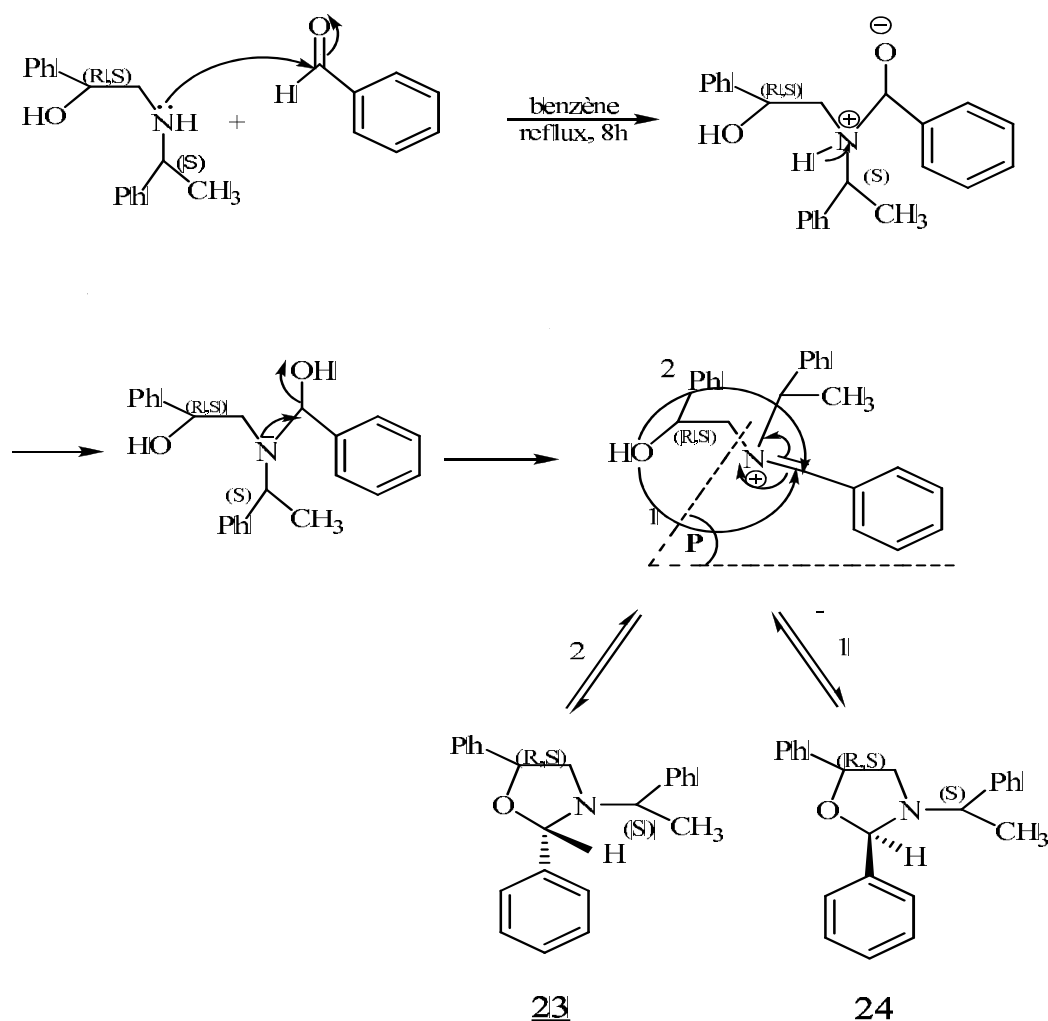


**Schéma 20 :** Réaction d'α-aminoalcool avec le benzaldéhyde

Le mécanisme réactionnel se déroule en deux étapes :

La première étape consiste en la formation d'un ion iminium après attaque du doublet de l'atome d'azote sur le site positif du carbonyle et élimination d'une molécule d'eau.

La deuxième étape est une cyclisation, car c'est le doublet de l'atome d'oxygène qui attaque, soit d'un côté ou de l'autre du plan de la molécule, la double liaison (C=N) de l'ion iminium (schéma 20). Nous avons la formation d'un mélange de deux diastéréoisomères. L'explication vient du fait qu'il y a rétention de configuration des atomes de carbones asymétriques issus de l'α-aminoalcool de départ, et formation d'un carbone asymétrique induit en position 2 du cycle oxazolidinique.



**Schéma 21 :** Mécanisme réactionnel d'α-aminoalcool avec le benzaldéhyde

D'après le spectre IR on remarque la bande dans la région  $1080-1200\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la liaison N-C-O et la disparition des bandes caractéristiques des fonctions hydroxyle et carbonyle, ce qui prouve que la cyclisation a bien eu lieu.

Nous observons aussi des bandes d'absorption qui apparaissent entre  $1400$  et  $1600\text{ cm}^{-1}$  appartenant aux doubles liaisons du noyau benzénique, et les C-H aliphatiques qui absorbent aux alentours de  $2900\text{ cm}^{-1}$ .

En RMN du proton nous remarquons que nous avons un mélange de diastéromères car le proton  $H^2$  (porté par le carbone  $C_2$ ) apparaît sous la forme de singulets à  $5.40$  et  $5.60\text{ ppm}$ . Le méthyle apparaît sous la forme d'un doublet à  $1.30\text{ ppm}$ , quant au proton du CH (qui porte les groupements phényle et méthyle) son quadruplet résonne à  $3.40\text{ ppm}$ . Le doublet de doublets à  $2.90$  et  $3.10\text{ ppm}$  est attribué au  $\text{CH}_2$  du cycle oxazolidinique, tandis que le proton porté par le

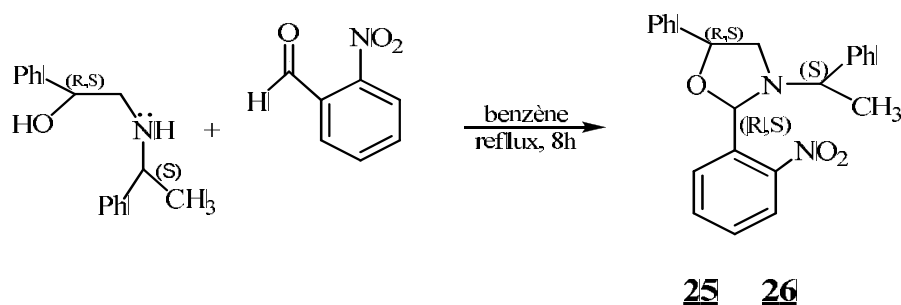
carbone C<sub>5</sub> apparaît aux environs de 4.90 ppm sous la forme d'un triplet. Le méthyle extérieur au cycle résonne à 1.43 ppm sous la forme d'un doublet.

Les hydrogènes des phényles dont l'un est situé sur le C<sub>5</sub> et l'autre sur le carbone porté par l'atome d'azote du cycle apparaissent dans l'intervalle 7.25 et 7.50 ppm. Les protons du phényle placé sur le carbone C<sub>2</sub> du cycle oxazolidinique apparaissent à 7.40 et 7.90 ppm.

Les propositions relatives aux quatre diastéréoisomères contenus dans le mélange n'ont pu être décelées.

### III.2. Réaction avec l'ortho-nitro- benzaldéhyde

On reprend la même réaction de condensation en remplaçant cette fois-ci le benzaldéhyde par l'ortho-nitro- benzaldéhyde.



**Schéma 22** : Réaction d' $\alpha$ -aminoalcool avec l'ortho-nitro- benzaldéhyde

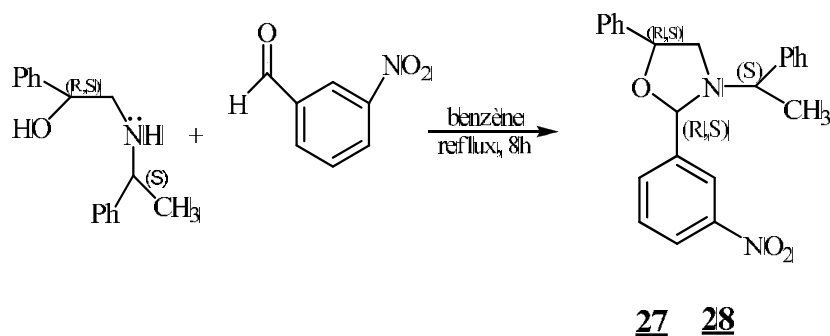
Le mécanisme réactionnel est par conséquent le même. Le produit résultant de cette réaction possède les caractéristiques spectrales suivantes :

Le spectre IR nous confirme que la cyclisation a bien eu lieu grâce notamment à l'apparition des bandes d'absorption entre 1080 et 1200  $\text{cm}^{-1}$ , caractéristiques des liaisons N-C-O. les doubles liaisons du noyau aromatique apparaissent entre 1400 et 1600  $\text{cm}^{-1}$  et les C-H aliphatique vers 2900  $\text{cm}^{-1}$ .

D'après le spectre RMN <sup>1</sup>H le pic du méthyle apparaît sous forme d'un doublet à 1.42 ppm. Le CH (qui porte les groupements phényle et méthyle) résonne sous la forme d'un quadruplet à 3.20 ppm. Le méthylène du cycle oxazolidinique apparaît sous la forme d'un doublet de doublets à 2.80 ppm alors que le proton situé sur le carbone C<sub>5</sub> apparaît à 4.90 ppm. Les hydrogènes des phényles dont l'un est situé sur le C<sub>5</sub> et l'autre sur le carbone porté par l'atome d'azote du cycle apparaissent dans l'intervalle 7.25 et 7.50 ppm. Le proton H<sup>2</sup> porté sur le carbone 2 du cycle oxazolidinique apparaît sous la forme de singulets à 6.25 et 6.40 ppm, ceci

nous confirme que nous sommes en présence d'un mélange de diastérisomères. Le phényle placé sur le carbone C<sub>2</sub> du cycle oxazolidinique possède des protons non équivalents.

### III.3. Réaction avec le méta-nitro-benzaldéhyde:



**Schéma 23 :** Réaction d' $\alpha$ -aminoalcool avec le méta-nitro- benzaldéhyde

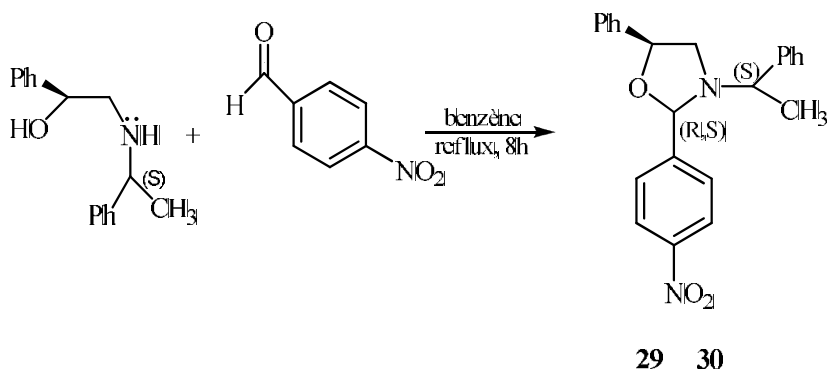
On utilise dans ce cas-ci la condensation avec le méta nitro benzaldéhyde, et on a pu identifier la structure des composés obtenus par les méthodes spectroscopiques, telles que la spectroscopie IR et la résonance magnétique nucléaires.

En analyse par infra rouge la liaison N-C-O est caractérisée par la bande d'absorption qui apparaît entre 1080 - 1200  $\text{cm}^{-1}$ , l'absorption à 1400 – 1600  $\text{cm}^{-1}$  correspond aux doubles liaisons du cycle benzénique ainsi que les C-H aliphatiques qui absorbent aux environs de 2900  $\text{cm}^{-1}$ .

En RMN du proton nous constatons que les déplacements chimiques des protons seront les mêmes que celle avec l'ortho-nitro-benzaldéhyde ; sauf que le proton H<sup>2</sup> porté par le carbone C<sub>2</sub> qui sera blindé (le groupement nitro NO<sub>2</sub> en position méta) en comparant avec la position ortho du groupement nitro est sorti sous la forme de singulets à 5.20-5.40 ppm. Le phényle placé sur le carbone C<sub>2</sub> du cycle oxazolidinique possède des protons non équivalents. En effet, les protons en position 2 et 4 sont plus dé-blindés (par l'effet du substituant mésomère attracteur) et résonnent vers 7.86 - 8.03 ppm que les protons en position 5 et 6 qui résonnent vers 7.42 - 7.62 ppm.



III.4.Réaction avec le para-nitro- benzaldéhyde



**Schéma 24 :** Réaction d' $\alpha$ -aminoalcool avec le para-nitro- benzaldéhyde

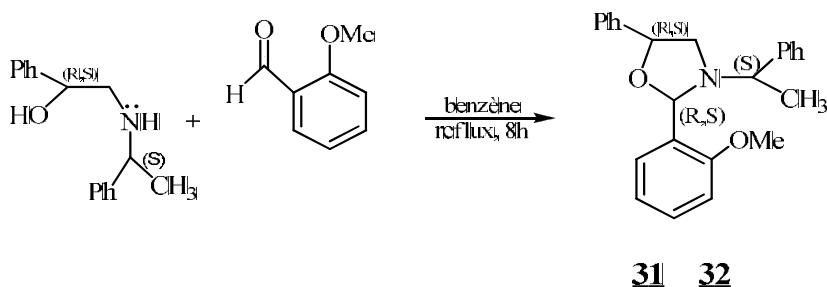
La même réaction de condensation est reprise avec le para nitro-benzaldéhyde. Le mécanisme réactionnel est toujours le même. Le produit résultant de cette réaction possède les caractéristiques spectrales suivantes :

Le spectre IR nous confirme que la cyclisation a bien eu lieu, et ceci grâce à l'apparition des bandes d'absorption entre 1080 - 1200  $\text{cm}^{-1}$  qui sont caractéristiques des liaisons N-C-O. la présence du noyau aromatique est montrée par des bandes entre 1400 - 1600  $\text{cm}^{-1}$ , et les C-H aliphatiques vers 2900  $\text{cm}^{-1}$ .

Nous remarquons en RMN du proton les mêmes déplacements chimiques que précédemment. Le phényle placé sur le carbone C<sub>2</sub> du cycle oxazolidinique possède des protons non équivalents. En effet, les protons en position 3 et 5 sont plus dé-blindé (par effet mésomère attracteur) est résonnent vers 8.03 - 8.05 ppm que les protons en position 2 et 6 qui résonnent vers 7.34 -7.50 ppm.

## III.5. Réaction avec l'ortho-Métoxy- benzaldéhyde

Cette fois la condensation se fait avec l'ortho- méthoxy - benzaldéhyde, et on a pu identifier la structure des composés obtenus par les méthodes spectroscopiques, telles que la spectroscopie IR et la résonance magnétique nucléaire.



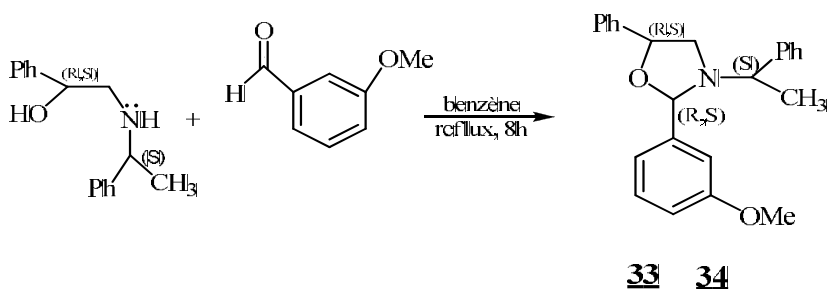
**Schéma 25 :** Réaction d' $\alpha$ -aminoalcool avec l'ortho- méthoxy - benzaldéhyde

En analyse par infra rouge la bande d'absorption qui apparaît entre  $1080-1200\text{ cm}^{-1}$  caractérise la liaison N-C-O et l'absorption à  $1400-1600\text{ cm}^{-1}$  correspond aux doubles liaisons du cycle benzénique ainsi que les liaisons C-H aliphatiques qui apparaissent vers  $2900\text{ cm}^{-1}$ .

En RMN du proton le méthyle apparaît à  $1.44\text{ ppm}$  sous la forme d'un doublet. Le méthyle du méthoxy résonne sous la forme d'un singulet à  $3.40\text{ ppm}$ . Le méthylène du cycle oxazolidinique apparaît sous la forme d'un doublet de doublet à  $2.60$  et  $2.70\text{ ppm}$ . L'hydrogène des phényles, situés l'un sur le carbone  $C_5$  et l'autre sur le carbone porté par l'atome d'azote du cycle oxazolidinique apparaissent dans l'intervalle  $7.10$  et  $7.50\text{ ppm}$ .

Le phényle placé sur le carbone  $C_2$  du cycle oxazolidinique possède des protons non équivalents. Ils résonnent vers  $6.72 - 7.28\text{ ppm}$ .

## III.6. Réaction avec le méta-Méthoxy- benzaldéhyde

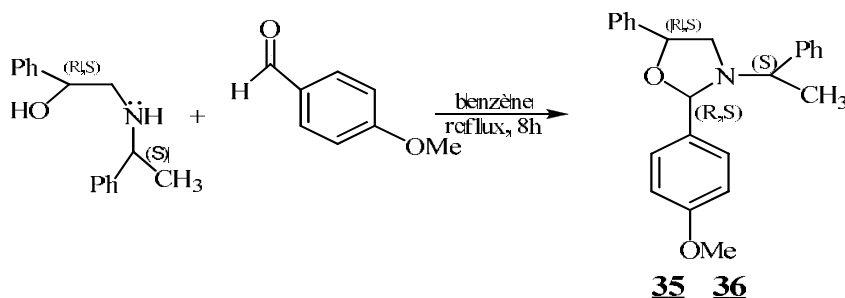


**Schéma 26 :** Réaction d' $\alpha$ -aminoalcool avec le méta- méthoxy – benzaldéhyde

On utilise cette fois-ci la condensation avec le méta-méthoxy-benzaldéhyde, et on a pu identifier la structure de composés obtenus par les méthodes spectroscopiques, telle que la spectroscopie IR et la résonance magnétique nucléaire.

En analyse par infra rouge la bande d'absorption qui apparaît entre 1080-1200  $\text{cm}^{-1}$  caractérise la liaison N-C-O et l'absorption à 1400-1600  $\text{cm}^{-1}$  correspond aux doubles liaisons du cycle benzénique ainsi que les liaisons C-H aliphatiques qui apparaissent aux environs de 2900  $\text{cm}^{-1}$ . D'après le spectre de RMN  $^1\text{H}$  le doublet à 1.22 ppm est attribué au méthyle. Le méthyle du groupement méthoxy apparaît sous la forme d'un singulet à 3.75 ppm, le doublet de doublet à 3.70 ppm est attribué au méthylène du cycle oxazolidinique. Les hydrogènes des phényles situés, l'un sur le carbone C<sub>5</sub> et l'autre sur le carbone porté par l'atome d'azote du cycle apparaissent dans l'intervalle 7.20 et 7.40 ppm, Le phényle placé sur le carbone C<sub>2</sub> du cycle oxazolidinique possède des protons non équivalents qui résonnent à 6.95 ppm pour les protons en position 2, 4 et 6.80 ppm pour les protons en position 5, 6. Le proton appartenant au carbone C<sub>2</sub> résonne à 4.85 ppm.

### III.7. Réaction avec le para-Méthoxy- benzaldéhyde



**Schéma 27 :** Réaction d' $\alpha$ -aminoalcool avec le para-méthoxy – benzaldéhyde

Dans ce cas la réaction s'effectue avec le para-méthoxy-benzaldéhyde. En analyse par IR, la cyclisation se traduit par l'apparition d'une bande d'absorption à 1080-1200  $\text{cm}^{-1}$  qui caractérise la liaison N-C-O et l'absorption à 1400-1600  $\text{cm}^{-1}$  correspond aux doubles liaisons du cycle benzénique ainsi que les liaisons C-H aliphatiques qui absorbent aux environs de 2900  $\text{cm}^{-1}$ .

En RMN du proton le méthyle sort à 1.22 ppm et les protons du groupement méthoxy apparaissent sous la forme d'un singulet à 3.75 ppm, le méthylène du cycle oxazolidinique sort sous forme de doublet de doublet à 3.70 ppm. Le proton appartenant au carbone C<sub>2</sub> résonne à

4.85 ppm. Les hydrogènes des phényles situés, l'un sur le carbone C<sub>5</sub> et l'autre sur le carbone porté par l'atome d'azote du cycle apparaissent dans l'intervalle 7.20 et 7.40 ppm, Le phényle placé sur le carbone C<sub>2</sub> du cycle oxazolidinique possède des protons non équivalents qui résonnent à 6.90 ppm pour les protons en position 3, 5 et 7.75 ppm pour les protons en position 2, 6.

### Conclusion

La réaction du benzaldéhyde substitué avec la L-valinol et la L-leucinol donne une forme ouverte (l'iminoalcool) et une forme cyclisée (deux diastéréoisomères: voir explication schéma du mécanisme).

La réaction des 1,2-aminoalcools, issus de la réduction catalytique des acides aminés correspondants, avec le para méthoxybenzaldéhyde conduit majoritairement à la forme ouverte. Tandis que la même réaction effectuée avec le para-nitro- benzaldéhyde donne la formation majoritaire du produit cyclisé(le 1,3-oxazolidine)

La L-prolinol, qui possède une fonction amine secondaire, ne conduit qu'au produit cyclisé, sans obtention d'un iminoalcool quelconque. Ce que l'on peut déduire de ces réactions, c'est que la condensation d'un 1,2-aminoalcool, possédant une fonction amine primaire, avec un aldéhyde, conduit à un mélange de forme ouverte et cyclisée.

Par contre la réaction introduisant un 1,2-aminoalcool, ayant une fonction amine secondaire, nous donne uniquement la forme cyclisée, avec un mélange de produits, du a l'induction magnétique du carbone-2 de l'oxazolidine.

La condensation d'aminoalcools primaires ou secondaires avec des aldéhydes aromatiques para, méta et ortho substitués se fait selon le protocole suivant :

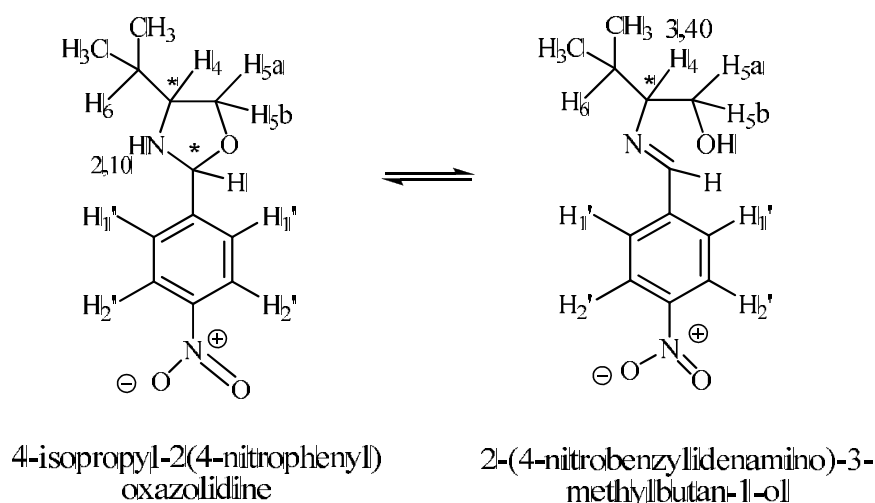
### Mode opératoire générale

#### I. A partir d'aminoalcools primaires

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

La même procédure suivit pour la condensation de la L-leucinol.

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



Formule brute:  $C_6H_{16}N_2O_3$

M=236g/mol

Rdt = 70 %

#### IR (ν en $cm^{-1}$ )

1600  $cm^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C=N.

3400  $cm^{-1}$  (F,L) : bande de vibration de valence de O-H.

3000  $cm^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de C-H.

1500  $cm^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C=C.

1190  $cm^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de O-C.

700  $\text{cm}^{-1}$ (f) : bande de vibration de valence de  $\text{C-H}_{\text{arom}}$ .

### RMN $\text{H}^1$ ( $\text{CDCl}_3$ , en ppm)

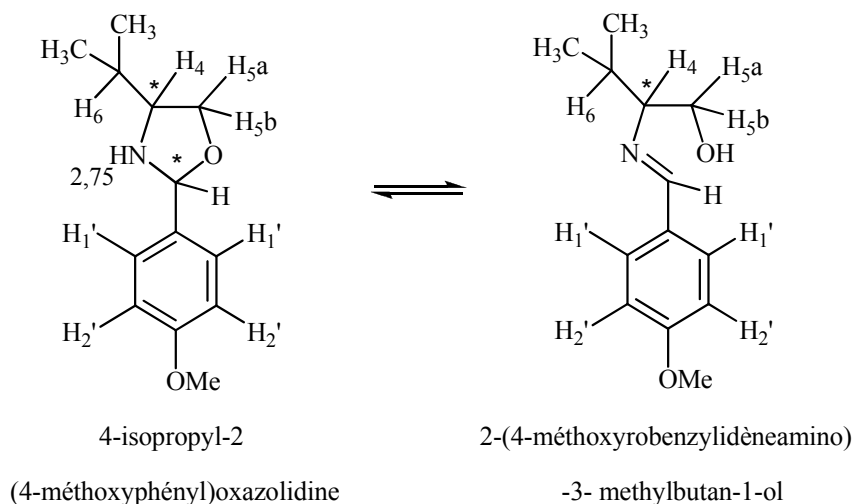
#### 4-isopropyl-2(4-nitrophenyl)oxazolidine(majoritaire)

0,90 (dd, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ),  $J=7\text{Hz}$  (maj); 0,95(add, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ),  $J=6,9\text{Hz}$  (min) ; 2,10(s, 2H, N-H et O-H)(min) ; 1,75(m, 1H,  $\text{C-H}_6$ )(min) ; 2,00(m, 1H,  $\text{C-H}_6$ ) (maj) ; 2,90(m, 1H,  $\text{C}^*-\text{H}_4$ ) (min) ; 3,10(m, 1H,  $\text{C}^*-\text{H}_4$ ) (maj) ; 3,50 (dd, 2H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ),  $J=7,3\text{Hz}$  (min) et  $J=7,2\text{Hz}$  (maj) ; 5,40(s, 1H,  $\text{C}^*-\text{H}_2$ )(maj) ; 5,60 (s, 1H,  $\text{C}^*-\text{H}_6$ )(min) ; 7,20(dd, 2H,  $\text{H}_{1\text{arom}}$ ),  $J=8,3\text{Hz}$  (maj) ; 7,10(dd, 2H,  $\text{H}_{1\text{arom}}$ ),  $J=8,7\text{Hz}$  (min) ; 7,60 (dd, 2H,  $\text{H}_{2\text{arom}}$ ),  $J=8,2\text{Hz}$  (maj) ; 7,80(dd, 2H,  $\text{H}_{2\text{arom}}$ ),  $J=8,8\text{Hz}$  (min).

#### 3-isopropyl-4-(nitrophényléthylidène)butan-1-ol(minoritaire)

1,10 (dd, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ),  $J=6,5\text{Hz}$ ; 2,70( m, 1H,  $\text{C-H}_6$ ) ; 2,10(s, 2H, N-H et O-H) ; 3,40(m, 1H,  $\text{C}^*-\text{H}_4$ ) ; 3,80 (dd, 2H,  $\text{CH}_2-\text{O}$ ),  $J=7,3\text{Hz}$  et  $J=7,25$ (s, 1H, N= C-H) ; 8,10(dd, 2H,  $\text{H}_{1\text{arom}}$ ),  $J=8,3\text{Hz}$  ; 8,30 (dd, 2H,  $\text{H}_{2\text{arom}}$ ),  $J=8,8\text{Hz}$  (min).

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



Formule brute:  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

$M=221\text{g/mol}$

Rdt = 72 %

### IR ( $\nu$ en $\text{cm}^{-1}$ )

1650  $\text{cm}^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de  $\text{C=N}$ .

3500  $\text{cm}^{-1}$ (L) : bande de vibration de valence de O-H.

2900  $\text{cm}^{-1}$ (L) : bande de vibration de valence de C-H.

1450  $\text{cm}^{-1}$ (f) : bande de vibration de valence de C=C.

700  $\text{cm}^{-1}$ (f) : bande de vibration de valence de C-H<sub>arom.</sub>

### RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, en ppm)

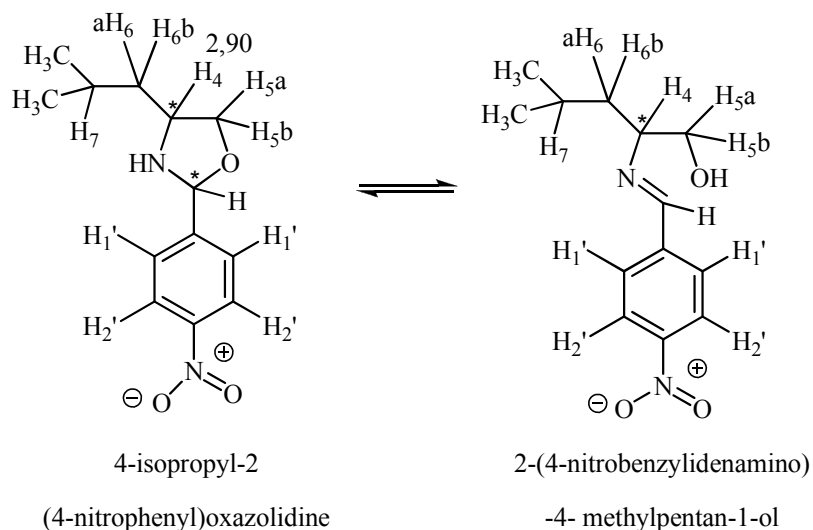
#### 4-isopropyl-2-(4-méthoxyphényl)oxazolidine(minoritaire)

0,60 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J= 6,8Hz (maj); 0,80 (add, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J= 7,1Hz (min) ; 2,75(s, 2H, N-H et O-H) (maj) et (min) ; 1,20(m, 1H, C-H<sub>6</sub>)(maj) ; 1,30(m, 1H, C-H<sub>6</sub>) (min) ; 1,90 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J=6,5Hz(maj) ; 2,20(dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J=6,6Hz(min) ; 3,10(m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>) (maj) ; 3,20(m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>) (min) ; 3,80 (s, 1H, O-CH<sub>3</sub>) (maj) ; 3,85 (s, 1H, O-CH<sub>3</sub>) (min) ; 5,10 (s, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>2</sub>)(maj) ; 5,40 (s, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>2</sub>)(min) ; 6,90(dd, 2H, H<sub>1</sub>'<sub>arom</sub>), J=7,7Hz (maj) ; 7,40(dd, 2H, H<sub>1</sub>'<sub>arom</sub>), J=8,2 Hz (min) ; 7,60 (dd, 2H, H<sub>2</sub>'<sub>arom</sub>), J=8,7Hz (maj) ; 8,2(dd, 2H, H<sub>2</sub>'<sub>arom</sub>), J=8,8 Hz (min).

#### 3-isopropyl-3-(méthoxyphényléthylidène)butan-1-ol(majoritaire)

0,80 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J= 6,5Hz; 1,70( m, 1H, C-H<sub>6</sub>) ; 2,75(s, 2H,OH et N-H ) ; 3,00 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J= 6,8Hz (maj) ; 3,90(s, 1H,O-CH<sub>3</sub>) ; 7,25(s, 1H, N= C-H) (maj); 7,60 (dd, 2H, H<sub>1</sub>'<sub>arom</sub>), J=8,1Hz (maj) ; 8,20 (dd, 2H, H<sub>2</sub>'<sub>arom</sub>), J=8,3 Hz (min).

### I.3. L-leucinol+para nitro benzaldéhyde



Formule brute: **C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

M=250g/mol

Rdt = 70 %



### IR ( $\nu$ en $\text{cm}^{-1}$ )

1670  $\text{cm}^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C=N.

3100  $\text{cm}^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de O-H.

2900  $\text{cm}^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de C-H.

1620  $\text{cm}^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C=C.

1200  $\text{cm}^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de O-C.

700  $\text{cm}^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C-H<sub>arom.</sub>

### RMN $\text{H}^1$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ , en ppm)

#### 4-isopropyl-2-(4-nitrophenyl)oxazolidine (majoritaire)

0,70 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J=6,9 Hz (maj); 0,80 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J= 6,9 Hz (min) ; 2,10 (s, 2H, N-H et O-H)(min) et (maj) ; 1,20 (m, 1H, C-H<sub>6</sub>)(maj) ; 1,40 (m, 1H, C-H<sub>6</sub>) (min) ; 1,70 (m, 1H, -C-H<sub>7</sub>) (maj) ; 2,40 (m, 1H, C-H<sub>7</sub>) (min) ; 3,30 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J= 6,9 Hz (maj) ; 3,40 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J= 6,7 Hz (min) ; 2,90 (m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>)(maj) ; 3,10 (m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>)(min) ; 5,20 (s, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>2</sub>) (maj) ; 5,65 (s, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>2</sub>)(min).

Les pics des hydrogènes aromatiques sont identifiés entre (7-8,4) ppm :

2 x (dd, 2H, H<sub>1arom</sub>), J=8 Hz (min) et (maj).

2 x (dd, 2H, H<sub>2arom</sub>), J=8 Hz (min) et (maj).

#### 3-isopropyl-3-(nitrophenylethylidène)pentan-1-ol (minoritaire)

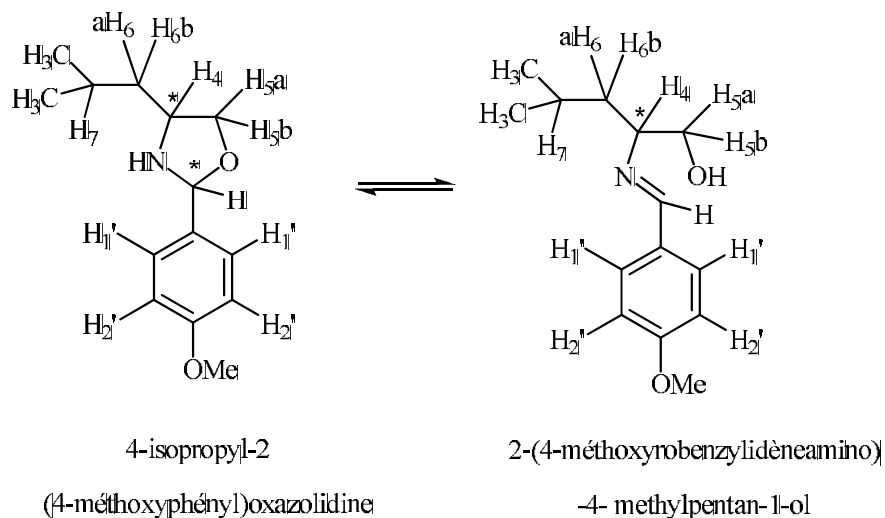
0,90 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J= 6,5 Hz; 1,40 (m, 1H, C-H<sub>6</sub>) ; 2,10 (s, 2H, N-H et O-H) ; 2,70 (m, 1H, -C-H<sub>7</sub>) ; 3,70 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J= 6,8 Hz ; 3,10 (m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>) ; 7,30 (s, 1H, N=C-H).

Les pics des hydrogènes aromatiques sont identifiés entre (7-8,4) ppm :

2 x (dd, 2H, H<sub>1arom</sub>), J=8 Hz (min) et (maj).

2 x (dd, 2H, H<sub>2arom</sub>), J=8 Hz (min) et (maj).

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



Formule brute:  $C_{14}H_{21}N_2O$

M=235g/mol

Rdt = 72 %

### IR ( $\nu$ en $cm^{-1}$ )

1650  $cm^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C=N.

3450  $cm^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de O-H.

2900  $cm^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de C-H.

1550  $cm^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C=C.

1200  $cm^{-1}$  (L) : bande de vibration de valence de O-C.

700  $cm^{-1}$  (f) : bande de vibration de valence de C-H<sub>arom.</sub>

### RMN $H^1$ ( $CDCl_3$ , en ppm)

#### 4-isopropyl-2-(4-méthoxyphényl)oxazolidine(minoritaire)

0,80 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J= 6,7 Hz (maj); 0,85 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>), J= 6,8 Hz (min) ; 2,60 (s, 2H, N-H et O-H) (maj) et (min) ; 1,20(m, 1H, C-H<sub>6</sub>)(maj) ; 1,25 (m, 1H, C-H<sub>6</sub>) (min) ; 2,10 (m, 1H, -C-H<sub>7</sub>) (maj) ; 2,15 (m, 1H, -C-H<sub>7</sub>)(min) ; 3,05(dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J=6,9 Hz (maj) ; 3,10(dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O), J=6,7 Hz (min) ; 3,20 (m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>) (maj) ; 3,30 (m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>) (min) ; 5,30 (s, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>2</sub>)(maj) ; 5,60 (s, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>2</sub>)(min).

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

2 x (dd, 2H,  $H'_{1arom}$ ),  $J=8\text{Hz}$  (min) et (maj).

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

**3-isopropyl-3-(méthoxyphényléthylidène)pentan-1-ol(majoritaire)**

1,00 (dd, 6H, 2CH<sub>3</sub>),  $J= 6,7\text{Hz}$ ; 1,40 (m, 1H, C-H<sub>6</sub>) ; 2,6 (s, 2H, OH et N-H ) ; 2,80

( m, 1H, C-H<sub>7</sub>) ; 3,10 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-O),  $J= 6,8\text{Hz}$  ; 3,80 (m, 1H, C<sup>\*</sup>-H<sub>4</sub>) ; 7,30 (s, 1H, N= C-H).

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

2 x (dd, 2H,  $H'_{1arom}$ ),  $J=8\text{Hz}$  (min) et (maj).

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

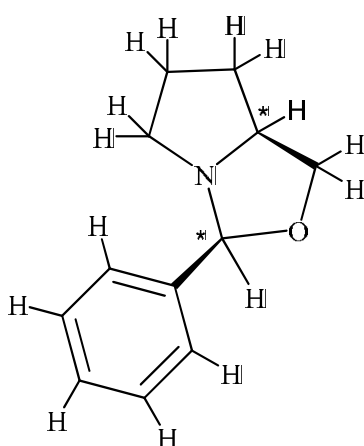
**II. A partir d'aminoalcools secondaires préparées à partir de la réduction de la L-proline**

**II.1. Réaction avec le benzaldéhyde substitué**

Dans un bicol, muni d'un Dean Stark on introduit un mélange équimolaire de benzaldéhyde (4,926 mmol) et de (L)-prolinol (4,926mmol), dans 30ml de benzène. Le système est porté à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Nous obtenons un liquide visqueux de couleur jaune.

L'étude structurale en RMN<sup>1</sup>H a mis en évidence les résultats suivants :

**II.1.1.Oxazolidine issue de la condensation avec le benzaldéhyde**



2-phényl-1-aza-3-oxa-bicyclo[3,3,0]octane

Formule brute: **C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO**

M = 189 g/mol

Rdt = 68 %

**IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ )**

3000-2900  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

1600-1400  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.

700  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence hors du plan des C-H du benzène (benzène monosubstitué).

**RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ , en ppm)**

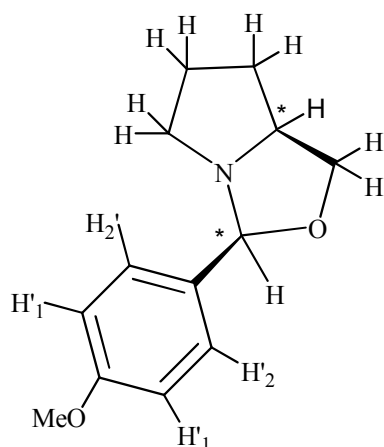
1,75 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) ; 2,90(t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ) ; 3,20(m, 1H,  $^*\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-})$ ) ; 3,76- 3,80 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ) respectivement pour le maj et le min, 5,30(s, 1H, O-CH-N, isomère majoritaire), 5,49

(s, 1H, O-CH-N, isomère minoritaire) ; 7,40 (m,  $5\text{H}_{\text{arom}}$ , majoritaire) ; 7,50 (m,  $5\text{H}_{\text{arom}}$ , minoritaire).

**S.M** : 30V (ESI+) m/z (%) : 101,02 (18), 112,20 (33), 190,10 (88).

20 (ESI-) m/z (%) : 189,10 (98).

**II.1.2.Oxazolidine issue de la condensation avec l'anizaldéhyde**



2-(4- méthoxyphényl)-1-aza-3-oxa-bicyclo[3,3,0]octane

Formule brute:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

M = 219 g/mol

Rdt = 72 %

**IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ )**

3000-2900  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

1600-1400  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.

700  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence hors du plan des C-H du benzène (benzène bisubstitué).

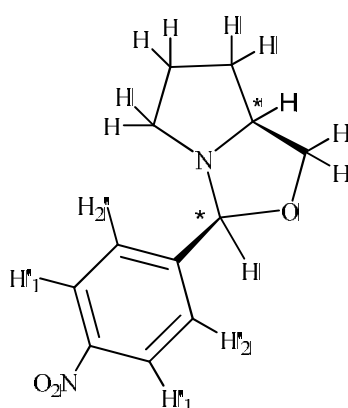
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , en ppm)**

1,90 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) ; 2,50(t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ) ; 3,30 (m, 1H,  $^*\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-})$ ) ; 3,75 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ) ; 3,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ , isomère minoritaire), 3,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ , isomère majoritaire) ; 5,30 (s, 1H $''$ , O-CH-N, isomère majoritaire), 4,66(s, 1H $''$ , O-CH-N, isomère minoritaire) ; 7,00 (d, 2H $^1_{\text{arom}}$  majoritaire, J= 11,48 Hz) ; 7,20 (d, 2H $^1_{\text{arom}}$  minoritaire, J= 8,16 Hz) ; 7,75 (d, 2H $^2_{\text{arom}}$  minoritaire, J= 7,90 Hz) ; 7,90 (d, 2H $^2_{\text{arom}}$  majoritaire, J= 11,37Hz).

**S.M :** 30V (ESI+) m/z (%) : 112,20 (32), 123,02 (43), 220,05 (89).

20 (ESI-) m/z (%) : 218,10 (98).

**II.1.3.Oxazolidine issue de la condensation avec le para nitrobenzaldéhyde**



2-(4- méthoxyphényl)-1-aza-3-oxa-bicyclo[3,3,0]octane

Formule brute:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

M = 234 g/mol

Rdt = 69 %

### IR ( $\nu$ en $\text{cm}^{-1}$ )

3000-2900  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

1600-1400  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.

700  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence hors du plan des C-H du benzène (benzène bisubstitué).

### RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , en ppm)

1,90 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) ; 2,90(t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-N}$ ) ; 3,25 (m, 1H,  $^*\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-})$ ) ; 3,50-3,87 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ) respectivement pour le maj et le min, 5,30 (s,  $1\text{H}''$ , O-CH-N, isomère majoritaire) ; 5,60

(s,  $1\text{H}''$ , O-CH-N, isomère minoritaire) ; 7,12 (d,  $2\text{H}'_{2\text{arom}}$  majoritaire,  $J= 7,95$  Hz) ; 7,50 (d,  $2\text{H}'_{2\text{arom}}$  minoritaire,  $J= 8,74\text{Hz}$ ) ; 8,12 (d,  $2\text{H}'_{1\text{arom}}$  majoritaire,  $J= 12,9$  Hz) ; 8,42 (d,  $2\text{H}'_{1\text{arom}}$  minoritaire,  $J= 7,64$  Hz).

**S.M** : 30V (ESI+) m/z (%) : 101,97 (68), 235,07 (100), 257,25 (45).

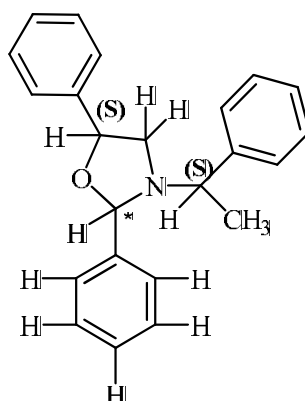
20 V (ESI-) m/z (%) : 233,02 (100).

### III. A partir d'aminoalcools issus de l'ouverture d'époxyde racémique

Dans un bicol, muni d'un Dean Stark on introduit un mélange équimolaire (2 mmol) de benzaldéhyde et éthanol amine  $\alpha$ -O substituée (S,S), dans 30ml de benzène en présence de tamis moléculaire 4A°. Le système est porté à reflux pendant une nuit.

Après refroidissement on évapore le solvant sous une pression réduite. Nous obtenons un liquide visqueux de couleur jaune.

#### III.1. Condensation avec le benzaldéhyde



2,5-Diphenyl-3-(1-phenyl-ethyl)-oxazolidine

Formule brute:  $C_{12}H_{23}NO$

M=329g/mol

Rdt=63%

**IR** ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ )

3000-2900  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

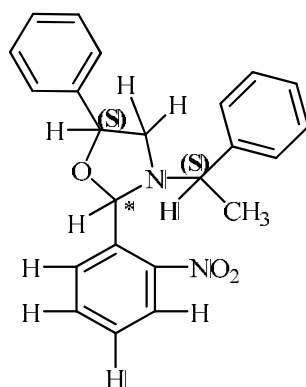
1600-1400  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.

**RMN  $H^1$**  (Méthanol,  $\delta$  en ppm)

1,30 (dd, 3H,  $\underline{C}H_3$ -CH) ; 2,90-3,1 (dd, 2H, - $\underline{C}H_2$ -N) ; 3,40 (q, 1H,  $\underline{C}H$ CH<sub>3</sub>) ; 4,90 (t, H, O- $\underline{C}H$ -Ph) ; 5,50-5,60 (s, H, O- $\underline{C}H$ -N) ; 7,40-7,90 (m, 10H, C<sub>2</sub>-Ph).

### III.2. Condensation avec l'ortho-nitro- benzaldéhyde



2-(2-Nitro-phenyl)-5-phenyl-3-(1-phenyl-ethyl)-oxazolidine

Formule brute:  $C_{23}H_{22}N_2O_3$

M=374g/mol

Rdt=67%

**IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ )**

3000-2900  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

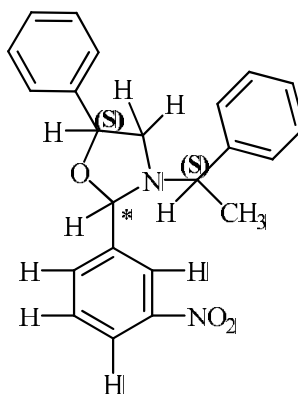
1600-1400  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.

**RMN  $H^1$  (Méthanol,  $\delta$  en ppm)**

1,20 (dd, 3H,  $\underline{C}H_3$ -CH) ; 2,80(dd, 2H, - $\underline{C}H_2$ -N) ; 3,20 (q, 1H,  $\underline{C}H$ CH<sub>3</sub>) ; 4,90 (t, H, O- $\underline{C}H$ -Ph) ; 5,40-5,60 (s, H, O- $\underline{C}H$ -N).

### III. 3. Condensation avec le méta-nitro- benzaldéhyde



2-(3-Nitro-phenyl)-5-phenyl-3-(1-phenyl-ethyl)-oxazolidine

Formule brute:  $C_{23}H_{22}N_2O_3$

M=374g/mol

Rdt=70%

**IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ )**

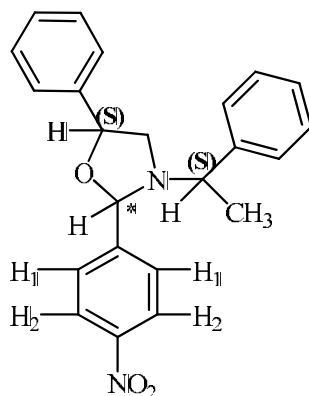
3000-2900  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

1600-1400  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.



## III. 4. Condensation avec le para-nitro- benzaldéhyde



2-(4-Nitro-phenyl)-5-phenyl-3-(1-phenyl-ethyl)-oxazolidine

Formule brute:  $C_{23}H_{22}N_2O_3$ 

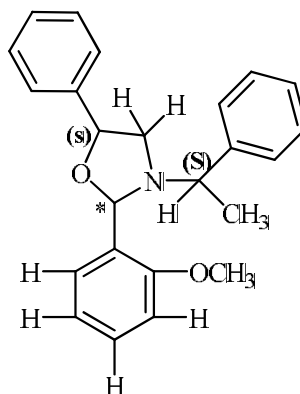
M=374g/mol

Rdt=67%

**IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ )**3000-2900  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.1600-1400  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.1200-1080  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.**RMN  $H^1$  (Méthanol,  $\delta$  en ppm)**

1,30 (d, 3H,  $\underline{CH}_3$ -CH) ; 4,8(q, 1H,  $\underline{CH}$ - $\underline{CH}_3$ ) ; 5,20 (t, H, O- $\underline{CH}$ -Ph) ; 5,68-5,75 (s, H, O- $\underline{CH}$ -N) ; 7,80-8,20(d, H, - $\underline{CH}_1$ -Ph) ; 8,30-8,50 (d, H,  $\underline{CH}_2$ - $\underline{Ph}$ ).

## III. 5. Condensation avec l'ortho anizaldéhyde



2-(2-Methoxy-phenyl)-5-phenyl-3-(1-phenyl-ethyl)-oxazolidine

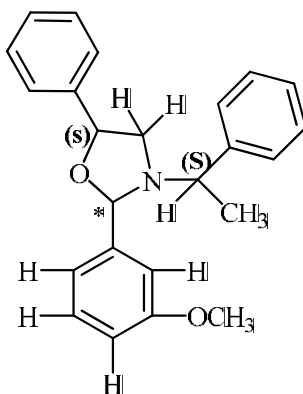
Formule brute:  $C_{24}H_{25}NO_2$ 

M=359g/mol

Rdt=66%

IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ )3000-2900  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.1600-1400  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.1200-1080  $cm^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.RMN  $H^1$  (Méthanol,  $\delta$  en ppm)1,44 (d, 3H,  $\underline{CH}_3$ -CH) ; 3,40(s, H, O- $\underline{CH}_3$ ) ; 2,60-2,70 (d, 2H, CH- $\underline{CH}_2$ -N).

## III. 6. Condensation avec le méta anizaldéhyde



2-(3-Methoxy-phenyl)-5-phenyl-3-(1-phenyl-ethyl)-oxazolidine

Formule brute:  $C_{24}H_{25}NO_2$

M=359g/mol

Rdt=71%

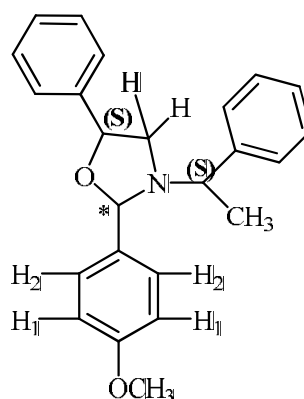
**IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ )**

3000-2900  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

1600-1400  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.

### III.7. Condensation avec le para anizaldéhyde



2-(4-Methoxy-phenyl)-5-phenyl-3-(1-phenylethyl)-oxazolidine

Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

M=359g/mol

Rdt=69%

**IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ )**

3000-2900  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C-H.

1600-1400  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de C=C.

1200-1080  $\text{cm}^{-1}$  : bande de vibration de valence de N-C-O.

**RMN  $\text{H}^1$  (Méthanol,  $\delta$  en ppm)**

1,22 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ); 4,75 (s, H,  $\text{O-CH}_3$ ); 3,80 (d, 2H,  $\text{CH-CH}_2\text{-N}$ )

- [1] (a)- Woëhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.  
 (b)- Kauffman, G. B.; Chooljian, S. H. *Chem. Educ.* **2001**, 6, 121.
- [2] (a)- Waldmann, H.; Janning, P.; Eds.; Wiley-VCH: *Weinheim, Germany*, **2004**.  
 (b)- Schreiber, S. L.; Schreiber, T.; G. Wess.; Eds.; Wiley-VCH: *Weinheim, Germany*, **2007**, 1-3.
- [3] (a)- Huo, C.; Wei, R. ; Zhang, W.; Yang, Li.; Liu, Z-L. *Syn. Lett* **2005**, 161- 164.  
 (b)- Gosselin, F.; Roy, A.; O'Shea, P. D.; Chen, C-Y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 641-644.  
 (c)- Pastor, A.; Adam, W.; Wirth, T.; Toh, G. *J. Eur. Org. Chem.* **2005**, 3075-3084.  
 (d)- Agami, C.. ; Couty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 677-685.
- [4] (a)- Reddy, S. H. K.; Lee, S.; Datta, A.; Georg, G.I. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8211.  
 (b)- Yoo, D.; Oh, J.S.; Kim, Y.G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1213.  
 (c)- Choi, W. J.; Ahn, H. S.; Kim, H. O.; Kim, S.; Chun, M. W.; Jeong, S. L. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, 43, 6241.  
 (d)- Huguenot, F.; Huguenot, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2159.
- [5] (a)- Sriharsha, S. N.; Shashikanth, S. *Heterocycl. Commun.* **2006**, 12, 213.  
 (b)- Li, Y. J.; Ye, F. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, 17, 891.
- [6] (a)- Burkhart, D.J.; Barthel, B. L.; Post, G.C.; Kalet, B. T.; Nafie, J. W.; Shoemaker, R. K.; Koch, T. H. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7002-7012.  
 (b)- Post, G.C.; Barthel, B. L.; Burkhart, D.J.; Hagadorn, J. R.; T. Koch, H. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7648-7657.
- [7] (a)- Yadav, V.K..; Sriramurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16366-16367.  
 (b)- Lee, S-H.; Han, T-D.; Yu, K. ; Ahn, K-H. ; *Bull. Korean Chem.Soc.* **2001**, 22, 449-450.
- [8] Ghorai, M. K.; Ghosh, K. *Tetrahedron Letters.* **2007**, 48, 3191-3195.

- [9] Michaelis, D.J. ; Williamson, K. S.; Yoon, T. P. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 5118- 5124.
- [10] Shim, J. G.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 1053-1056.
- [11] Nishitani, T.; Shiraishi, H.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, 41, 3389-3393.
- [12] Wang, J.; Rochon, F. D.; Yang, Y.; Hua, L.; Kayser, M. M. *Tetrahedron ; Asymmetry*. **2007**, 18, 1115-1123.
- [13] Lee, S-H.; Yang, J.; Han, T-D. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 3487-3490.
- [14] N.Fleury-Brégeot.; Voituriez, A.; Retailleau ; P. ; Marinetti, A.*Tetrahedron. Letters*. **2009**, 50, 4700-4702.
- [15] Fourgeaud, P. ; Daydé, B.; Volle, J-N. ; Vors, J-P.; Lee, A.V. ; Pirat, J-L. ; Virieux, D. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5076-5079.
- [16] Chen, D.; Chen, X.; Du, T. ; Kong, L.; Zhen, R. ; Zhen, S.; Wen, Y.; Zhu, G. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 5131-5133.
- [17] He, P.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6088-6096.
- [18] Bulman Page, P. C.; Buckley, B. R.; Elsegood, M. R. J.; Hayman, C. M.; Heaney, H.; Rassias, G. A.; Talib, S. A.; Liddle, J.*Tetrahedron* **2007**, 63, 10991-10999.
- [19] Kang, Y-f.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C-s.; Yan, W-j.; Xu, Z-q. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 863-865.
- [20] Hénin, F.; Létinois, S.; Muzart, J. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 7187-7190.
- [21] Kumar, G. B.; Patel, H. V.; Shah, A. C.; Trenkle, M.; Cardin, C.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3391–3396.
- [22] Vega-Pérez, J. M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron : Asymmetry*. **2001**, 12, 135-147.
- [23] Martinez, R. F.; Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J. C.; Pérez, E. M. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6377-6386.
- [24] Agami, C., Beauseigneur, A. ; Commesse, S.; Dechoux, L. *Tetrahedron Letters*. **2003**, 44, 7667-7669.

- [25] Agami, C. ; Dechoux, L.; Hebbe, S.; Moulinas, J. *Synthesis* **2002**, 79.
- [26] Caballero, E.; Puebla, P.; Domercq, M. ; Medarde, M.; Lopez, J. L.; San Feliciano, A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7849.
- [27] Bulman Page, P. C. ; Parkes, G. A. ; Buckley, B. R. ; Heaney, H. ; Gholizadeh, M. ; Wailes, J. S. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 6951–6954.
- [28] (a)- *Aldrichimica Acta* **1983**, 16, 35.  
 (b)- Eachus, A. C. *Chim. Oggi* **1994**, 12, 24-31.
- [29] Pierce, S. J.; Lunsford, D.C. *J.AM. Chem.Soc.* **1951**, 73, 2596-2598.
- [30] Darabantu, M.; Plé, G.; Maieranu, C.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Ramondenc, Y. ; Mager, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3799-3816.
- [31] (a)- Pierce, J. S. ; Lunsford, D. C. ; Raiford Jr, R. W.; Rush, J. L. ; Riely, D. W. *J. Am .Chem Soc.* **1951**, 73, 2595-2596.  
 (b)- Pierce, J. S.; Lunsford, D.C.; *J. Am .Chem Soc.* **1951**, 73, 2596-2598.
- [32] Senkos, M. *J. Am. Chem Soc.* **1945**, 67, 1515-1519.
- [33] Darabantu, M.; Plé, G.; Maieranu, C.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Ramondenc, Y. ; Turos, I. ; Silberg, I. A. ; Mager, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3785-3898.
- [34] Yli-Kauhaluoma, J. T.; Hat-wig, C.W.; Wentworth, P.; Janda, K. D. *Tetrahedron Letters* **1998**,39, 2269-2272.
- [35] (a)- Astudiillo, M. E. ; Chkotho, N. C. ; Jarvis,T. C. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5919.  
 (b)- Gelbcke, M. *New. J. Chem.* **1983**,7, 41.  
 (c)- Lambert, J. B. ; Majchrzak, M. W. *J. Am. Soc.***1980**, 102, 3588.
- [36] Daneale, R. J. *PHD OHIO-State University* **1973**.
- [37] Higashiyama, K. ; Inoue, H. ; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33,235- 238.
- [38] Higashiyama, K. ; Kyo, H. ; Takahashi, H. *Syn. Lett.* **1998**, 489-490.
- [39] Agami, C.; Rizk, T. *Tetrahedron.* **1985**, 41-537.
- [40] Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Syn. Lett.* **1997**, 1381-1382.

- [41] Kanth, JVB. ; Periasamy, M. *Tetrahedron*. **1993**, 49, 5127.
- [42] Zuo, G. ; Zhang, Q. ; Xu, J. *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 1, 42-45.
- [43] Bailey, J.H. ; Cherry, D.T. ; Crapnell, K.M. ; Moloney, M.G. ; Shim, S.B. ; Bamford, M.J. ; Lamont, R.B. ; *Tetrahedron*. **1997**, 53, 11731.

### Conclusion

Nous avons été amenés à synthétiser des 1,2-aminoalcools portant une fonction amine primaire, à partir de la réduction catalytique d'acides aminés, la L-valine et la L-leucine et ceux portant une fonction amine secondaire à partir de la L-proline. La même structure de 1,2-aminoalcool que celle précédemment citée a été préparée par attaque nucléophile d'une amine primaire chirale sur un époxyde racémique, en l'occurrence l'époxystyrène. Le produit issu de l'attaque sur le côté le plus encombré évolue au fur et à mesure que le milieu devient acide de par l'introduction de la silice et finalement quasiment régiospécifique avec l'utilisation d'un acide de Lewis.

La réaction du benzaldéhyde différemment substitués avec la L-valinol et la L-leucinol aboutit à une forme ouverte (communément appelée iminoalcool ou base de Schiff) et à un composé cyclisé, la 1,3-oxazolidine, qui renferme deux diastéréoisomères, de par la formation du carbone asymétrique induit en position 2 de l'hétérocycle obtenu.

La réaction des 1,2-aminoalcools, issus de la réduction catalytique des acides aminés correspondants, avec le para-méthoxy-benzaldéhyde (ou p-anisaldéhyde) conduit majoritairement à la forme ouverte. Tandis que la même réaction effectuée avec le para-nitro-benzaldéhyde donne la formation majoritaire du produit cyclisé (le 1,3-oxazolidine).

La condensation d'un aldéhyde aromatique avec la L-prolinol, qui possède une fonction amine secondaire conduit exclusivement à un produit cyclisé dont on a pu donner la proportion des deux différents isomères par analyse RMN. Ce que l'on peut déduire de ces réactions, c'est que la condensation d'un 1,2-aminoalcool, possédant une fonction amine primaire, avec un aldéhyde, conduit à un mélange de forme ouverte et cyclisée. Alors que la condensation introduisant un 1,2-aminoalcool, ayant une amine secondaire, nous donne exclusivement la forme cyclisée. Nous avons également étudié les proportions des diastéréoisomères oxazolidiniques issus des condensations de l'époxystyrène avec l'amine chirale sur des aldéhydes aromatiques, en prenant bien soin d'introduire différents substituants placés en position ortho-,



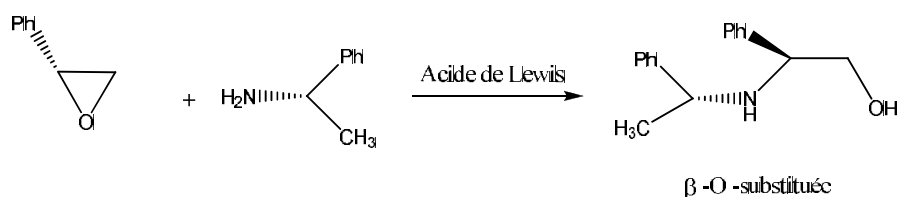
## Conclusion générale

---

méta- et para-. Le nombre de diastéréoisomères obtenus ne nous a pas permis de les identifier par analyses spectrales. Nous envisageons dans nos perspectives de partir d'un diastéréoisomère (R,S) pour pouvoir séparer même par chromatographie uniquement deux diastéréoisomères oxazolidiniques.

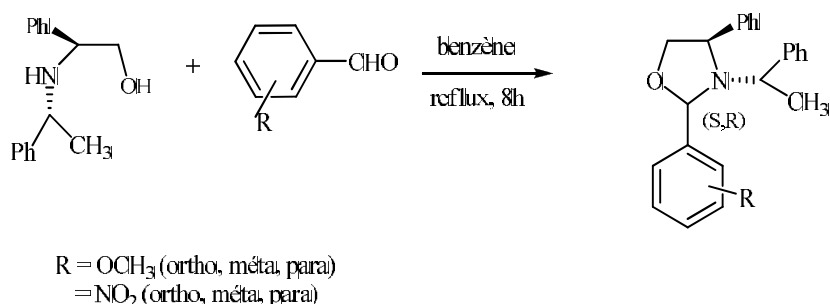
Perspectives

D'après les résultats obtenus sur l'ensemble de ce travail, il nous a paru pertinent de porter un intérêt particulier sur la synthèse des 1,3-oxazolidines à partir des composés  $\beta$ -O substitué issus de l'ouverture de l'époxystyrène (S) par la même amine chirale (schéma 1) pour aboutir à un seul diastéréoisomère (R,S).



**Schéma 1** : Ouverture d'époxystyrène chirale (S) par l'amine chirale

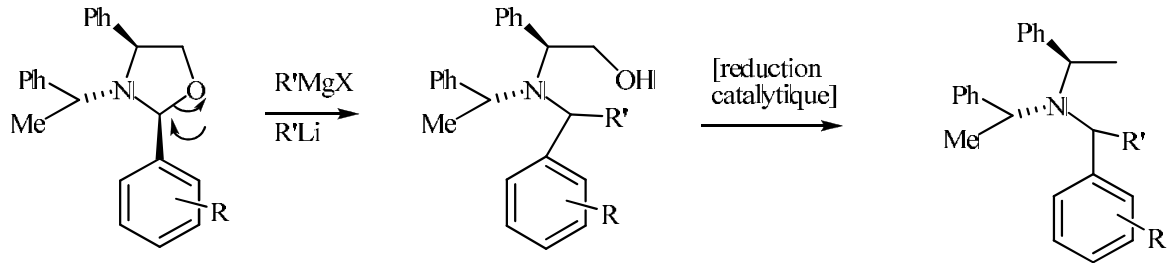
La condensation du 1,2-aminoalcool ( $\beta$ -O-substitué) préalablement préparé, avec des composés carbonylés (substitués en ortho, méta et para par le groupement méthoxy (-OMe), et le groupement nitro (-NO<sub>2</sub>)); nous mènera à deux diastéréoisomères oxazolidiniques (S, R,R) et (S, R,S), que nous séparerons par recristallisation ou par chromatographie sur colonne et qui pourraient être utilisés comme catalyseurs en synthèse asymétrique.



**Schéma 2** : Synthèse des 1,3-oxazolidines à partir de 1,2-aminoalcools secondaires  $\beta$ -O-substitués) issus de l'ouverture de l'époxystyrène par une amine chirale

On portera également notre attention sur l'ouverture des cycles oxazolidiniques possédant trois atomes de carbones asymétriques, par des nucléophiles, tels que RLi ou RMgX, a fin

d'aboutir à des amines tertiaire chirales qui pourraient avoir des effets analgésiques (schéma 3). Nous étudierons la chiralité du carbone 2 qui a subi l'attaque nucléophile.



**Schéma 3 :** *Préparation des amines tertiaires*



Full paper/Mémoire

## Regiospecific synthesis of 1,2-aminoalcohol by ring-opening of racemic styrene oxide in presence of Lewis acids

Abbes Boukhari <sup>a,\*</sup>, Rafika Blida <sup>a</sup>, Fadhel Ismail <sup>b</sup><sup>a</sup> Department of Chemistry, Laboratory of synthesis and Biocatalysis Organic, University Badji-Mokhtar Annaba, Algeria<sup>b</sup> Department of Chemical and Process Engineering University Badji-Mokhtar Annaba, Algeria

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 27 March 2010

Accepted after revision 9 July 2010

Available online 15 September 2010

## Keywords:

1,2-aminoalcohols

Regiospecific

Diastereoisomer

Styrene oxide

Silica

Lewis acid

## ABSTRACT

The 1,2-aminoalcohol moiety is widely present in compounds possessing pharmaceutically and biologically interesting properties. During this work, we targeted the ring opening of the racemic styrene oxide by a chiral amine. In aqueous medium, a mixture of diastereoisomers consisting largely of 2-N [1-phenylethyl] amino-1-phenylethanol **1** was obtained. The use of silica in the reaction permits the formation of mixture of diastereoisomers, but, contrary to aqueous solution, the diastereoisomer 2-N [1-phenylethyl] amino-2-phenylethanol **2** was majority. On the other hand, the reaction of ring opening under acidic conditions led to a regiospecific compound, particularly in the presence of Lewis acids, which only leads to the diastereoisomer **2**.

© 2010 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

The importance of vicinal amino alcohols as compounds possessing pharmaceutical and biological properties is well recognized. Indeed, the 1,2-aminoalcohol's function is present in the widely consumed drug propranolol, a  $\beta$ -blocking agent and in the structure of serine protease inhibitors [1–3]. Optically active 1,2-aminoalcohols have an interesting role in asymmetric synthesis and are useful as chiral ligands for catalysts or as chiral auxiliaries [4–5]. Numerous synthetic methods exist for the preparation of these compounds [6–8]. Racemic epoxides, which are easily available, can be readily transformed by reactions with various nucleophiles into 1,2-substituted derivatives and especially into 1,2-amino alcohol [9]. In an ongoing project in our laboratory; we were interested in the synthesis of 1,2-aminoalcohols derivatives from reaction of (S)- $\alpha$ -methyl-benzyl-amine with racemic styrene oxide in presence of different solvents (Scheme 1). This

enantioselective ring opening of epoxides by amines is more attractive. The main objective of this work was to report a short and practical sequence to obtain two regioisomers after an attack of the (S)- $\alpha$ -methyl-benzyl-amine on the (R,S)-styrene oxide. In this article we will describe their synthesis and their characterizations.

### 2. Results and discussion

#### 2.1. In aqueous medium

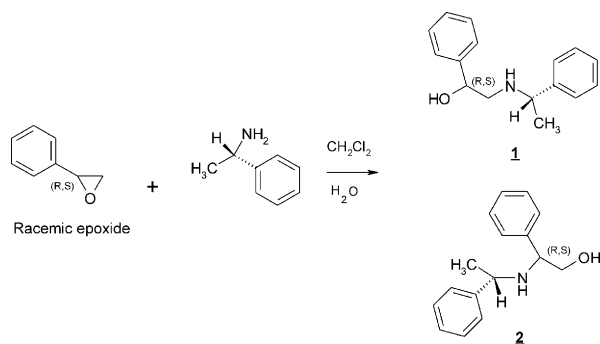
Most of the 1,2-aminoalcohols often have been derived from natural compounds such as amino acids [10–11]. Their structural motifs have proven a high efficiency in other asymmetric transformation. The method we used for the synthesis of 1,2-Amino alcohols, involved the opening of the racemic styrene oxide by the (S)-benzyl-methyl-amine in water. We obtained two regioisomers (Scheme 1).

The infrared spectra show the presence of an absorption band around 3250–3500  $\text{cm}^{-1}$ , which corresponds to the hydroxyl and amine groups.

The analysis of  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra revealed the following characteristics.

\* Corresponding author.

E-mail address: boukhari\_a2003@yahoo.fr (A. Boukhari).



**Scheme 1.** Reaction of ring opening of racemic styrene oxide by (S)-methyl-benzylamine in aqueous medium.

**Table 1**  
<sup>1</sup>H NMR chemical shifts of methylene and methine of amino alcohols.

Compound	Group	Chemical shift (ppm)	Signal
Amino alcohol <b>1</b>	$\underline{\text{CH}}_2\text{NH}$	2.60–2.80	M
	$\underline{\text{CH}}\text{-OH}$	4.70	Dd
Amino alcohols <b>2</b>	$\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$	3.55	M
	$\underline{\text{CH}}\text{-NH}$	4.10	M

In the proton NMR, the distinction of 1,2-amino alcohols **1/2** is observed easily by considering the proton chemical shift of H carried by the tertiary carbon C<sub>1</sub>. This proton is less shielded in the ethanolamine-**1** (around 4.70 ppm) than in the ethanolamine-**2** (around 4.10 ppm) due to the proximity of oxygen (Table 1). For the same reasons, in regioisomers **1**, the methylene protons ( $-\text{CH}_2-$ ) are significantly more shielded.

The identification of regioisomers **1** and **2** is even easier by <sup>13</sup>C NMR. Indeed, the tertiary carbon C<sub>1</sub> is influenced either a nitrogen or an oxygen and appears to 72 ppm and 66 ppm for ethanol amines **1** and **2**, respectively (Table 2).

According to the <sup>1</sup>H NMR spectrum of substituted amino alcohol **1** whose data are given in Table 1 the multiplet (it should be in the form of a doublet of doublets at higher resolution) of the methylene radical  $\underline{\text{CH}}_2\text{-NH}$  appears at 2.75 ppm. On the other hand, the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the isomer **2** shows that the methylene radical  $\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$  appears at 3.55 ppm. This is probably due to the difference in electronegativity of heteroatoms (N and O) situated at the immediate vicinity. For similar reasons, the methine proton of the  $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$  of amino alcohol **1** and the methine proton of  $\underline{\text{CH}}\text{-NH}$  of the isomer **2**, appear at 4.70 ppm and at 4.10 ppm, respectively.

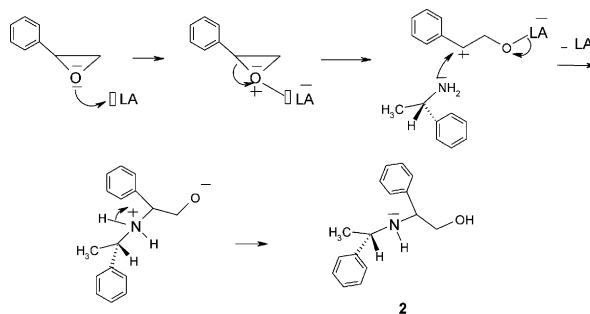
The identification of regioisomers **1** and **2** is even easier by <sup>13</sup>C NMR. Indeed, the secondary carbon atoms are influenced by the presence of nitrogen and oxygen vicinal atoms. Their chemical shifts are presented in Table 2.

**Table 2**  
<sup>13</sup>C NMR spectra of amino alcohols.

Compound	Group	Chemical shift (ppm)	Signal
Amino alcohol <b>1</b>	$\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-OH}$	72.0	D
	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}$	54.8	T
Amino alcohols <b>2</b>	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$	54.7	T
	$\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-NH}$	66.0	D

**Table 3**  
Effects of different catalysts on the reaction yields.

Catalyst	Solvent	<b>1</b> (%)	<b>2</b> (%)	Global yield (%)
SiO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	19	81	60
AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	100	73
ZnCl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	100	90



**Scheme 2.** The mechanism for obtaining regioisomer **2** alone during the use of a Lewis acid.

## 2.2. In acid medium

The ONAKA's method [12] was applied using silica in the reaction medium. It was found that not only the percentage of regioisomer **2** had increased but this isomer became majority comparatively to the aqueous medium seen previously.

The opening of the racemic epoxide in the presence of silica, which is considered as a slight acid had yielded majority the regioisomer **2**. Thus Lewis acids that are acids relatively more strong should be interesting. Indeed, under these last conditions a total absence of the regioisomer **1** was noted. The experimental results are listed in Table 3.

It is known that silica is sometimes used as Lewis acid in the reactions of heterogeneous catalysis [13–14]. Indeed, the silicon atoms have a vacant 3d orbital willing to form a dative bond with the oxygen atoms of carbonyl groups. Thus, the lone pair of oxygen of the oxide could interact with a vacant 3d orbital of an atom of silicon from the surface of silica gel. The breaking of bond O-C2 of the intermediate oxonium resulted after departure of the silica at the corresponding ylide of oxamethine. The attack of the amine on the aliphatic carbocation leads to the aminoalcohol **2** only. The mechanism is the same if one uses a Lewis acid instead of silica (Scheme 2). The aminoalcohol **2** derives from the nucleophilic attack of amine on carbon C2 most hindered.

## 3. Conclusion

The action of a primary chiral and aliphatic amine always leads majority to the opening of the styrene oxide on the less hindered side with obtaining almost quantitative ethanolamine **1**. The use of silica, in the reaction medium, permits it to form mostly the other diastereoisomer (compound **2**). The reaction became regioselective (obtaining a single regioisomer **2**) when a Lewis acid is used in place of silica. The yield of the reaction for

obtaining the aminoalcohol **2** was evolved from a minority in an aqueous medium to a majority state in the presence of silica and to 100% in the case of Lewis acid ( $\text{AlCl}_3$  and  $\text{ZnCl}_2$ ).

## 4. Experimental

### 4.1. General methods

Melting points were measured on a Kofler apparatus. Infrared spectra were recorded on a Shimadzu FTIR 8400 S instrument; the NMR spectra were measured on a Bruker AC 200 instrument in  $\text{CDCl}_3$  as solvent. Chemical shifts are in ppm from TMS as internal standard and coupling constants are in hertz. Merck silica gel 60H was used to prepare short-column chromatography.

### 4.2. Procedures for the preparation of 1,2-aminoalcohol

#### 4.2.1. In aqueous middle

A mixture of 9.26 ml (72 mmol) of the (S)-methyl-benzyl-amine (dissolved in 5 ml of dichloromethane) and 10 ml of water were added at 2.73 ml (24 mmol) of racemic styrene oxide (dissolved in 5 ml of dichloromethane). The mixture was heated to reflux and stirred overnight. After extraction of the aqueous phase with twice 40 ml of chloroform the organic phase was dried over sodium sulphate. After evaporating solvent under reduced pressure and adding 50 ml of heptane to precipitate the solid, the product was separated, purified by recrystallization and identified as the diastereoisomer **1** and the diastereoisomer **2** is liquid.

#### 4.2.2. In presence of silica

An equimolar quantity of racemic styrene oxide and (S)-methyl-benzyl amine (10 mmol) are mixed. It adds 6 g of silica gel dissolved in 20 ml of dichloromethane. The suspension is stirred at reflux of solvent. The evolution of the reaction is followed by TLC. At the end of the reaction (approximately 6 h), add 20 ml of distilled water to the solution. The reaction mixture is returned to reflux for one hour to recover the organic products adsorbed by the silica. After filtering the solid, the organic products are extracted two once 40 ml of dichloromethane then purified by recrystallization in heptane and identified as the diastereoisomer **1** and the diastereoisomer **2** is liquid.

### 4.2.3. In presence of Lewis acids

An equimolar quantity of racemic styrene oxide and (S)-methyl-benzyl amine (10 mmol) are mixed. It adds 3 equivalents of aluminum chloride dissolved in 20 ml of dichloromethane. The suspension is stirred at reflux of solvent. The evolution of the reaction is followed by TLC. After filtering the solid, the organic products are extracted two once 40 ml of dichloromethane then purified by recrystallization in heptane and identified only the diastereoisomer **2** as liquid.

### 4.3. 2-N[1-phenylethyl] amino-1-phenylethanol **1**

This compound was obtained as a solid, mpt: 84–86 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300; 1600; 1490; 1450; 1000, 960.

$^1\text{H}$ NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) 1.40 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.60 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.10 (s, 2H, OH and NH); 3.80 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.20–7.40 (m, 10H, aromatics).

$^{13}\text{C}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.2 (q), 54.8(t); 57.7 (d); 72.0 (d); 126.3(d); 127.5 (d); 128.2(d); 130.2(d); 144.1 (s); 146.8 (s).

### 4.4. 2-N[1-phenylethyl] amino-2-phenylethanol **2**

This compound was obtained as oil.

IR (Film): 3400; 1600; 1490.

$^1\text{H}$ NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) 1.30 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.90 (s, 2H, OH and NH); 3.55 (m, 2H), 3.80 (q, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.15–7.30 (m, 10H, aromatics).

$^{13}\text{C}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.0 (q), 54.7(t); 61.5 (d); 66.0 (d); 126.1(d); 127.2 (d); 128.0(d); 130.1(d); 141.0 (s); 145.0 (s).

## References

- [1] M. Genow, V. Dimitrov, V. Ivanova, *Tetrahedron Asymmetry* 22 (1997) 3703.
- [2] Y. Hayashi, J.J. Rohde, E.J.J. Corey, *Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 5502.
- [3] D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *Chem. Rev.* 96 (1996) 835.
- [4] A. Ganesan, C.H. Heathcock, *Chemtracts Org. Chem.* 1 (1988) 317.
- [5] C.A. Martin, K.B. Sharpless, *Chemtracts Org. Chem.* 1 (1988) 165.
- [6] A.G.M. Barrett, M.A. Seefeld, D.J.J. Williams, *Chem. Soc. Chem. Commun.* (1994) 1053.
- [7] L.R. Krepski, K.M. Jensen, S.M. Heilmann, J.K. Rasmussen, *Synthesis* (1986) 301.
- [8] W.R. Jackson, H.A. Jacobs, B.R. Matthews, G.S. Jayatilake, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 1447.
- [9] P. Barbaro, C. Bianchini, V. Sernau, *Tetrahedron Asymmetry* 7 (1996) 843.
- [10] T.V. RajanBabu, T.A. Ayers, G.A. Halliday, K.K. You, J.C. Calabrese, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 6012.
- [11] T. Arantani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* (1982) 685.
- [12] Y.M. Izumi, J. Onaka, *Molecular Catalysis* 74 (1992) 35.
- [13] K.C. Wilson, J.H. Pure, *Appl. Chem.* 72 (2000) 1313.
- [14] N. Besbes, H. Jellali, P. Pale, E. Srasra, M. L. Efrat C. R. Chimie 13 (2010) 358.