

50376
1990
233

N° d'ordre : 604

50376
1990
233

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE Flandres-Artois

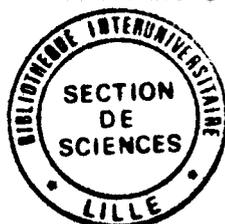
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

par

Kossi ADJIDJONOU

**SYNTHESE ET CARACTERISATION DE POLYMERES SUPPORTS CHIRAUX
APPLICATION A LA REDUCTION ASYMETRIQUE**



Soutenu le 8 novembre 1990 devant la Commission d'Examen

Membres du Jury :

Président-Rapporteur

Rapporteur

Examineurs

G. GELBARD

M. MORCELLET

C. BIED-CHARRETON

C. LOUCHEUX

C. CAZE

A mes parents,

En témoignage de leur profonde affection

A ma femme,

Pour sa patience et son dévouement

En témoignage de ma profonde affection

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Macromoléculaire de l'Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois. Je tiens à remercier Monsieur le Professeur C. LOUCHEUX, Directeur du Laboratoire qui m'a donné les moyens d'effectuer ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude.

Je voudrais plus spécialement adresser mes profonds remerciements à Monsieur C. CAZE, Professeur à l'Université de Lille I, qui m'a encadré depuis mon entrée au Laboratoire. C'est grâce notamment à ses précieux conseils, son dynamisme et sa confiance que j'ai pu mener à bien ce travail.

Je suis très honoré de la présence dans ce jury de Monsieur G. GELGARD, Directeur de Recherches au C.N.R.S., Laboratoire des Matériaux Organiques à Vernaison, qui a bien voulu juger ce travail et en assurer la présidence.

Je remercie très sincèrement Madame C. BIED-CHARRETON, Chargée de Recherches au C.N.R.S., Laboratoire de Chimie Bioorganique et Bioinorganique à Orsay, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Mes remerciements vont également à Monsieur M. MORCELLET, Professeur à l'Université de Lille I pour l'honneur qu'il me fait de participer à ce jury.

Je remercie tout particulièrement Madame A.M. CAZE pour les soins apportés à la reproduction des schémas et Madame M. SENA pour la dactylographie remarquable.

Mes remerciements vont également à Mesdames N. MOLET et L. SAINLEGER qui se sont chargées de l'impression de ce mémoire.

Enfin, que mes camarades du Laboratoire et tous mes amis trouvent ici l'expression de ma très grande sympathie.

	Pages
INTRODUCTION	1

1ère Partie DIFFERENTES TECHNIQUES UTILISEES

A/ <u>SYNTHESE DES POLYMERES</u>	8
I - SYNTHÈSE DES POLYMERES POREUX	8
1) Les réactifs	8
1-1 Les monomères	8
1-2 L'agent porogène	9
1-3 L'amorceur	9
1-4 L'agent dispersant	9
1-5 L'agent protecteur	9
1-6 Le milieu de suspension	9
2) La polymérisation	10
2-1 Montage expérimental	10
2-2 Mode opératoire	10
3) Extraction de l'agent porogène	12
4) Séchage et tamisage	12
II - SYNTHÈSE DES POLYMERES DE TYPE GEL	12
1) Les réactifs	12
1-1 Le divinylbenzène	12
1-2 Le milieu de suspension	13
2) Mode opératoire	13
<u>B/ LES TECHNIQUES DE CARACTERISATION</u>	13
I - CARACTERISATIONS TEXTURALES DES POLYMERES	13
1) La surface spécifique	13
1-1 Montage expérimental	15
1-2 Mesure	15
1-3 Expression des résultats	16
2) Volume poreux	17
2-1 Montage expérimental	17

2-1-1 Banc de dégazage	17
2-1-2 Le porosimètre	19
2-2 Mode opératoire	20
2-3 Expression des résultats	20
II - CARACTERISATION PAR RMN ET INFRAROUGE	21
1) Infrarouge	22
2) RMN	22
III - ANALYSES ELEMENTAIRES ET POUVOIR ROTATOIRE	22
1) Analyses élémentaires	22
2) Pouvoir rotatoire	22
Références bibliographiques	24

<p>2ème Partie SYNTHESE ET CARACTERISATION</p>

CHAPITRE I
SYNTHESE ET CARACTERISATION DES POLYMERES
PREPARES PAR POLYMERISATION D'UN MONOMERE
FONCTIONNEL

<u>A) SYNTHESE ET CARACTERISATION DU MONOMERE</u>	27
I - SYNTHESE DU P-STYRENECARBINOL	27
1) Synthèse du p.styrène carbinol par la voie 1	28
1-1 Préparation de l'acide p-formylcinnamique	28
1-2 Préparation du p-formyl styrène	28
1-2-1 Mode opératoire	28
1-2-2 Caractérisation	31
1-2-2-1 Spectre I.R.	31
1-2-2-2 R.M.N. ¹ H	31
1-3 Préparation du p-styrènecarbinol - composé 1	31
1-3-1 Fixation de NaBH ₄ sur la résine	32
1-3-2 Réduction du p-formyl styrène	33
1-3-3 Caractérisation	33

2) Préparation du p-styrèncarbinol par la voie 2	35
2-1 Synthèse du p-carboxystyrène	35
2-1-1 Préparation du bromure de p-carboxybenzyl triphénylphosphonium	35
2-1-2 Préparation du p-carboxystyrène	35
2-2 Réduction du p-carboxystyrène	36
II - COUPLAGE	36
1) Description de la synthèse	36
2) Mode opératoire	38
3) Purification	38
3-1 Description de la méthode	38
3-2 Mode opératoire	39
4) Caractérisation du monomère	43
4-1 Pouvoir rotatoire	43
4-2 Spectre I.R.	43
4-3 Spectre RMN ¹ H	43
<u>B) SYNTHESE ET CARACTERISATION DES POLYMERES</u>	44
I - SYNTHESE	44
1) Polymère poreux	44
2) Polymère de type gel	44
3) Déblocage des groupes protecteurs	45
3-1 Déblocage du groupe protecteur benzyle	45
3-1-1 Description de la méthode	45
3-1-2 Mode opératoire	45
3-2 Déprotection du tboc	46
II - CARACTERISATION DES TERPOLYMERES PREPARES AVANT ET APRES DEPROTECTION	47
1) Polymères poreux	47
1-1 Spectre I.R.	47
1-2 Analyse chimique	48
1-3 Evolution texturale	48
1-3-1 Surface spécifique	48
1-3-2 Volume poreux	52
2) Polymères gels	54
2-1 Spectre I.R.	54
2-2 Analyse chimique	54

CHAPITRE II

SYNTHESE ET CARACTERISATION DES POLYMERES PREPARES PAR VOIE CHIMIQUE

<u>A) COUPLAGE DES AMINOACIDES L-SERINE ET L-THREONINE AVEC LA RESINE DE MERRIFIELD</u>	58
I - METHODES DE COUPLAGE	58
1) Méthode de GISIN	59
1-1 Préparation des sels de cesium des acides aminés protégés	59
1-2 Flottation de la résine	59
1-3 Fixation sur la résine	59
2) Méthode utilisant la triéthylamine comme agent de couplage.	60
II - DEPROTECTION DES GROUPES BENZYLE ET TBOC CARACTERISATION	61
1) Déprotection	61
2) Caractérisation	61
2-1 Spectre I.R.	61
2-2 Analyse chimique	62
2-2-1 Cas de la méthode de GISIN	62
2-2-2 Cas du couplage avec la triéthylamine	62
<u>B) POST FONCTIONNALISATION DES POLYMERES STYRENE-DVB</u>	63
I - MODIFICATIONS CHIMIQUES DES COPOLYMERES STYRENE- DVB	63
1) Copolymères styrène-DVB	63
2) Modifications chimiques	64
II - REACTIONS DE CHLOROACYLATION	64
1) Acylation par le chloro-2 chlorure d'acétyle	64
1-1 Réactifs et solvants	64
1-2 Mode opératoire	64
2) Acylation par le chloro-3 chlorure de propionyle	65
2-1 Réactifs et solvants	65
2-2 Mode opératoire	66
3) Caractérisation des supports obtenus par chloroacylation	66
3-1 Polymères poreux	66
3-1-1 Spectre I.R.	66

3-1-2 Analyse chimique	66
3-1-3 Evolution texturale	68
3-2 Polymères gels	70
3-2-1 Spectre I.R.	70
3-2-2 Analyse chimique	70
III - REDUCTION DES SUPPORTS CHLOROACYLES PAR LE DIISOPINO-CAMPHEYLCHLORO-BORANE IpC_2BCL	70
1) Exemples d'agents réducteurs.	70
2) Synthèse du diisopinocampheylchloroborane IpC_2BCL	73
2-1 Préparation de IpC_2BH	74
2-1-1 Solvant et réactifs	74
2-1-2 Mode opératoire	74
2-2 Préparation de IpC_2BCL	75
3) Réduction des supports	75
3-1 Solvants et réactifs	75
3-2 Mode opératoire	75
3-3 Caractérisation des supports réduits.	79
3-3-1 Spectre I.R.	79
3-3-2 Détermination des excès énantiomériques des produits de réduction	79
3-3-2-1 Préparation du chlorure d'acide MTPA-Cl	79
3-3-2-2 Préparation de MTPA-ester des supports	79
3-3-2-3 Caractérisation de MTPA-Cl et de MTPA-ester	79
3-3-2-3-1 Spectre I.R.	79
3-3-2-3-2 RMN Solide	84
IV - AMINATION DES SUPPORTS CHLORO-ALCOOLS	84
1) La quaternisation	85
1-1 Quaternisation par la triméthylamine anhydre	85
1-2 Quaternisation par la triméthylamine en solution	85
1-3 Caractérisation	86
1-3-1 Polymères poreux	86
1-3-1-1 Analyse chimique	86
1-3-1-2 Evolution texturale	87
1-3-2 Polymères gels	87
2) Introduction de la fonction amine primaire.	88
2-1 Préparation du phtalimide	89
2-2 Hydrolyse à l'hydrazine	89
2-3 Caractérisation du phtalimide et du produit d'hydrolyse	89
2-3-1 Spectre Infrarouge	89
2-3-2 Analyse chimique	92
<u>C) SYNTHÈSE ET QUATERNISATION DES SUPPORTS DVB-4VP</u>	92
I - SYNTHÈSE DES SUPPORTS DVB-4VP	93

II - QUATERNISATION	93
1) Choix du milieu réactionnel	93
2) Les halogénures	94
3) Introduction du groupement méthyle	99
3-1 Mode opératoire	99
3-2 Réduction du support quaternaire de pyridinium	99
3-3 Caractérisations	99
3-3-1 Spectre I.R.	99
3-3-2 Analyse chimique	100
3-3-2-1 Polymères poreux	100
3-3-2-2 Polymères gels	101
3-3-3 Evolution texturale	101
4) Quaternisation de l'hydrométhylpyridine par les halogénures chiraux - Caractérisation	102
4-1 Quaternisation	102
4-2 Caractérisation	103
4-2-1 Analyse chimique	103
4-2-1-1 Polymères poreux	103
4-2-1-2 Polymères gels	104
4-2-2 Evolution texturale	105
Conclusion de la 2ème Partie	106
References bibliographiques	107

3ème partie
REDUCTION DES COMPOSES CARBONYLES

CHAPITRE I
ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

I - MECANISME DE REDUCTION DES CETONES PAR NaBH₄	113
1) La stoechiométrie de la réduction	113
2) Aspects mécanistiques	113
2-1 Mécanisme général de réduction	113
2-2 Mécanisme de réduction dans un solvant protique	114
2-3 Mécanisme de réduction dans un solvant non protique	115.
3) Le rôle du métal cation	115

II - LA REGLE DE CRAM	115
1 - Présentation de la règle de Cram	116
1-1 Modèle à chaîne ouverte	116
1-2 Modèle cyclique.	117
1-3 Modèle dipolaire	117
2 - La règle "anti -Cram".	118
3 - Application de la règle de Cram à la réduction de certains composés	118
4 - Modification de la règle de Cram : Modèle de FELKIN-ANH	121
5 - CONCLUSION	123
III - REDUCTION DE CETONES PROCHIRALES PAR DES AGENTS REDUCTEURS CHIRAUX.	123
1) Réduction par les petites molécules.	123
1-1 Réduction par l'oxazaborolidine	124
1-2 Réduction par le binal-H	126
1-3 Réduction par IpC2BCl	129
1-4 Réduction par B-Ipc-9-BBN .	130
2) Réduction par les supports polymères chiraux	132
2-1 Polymères supports du borane.	132
2-2 Les polymères supports du borohydrure de sodium NaBH ₄	134
2-3 Polymères supports de l'agent réducteur LiAlH ₄	136
IV - CONCLUSION GENERALE	138

CHAPITRE II RESULTATS EXPERIMENTAUX

<u>A) LES SUPPORTS D'AMINO-ACIDE L-SERINE ET L-THREONINE</u>	140
I - REDUCTION PAR LA MOLECULE MODELE L-SERINE METHYL-ESTER	140
1) Libération de la fonction amine	140
2) Mode opératoire de la réduction.	140
3) Résultats de la réduction.	141
II - SUPPORTS D'AMINO-ACIDE L-SERINE.	145
1) Fixation de NaBH ₄ sur les supports	146
1-1 mode opératoire	146

1-2 Détermination du taux de NaBH ₄ fixé.	146
2) Mode opératoire de la réduction.	148
3) Mécanisme de la réduction	148
4) Résultats de la réduction.	149
4-1 Fonctionnalisation par voie chimique.	149
4-1-1 Couplage en présence de la triéthylamine.	151
4-1-2 Couplage par la méthode de GISIN	152
4-2 Fonctionnalisation par polymérisation	153
4-2-1 Polymères poreux	153
4-2-2 Polymères gels.	157
III SUPPORTS D'AMINO-ACIDE L-THREONINE	158
1) Cas du couplage en présence de la triéthylamine.	159
2) Cas du couplage avec la méthode de GISIN	159
<u>B/ LES POLYMERES CHLOROACYLES.</u>	161
I - QUATERNISATION	161
1) Fixation de NaBH ₄ sur les supports	162
2) Mécanisme de la réduction	162
3) Mode opératoire de la réduction	163
4) Résultats de la réduction	163
4-1 Polymères poreux	163
4-2 Polymères gels	165
II - POLYMERES A FONCTION AMINO-ALCOOL.	168
1) Fixation de NaBH ₄	168
2) Mécanisme de réduction	168
3) Résultats de réduction	168
<u>C/ POLYMERES DVB-4VP QUATERNISES</u>	171
I - LES SUPPORTS	171
II - REDUCTION	171
1) Fixation de NaBH ₄ sur les supports P ₂₃ et P ₂₄ .	171
2) Mécanisme de la réduction	171

3) Mode opératoire de la réduction	172
4) Résultats	172
4-1 Polymères poreux.	172
4-2 Polymères gels	174
Conclusion	177
Références bibliographiques	181
CONCLUSION GENERALE	185

INTRODUCTION GENERALE

Les réactions énantiosélectives sont devenues très importantes ces dernières années à cause de la demande croissante des produits optiquement purs. De telles réactions nécessitent dans la synthèse l'utilisation d'agents optiquement actifs. Ces derniers peuvent intervenir soit en tant que réactifs soit en tant que catalyseurs (1).

Les réactions en phase homogène demandent beaucoup de soins dans l'isolation et la purification des produits en fin de réaction, d'où l'intérêt évident porté aux polymères fonctionnels insolubles non seulement pour faciliter les opérations mais aussi pour une utilisation en continu (2).

On peut utiliser les polymères fonctionnels de plusieurs manières :

■ Comme réactifs supportés

Dans ce cas, à quelques exceptions près, nous avons la transposition sur polymère de réactions généralement bien connues en solution comme les oxydations, les réductions, les halogénations et les acylations (3).

■ Comme polymères porteurs

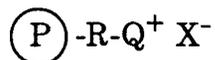
Le principe est le suivant : la molécule à modifier est fixée sur le polymère le temps d'une réaction ou subit plusieurs réactions avant le déblocage final (4) ; dans ce domaine précis, MERRIFIELD (5) a été précurseur.

■ Comme polymères catalyseurs

Les principales applications sont :

- la catalyse acide-base où les polymères sont sous forme acide ou base et servent à catalyser des réactions comme par exemples l'hydrolyse, l'estérification (6).

- la catalyse triphase (7) : dans ce type de catalyse, il s'agit d'activer un anion en le transférant d'une phase aqueuse à une phase organique ; le polymère sert de catalyseur en facilitant le transfert de cet anion sous la forme :



- la catalyse par les métaux de transition (8) : la fixation de ce type de catalyseurs homogènes sur des polymères répond au besoin de recycler des catalyseurs souvent à base de métaux onéreux.

Les polymères à base de styrène et notamment les copolymères styrène-divinylbenzène sont parmi les supports les plus utilisés ; il existe deux grandes classes de polymères supports à base de styrène (9) :

- les polymères type "gels"

Ils sont peu réticulés (de 1 à 5% de divinylbenzène) et sont translucides. Ils ne présentent pas de porosité permanente mais possèdent des propriétés "gonflantes" variables en fonction du solvant organique utilisé. On les appelle également "microporeux" car l'espace occupé par le solvant gonflant, entre les noeuds de réticulation, est constitué de petits pores. Cependant, des auteurs (10-11) ont montré que ces espaces pouvaient être considérés comme des segments de polymères "semi-dilués". La mobilité à l'intérieur des micropores est réduite par la haute viscosité du milieu.

Les résines "gel" à 2% d'agent réticulant sont les plus utilisées car elles allient de bonnes qualités gonflantes à de bonnes qualités mécaniques.

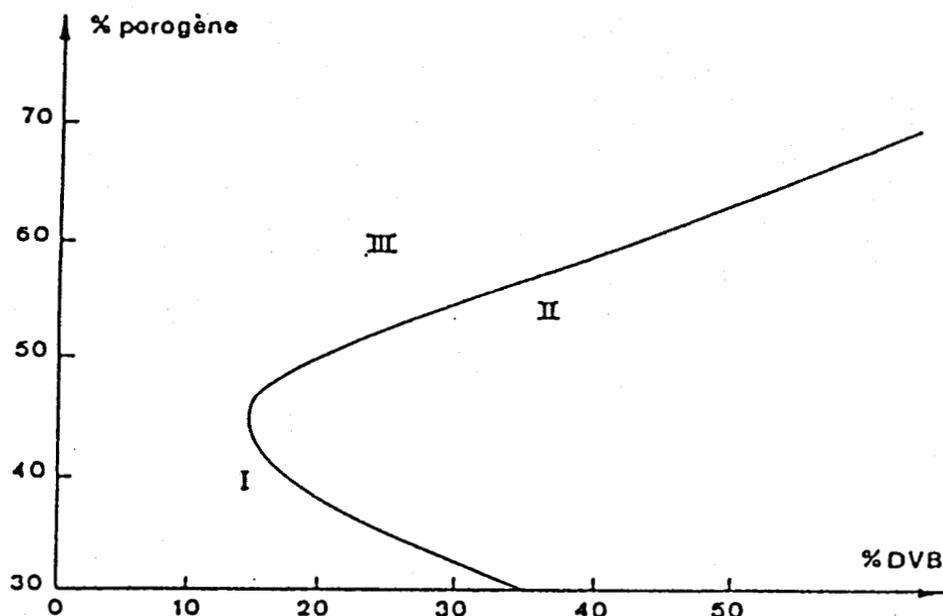
- Les polymères poreux

Ils sont obtenus quand la synthèse a lieu en présence de 5 à 60% de divinylbenzène et d'un agent porogène. Durant la polymérisation se produit une séparation de phase. L'extraction du porogène suivi du séchage de la résine provoque la porosité due à des pores permanents de différentes tailles. Lors de la mise au contact de la résine avec un solvant organique, la taille des pores peut changer mais elle est généralement maintenue. La diffusion des réactifs ou des produits est réduite à l'intérieur de très petits pores à cause des pores de capillarité, et à cause d'une très grande viscosité due au taux de réticulation très important.

Ces polymères ont donc un pouvoir gonflant presque inexistant comparé à celui des résines microporeuses mais possèdent une meilleure tenue mécanique.

Tous ces domaines se retrouvent sur le schéma suivant établi par JACOBELLI (12) ; il nous montre les différentes zones de porosité lorsque l'on fait varier les teneurs en divinylbenzène et en porogène (heptane).

Copolymérisation de styrène-divinylbenzène en présence d'heptane comme agent porogène (I : domaine gel - II : domaine macroporeux - III : domaine où les microsphères sont recouvertes avant la fin de la polymérisation).



Dans le laboratoire, cela fait environ dix ans que les études sont menées sur les polymères (essentiellement les poreux) en vue d'applications diverses :

- catalytiques (13)
- supports de réactifs (14-15)
- activités complexantes (16)

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes essentiellement intéressés à la synthèse des polymères chiraux gels et poreux ; ces

derniers étant utilisés comme supports du borohydrure de sodium NaBH_4 et testés dans la réduction asymétrique de l'acétophénone.

Les différents polymères chiraux utilisés sont obtenus de deux manières :

■ Fonctionnalisation par polymérisation

La résine fonctionnalisée passe par l'introduction directe du groupement fonctionnel par la copolymérisation d'un monomère possédant la fonction appropriée ; c'est le cas du terpolymère styrène-DVB-monomère, le monomère comportant le résidu de l'acide aminé L-sérine.

■ Modification chimique

C'est la voie classique qui consiste en la modification chimique ultérieure du polymère ; nous avons utilisé cette méthode dans les cas suivants :

- fixation d'acides aminés L-sérine et L-thréonine sur la résine de MERRIFIELD.

- chloroacylation des supports styrène-DVB suivi d'une réduction asymétrique et d'une amination.

- quaternisation des supports 4VP-DVB par des halogénures chiraux.

Dans tous les cas de figure on dispose soit des fonctions amino-alcools, soit de l'ammonium quaternaire pouvant complexer NaBH_4 .

L'étude consistera à déterminer dans chaque cas :

- la cinétique de réduction

- le rendement optique

Nous essayerons également de comparer les différents résultats obtenus.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) H. WYNBERG
Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 100, 393 (1981)
- (2) S. ITSUNO, K. ITO, T. MARUIYAMA, N. KANDA, A. HIRAO and S. NAKAHAMA
Bull. Chem. Soc. Jpn, 59, 3329 (1986)
- (3) E.C. BLOSSEY
"Solid phase synthesis", Benchmark papers in Organic Chemistry, Halesd Press (1975)
- (4) R.C. SHEPPARD
Chem. Brit. 402, (1983)
- (5) R.B. MERRIFIELD
J.A.C.S., 85, 3045 (1963)
- (6) F. HELFFERICH
"Ion Exchange" Mc Coraw Hill, New York (1962)
- (7) P. CAMBERE
"Le transfert de phase et son utilisation en chimie organique" Masson, Paris (1982)
- (8) F.R. HARTLEY
"Supported metal complexes", Reidel Publishing Company (1985)
- (9) A. GUYOT
"Syntheses and separations using fonctional polymers" p.1, E.D. Sherrington and P. Hodge (1988)
- (10) L. REGEN
Macromolécules, 8, 689 (1974)
- (11) W.I. FORD, M. PERIGANASY, H.O. SPIVEY
Macromolécules, 17, 2881 (1984)
- (12) H. JACOBELLI
Thèse d'Etat n° 76-30, Lyon (1976)
- (13) J.C. CARLU, D. LE MAGUER, C. CAZE and F. PETIT
Reac. Polym. 8, 119 (1988)
- (14) M.C. MAILLARD and C. CAZE
Eur. Polym. J. 20, 113 (1984)
- (15) S. WALI ALAMI and C. CAZE
Eur. Polym. J. 23, N° 11, 883 (1987)
- (16) H. TBAL
Thèse N° 403, Université de Lille (1989)

1ère PARTIE
DIFFERENTES TECHNIQUES UTILISEES

A/ SYNTHESE DES POLYMERES

I - SYNTHESE DES POLYMERES POREUX

1) Les réactifs

1-1 Les monomères

■ Le divinylbenzène (DVB) commercial est composé :

- de DVB (mélange d'isomères) 50%
- d'éthylvinylbenzène (mélange d'isomères) 45%
- de méthylbenzène (mélange d'isomères)
- de diéthylbenzène
- de naphthalène
- et d'un stabilisant : tertio-butyl-4 catéchol (0,2%)

Dans les différentes synthèses, la teneur en DVB est exprimée en pourcentage de DVB pur par rapport au poids du mélange de monomères.

■ Le styrène commercial est pur à 99% et contient entre autres :

- du méthylbenzène 0,5%
- de l'éthylbenzène
- du toluène
- du benzène
- un stabilisant : le tertio-butyl-4 catéchol (20 ppm). Il est utilisé sans purification préalable.

■ La 4-vinylpyridine (4VP)

La 4VP est distillée juste avant utilisation (distillation sous vide vers 65°C).

1-2 L'agent porogène

Comme agent porogène, nous avons utilisé l'heptane commercial. Sa concentration est exprimée en pourcentage en poids par rapport au poids total de la phase organique (monomères + porogène).

1-3 L'amorceur

L'amorceur est l'AIBN utilisé à 1% par rapport au poids des monomères.

1-4 L'agent dispersant

L'agent dispersant est le sel ammoniacal du copolymère alterné styrène-anhydride maléïque (CSAM) en solution.

La solution est préparée à partir de 9,3 g de copolymère et de 5 cm³ de solution d'ammoniaque à 32%, le tout est ensuite ramené à 1 litre avec de l'eau distillée.

Cette solution est ajoutée à concurrence de 2,5% en volume par rapport au volume d'eau.

1-5 L'agent protecteur

L'agent protecteur est la gomme arabique (Merk), utilisée comme agent de suspension à 2% en poids par rapport au poids d'eau servant de milieu de suspension.

1-6 Le milieu de suspension

Le milieu de suspension est l'eau, son volume est égal à une ou deux fois le volume de la phase organique (monomères + porogène) suivant les monomères utilisés.

2) La polymérisation

2-1 Montage expérimental

La réaction de polymérisation se fait dans un réacteur thermostatique reproduit sur la figure 1. Le réacteur est muni d'un couvercle à différentes entrées qui permettent : l'agitation de la solution, la condensation des vapeurs, le contrôle de la température du mélange réactionnel, l'introduction des réactifs et la mise en atmosphère inerte.

Le système d'agitation comprend : un palier d'agitation étanche, une tige d'agitation, une ancre d'agitation et un bloc moteur (agitateur bioblock digital 2000 à réglage mécanique).

2-2 Mode opératoire

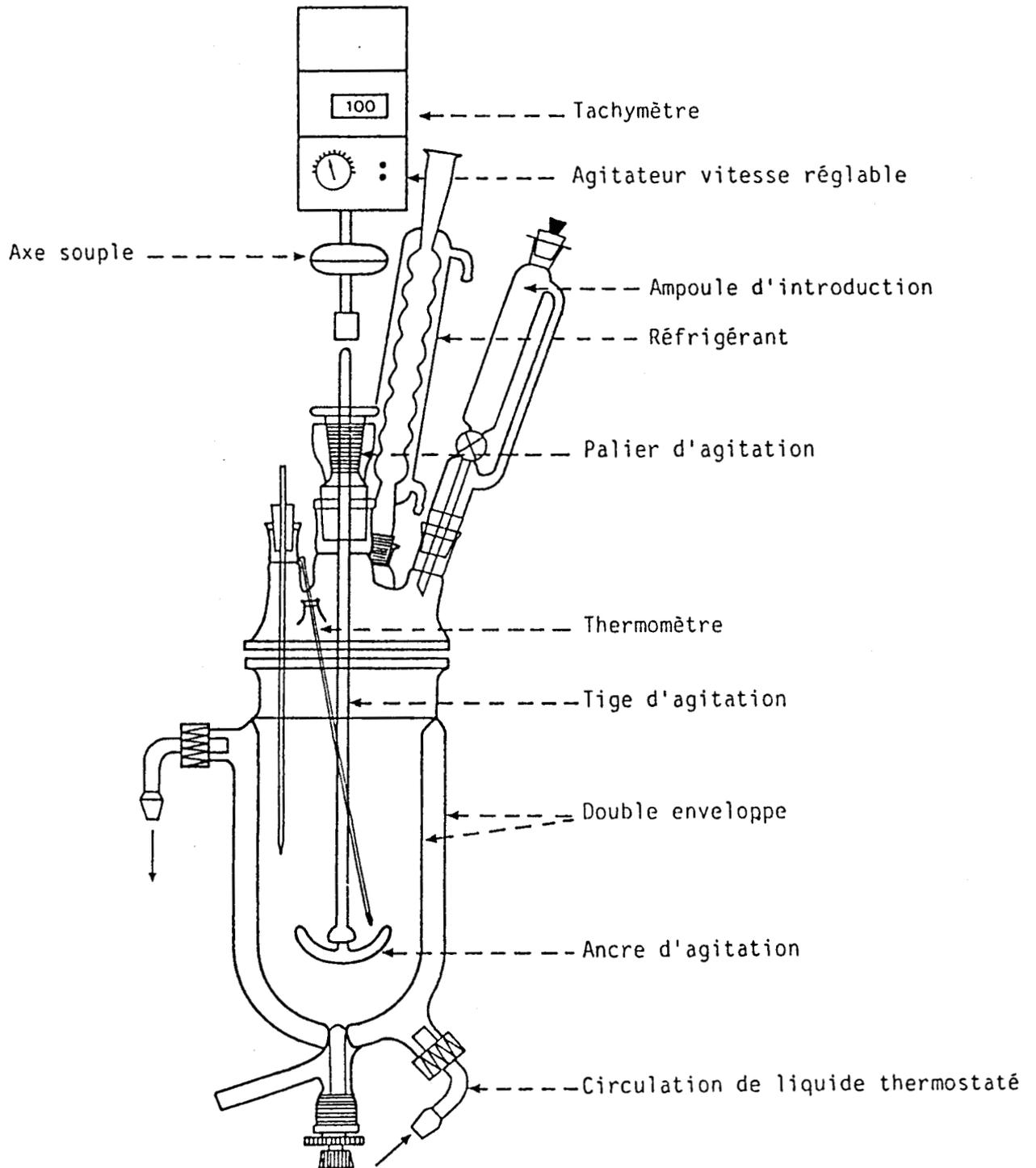
La technique de polymérisation est identique à celle mise au point par GUYOT et Col. dans le cas des copolymères styrène-DVB (1).

La polymérisation s'effectue en suspension dans l'eau à température constante régulée à $\pm 1^\circ\text{C}$. Cette eau est introduite dans le réacteur thermostatique avec la gomme arabique et est portée à 80°C . Dès que la température devient stable, la vitesse d'agitation est réduite (50 tours/mn) et le mélange monomères, porogène et amorceur est introduit.

L'introduction de la phase organique dans le réacteur marque le temps zéro de la réaction. On augmente la vitesse d'agitation jusqu'à environ 240 tours par minute. Lorsque la suspension est bien établie, soit trois à quatre minutes après le temps zéro, le CSAM est additionné.

Environ 45 minutes après introduction de la phase organique, apparaît le point de collage, à partir duquel les gouttes liquides de monomères en polymérisation deviennent visqueuses. L'agitation est augmentée jusqu'à 350 tours par minute environ. Quelques minutes plus tard (5 à 10 mn), se situe le point de "gel" qui correspond à 20% de conversion ; les billes ne collent plus et la vitesse d'agitation est réduite à sa valeur initiale. Après quatre heures, on obtient 90% de conversion,

Figure 1 : Schéma du réacteur de préparation des copolymères poreux



et on laisse tourner encore quatre heures supplémentaires, correspondant au temps de "recuisson" pendant lequel les billes durcissent pour acquérir leurs propriétés mécaniques définitives.

Les billes sont ensuite décantées, tamisées sous courant d'eau puis filtrées sur buchner.

3) Extraction de l'agent porogène

Les billes sont ensuite récupérées et introduites dans une cartouche et lavées au soxhlet par le méthanol. On effectue en moyenne 20 cycles pour extraire la totalité de porogène et l'eau contenue dans les billes.

4) Séchage et tamisage

Les billes sont ensuite séchées pendant 48 heures sous vide primaire à 60°C puis tamisées entre 0,315 et 1 mm de diamètre. Les billes obtenues rondes, de couleur blanche sont prêtes à être utilisées.

II - SYNTHÈSE DES POLYMERES DE TYPE GEL

1) Les réactifs

Les réactifs sont les mêmes que ceux utilisés dans le cas des polymères macroporeux avec quelques petites modifications.

1-1 Le divinylbenzène

La teneur en DVB pur est de 2% par rapport au mélange de monomères.

1-2 Le milieu de suspension

Le milieu de suspension est l'eau ; son volume est égal à 3 ou 4 fois le volume de la phase organique (monomères).

2) Mode opératoire

La polymérisation s'effectue en suspension dans l'eau dans les mêmes conditions que celles décrites pour les polymères poreux. Dans le cas des gels, le point de collage apparaît à environ 30 minutes à partir du temps zéro ; la durée de polymérisation est de 8 heures. Le gel est ensuite décanté, lavé sous courant d'eau et au soxhlet par le méthanol, puis séché sous vide à 60°C pendant 24 heures.

B/ LES TECHNIQUES DE CARACTERISATION

I - CARACTERISATIONS TEXTURALES DES POLYMERES

Les caractéristiques texturales d'un produit poreux sont essentiellement constituées par la surface spécifique (S), le volume poreux (V_p), le rayon moyen des pores (\bar{r}) défini par la relation $\bar{r} = 2V_p/S$, le rayon maximum des pores qui est le rayon correspondant aux pores lorsque 95% du volume poreux est occupé et la distribution des rayons des pores.

1) La surface spécifique

Les mesures de surface spécifique sont réalisées par la méthode BET (BRUNAUER, EMMET et TELLER) (2). L'appareil utilisé est un chromato-graphe Quantasorb. C'est un appareil dit dynamique d'adsorption de gaz reposant sur les principes de la chromatographie en phase gaz où le solide adsorbant (ici le polymère poreux) maintenu à la

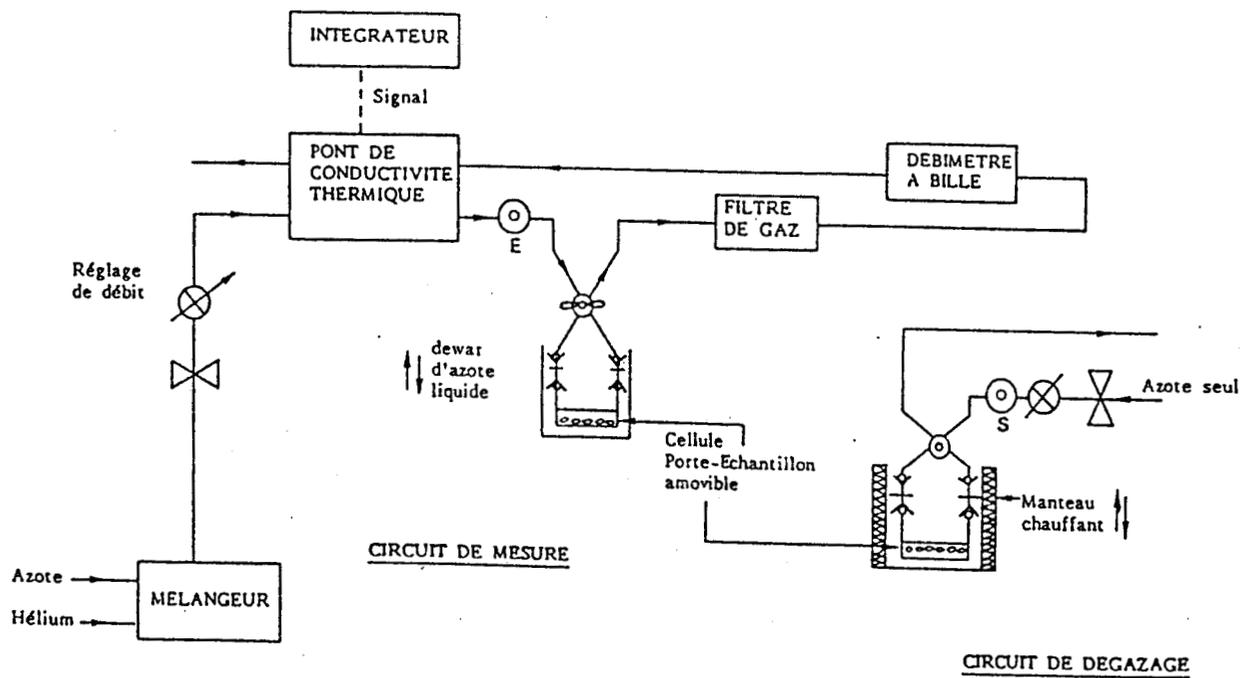


Figure 2 : Schéma de principe du chromatographe quantasorb

température d'adsorption (température ambiante) tient lieu de colonne et où la phase gazeuse servant de gaz vecteur est constituée par un mélange d'un gaz adsorbable (l'azote dans notre cas) et d'un gaz non adsorbable (hélium). Le principe consiste à déterminer la quantité de gaz adsorbé par l'échantillon maintenu à température appropriée par une mesure de la variation de concentration de l'adsorbant contenu dans le gaz vecteur.

1-1 Montage expérimental

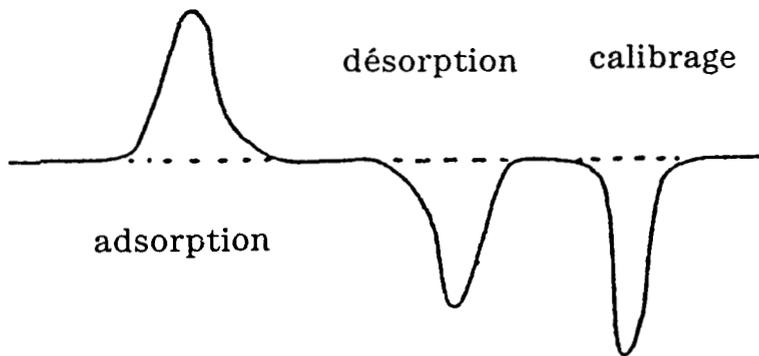
La figure 2 indique les différents circuits de calibrage et de mesure. L'appareil comprend deux circuits gazeux, le premier est le circuit de mesure et le second est celui du calibrage. Le schéma explique le cheminement des flux gazeux.

1-2 Mesure

Avant de commencer les mesures, un dégazage de l'échantillon est effectué en le mettant sur courant du flux de calibrage (He) pendant 30 minutes et en chauffant l'échantillon à 100°C. Les gaz désorbés de l'échantillon sont entraînés par le gaz de calibration. Ensuite, l'échantillon est mis en contact du mélange gazeux (adsorbant - porteur). Ce mélange passe à débit constant sur l'échantillon puis dans un appareil de mesure de concentration à conductivité thermique. Après équilibrage à température ambiante, l'échantillon est immergé dans l'azote liquide : il adsorbe de l'azote et ceci se traduit par un pic sur l'enregistrement du signal de sortie des cellules de mesure. Après retour à zéro du signal (fin de l'adsorption), on ramène le porte échantillon à température ambiante et la désorption se traduit par un pic inverse sur le diagramme. L'aire des pics est proportionnelle à la quantité d'azote adsorbée. La détermination se fait sur le pic de désorption qui est moins perturbé par le changement d'état que le pic d'adsorption. L'évaluation de l'aire du pic est faite par un dispositif intégrateur traitant le signal de sortie. L'étalonnage est effectué en injectant dans le flux gazeux une quantité connue d'azote (donnant une aire \leq à l'aire de désorption) à l'aide d'une seringue à gaz, ce qui se traduit par un pic. La figure 3 indique l'allure des enregistrements obtenus. Pour établir un isotherme complet, on fait

varier la pression partielle d'azote dans le mélange initial. Cette technique nécessite l'emploi de régulateurs de débits très précis.

Figure 3 : Allure du chromatogramme



1-3 Expression des résultats

L'hypothèse de base de la théorie BET (2) est que les couches polymoléculaires sont constamment présentes sur le solide même en début d'adsorption. Pour un état stationnaire, on admet que chacune de ces couches garde une étendue constante et l'on matérialise l'état d'équilibre dynamique en écrivant que leur vitesse de formation est égale à leur vitesse de disparition. Ceci conduit à l'équation [1].

$$\frac{1}{X(P_0/P - 1)} = \frac{C - 1}{X_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{X_m C} \quad [1]$$

L'équation [1] n'est valable que pour $0,05 < P/P_0 < 0,35$.

La pente S et l'ordonnée à l'origine I de la droite obtenue en traçant $1/X(P_0/P - 1)$ en fonction de P/P_0 permettent de déterminer la masse adsorbée en monocouche.

X = masse d'adsorbant adsorbée à la pression relative P/P_0

P = pression partielle d'adsorbant

P_0 = pression de vapeur saturante de l'adsorbant

X_m = masse d'adsorbant adsorbée pour réaliser une monocouche.

C = constante fonction des chaleurs de condensation et d'adsorption.

En combinant la pente S et l'ordonnée à l'origine I , on trouve :

$$X_m = \frac{1}{S + I}$$

La surface de l'échantillon est donnée par l'équation :

$$S_t = \frac{X_m \times N \times A_{cs}}{M_a}$$

M_a : masse molaire de l'adsorbant ($M_a = 28$ pour l'azote).

N : nombre d'Avogadro

A_{cs} : surface en coupe de la molécule d'adsorbant (pour l'azote
 $A_{cs} = 16,2 \cdot 10^{-20} \text{ m}^2$)

On en déduit la surface spécifique : $S = S_t/m$ en m^2/g . (m étant la masse de l'échantillon).

2) Volume poreux

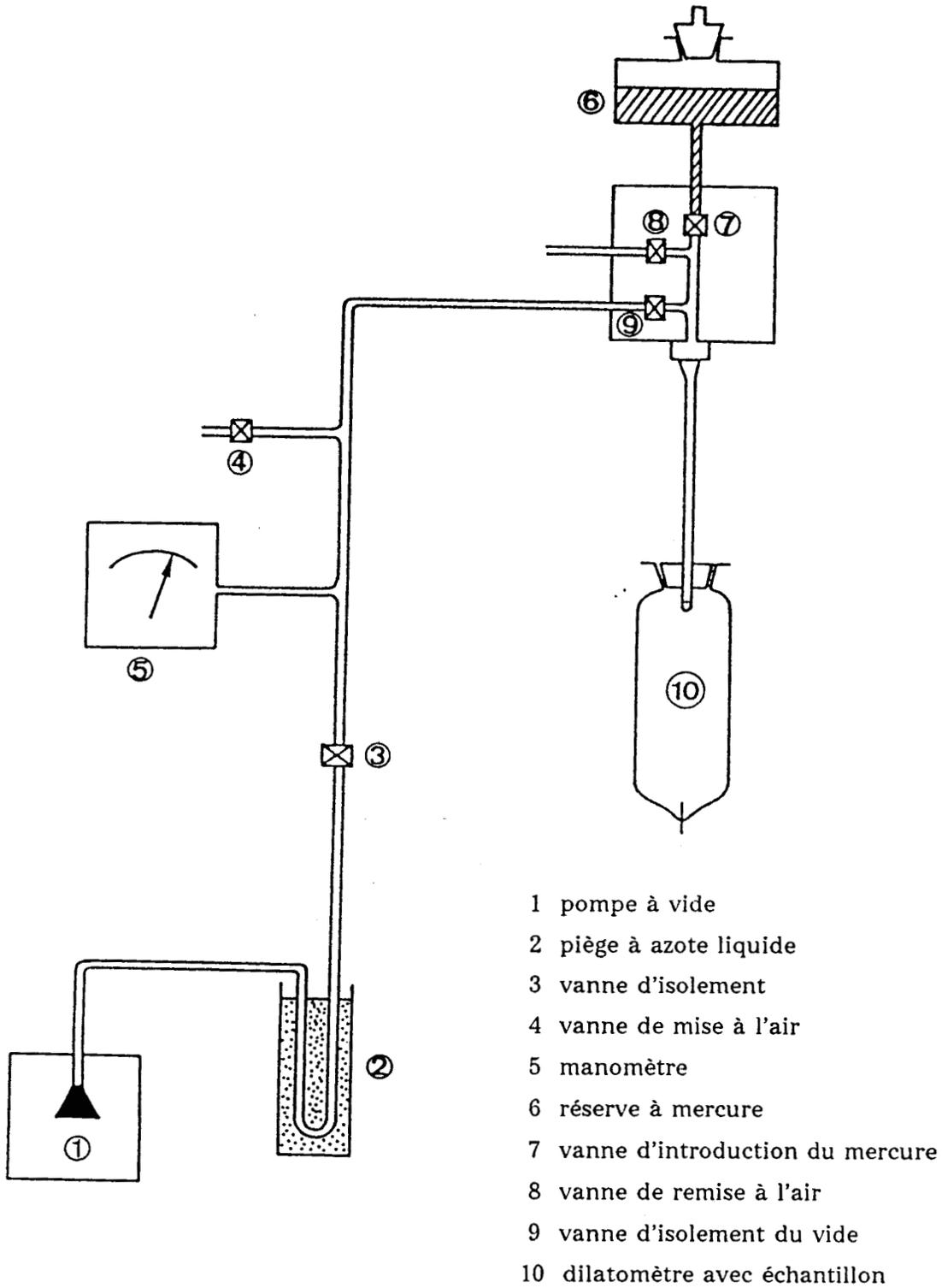
Le volume poreux est déterminé par porosimétrie au mercure (3-4) en utilisant un appareil Carlo-Erba de la série 800. Ce type d'appareil permet de mesurer le volume poreux dû aux pores dont le rayon est supérieur à 93 \AA . L'échantillon est introduit dans un dilatomètre de 100 cm^3 muni d'un capillaire de $0,3 \text{ mm}$ de diamètre.

2-1 Montage expérimental

2-1-1 Banc de dégazage (fig. 4)

Afin de pouvoir remplir le dilatomètre de mercure et d'éliminer toutes traces de gaz sur les échantillons, il est nécessaire de réaliser un vide dans le dilatomètre. La figure 4 donne le schéma de principe du dégazage et du remplissage. Le dégazage dure environ 2 heures.

Figure 4 : Schéma de principe du porosimètre



2-1-2 Le porosimètre

Le principe de base est la pénétration du mercure au niveau des pores de l'échantillon de façon sélective selon la pression exercée au niveau de ce dernier. Le porosimètre est composé de quatre parties :

■ *L'autoclave*

C'est une enceinte étanche dans laquelle on introduit le dilatomètre. Cette enceinte est prévue pour supporter des pressions de 800 bars. Les contacts sont assurés d'une part par le bas grâce à une électrode de connexion et d'autre part vers le haut à l'aide d'une aiguille de contact mobile qui suit le niveau du mercure dans le capillaire du dilatomètre.

■ *Le système de pression*

Le liquide de pression (huile) est envoyé dans un système de pistons par l'intermédiaire d'une pompe. Trois pistons démultipliés sont installés en série de façon à atteindre des pressions importantes (jusqu'à 800 bars). La sortie du troisième piston est reliée à l'autoclave, le liquide de transmission de pression est l'éthanol. Des vannes d'entrée et de sortie d'éthanol pour le remplissage de l'autoclave sont installées à cet effet.

L'appareil est muni d'un capteur de pression à l'entrée de l'autoclave.

■ *Mesure de la pénétration du mercure*

L'électrode de connexion de l'autoclave est reliée à l'aiguille de contact par l'intermédiaire d'un relais. Dès que le contact n'est plus assuré, le relais bascule et déclenche la mise en marche de l'avance automatique d'une vis, l'aiguille pénètre dans le dilatomètre jusqu'à ce qu'il y ait de nouveau contact. Cet enfoncement de l'aiguille déclenche un top dès qu'il y a 1/5e de tour de parcouru (1/5e tour équivaut à 0,2 mm).

■ *Enregistreur et traitement des résultats*

Le signal pression est suivi sur ordinateur TRS 80 (Tandy) dont l'acquisition automatique du signal est reliée au système d'enfoncement de l'aiguille.

Dès que l'aiguille s'est enfoncée de 1/5e tour, le top déclenché permet au signal préalablement amplifié d'atteindre l'ordinateur qui convertit cette tension en pression. Dès que la pression atteint une valeur égale à 800 bars, l'acquisition est arrêtée et le traitement des données est commencé. Parallèlement à cela, le signal pression est suivi sur un enregistreur SEFRAM dont l'avance automatique est reliée à l'enfoncement de l'aiguille et déclenche l'avance d'un pas dès qu'un top est donné. Cet enregistreur sert à visualiser les anomalies qui peuvent survenir au moment de l'acquisition des données.

2-2 Mode opératoire

L'échantillon est dégazé sous vide primaire (10^{-2} à 10^{-3} mbar) pendant deux heures. Le mercure est ensuite introduit dans le dilatomètre. On place le dilatomètre ainsi rempli dans l'autoclave, on ajuste l'aiguille de contact au niveau du mercure, on règle le zéro de l'enregistreur et de l'appareil ; on lance alors la programmation de pression (0 à 800 bars) que l'on suit avec le capteur de pression et on démarre l'acquisition des données à l'aide de l'ordinateur et de l'enregistreur.

2-3 Expression des résultats

On peut déduire à pression P (pression appliquée entre 0 et 800 bars) le volume poreux correspondant :

$$V_p = \frac{h - h_0}{m} \times S$$

h : hauteur de l'enfoncement de l'aiguille (en cm) dans le cas de l'échantillon

ho : hauteur de l'enfoncement de l'aiguille (en cm) dans le cas du mercure seul

S : surface du capillaire = 0,07069 cm²

m : masse de l'échantillon (en g)

Connaissant la relation généralement utilisée en porosimétrie (4) :

$$r = \frac{75000}{P + 1} \quad (r \text{ en \AA} \text{ et } P \text{ en bars})$$

on en déduit le diamètre des pores occupés en fonction de la pression.

La mesure du spectre des pores s'effectue donc en procédant à une montée en pression par paliers. A chaque pression Pi on note le volume injecté depuis le début de l'opération. On procède alors à un saut de pression δP . La variation observée du volume de mercure correspond au volume des pores dont les rayons sont compris entre :

$$\frac{75000}{P_i + 1} \text{ et } \frac{75000}{P_i + 1 + \delta P}$$

Ce traitement des résultats s'effectue de façon automatique par ordinateur. On représente le plus souvent le spectre des pores soit par une courbe donnant le pourcentage du volume poreux en fonction du logarithme du rayon des pores :

$$100 \times \frac{V_{Pt} - V_{Pi}}{V_{Pt}} = f(\log r)$$

soit par la représentation de l'évolution du volume poreux cumulé en fonction du logarithme des rayons des pores :

$$V_p = f(\log r)$$

II - CARACTERISATION PAR RMN ET INFRAROUGE

Pour identifier et déterminer la structure des produits synthétisés, nous avons utilisé les techniques de la RMN et de l'infrarouge.

1) Infrarouge

L'appareil utilisé est le spectrophotomètre infrarouge modèle 880 ; il est couplé avec un ordinateur et permet le traitement des spectres obtenus. Nous avons au moyen de cet appareil caractérisé les différents produits de synthèse à savoir le monomère et les supports polymères.

2) R.M.N.

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés sur les spectromètres BRUCKER WP60 et WP80 à transformée de Fourier. Ce sont des appareils dits de routine qui nous ont permis de caractériser les produits et suivre la cinétique des réductions.

III - ANALYSES ELEMENTAIRES ET POUVOIR ROTATOIRE

1) Analyses élémentaires

Toutes les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire de microanalyses du C.N.R.S. (Service Central d'analyses à Vernaison).

2) Pouvoir rotatoire

L'appareil utilisé pour la mesure du pouvoir rotatoire est le POLARTRONIC I (HAENSCH-SCHMIDT). C'est un polarimètre électronique à cercle caractérisé par une haute précision. La précision de lecture atteint $\pm 0,005^\circ$ pour l'ensemble du domaine de mesure qui s'étend de 0° à 360° .

■ Mode d'emploi

On place l'échantillon dans la gouttière, ensuite on observe la déviation de l'aiguille sur le cadran, ce qui indique le sens de rotation de l'échantillon. Ramener l'aiguille à zéro en tournant le bouton

d'égalisation ; lire ensuite la valeur de l'échantillon sur l'échelle lumineuse, éventuellement au moyen du micromètre.

■ *Expression des résultats*

Le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ est déterminé d'après la relation :

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha}{l \times c}$$

α : pouvoir rotatoire mesuré

l : longueur du tube (ici $l = 2$ dm)

c : concentration de l'échantillon (en g/ml).

Références bibliographiques

- (1) H. JACOBELLI, M. BARTHOLIN et A. GUYOT
J. Appl. Polym. Sci. 23, 927 (1979)
- (2) S. BRUNAUER, P.H. EMMET et TELLER
J. Of Am. Chem. Soc. 60, 309 (1938)
- (3) O.V. NE. CHAYENA, M.V. TSILIPOTKINA, A.A. TAGER and T.P.
NETIMENKO
Vysikomol, Soyad. A17, 10, 2347-2350, (1975)
- (4) A. DELSENY et G. SCHVEDECKER
B.I.S.T. Commissariat à l'énergie atomique n° 195 (1974)

2ème PARTIE
SYNTHESE ET CARACTERISATION

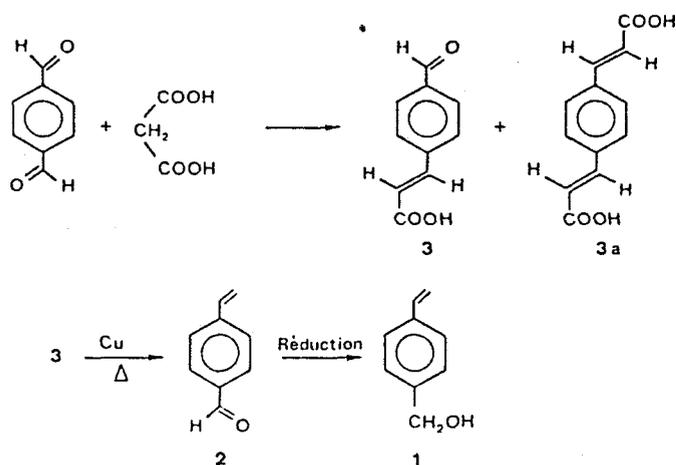
CHAPITRE I
SYNTHESE ET CARACTERISATION DES POLYMERES
PREPARES PAR POLYMERISATION D'UN MONOMERE
FONCTIONNEL

A) SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DU MONOMÈRE

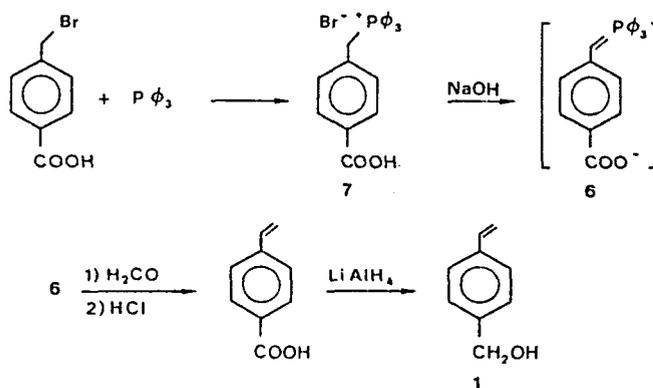
I - SYNTHÈSE DU p-STYRÈNECARBINOL

Pour obtenir le p-styrène-carbinol (composé 1) nous avons emprunté deux voies :

■ voie 1 : nous condensons le téréphtaldéhyde et l'acide malonique pour obtenir l'acide p-formylcinnamique (composé 3) qui est facilement décarboxylé par chauffage en p-formylstyrène (2) ; la réduction (3) de ce dernier aboutit au p-styrène-carbinol.



■ voie 2 : A partir de l'acide p-bromobenzoïque et par réaction de Wittig (3), on aboutit au p-carboxystyrène (composé 5) (4) ; la réduction (5) de ce dernier donne le p-styrène-carbinol.



1) Synthèse du p-styrène-carbinol par la voie 1

1-1 Préparation de l'acide p-formylcinnamique (composé 3)

Dans un ballon de 500 ml, on introduit successivement 47,5 g de téréphtaldéhyde (0,355 mole), 37,5 g (0,36 mole) d'acide malonique, 100 ml de pyridine et 150 ml d'éthanol. Le mélange est chauffé légèrement à l'aide d'un bain d'huile pendant 24 heures ; la pâte obtenue est brisée et traitée avec 200 ml d'acide chlorhydrique 1N. Le solide ainsi obtenu est filtré, lavé à l'eau distillée puis séché à l'air. Dans une dernière étape, on sépare le composé 3 du composé 3a par extraction au soxhlet pendant 48 heures (solvant chloroforme).

- Rendement 70%

- Point de fusion 249°C

1-2 Préparation du p-formylstyrène (composé 2)

1-2-1 Mode opératoire

On procède ici à la décarboxylation (5) du composé 3. A cet effet, l'on dissout 18 g (0,102 mole) d'acide p-formylcinnamique dans 120 ml de quinoléine ; on chauffe légèrement la solution pour une meilleure dissolution. Au mélange, on ajoute 0,1 g d'acétate de cuivre. Puis, à l'aide d'une ampoule à brome, la solution est ajoutée gouttes à gouttes dans un ballon à distiller de 100 ml contenant 5 g de cuivre en poudre chauffé entre 300-310°C. Pour obtenir un meilleur rendement, il faut éviter d'avoir une grande quantité de solution dans le ballon de distillation.

Le distillat est traité avec 400 ml d'acide sulfurique 3N. On extrait ensuite avec 3 portions de 50 ml d'éther. La phase étherée est lavée successivement avec H₂SO₄ et Na₂CO₃ dilués et ensuite avec de l'eau. Après séchage sur MgSO₄, l'éther est évaporé et le p-formylstyrène pur est obtenu par distillation sous vide.

- Température d'ébullition 88-90°C (16 mm Hg)

- Rendement 65%

Figure 5 : Spectre I.R. du p-formylstyrène

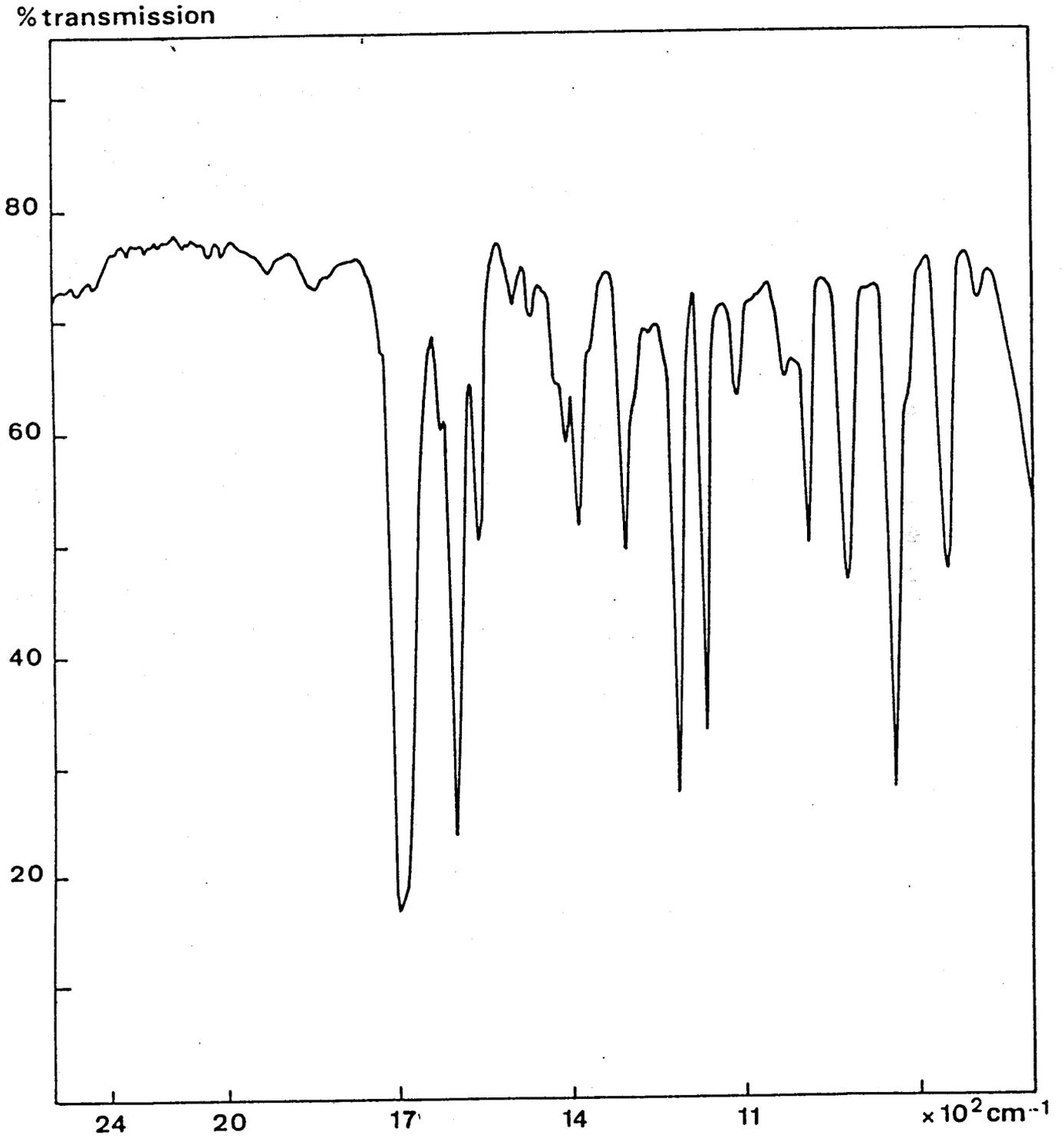
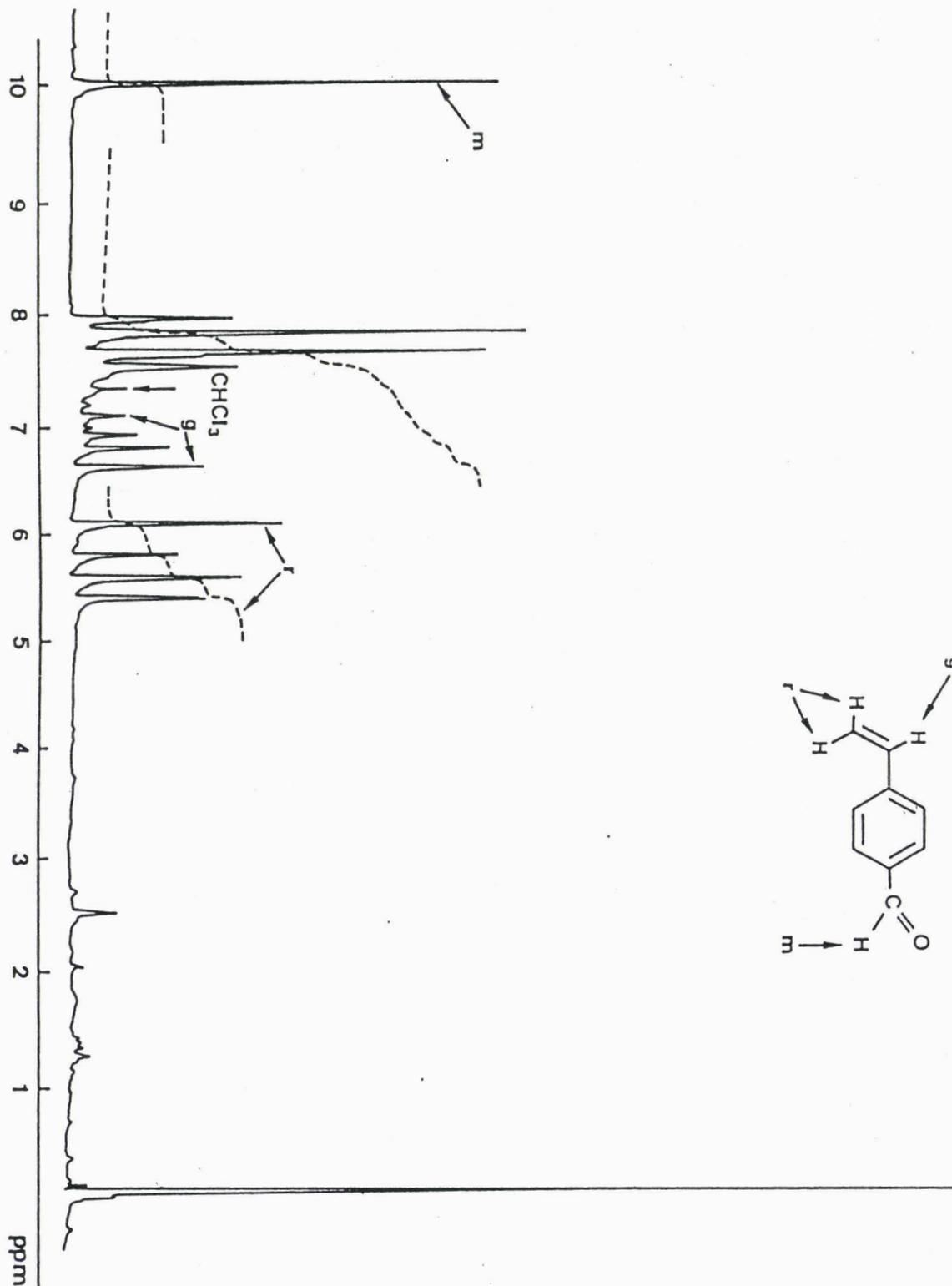


Figure 6 : Spectre RMN ^1H du p-formylstyrène



***1-2-2 Caractérisations**

1-2-2-1 Spectre I.R.

■ Sur la figure 5, on remarque un pic intense à 1695 cm^{-1} correspondant à la bande $>\text{C}=\text{O}$ de la fonction aldéhyde.

On remarque aussi un pic intense à 1600 cm^{-1} dû au noyau benzénique. Trois bandes caractéristiques de la fonction éthylénique $>\text{C}=\text{C}<$ apparaissent à 980 cm^{-1} , 1415 cm^{-1} et 1300 cm^{-1} ainsi que deux bandes harmoniques à 920 cm^{-1} et 1840 cm^{-1} .

1-2-2-2 R.M.N. ^1H

■ Solvant : CDCl_3

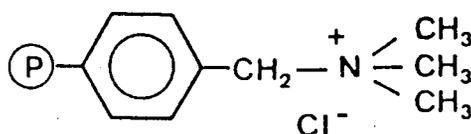
■ La figure 6 montre le spectre RMN ^1H du p-formylstyrène. Les protons Hr ne sont pas identiques ; ils sont en position cis et trans par rapport au proton Hg. D'après les résultats de l'intégration les protons Hr (2 protons) apparaissent sous forme de quadruplet aux environs de 5,55 ppm. Puisque les deux protons ne sont pas identiques, on remarque un dédoublement au niveau de chaque pic.

Le proton Hg est couplé avec chacun des protons Hr et sort sous forme de quadruplet aux environs de 6,9 ppm.

Le proton de l'aldéhyde sort à 10 ppm sous forme de singulet.

1-3 Préparation du p-styrène-carbinol - composé 1

Le composé 1 est obtenu par réduction du p-formylstyrène. La réduction s'effectue par NaBH_4 supporté sur une résine de type Amberlyste A.26 (2). La résine est un support poreux préparé à partir d'un copolymère DVB-styrène et présentant des sites ammonium quaternaire :



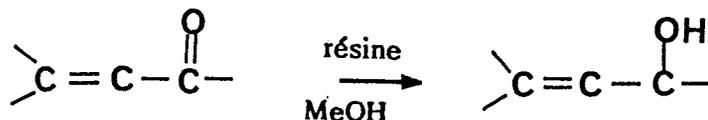
L'agent réducteur NaBH_4 supporté par la résine permet de réduire en milieu alcoolique (méthanol ou éthanol) les aldéhydes et les cétones. Deux types de sélectivité de la réduction avec le réactif supporté ont été étudiés :

- l'un porte sur la sélectivité entre aldéhyde et cétone (6)

- l'autre sur la sélectivité de réduction de composés carbonyles α, β insaturés (7). La résine fonctionnalisée présente entre autres plusieurs avantages :

- elle est facile à préparer
- toutes les réactions sont faites à température ambiante
- le rendement de la réduction est élevé.

Le schéma de la réduction est le suivant :



1-3-1 Fixation de NaBH_4 sur la résine

Dans un ballon de 500 ml, on introduit 20 g de résine sous sa forme chlorure, puis 200 ml de solution aqueuse de NaBH_4 (0,50 mole/l). On agite à température ambiante pendant une heure. Après filtration et lavage à l'eau distillée (pour éliminer l'excès de NaBH_4), la résine est séchée sous vide à 65°C pendant 2 heures (teneur 2,50 mmoles de NaBH_4 fixée par gramme de résine). La résine obtenue est stockée sous azote à température ambiante ; la teneur en hydrure est ainsi stable pendant environ six semaines.

Le solvant a un effet considérable sur la durée et le rendement de la réaction comme l'indique le tableau 1.

TABLEAU 1 : Réduction des composés carbonylés α, β insaturés par la résine fonctionnalisée à 25°C (11)

Composés carbonylés	Résine g/mmole de substrat	Solvant	Durée de Réaction	Rendit
1 Cinnamaldéhyde	0,50	Méthanol	1h50	99%
2 Cinnamaldéhyde	1,00	Méthanol	25mn	99%
3 Cinnamaldéhyde	0,50	Benzène	60h	99%
4 Cinnamaldéhyde	0,50	Ether	48h	99%
5 Cinnamaldéhyde	0,50	Ethanol	3h	99%
6 Benzalacétone	1,00	Méthanol	4h	90%
7 Benzalacétophénone	1,00	Méthanol	28h	89%
8 Benzalacétylacétone	1,00	Méthanol	4h	93%
9 Dibenzalacétone	1,00	Méthanol	4h	90%
10 Cétral	1,00	Méthnaol	3h	90%
11 Crotonaldéhyde	0,50	Méthanol + eau	25mn	85%
12 Cinnamaldéhyde	0,50	Méthanol + eau	50mn	99%

1-3-2 Réduction du *p*-formylstyrène

La réduction se fait à température ambiante. Une solution de *p*-formylstyrène (soit 1 mmole) dans 20 ml de méthanol additionnée à 0,50 g de résine fonctionnalisée est agitée pendant deux heures. Après filtration et évaporation du méthanol, on obtient le *p*-styrèncarbinol pur.

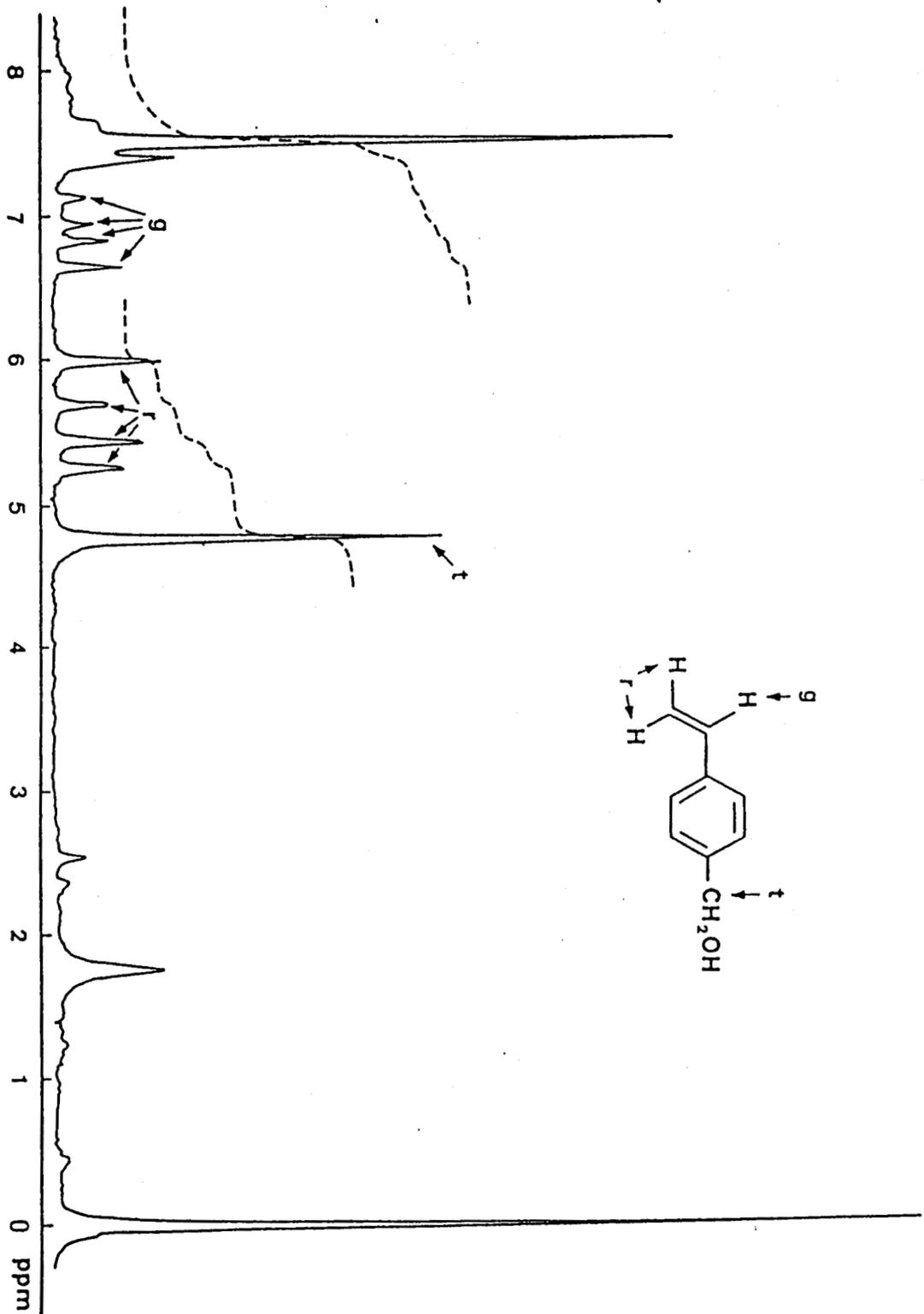
Température d'ébullition : 90-93°C (16 mm Hg)

Rendement : 100%

1-3-3 Caractérisation

■ Solvant : CDCl₃

Figure 7 : Spectre RMN ^1H du p-styrènecarbinol



■ Le spectre RMN ^1H de la figure 7 montre la disparition du pic de l'aldéhyde à 10 ppm et l'apparition du pic des protons Ht du méthylène (2 protons) sous forme de singulet à 4,75 ppm.

Les protons Hg et Hr du groupe vinylique restent inchangés par rapport à ceux du p-formylstyrène (figure 6).

2) Préparation du p-styrèncarbinol par la voie 2

2-1 Synthèse du p-carboxystyrène (composé 5) (4)

2-1-1 Préparation du bromure de p-carboxybenzyltriphénylphosphonium (composé 7)

La préparation est faite à partir de p-bromocarboxybenzène et de la triphénylphosphine qui sont disponibles dans le commerce.

Un mélange de p-bromocarboxybenzène (4,3 g soit 0,02 mole) dissout dans 130 ml d'acétone et 5,2 g de triphénylphosphine (0,02 mole) dissout dans 20 ml d'acétone est chauffé au reflux pendant 60 minutes.

Le composé 7 obtenu sous forme de précipité est refroidi, filtré et lavé à l'éther pour donner une poudre blanche.

Rendement : 60%

2-1-2 Préparation du p-carboxystyrène (4)

Dans un dicol de 250 ml, on introduit 4,7 g (du composé 7 soit 0,01 mole), puis 40 ml de formaldéhyde commercial à 37% ; la suspension est agitée et diluée avec 20 ml d'eau. Par une ampoule à brome est ajoutée par goutte, une solution de soude (3 g dans 15 ml d'eau) pendant 15 minutes. Il apparaît un précipité blanc, le mélange est agité pendant 60 minutes, le précipité est ensuite filtré et lavé à l'eau. L'acidification du filtrat par l'acide chlorhydrique 6N donne le p-carboxystyrène sous forme de poudre blanche. La recristallisation se fait dans le mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 70/30. Après séchage, on obtient 1 g de produit.

Rendement : 68%

Température de fusion = 141-142°C (Litt. 144°C (8))

2-2 Réduction du *p*-carboxystyrène

La réduction du (composé 5) en alcool correspondant se fait avec LiAlH_4 (5) dans l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane anhydre. Les résultats de la réduction ont été décevants ; nous obtenons en effet 10% de rendement, car le *p*-carboxystyrène est très peu soluble dans les solvants utilisés.

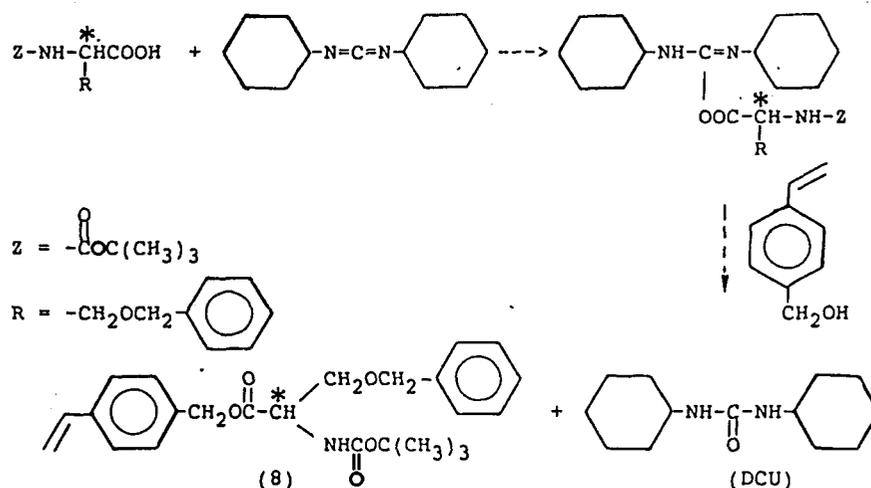
II - COUPLAGE

Le monomère est obtenu par estérification du *p*-styrèncarbinol et du *tert*-boc-*o*-benzyl-*L*-sérine. Le couplage est fait avec la dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) qui est un agent d'activation de la fonction carboxylique. Cette méthode a été introduite dans la synthèse peptidique par SHEEHAN et HESS (9).

1) Description de la synthèse

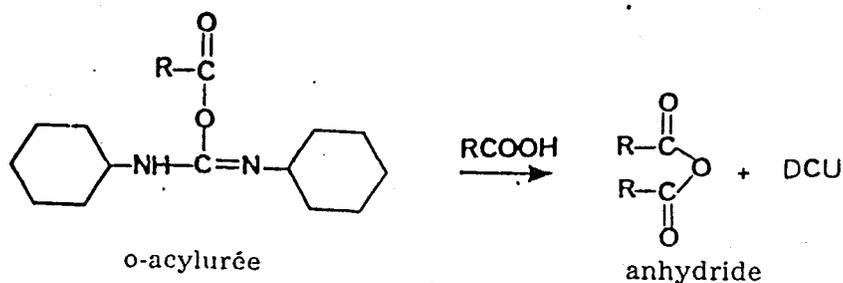
La procédure consiste à ajouter la DCCI à la solution de l'acide aminé *N*-protégé ; la DCCI réagit avec le groupe carboxyle en formant un agent acylant très réactif l'*o*-acylurée (non isolable) ; l'attaque de l'*o*-acylurée par le *p*-styrèncarbinol aboutit au composé attendu.

Le schéma de synthèse est le suivant :

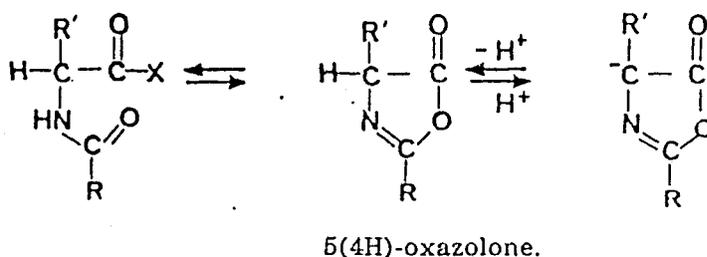


La méthode à la DCCI est souvent accompagnée de réactions secondaires :

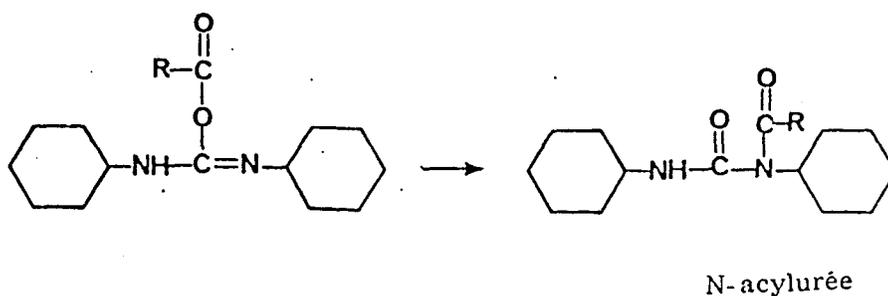
- formation d'anhydride symétrique par réaction entre deux molécules d'acides aminés par l'intermédiaire des fonctions carboxyliques pour donner :



- formation de 5(4H)-oxazolone. Cette réaction aboutit à un composé cyclique et est responsable de la racémisation (10).



Pour éviter les réactions secondaires et la polymérisation, il est bon d'opérer à basse température en utilisant un additif : l'hydroxybenzotriazole (11) (HOBT). L'HOBT et ses dérivés ont un effet important dans la suppression de la racémisation et dans la formation de N-acylurée qui résulte d'un réarrangement intramoléculaire de l'o-acylurée pour donner :



2) Mode opératoire

On mélange à froid 3 g (soit 10^{-2} mole) de tboc-o-benzyl-L-sérine, 2 g (soit $1,5 \cdot 10^{-2}$ mole) de p-styrèncarbinol dissout dans le dichlorométhane sec. On ajoute 10^{-2} mole de HOBT (1,53 g) et $1,2 \cdot 10^{-2}$ mole de DCCI (2,61 g). On laisse revenir à température ambiante sous agitation pendant une nuit ; il se forme un précipité de dicyclohexylurée (DCU). Le mélange est ensuite filtré sur Büchner et lavé avec CH_2Cl_2 ; le filtrat est recueilli et le dichlorométhane évaporé. Le résidu est repris avec l'éther ; la phase organique est lavée avec une solution de Na_2CO_3 à 4% pour éliminer l'HOBT qui n'aurait pas réagi, de l'eau salée, une solution HCl à 1%, de l'eau salée. Après séchage de la solution sur du sulfate de magnésium, filtration et évaporation de l'éther, on obtient un mélange de monomère, d'alcool résiduel et un produit secondaire qui serait l'anhydride du tboc-o-benzyl-L-sérine.

3) Purification

Pour purifier le monomère obtenu par couplage à la DCCI, nous avons utilisé la technique chromatographique de séparation mise au point par W.C. STILL et ses collaborateurs (12).

3-1 Description de la méthode

C'est une technique de séparation très rapide appelée "flash chromatographic" pouvant séparer deux produits avec $R_f \geq 0,15$; elle permet de séparer 0,01 g à 10 g de produits en 10-15 minutes.

Cette technique est basée sur la pression d'air comprimé exercée au-dessus de la colonne : cette dernière devant mesurer en moyenne 50 à 60 cm. Pour une bonne séparation, la vitesse d'élution doit être de 5 cm par minute. Le volume d'éluant nécessaire et la fraction recueillie varient suivant le diamètre de la colonne ; la quantité de produits introduits dans l'éluant pour séparation dépend de R_f . Le tableau 2 indique la taille de la colonne en fonction du volume d'éluant.

TABLEAU 2 : Evolution de la masse de produits à séparer en fonction de la taille de la colonne. (12)

Diamètre de la colonne	Volume de l'éluant	Produits (mg)		Fraction recueillie (ml)
		$R_f > 0,2$	$R_f > 0,1$	
10	100	100	40	5
20	200	400	160	10
30	400	900	360	20
40	600	1600	600	30
50	1000	2500	1000	50

3-2 Mode opératoire

- Le gel utilisé est le gel de silice 60 pour chromatographie sur colonne 0,040 - 0,063 mm (230-400 mesh)

- L'éluant est un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle 70/30

- R_f alcool 0,3 ; R_f monomère 0,55 ; R_f impureté 0,75.

Pour la séparation de 2,5 g de produits, nous avons utilisé 1000 ml d'éluant ; chaque fraction recueillie est de 50 ml. Etendre un peu de sable fin sur un morceau de coton en bas de la colonne et verser dessus le gel de silice en tassant jusqu'à la hauteur de 15 cm ; il faut étendre encore un peu de sable, ensuite remplir doucement la colonne d'éluant et faire couler en s'assurant que le gel est bien imprégné. Répéter l'opération deux ou trois fois et réguler la vitesse d'élution à 5 cm/minute.

Diluer le mélange de produits à séparer dans un peu d'éluant et le faire couler au-dessus du sable. Il faut remplir ensuite la colonne d'éluant et recueillir les différentes fractions. La révélation se fait à l'U.V. par chromatographie sur couche mince en utilisant comme plaque le gel de silice 60F₂₅₄ (Merk), les différentes fractions contenant le monomère (composé 8) sont rassemblées et le solvant est évaporé.

Rendement : 70%

Figure 8 : Spectre I.R. du monomère

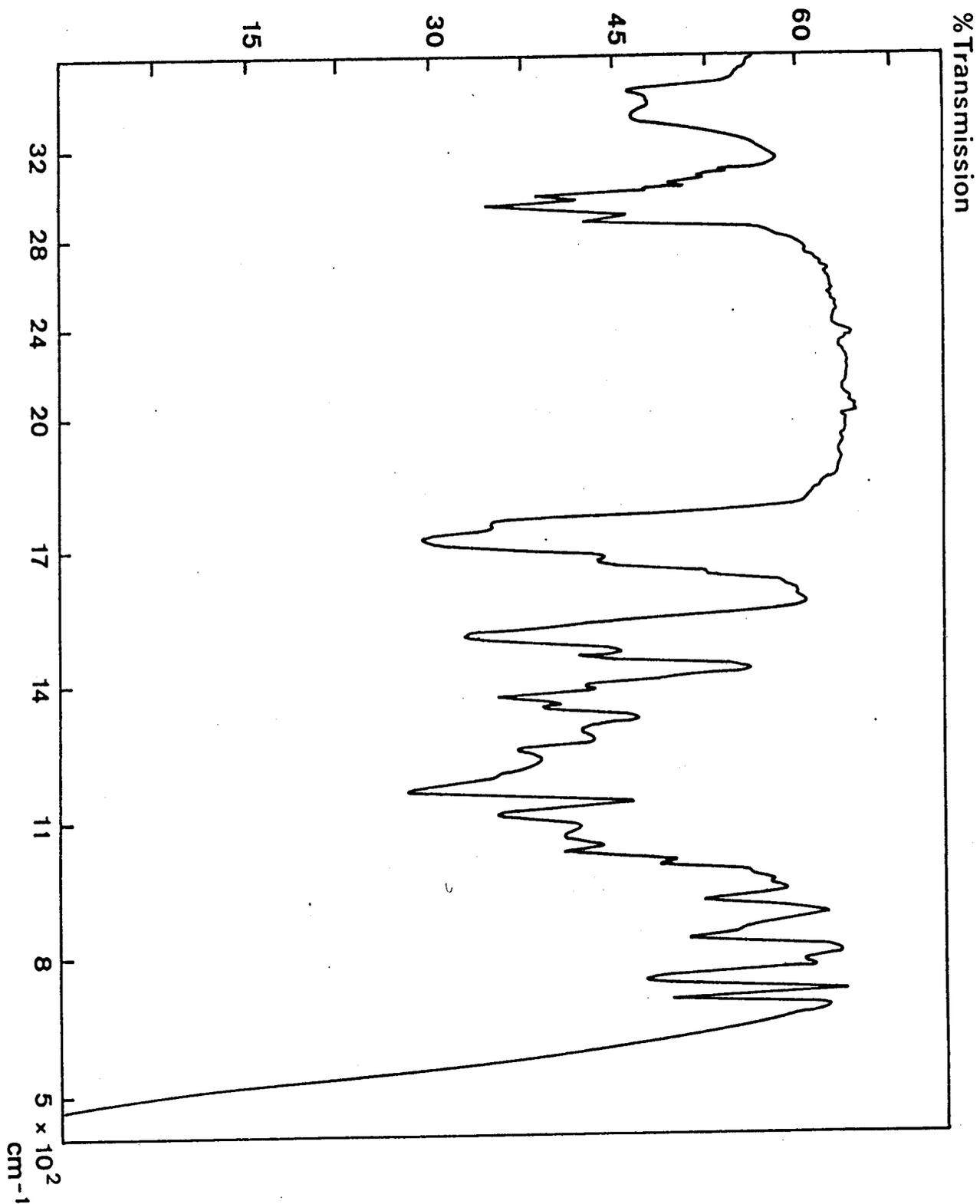


Figure 9 : Spectre RMN ^1H du tboC-o-benzyl-L-sérine

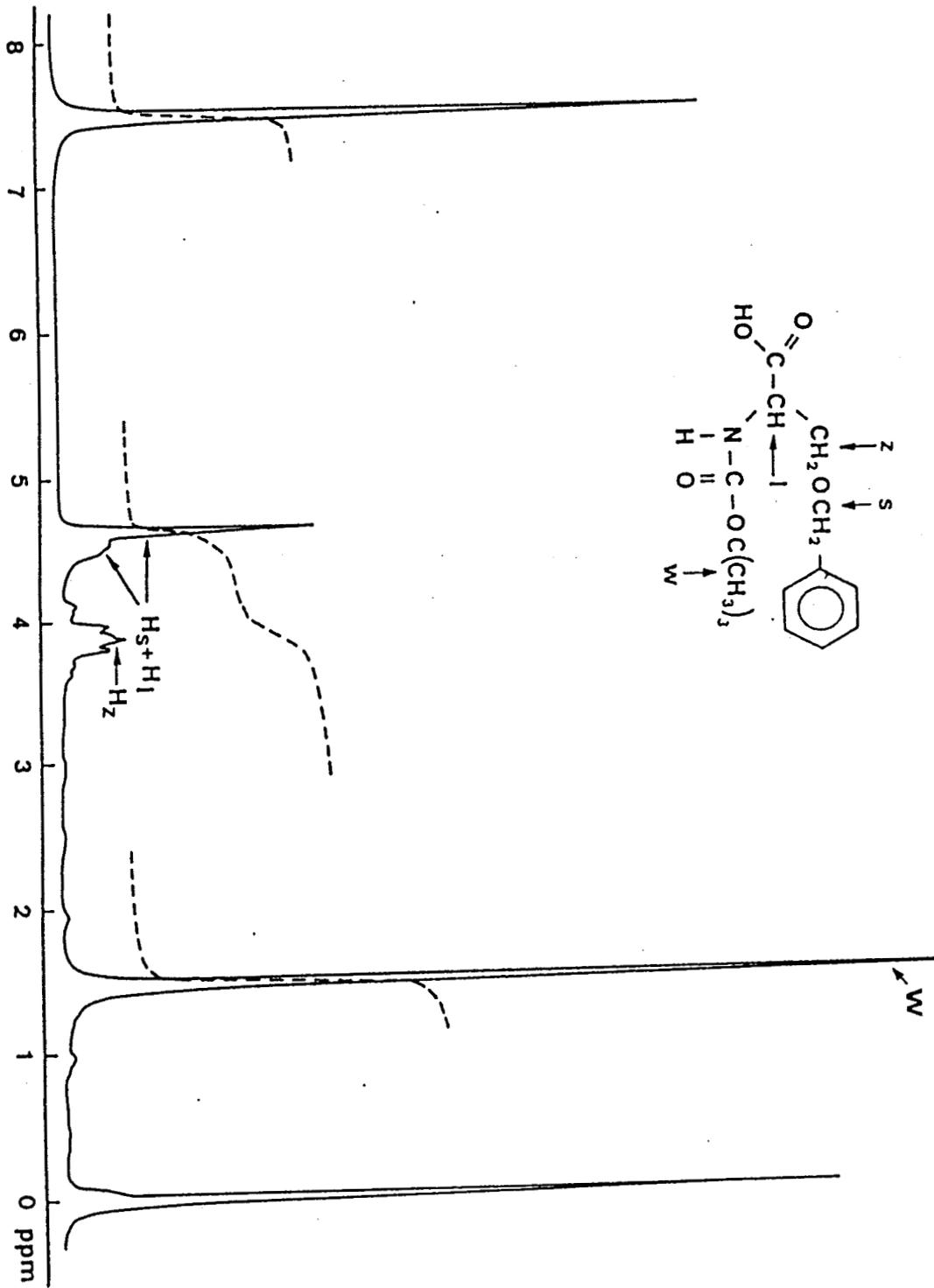
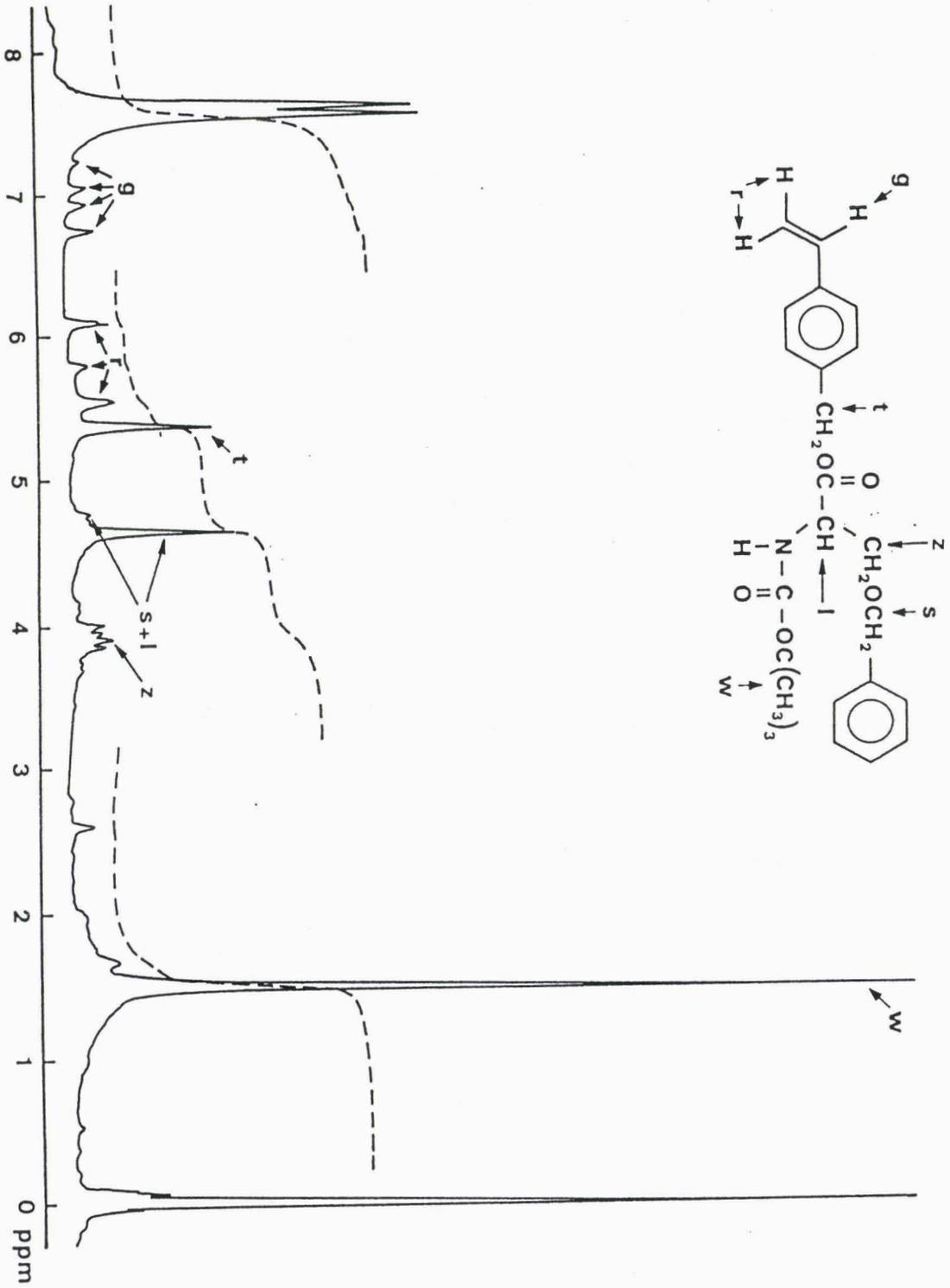


Figure 10 : Spectre RMN ^1H du monomère



4) Caractérisation du monomère

4-1 Pouvoir rotatoire

Solvant : n-hexane

$$[\alpha]_D = + 17,8^\circ$$

$$[\alpha]_D \text{ tboc-o-benzyl-L-sérine de départ} = + 20^\circ$$

4-2 Spectre I.R.

■ On observe sur la figure 8 deux bandes entre 1700 cm^{-1} et 1800 cm^{-1} :

- l'une correspondant à la vibration de valence $>C=O$ du groupe carbamate vers 1720 cm^{-1} .

- l'autre correspond à la bande $>C=O$ de la fonction ester benzylique à 1745 cm^{-1} .

On remarque aussi les bandes à :

- 1500 cm^{-1} , 1450 cm^{-1} caractéristiques des noyaux benzéniques.

- 1390 cm^{-1} et 1305 cm^{-1} dues au groupement $-C(CH_3)_3$.

- 3320 cm^{-1} et 3440 cm^{-1} correspondant au N-H de la fonction carbamate.

4-3 Spectre RMN 1H

La figure 10 indique le spectre RMN 1H du monomère.

■ Solvant : $CDCl_3$

■ En comparant ce spectre avec ceux du tboc-o-benzyl-L-sérine (figure 9) et du p-styrèncarbinol (figure 7), on remarque le pic de 9 protons du groupe $-(CH_3)_3$ sous forme de singulet à 1,45 ppm.

■ Les résultats de l'intégration montrent l'apparition des protons H_z sous forme de multiplet aux environs de 3,9 ppm correspondant à 2 protons ; les protons H_S et H_I sortent aux environs de 4,65 ppm, les

premiers H_s sous forme de singulet et les seconds H_l sous forme de multiplet. Ces signaux correspondent à un total de 3 protons.

On remarque le déplacement chimique des protons H_t du méthylène (2 protons) du p-styrèncarbinol qui passe de 4,75 ppm à 5,35 ppm ; ceci est dû à la présence de la fonction ester.

■ On remarque enfin l'apparition des protons vinyliques H_r et H_g sous forme de quadruplet aux environs de 5,55 ppm et 6,90 ppm respectivement. Les premiers correspondent bien par intégration à 2 protons et le second à 1 proton.

B) SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES POLYMERES

I - SYNTHÈSE

Le monomère étant obtenu, nous avons synthétisé des polymères de types poreux et gel ayant la forme \textcircled{P} -F où F représente le motif.

1) Polymère poreux

Nous avons préparé deux types de polymères avec un taux de divinylbenzène égal à 30%, le taux d'heptane est respectivement de 35% et de 45%. Dans les deux cas, le monomère (composé 8) est ajouté à raison de 20%, le reste étant le styrène soit 50%.

La polymérisation est menée selon le mode opératoire décrit dans le chapitre premier.

2) Polymère de type gel

La terpolymérisation styrène-DVB-monomère est faite dans les conditions décrites dans le premier chapitre. Le taux de divinylbenzène pur et de 2% et celui du monomère est de 20% ; le reste étant le styrène, soit 78%.

EtSH joue le rôle de donneur de protons. Quatre composés ont été testés par les auteurs et les résultats rassemblés dans le tableau 3.

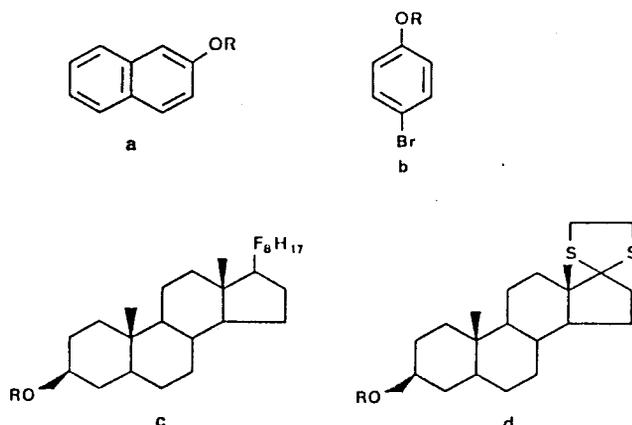


TABLEAU 3 : Déprotection des éthers benzyliques. (13)

Composé (mmole)	BF ₃ Et ₂ O (mmole)	EtSH (ml)	Temps de réaction (h)	% en alcool
a (0,5)	4,00	1,00	0,80	92
b (0,5)	4,00	1,00	1,00	92
c (0,1)	0,80	0,50	20,00	90
d (0,1)	0,80	0,50	2,00	87

3-1-2 Mode opératoire

Dans un ballon, introduire le polymère 0,50 m.éq et ajouter 1 ml de EtSH, 4 mmoles de BF₃Et₂O et laisser agiter pendant 5 heures à température ambiante ; pour les polymères macroporeux, le temps d'agitation peut atteindre 10 heures. Le polymère est filtré, lavé à l'eau et ensuite au soxhlet durant 24 heures et séché à l'étuve sous vide primaire à 60°C pendant 24 heures.

3-2 Déprotection du tboc

La déprotection se fait dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ 50/50 avec un excès en TFA par rapport au tboc ; un rapport 1/10 suffit à débloquent le groupe protecteur. Pour le polymère macroporeux comme pour le gel, il faut laisser gonfler le polymère pendant 30 minutes environ dans le dichlorométhane. Ensuite on introduit le TFA et on agite le mélange à température ambiante pendant 7 à 9 heures pour le polymère macroporeux et 1 heure environ pour le gel. Après le temps de réaction, l'acide TFA est neutralisé par une solution de triéthylamine à 4% dans le dichlorométhane sous agitation pendant 30 minutes. La solution est filtrée et le polymère lavé au dichlorométhane, au méthanol et au soxhlet (solvant CH_2Cl_2) pendant 24 heures. Le polymère est ensuite récupéré et séché sous vide primaire à 60°C durant 24 heures.

II - CARACTERISATION DES TERPOLYMERES PREPARES AVANT ET APRES DEPROTECTION

1) Polymères poreux

1-1 Spectre I.R.

■ Avant déprotection, le spectre infrarouge de la figure 11 montre l'apparition de deux bandes : l'une à 1720 cm^{-1} du carbamate et l'autre à 1745 cm^{-1} de l'ester benzylique ; ce qui montre que le composé 8 (monomère) est polymérisable.

On remarque aussi les bandes à 1600 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} et 1450 cm^{-1} correspondant aux noyaux benzéniques.

■ Après déprotection du tboc, on observe sur la figure 12, la disparition de la bande $>\text{C}=\text{O}$ du groupe carbamate à 1720 cm^{-1} . Il reste la bande $>\text{C}=\text{O}$ de la fonction ester à 1745 cm^{-1} .

1-2 Analyse chimique

Les polymères P_{1a} et P_{1b} sont préparés en gardant le taux de DVB constant à 30 % et une quantité de porogène croissante (35 et 45 %) ; le monomère est ajouté à concurrence de 20 % et le styrène à 50%.

Les résultats d'analyse élémentaire sont rassemblés dans le tableau 4.

On remarque d'après les résultats du tableau 4 que le composé 8 (monomère) est polymérisable et l'on obtient un taux de 60 % (polymère P_{1a}) à 86 % (polymère P_{1b}) d'incorporation.

Les agents de déprotection (TFA ; BF₃, OEt₂) réagissent aussi avec la fonction ester par coupure ; ce résultat est remarquable surtout pour le polymère P_{1b} où l'on passe de 0,43 m.éq/g d'azote à 0,20 m.éq/g après déprotection.

On note également un taux anormalement élevé d'oxygène après déprotection (support P_{1b}) ; en effet on obtient 1,65 m.éq/g d'oxygène au lieu de 0,60 m.éq/g attendu. Ce résultat serait éventuellement dû à l'oxydation du support ou à la présence de molécules d'eau.

1-3 Evolution texturale

1-3-1 Surface spécifique

Le tableau 5a rassemble les différents résultats des surfaces spécifiques des terpolymères préparés.

TABLEAU 5a. Evolution des surfaces spécifiques avant et après déblocage.

Polymères	DVB (%)	Heptane (%)	S(m ² /g) avant	S(m ² /g) après tBoc	S(m ² /g) après tBoc+benzyle
P _{1a}	30	35	207	279	293
P _{1b}	30	45	115	145	195

Figure 11 : Spectre I.R. du terpolymère avant débloccage du tboc

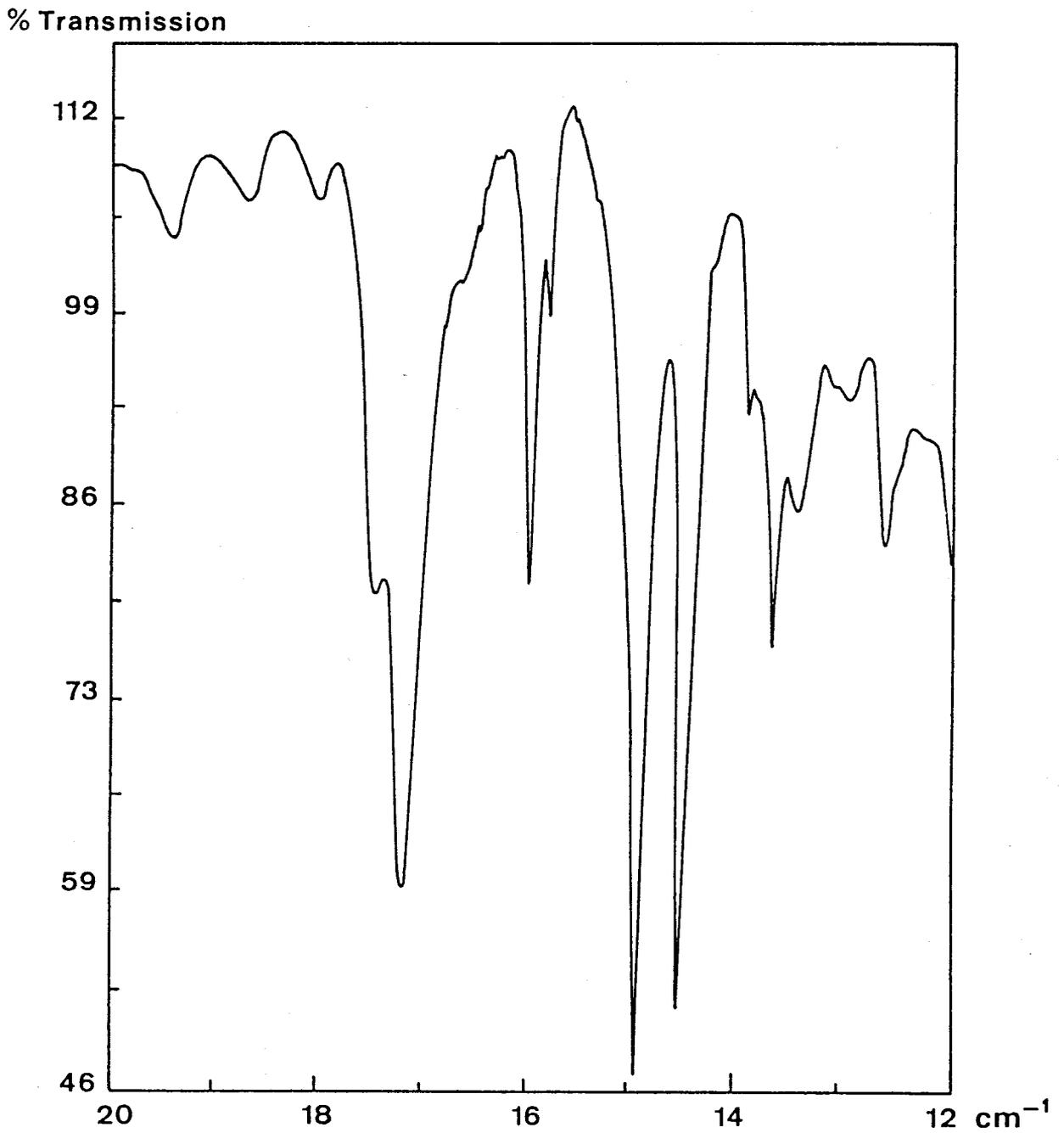


Figure 12 : Spectre I.R. du terpolymère après débloccage du tboc

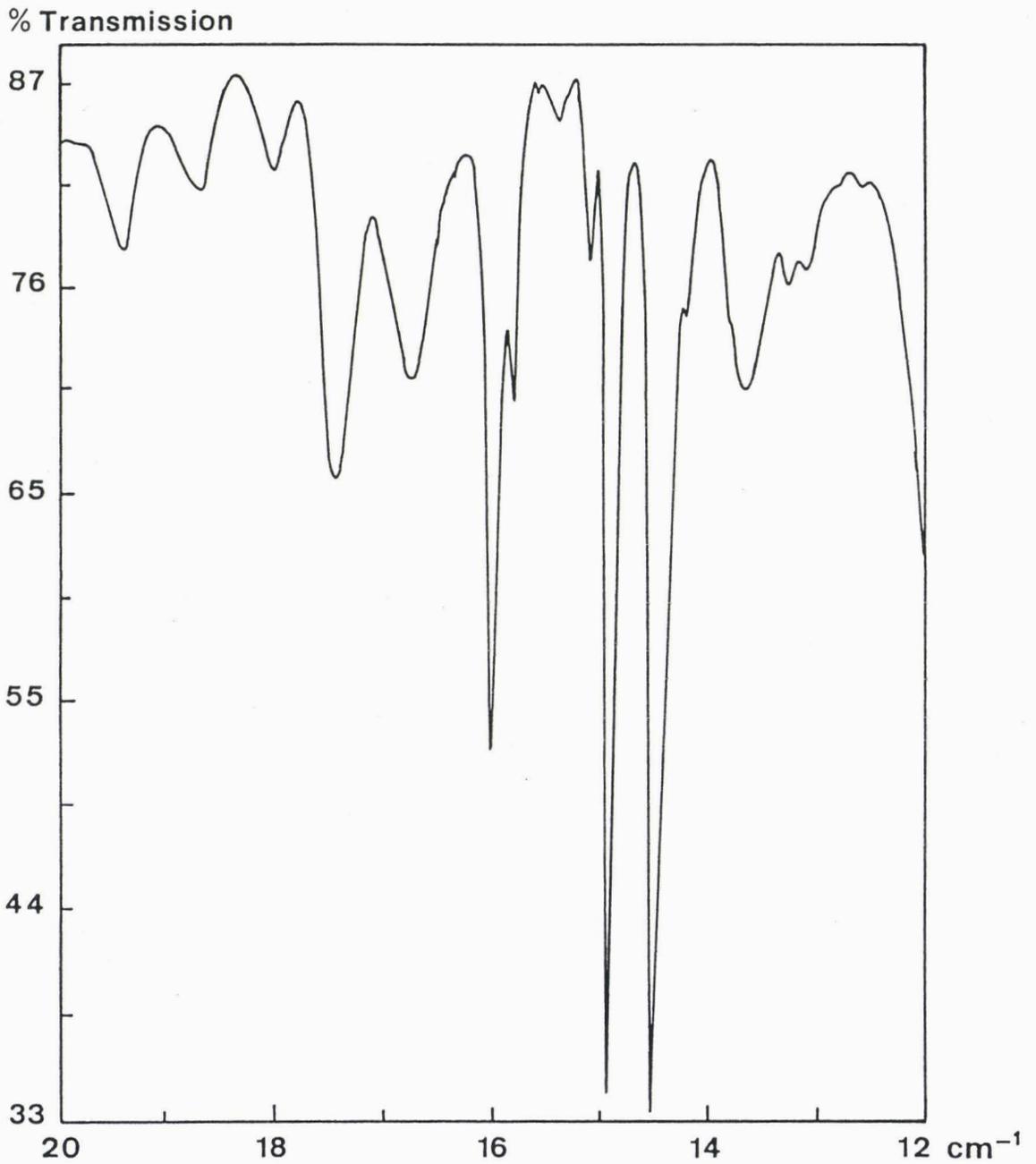


TABLEAU 4. Evolution du taux d'azote et de l'oxygène avant et après déblocage. (P_{1a} représente 35% d'heptane et P_{1b} 45%).

Polymères	DVB (%)	Heptane (%)	Monomère (%)	Th.	N (m.ég/g)		O (m.ég/g)		
					Exp.	Après Débloc.	th.	Exp.	Après Débloc.
P _{1a}	30	35	20	0,50	0,30	0,36	2,50	1,21	1,18
P _{1b}	30	45	20	0,50	0,43	0,20	2,50	2,06	1,65

Les résultats du tableau 5a nous permettent de faire une comparaison avec les surfaces d'autres terpolymères obtenus par polymérisation du styrène-DVB-bromostyrène (14) représentés par le tableau 5b ; la synthèse étant faite dans les mêmes conditions expérimentales.

TABLEAU 5b. Caractéristiques des terpolymères styrène-DVB-bromostyrène à DVB constant (30%) (14).

Polymères	DVB (%)	Heptane (%)	S(m ² /g)	V _p (cm ³ /g)
P _X	30	35	189	0,24
P _Y	30	40	204	0,47
P _Z	30	50	239	1,33

On remarque sur le tableau 5b une progression régulière des surfaces quand le taux d'heptane augmente (Polymères : P_X, P_Y, P_Z).

Les résultats que nous obtenons (Tableau 5a) ne respectent pas la même progression de surface en fonction du taux d'heptane comme ceux du tableau 5b ; on observe plutôt une diminution de la surface quand le taux d'heptane passe de 35 à 45%. Pour le polymère P_{1a} (35% d'heptane), la surface obtenue (207 m²/g) est comparable à celle du tableau 5b qui est de 189 m²/g ; l'anomalie apparaît pour le polymère P_{1b} (45% d'heptane) où nous avons avant déblocage 115 m²/g au lieu d'une valeur comprise entre 204 m²/g (pour 40% de porogène) et 239 m²/g (pour 50% de porogène).

1-3-2 Volume poreux

Les différents résultats de volumes poreux sont rassemblés dans le tableau 6.

Figure 13a : Distribution du volume poreux du polymère P_{1a}

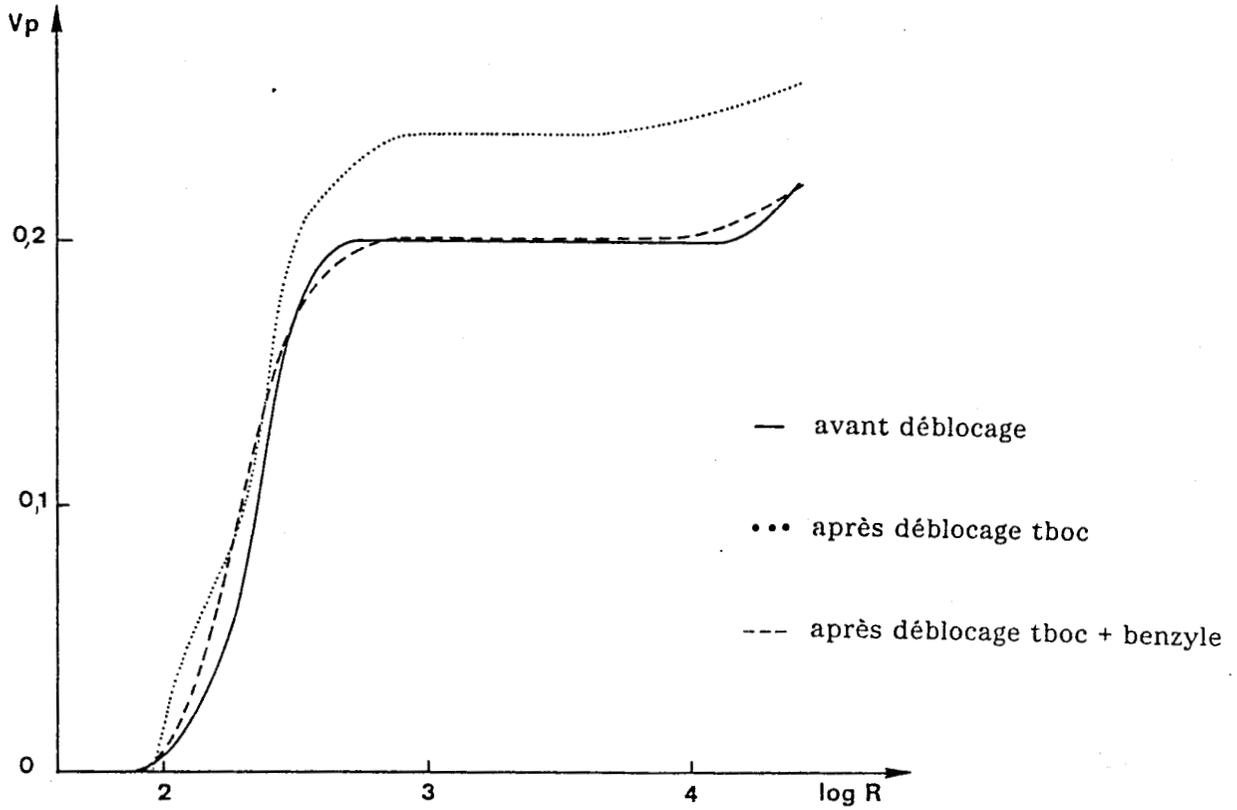


Figure 13b : Distribution du volume poreux du polymère P_{1b}

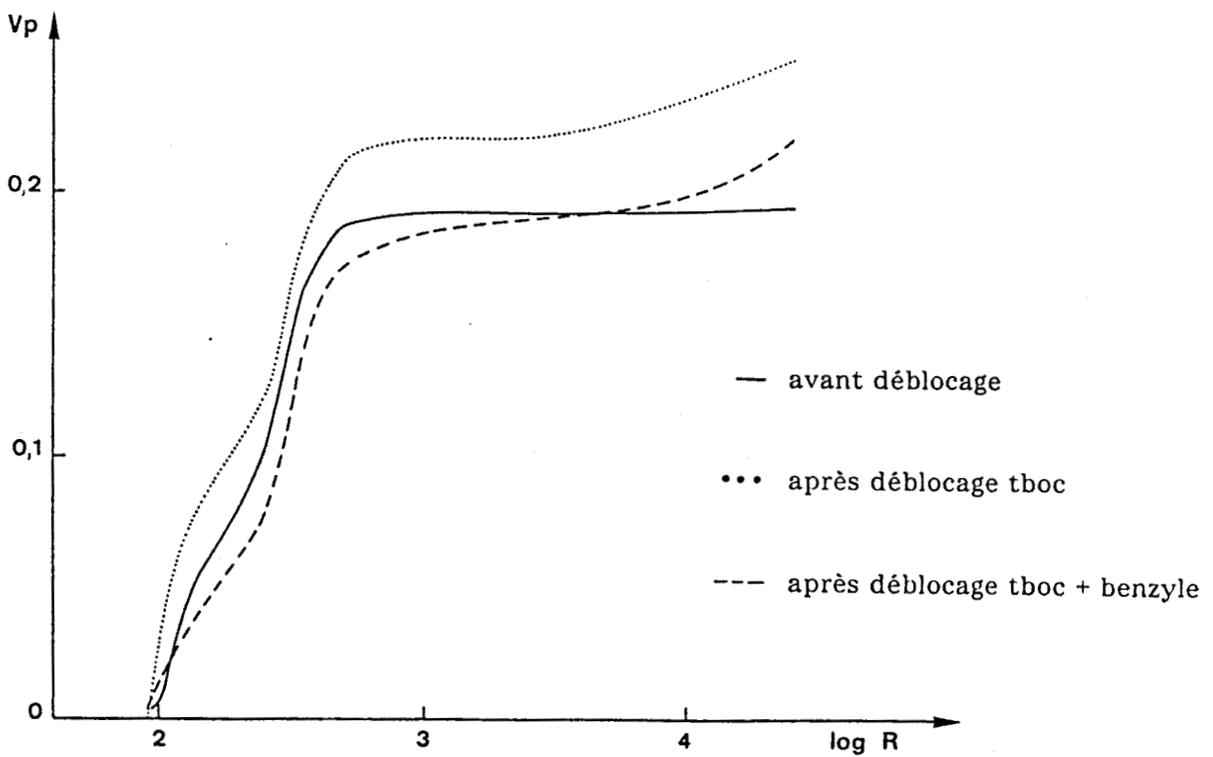


TABLEAU 6 : Evolution de volume poreux avant et après déblocage des groupes protecteurs.

Polymères	DVB (%)	Heptane (%)	Vp(cm ³ /g) avant	Vp(cm ³ /g) après tBoc	Vp(cm ³ /g) après tBoc+benzyl
P _{1a}	30	35	0,25	0,30	0,28
P _{1b}	30	45	0,20	0,25	0,27

Les résultats du tableau 6 montrent qu'il y a une légère diminution du volume poreux en passant de 35 % à 45 % de DVB.

Tout comme pour les surfaces, les volumes que nous avons obtenus ne respectent pas la même progression en fonction du taux d'heptane comme ceux du tableau 5b.

L'anomalie apparaît pour le polymère P_{1b}, où nous avons 0,20 cm³/g au lieu d'une valeur comprise entre 0,47 cm³/g (pour 40% de porogène) et 1,33 cm³/g (pour 50% de porogène). Quant au polymère P_{1a}, le volume obtenu (0,25 cm³/g) est comparable à celui du tableau 5b qui est de 0,24 cm³/g.

On remarque d'après les courbes de répartition des volumes poreux des différents polymères (figures 13a et 13b) que les déprotections influent peu sur le volume poreux et sa répartition.

2) Polymères gels

2-1 Spectre I.R.

Le spectre I.R. est identique à celui des polymères poreux.

2-2 Analyse chimique

Les résultats d'analyse élémentaire sont rassemblés dans le tableau 7.

TABLEAU 7 : Evolution de l'azote et de l'oxygène avant et après déblocage des supports gels.

Eléments	(m.éq/g) théorique	(m.éq/g) Expérimental	(m.éq/g) Après déblocage
N	0,50	0,64	0,53
O	2,50	2,53	1,05

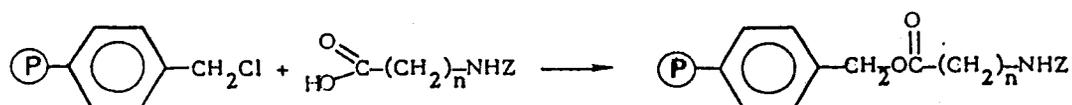
Les résultats du tableau 8 montrent qu'on obtient 100 % d'incorporation du monomère dans le cas des polymères gels contre un taux de 86 % dans le meilleur des cas pour les supports poreux. Après déblocage, on observe tout comme pour les polymères poreux, la déprotection d'un certain nombre de fonction ester ; ceci est illustré par le taux d'azote qui passe de 0,64 m.éq/g à 0,53 m.éq/g après déblocage. On remarque aussi que l'azote et l'oxygène ne sont pas dans le rapport 1/3 attendu ; on pourrait éventuellement évoquer ici un problème lié à l'analyse de l'oxygène.

Chapitre II
SYNTHESE ET CARACTERISATION DES POLYMERES
PREPARES PAR VOIE CHIMIQUE

A/ COUPLAGE DES AMINO-ACIDES L-SERINE ET L-THREONINE AVEC LA RESINE DE MERRIFIELD

I - METHODES DE COUPLAGE

L'objectif recherché est de fixer sur une résine comportant des groupements chlorométhylés, des aminoacides N-protégés suivant la réaction :



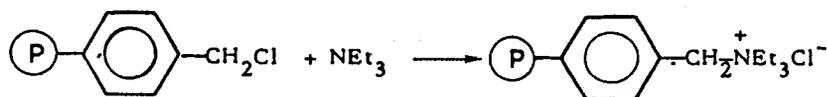
Z : Groupement protecteur

Diverses méthodes ont été décrites dans la littérature. Parmi celles-ci, deux sont plus particulièrement utilisées :

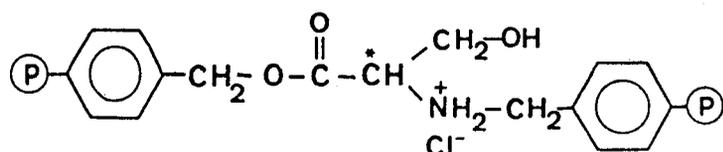
- la méthode de GISIN faisant intervenir le sel de césium de l'acide-amino (15),
- le couplage en présence de la triéthylamine (16).

Deux réactions secondaires peuvent apparaître lors de la synthèse :

- la formation du sel d'ammonium quaternaire qui résulte de la réaction de la résine chlorométhylée avec la triéthylamine (16),



- lors du déblocage du tbo, l'amine libre peut réagir avec la résine chlorométhylée résiduelle pour former un ammonium quaternaire (17) de structure suivante :



Ces deux réactions ont lieu dans la méthode utilisant la triéthylamine, par contre seule la deuxième est présente dans la méthode de GISIN.

1) Méthode de GISIN

1-1 Préparation des sels de césium des acides aminés protégés : troc-o-benzyl-L-sérine et troc-L-thréonine.

On dissout 2 g d'acide aminé dans un mélange de 12 ml d'éthanol et de 5 ml d'eau. On ajuste le pH à 7 au moyen d'une solution aqueuse de carbonate de césium à 20%. Un peu de toluène est ajouté à la solution qui est évaporée rapidement. Le sel de césium de l'acide aminé est obtenu sous forme de poudre blanche qui est ensuite séchée dans un dessiccateur en présence de P_2O_5 . Il est obtenu avec un rendement de 86%.

1-2 Flottation de la résine

La résine utilisée est un polystyrène chlorométhylé réticulé par 2% de divinylbenzène (comportant 1 mmole de Cl^- par gramme de résine).

Avant la fixation de l'acide aminé, il est nécessaire d'éliminer les fines particules de la résine afin de ne pas boucher les pores du verre fritté au cours de la filtration. Elles sont éliminées de la manière suivante : la résine est placée dans du dichlorométhane ; la solution est ensuite introduite dans une ampoule à décanter. La résine monte en surface, seules les petites particules restent en suspension et sont éliminées avec le dichlorométhane. Cette opération est répétée plusieurs fois, puis la résine est filtrée et séchée.

1-3 Fixation sur la résine

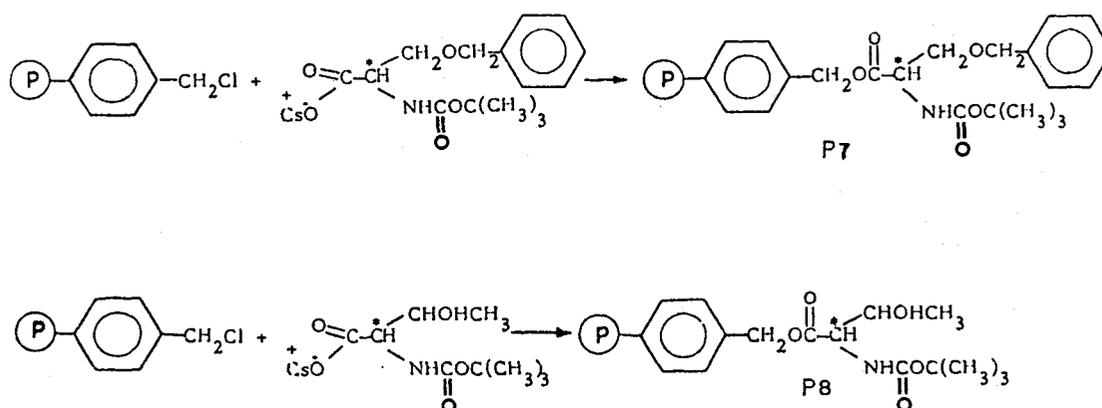
Pour fixer l'acide aminé, on procède généralement de la façon suivante : dans un tube préscellé, on place :

- 1,5 mmole de sel de césium (en excès) de l'acide aminé protégé,
- 1 g de résine chlorométhylée (soit 1 mmole de Cl^-)
- 6 à 8 ml de DMF purifié par gramme de résine.

On dégaze deux à trois fois puis le tube est scellé sous vide et mis sous agitation à 50°C pendant 16 heures. La résine greffée est ensuite filtrée, lavée avec successivement du DMF, une solution de DMF/eau (9/1) puis du DMF et enfin de l'éthanol.

La résine est ensuite séchée sous vide primaire à 50°C pendant 24 heures.

Schéma réactionnel :



2) Méthode utilisant la triéthylamine comme agent de couplage.

Les acides carboxyliques et les acides aminés peuvent être couplés avec un support styrène-DVB chlorométhylé au reflux dans l'éthanol ou dans l'acétate d'éthyle. L'acide aminé est introduit dans la solution sous forme de sel en utilisant comme base la triéthylamine (16). Bien que cette méthode donne un résultat satisfaisant, on obtient aussi une réaction secondaire ; les fonctions chlorométhylées réagissent avec la triéthylamine pour former un sel d'ammonium quaternaire.

Pour minimiser la formation du sel d'ammonium quaternaire, Merrifield propose l'utilisation de moins d'un équivalent de triéthylamine lors de la réaction de couplage.

Dans un ballon de 250 ml, on introduit successivement une mmole d'acide aminé protégé, 1 g de résine chlorométhylée (soit 1 mmole de Cl^-) et la triéthylamine (0,14 ml par mmole de résine). Le mélange est porté au reflux dans l'éthanol ou l'acétate d'éthyle dans un bain d'huile à 90°C pendant 24 heures (il faut utiliser suffisamment de solvant pour couvrir la résine), le réfrigérant étant surmonté d'une garde à CaCl_2 . La résine est ensuite filtrée et lavée successivement avec de l'éthanol, de l'eau, du méthanol et du dichlorométhane. Les solvants sont éliminés au rotavapor et la résine est séchée dans un dessiccateur sous vide pendant 24 heures. Deux acides aminés ont été fixés par cette méthode :

- le tboc-o-benzyl-L-sérine (support P_9).
- le tboc-L-thréonine (support P_{10}).

II – DEPROTECTION DES GROUPES BENZYLE ET TBOC, CARACTERISATION

1) Déprotection

La déprotection est menée selon le procédé décrit dans le chapitre précédent.

2) Caractérisation

2-1 Spectre I.R.

■ Avant déprotection, le spectre infrarouge de la figure 11 présente :

- deux absorptions dues aux groupements >C=O du carbamate (1720 cm^{-1}) et à l'ester benzylique (1745 cm^{-1}).
- on remarque aussi les bandes correspondant aux noyaux benzéniques à 1600 , 1500 et 1450 cm^{-1} .

■ Après déprotection du tboc, on observe sur la figure 12, la disparition de la bande $>C=O$ du groupe carbamate à 1720 cm^{-1} ; il reste la bande $>C=O$ de la fonction ester à 1745 cm^{-1} .

2-2 Analyse chimique

2-2-1 Cas de la méthode de GISIN

Les différents résultats d'analyses élémentaires sont rassemblés dans le tableau 8 (P₇ représente le support contenant le motif L-sérine et P₈ le motif L-thréonine).

TABLEAU 8. Détermination du taux de fixation d'amino-acides sur la résine de Merrifield.

Polymères	N(m.éq/g)		O(m.éq/g)	
	Th.	Exp.	Th.	Exp.
P ₇	0,80	0,62	4,00	3,37
P ₈	0,84	0,64	4,20	3,05

Cette méthode permet d'avoir un taux de greffage entre 76% et 77,5% sur la résine de Merrifield pour les deux amino-acides. La réaction effectuée dans les mêmes conditions expérimentales montre qu'il y a peu de variations du taux de greffage en passant d'un amino-acide à l'autre.

La différence du taux d'oxygène pour le polymère P₇ (3,37 m.éq/g au lieu de 3,10 m.éq/g) est probablement due à l'oxydation du support ou à la présence de molécules d'eau.

2-2-2 Cas du couplage avec la triéthylamine

Les résultats d'analyses élémentaires sont contenus dans le tableau 9. P₉ représente le polymère comportant le motif L-sérine et P₁₀ celui comportant le motif L-thréonine.

TABLEAU 9. Détermination du taux de fixation d'acide aminé sur la résine de Merrifield en présence de la triéthylamine

Polymères	N (m.éq/g)		O (m.éq/g)	
	Th.	exp.	th.	exp.
P ₉	0,80	0,60	4,00	2,80
P ₁₀	0,84	0,60	4,20	2,80

On observe d'après les résultats du tableau 9, un taux de greffage de 71,4% pour le support P₁₀ (support contenant le motif L-thréonine) et 75% pour le support P₉ (support contenant le motif L-sérine). Ces taux de greffage sont légèrement inférieurs à ceux obtenus lors du couplage utilisant le sel de césium où l'on atteint près de 78% de rendement.

On remarque aussi la formation de 0,04 m.éq/g de sel d'ammonium quaternaire obtenu par la réaction de la triéthylamine avec la résine chlorométhylée. Ce résultat est obtenu en faisant la différence entre les taux d'azote et d'oxygène.

B) POST FONCTIONNALISATION DES POLYMERES STYRENE-DVB

I - MODIFICATIONS CHIMIQUES DES COPOLYMERES STYRENE-DVB

1) Copolymères styrène-DVB

Pour mener les études de fonctionnalisation, nous avons synthétisé deux types de polymères :

- Un polymère poreux de composition suivante : 20% DVB, 60% d'agent porogène (heptane) et 80% de styrène ; les billes obtenues sont très friables compte tenu du taux élevé d'agent porogène.

- Un polymère gel avec 2% de DVB pur et 98% de styrène.

Les différentes polymérisations sont faites selon les méthodes décrites précédemment.

2) Modifications chimiques

Les polymères supports sont fonctionnalisés de manière à pouvoir obtenir un amino-alcool chiral ; la fonctionnalisation s'opère en trois étapes :

- dans un premier temps, on effectue la chloroacylation (18), on dispose de ce fait d'une fonction carbonylée et d'un atome de chlore.

- On procède ensuite à la réduction asymétrique de la fonction carbonylée (19).

- Enfin, on introduit la fonction amine.

II - REACTIONS DE CHLOROACYLATION

Pour modifier les polymères styrène-DVB obtenus, nous avons effectué la chloroacylation (18) de ces derniers par la réaction de FRIEDEL-CRAFT. Deux agents acylants ont été utilisés :

- le chloro-2 chlorure d'acétyle

- le chloro-3 chlorure de propionyle

Ce dernier composé nous permet d'allonger la longueur entre la chaîne et le site réactif.

1) Acylation par le chloro-2 chlorure d'acétyle

1-1 Réactifs et solvants

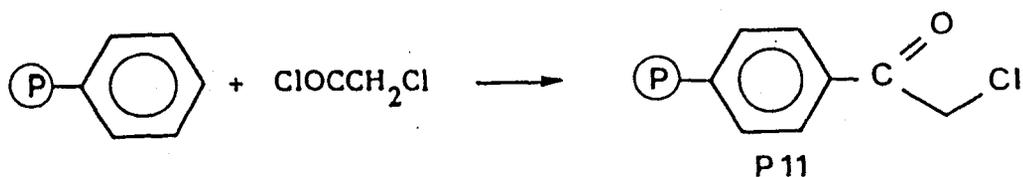
Le chloro-2 chlorure d'acétyle est un produit commercial à manipuler avec précaution ; le chlorure d'aluminium $AlCl_3$ commercial est utilisé sous forme de poudre. Pour la réaction, le solvant est le disulfure de carbone CS_2 ou le dichlorométhane sec.

1-2 Mode opératoire

Dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant, on laisse gonfler 3 g de polymère (soit 0,029 mole) dans 100 ml de disulfure de carbone pendant environ 30 minutes. Ensuite on introduit successivement 7,73 g de chlorure d'aluminium (soit 0,057 mole) et 3,2 ml

de chlorure d'acétyle (soit 0,043 mole). Le mélange est agité pendant environ 20 minutes puis chauffé légèrement au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le polymère est filtré et lavé abondamment à l'eau pour enlever AlCl_3 n'ayant pas réagi, ensuite à l'acétone et au méthanol. Le polymère est introduit dans une cartouche et lavé au soxhlet (solvant méthanol) pendant 24 heures ; il est ensuite séché sous vide primaire à 60°C durant 24 heures.

Schéma réactionnel :



Remarques :

- Le chlore en position 2 moins réactif que le premier donne des réactions secondaires, celles des halogénures sur le noyau benzénique ; le pourcentage de réactions secondaires est évalué par le rapport oxygène/chlore déterminé par microanalyse (20).

- Les polymères poreux et gels ont été traités suivant le mode opératoire décrit ci-dessus.

2) Acylation par le chloro-3 chlorure de propionyle

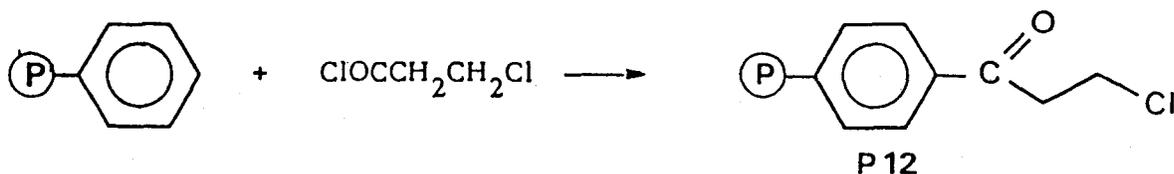
2-1 Réactifs et solvants

Le chloro-3 chlorure de propionyle est un produit commercial fumant à manipuler avec précaution. AlCl_3 est utilisé sous forme de poudre ; les solvants sont les mêmes que ceux utilisés dans le premier cas, le disulfure de carbone CS_2 ou le dichlorométhane sec.

2-2 Mode opératoire

Le mode opératoire est semblable à celui décrit dans le paragraphe 1-2.

Schéma réactionnel :



3) Caractérisation des supports obtenus par chloroacylation.

3-1 Polymères poreux

3-1-1 Spectre I.R.

Le spectre infrarouge de la figure 14 des supports P₁₁ et P₁₂ fait apparaître la bande >C=O du carbonyle à 1680 cm⁻¹.

On remarque également les bandes à 1600 cm⁻¹, 1500 cm⁻¹ et 1450 cm⁻¹ caractéristiques du noyau benzénique.

3-1-2 Analyse chimique

Les principaux résultats d'analyse élémentaire sont rassemblés dans le tableau 10.

Les résultats du tableau 10 font apparaître que le rapport oxygène/chlore est différent de 1 ; des réactions secondaires de réticulation et de formation d'acide observées dans la littérature (20) ont lieu. Nous obtenons un taux d'acylation relativement faible de 31,3 à 33% ; on peut lier ce résultat aux problèmes de diffusion et à l'accessibilité des centres réactifs.

Figure 14 : Spectre I.R. des supports chloroacylés

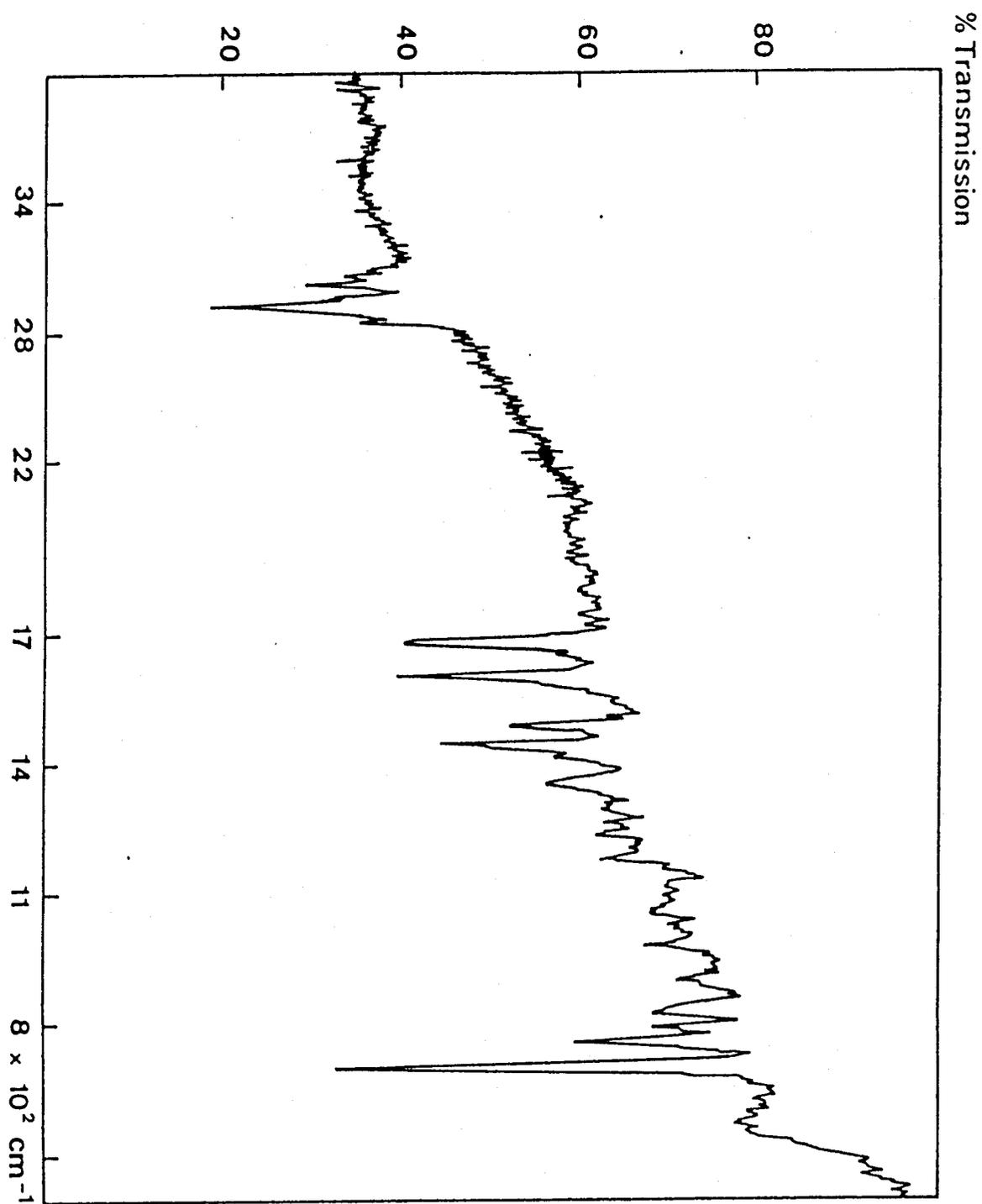


TABLEAU 10 : rapport des éléments oxygène/chlore-polymères poreux (P₁₁ et P₁₂ représentent respectivement les supports avec n=1 et n=2).

Polymères	(m.éq/g) de site th.	O(m.éq/g) exp.	Cl(m.éq/g) exp.	Rapport O/Cl	Taux d'acylation (%)
P ₁₁	9,00	2,97	1,72	1,72	33,00
P ₁₂	9,00	2,82	1,30	2,17	31,30

3-1-3 Evolution texturale

Les différents résultats de surface et volume sont rassemblés dans le tableau 11.

TABLEAU 11. Evolution des surfaces et volume poreux avant et après chloroacylation. (P₁₁ et P₁₂ représentent respectivement les supports avec n=1 et n=2).

Polymères	S(m ² /g)		V _p (cm ³ /g)	
	Avant acylation	Après acylation	Avant acylation	Après acylation
P ₁₁	15,00	13,50	1,60	1,35
P ₁₂	15,00	15,00	1,60	1,49

Les valeurs des surfaces et volumes poreux obtenues avant acylation sont supérieures à celles observées dans la synthèse du styrène-DVB réalisée dans les mêmes conditions expérimentales (21) ; pour la surface nous avons 15 m²/g au lieu de 1,40 m²/g et pour le volume nous avons 1,60 cm³/g au lieu de 1,22 cm³/g. On note également une légère diminution de volume poreux après acylation ; ce résultat serait probablement lié aux réactions secondaires de réticulation des agents acylants.

Les courbes de distribution de volume poreux des figures 15 et 16 apportent très peu de changement.

Figure 15 : Courbes de distribution des volumes poreux des polymères chloroacylés. (n=1)

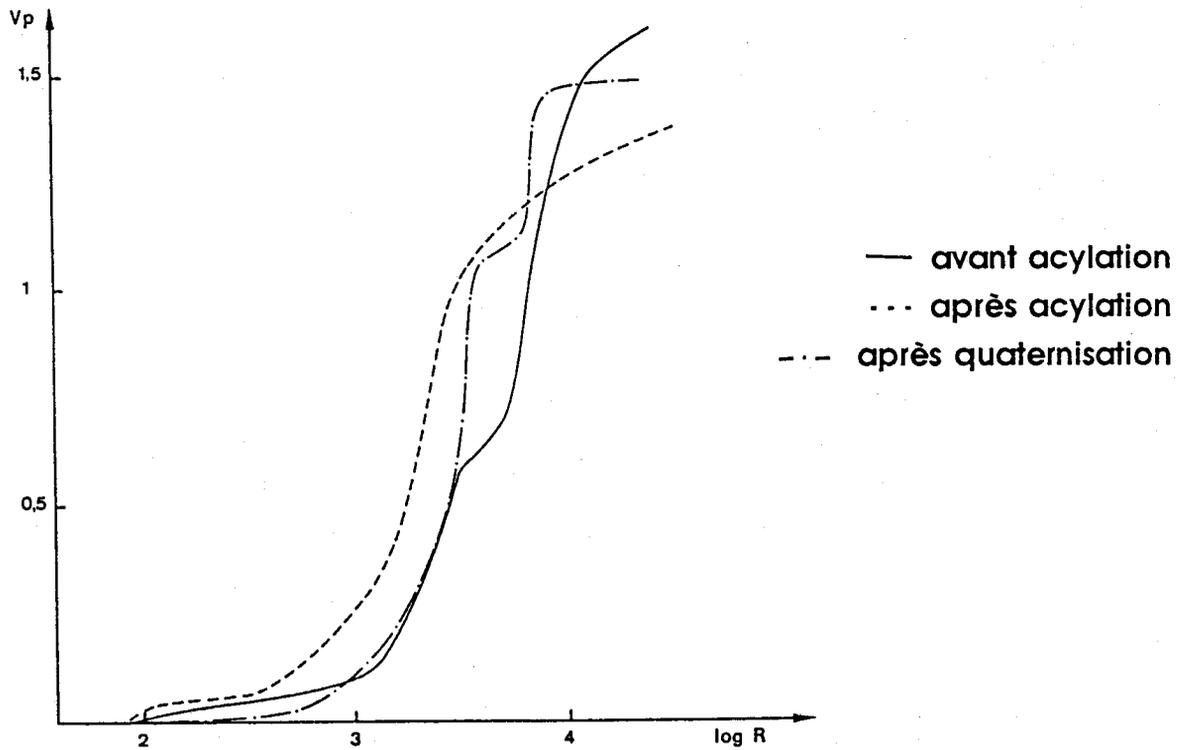
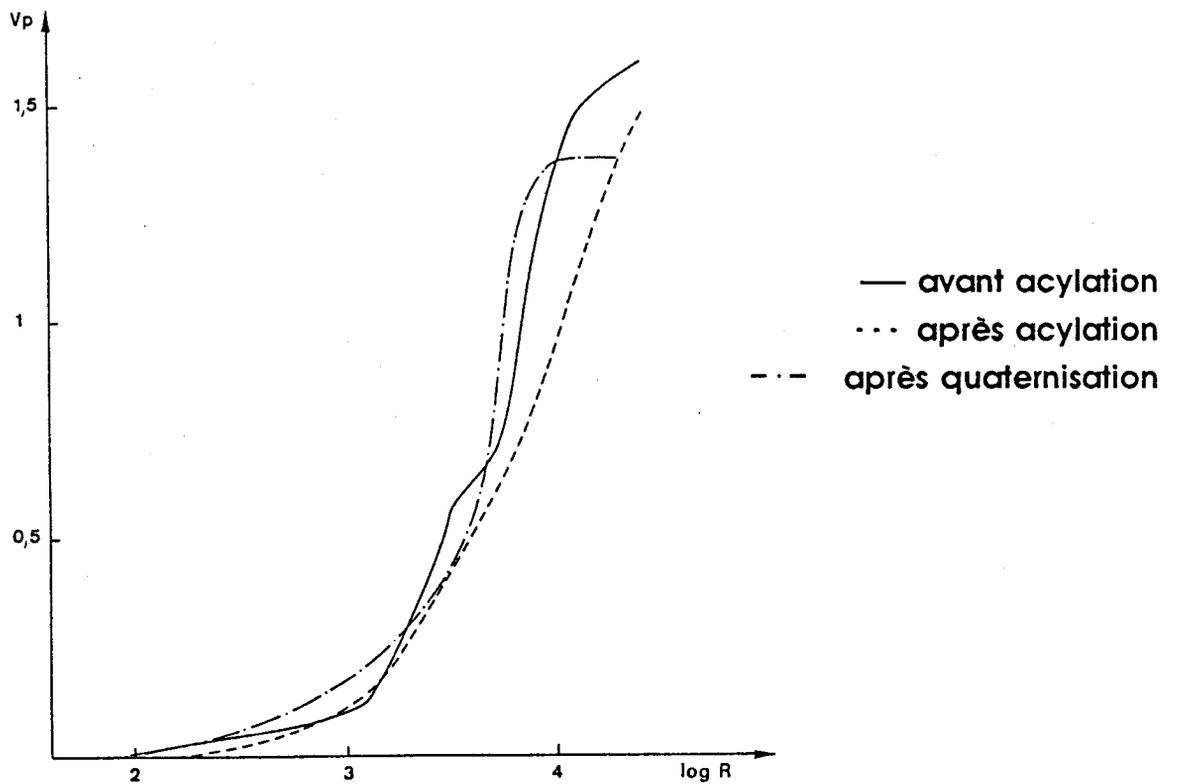


Figure 16 : Courbes de distribution des volumes poreux des polymères chloroacylés. (n=2)



3-2 Polymères gels

3-2-1 Spectre I.R.

Le spectre I.R. est identique à celui des polymères poreux.

3-2-2 Analyse chimique

Les supports P_{11G} et P_{12G} représentent respectivement les polymères avec n=1 et n=2.

Les résultats d'analyses élémentaires sont rassemblés dans le tableau 12.

TABLEAU 12. Rapports des éléments oxygène/chlore - polymères gels.

Polymères	(m.éq/g) de site th.	O(m.éq/g) exp.	Cl(m.éq/g) exp.	Rapport O/Cl	Taux d'acylation (%)
P _{11G}	9,00	1,14	1,08	1,05	13
P _{12G}	9,00	2,13	0,91	2,34	24

Les résultats du tableau 12 mettent en évidence l'apparition de réactions secondaires comme dans le cas des polymères poreux ; les réactions secondaires sont plus importantes pour le support avec n=2 où l'on a près de deux fois plus d'oxygène que de chlore. On obtient 13 à 24% de taux d'acylation ; ces résultats sont faibles par rapport à ceux de la littérature (20).

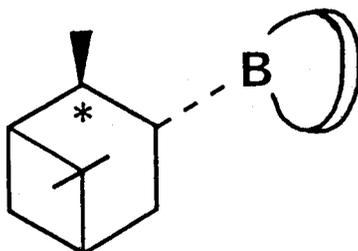
III - REDUCTION DES SUPPORTS CHLOROACYLES PAR LE DIISOPINO-CAMPHEYLCHLOROBORANE IpC₂BCl

1) Exemples d'agents réducteurs.

Parmi la variété d'agents de réduction asymétrique de cétones prochirales, H.C. BROWN et ses collaborateurs (22) ont choisi six agents qu'ils ont ensuite appliqués à dix classes de cétones. Selon les résultats obtenus lors de cette expérience (et contenus dans le tableau 13), une

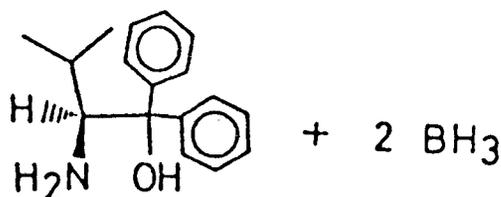
liste d'agents préférentiels pour les classes de cétones a été établie. Les six réducteurs sont les suivants :

a) Le B-isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1] nonane B-Ipc-9-BBN (23)



Ce composé est préparé à partir du (+) ou (-)- α -pinène et le 9-borabicyclo [3.3.1] nonane.

b) Le BH_3 -AMDPB (rapport 2/1) représente un mélange de structure unitaire de 2 équivalents de BH_3 et un équivalent de (S)-(-)-2-amino-3-méthyl-1,1 diphényl butane 1-ol (24).



c) Le NB-Enantride préparé à partir de l'hydroboration du nopol benzyl éther avec le 9-BBN (25).

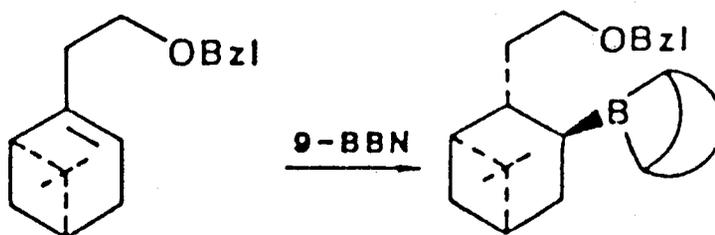
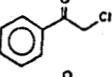
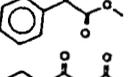
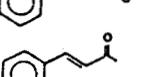
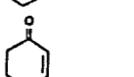
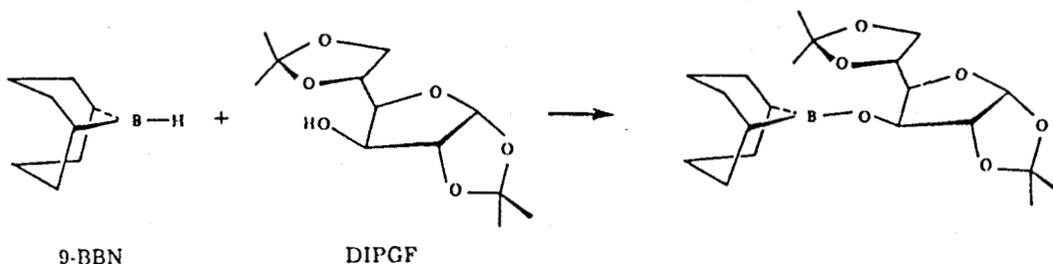


TABLEAU 13 : Réduction asymétrique des différentes cétones (22).

Cétone	(Agents réducteurs) et excès énantiomérique d'alcool obtenu (%)					
	(B-Ipc-9BBN)	(BH ₃ -AMDPB)	(NB-Enantride)	(K-Glucoside)	(Bianal-H)	(IpC ₂ BCl)
	62	60	68	36	78	32
	19.6	96	1	84	11	98
	87	94	70	78	95	98
	93	73	8	70	-	92
	96	96	41	77	95	95
	90	25	33	92	24	70
	-	-	-	-	-	84
	56	6	13	60	70	12
	30.5	35	-	-	-	36
	83	7	10	61	89	21

d) Le K-glucoside est un agent préparé à partir du traitement du 9-BBN avec le 1,2:5,6-di-o-isopropylidène- α -D-glucofuranose (DIPGF) (26).



e) Le binal-H est un agent préparé par modification chirale du (R) ou (S)-binaphtol par LiAlH_4 et un équivalent d'éthanol (27).

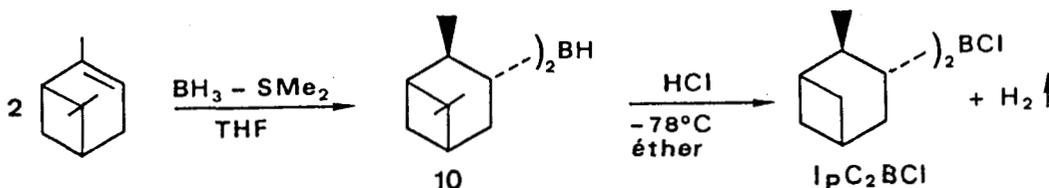
f) Le diisopinocamphéylchloroborane (IpC_2BCl) obtenu par traitement de IpC_2BH avec HCl anhydre dans l'éther éthylique (19).

D'après les résultats du tableau 13 le diisopinocampheylchloroborane IpC_2BCl est l'un des meilleurs agents de réduction asymétrique des cétones α ou β chlorées. Dans le but de réduire de façon asymétrique les supports gels et macroporeux chloroacylés que nous avons préparés, nous avons donc synthétisé le composé IpC_2BCl (19).

2) Synthèse de IpC_2BCl

Pour préparer IpC_2BCl , il faut procéder par étape ; on prépare d'abord le diisopinocamphéylborane IpC_2BH (28) (composé 10). Le traitement de ce dernier par l'acide chlorhydrique anhydre donne IpC_2BCl . L'introduction de l'atome de chlore augmente l'acidité selon LEWIS du bore, ce qui favorise sa réaction avec le groupe carbonyle.

Le schéma général de synthèse est le suivant :



2-1 Préparation de IpC_2BH (composé 10)

Le diisopinocamphéylborane est un agent chiral pour la synthèse asymétrique. Il est utilisé pour l'obtention de produits chiraux tels que les alcools, les halogénures, les amines, les cétones, les hydrocarbures et les acides aminés (29).

En ce qui concerne la réduction des cétones en alcools, les résultats des excès énantiomériques sont moins satisfaisants que ceux obtenus par IpC_2BCl .

2-1-1 Solvant et réactifs

- Les solvants utilisés sont le tétrahydrofurane THF distillé et l'éther éthylique anhydre.

- Les réactifs :

(+)- α -pinène énantiomériquement pur à 98% (ALDRICH)

$[\alpha]_D = + 47,1^\circ$.

Le borohydrure méthyl sulfure (BMS) est un produit ALDRICH stocké sous azote.

Toutes les réactions sont faites sous azote et en milieu anhydre.

2-1-2 Mode opératoire

On dispose d'un dicol de 500 ml muni d'un septum et placé sous atmosphère d'azote. A l'aide d'une seringue, on introduit 250 ml de THF et 25 ml de BMS (soit 242 mmoles). Le mélange est porté à 0°C à l'aide de la glace. Ensuite l'(+)- α -pinène 80 ml (soit 503 mmoles) est ajouté par gouttes sous agitation. Après addition de l' α -pinène, on laisse agiter encore 5 minutes supplémentaires et le mélange réactionnel est ensuite stocké sous azote à 0°C pendant 12 heures. Le solvant est récupéré à l'aide d'une seringue et les cristaux du (-)- IpC_2BH sont lavés avec 3 portions de 25 ml d'éther éthylique sec ; ils sont brisés et séchés sous vide à 25°C.

Rendement 75%

Rendement énantiomérique 99%

$[\alpha]_D = -51^\circ$

2-2 Préparation de IpC_2BCl

On ajoute à IpC_2BH précédemment préparé, 100 ml d'éther éthylique sec. On fait passer ensuite sur le mélange l'acide chlorhydrique sec ; le mélange étant refroidi à $-78^\circ C$ (à l'aide de la carboglace et l'écétone). Après agitation pendant 30 minutes à $-78^\circ C$, le mélange réactionnel est porté à $0^\circ C$, à l'aide de la glace. On laisse agiter à cette température pendant 4 heures jusqu'à la disparition des cristaux et à la cessation de l'évolution de gaz (hydrogène). Le solvant est ensuite évaporé. Après refroidissement IpC_2BCl est obtenu sous forme de solide. La recrystallisation est faite dans le pentane.

Rendement 75%

Point de fusion = $54-56^\circ C$

Rendement énantiomérique 99%

Remarque : IpC_2BCl est très hydrophile, il faut éviter de le mettre au contact de l'air humide.

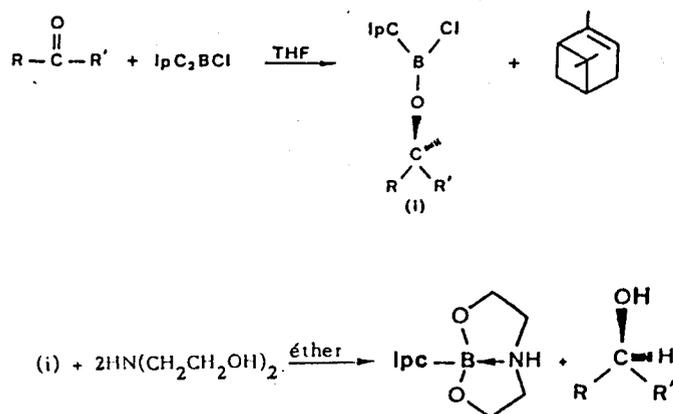
3) Réduction des supports

3-1 Solvants et réactifs

Les solvants utilisés sont l'éther sec et le THF ; la diéthanolamine $HN(CH_2CH_2OH)_2$ est utilisée pour libérer le produit de réduction. Toutes les opérations sont menées sous azote.

3-2 Mode opératoire

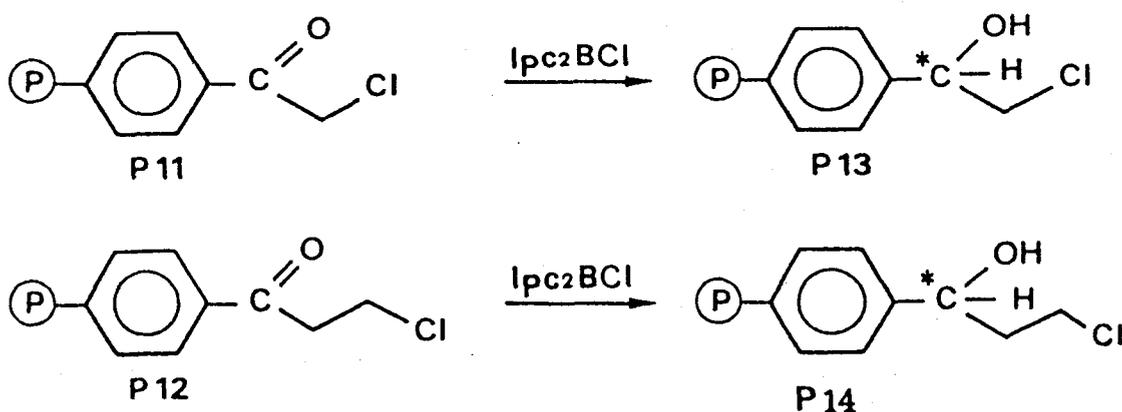
Schéma général de réduction des cétones :



Dans un dicol de 250 ml muni d'un septum et sous azote, on introduit le polymère chloroacétylé (gel ou poreux) ; il est recouvert ensuite de THF et on laisse sous agitation pendant environ 1 heure. On ajoute ensuite au mélange IpC_2BCl dans un rapport $\text{IpC}_2\text{BCl}/\text{support}$ de 2/1. On laisse agiter sous azote à -33°C pendant les cinq premières heures, après à 0°C pendant 3 heures et ensuite à température ambiante jusqu'à la fin de la réaction. 30 heures suffisent pour la réduction complète des supports gels par contre pour les supports poreux la réaction est beaucoup plus longue ; on atteint au maximum 50% de réduction au bout de 5 jours.

Le mélange est ensuite filtré sur verre fritté, lavé successivement avec le THF et le méthanol. Le polymère est récupéré et introduit dans le même ballon préalablement lavé et séché ; il est recouvert d'éther éthylique et on ajoute 2 équivalents de diéthanolamine ; il apparaît un léger précipité blanc mais l'agitation continue pendant 8 heures. Après filtration et lavage avec le THF, l'éther et l'acétone, le polymère réduit est lavé au soxhlet (solvant chloroforme, 24 heures) et séché sous vide à 50°C pendant 24 heures.

Dans notre cas, les produits obtenus après réduction sont les suivants :



Remarque : H.C. Brown et collaborateurs (30) ont montré que la réduction avec $(-)\text{-IpC}_2\text{BCl}$ confère aux produits de réduction la configuration (R).

Figure 17 : Spectre I.R. des supports gels réduits par IpC_2BCl

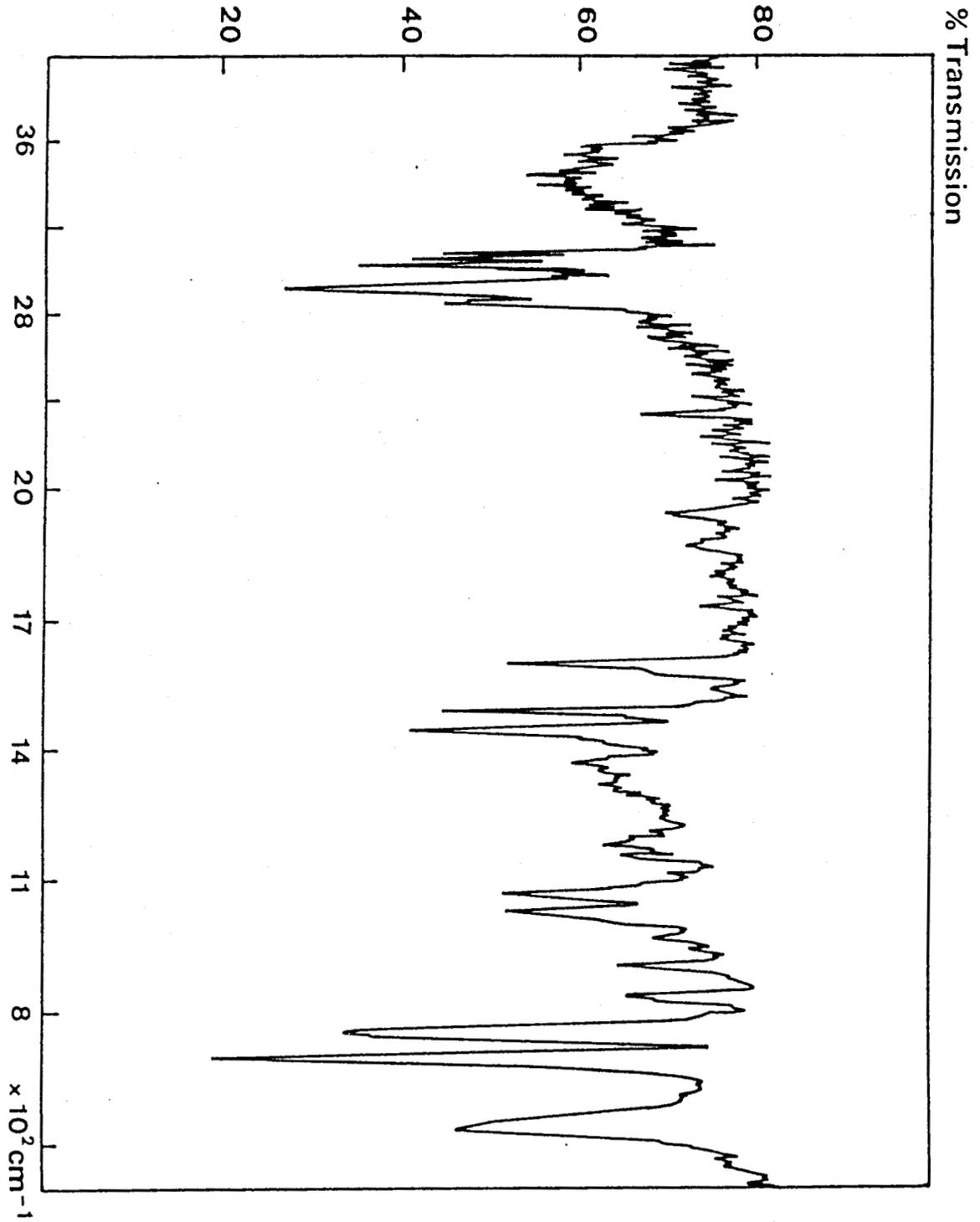
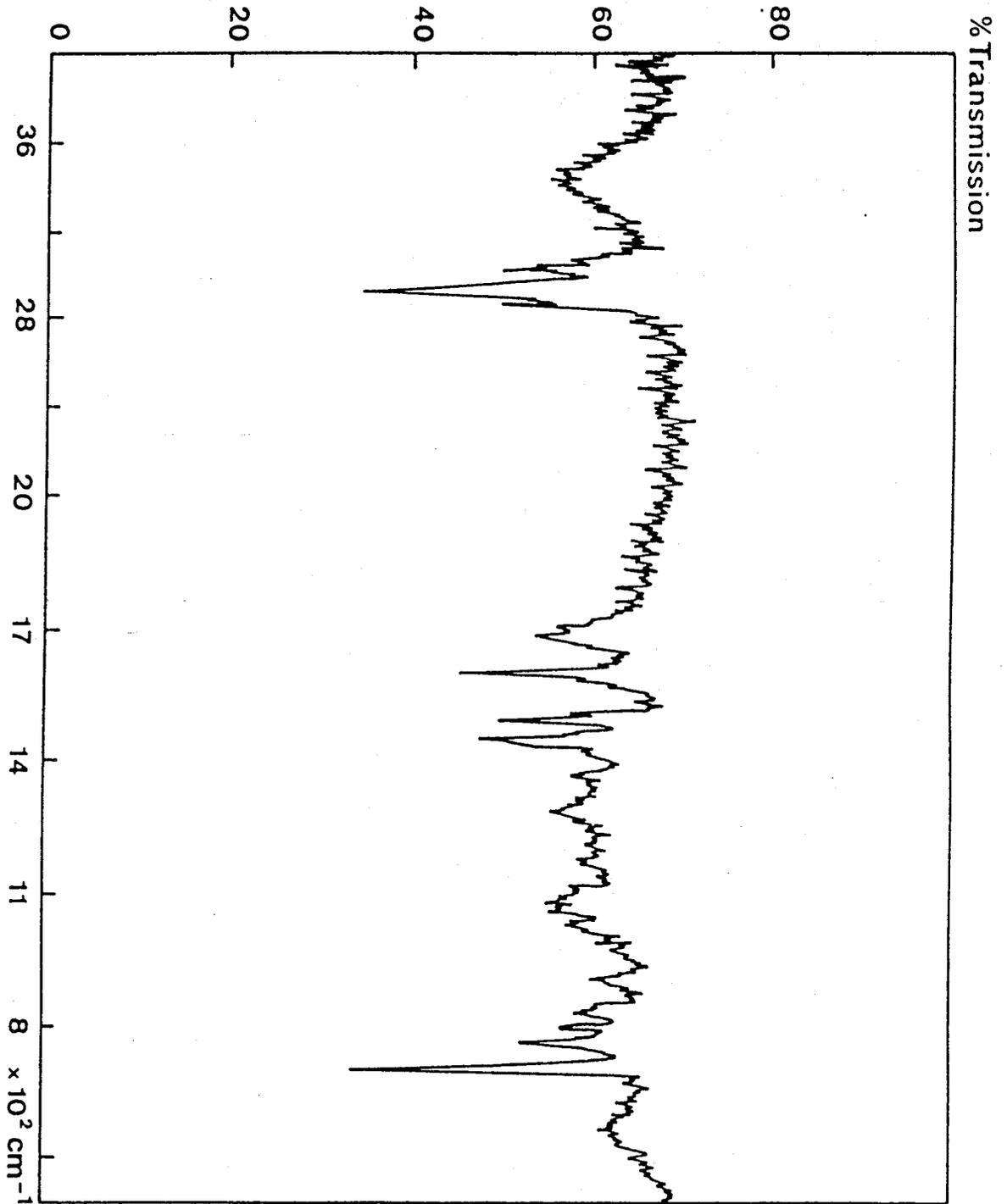


Figure 18 : Spectre I.R. des supports poreux réduits par IpC_2BCl



3-3 Caractérisation des supports réduits.

3-3-1 Spectre I.R.

- Pour le support gel, la figure 17 montre la disparition totale de la bande $\nu_{\text{C=O}}$ à 1680 cm^{-1} , la réduction s'effectue à 100%.

- Pour le support poreux, on obtient une réduction partielle de 50% de la fonction carbonyle. Ceci est illustré par le spectre I.R. de la figure 18. Ce résultat est essentiellement dû aux problèmes de diffusion à travers les pores.

3-3-2 Détermination des excès énantiomériques (e.e) des produits de réduction.

Afin de déterminer les valeurs des excès énantiomériques des produits de réduction, nous avons préparé les esters diastéréoisomères des chloro-alcools obtenus ; l'acide choisi étant le MTPA, l'acide (S)-(-)- α -méthoxy- α -trifluorométhylphényl acétique. La RMN solide ^{13}C permet de déterminer éventuellement les pourcentages des deux diastéréoisomères. C. MOBERG et ses collaborateurs (31) ont obtenu pour les mêmes systèmes jusqu'à 91% d'excès énantiomériques.

3-3-2-1 Préparation du chlorure d'acide MTPA-Cl (32)

- Le chlorure de thionyle SOCl_2 est distillé avant utilisation.

On introduit dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, successivement 0,41 g de MTPA, 10 ml de SOCl_2 (en large excès) et NaCl (5mg).

Le mélange est porté au reflux pendant environ 50 heures. Après évaporation de l'excès de chlorure de thionyle, on obtient le (-)-MTPA-Cl.

Rendement 90%

Point d'ébullition : $54-56^\circ\text{C}$ (1 mm Hg)

Schéma réactionnel :

Figure 19 : Spectre I.R. de MTPA-Cl

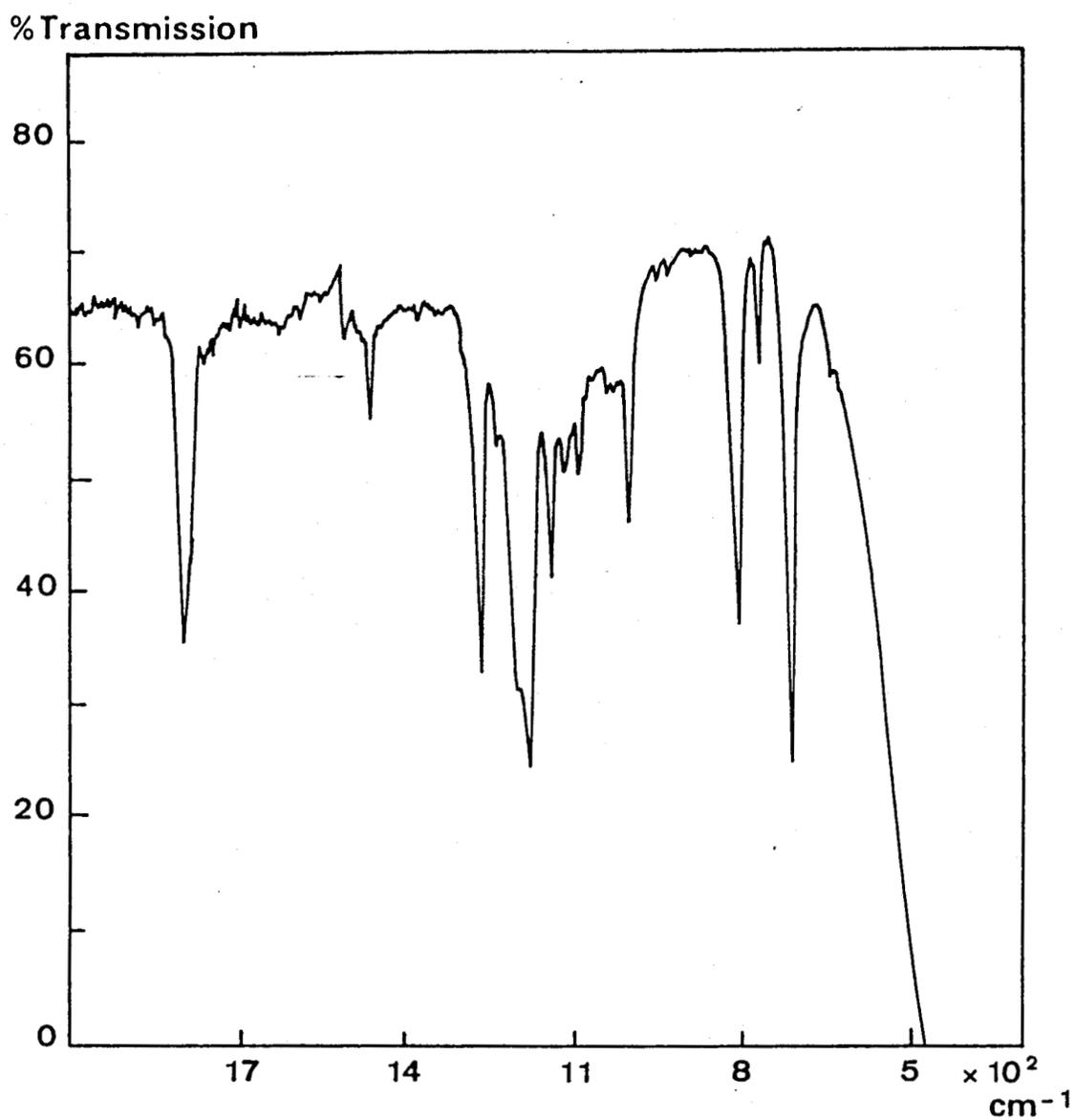


Figure 20 : Spectre I.R. de MTPA-ester

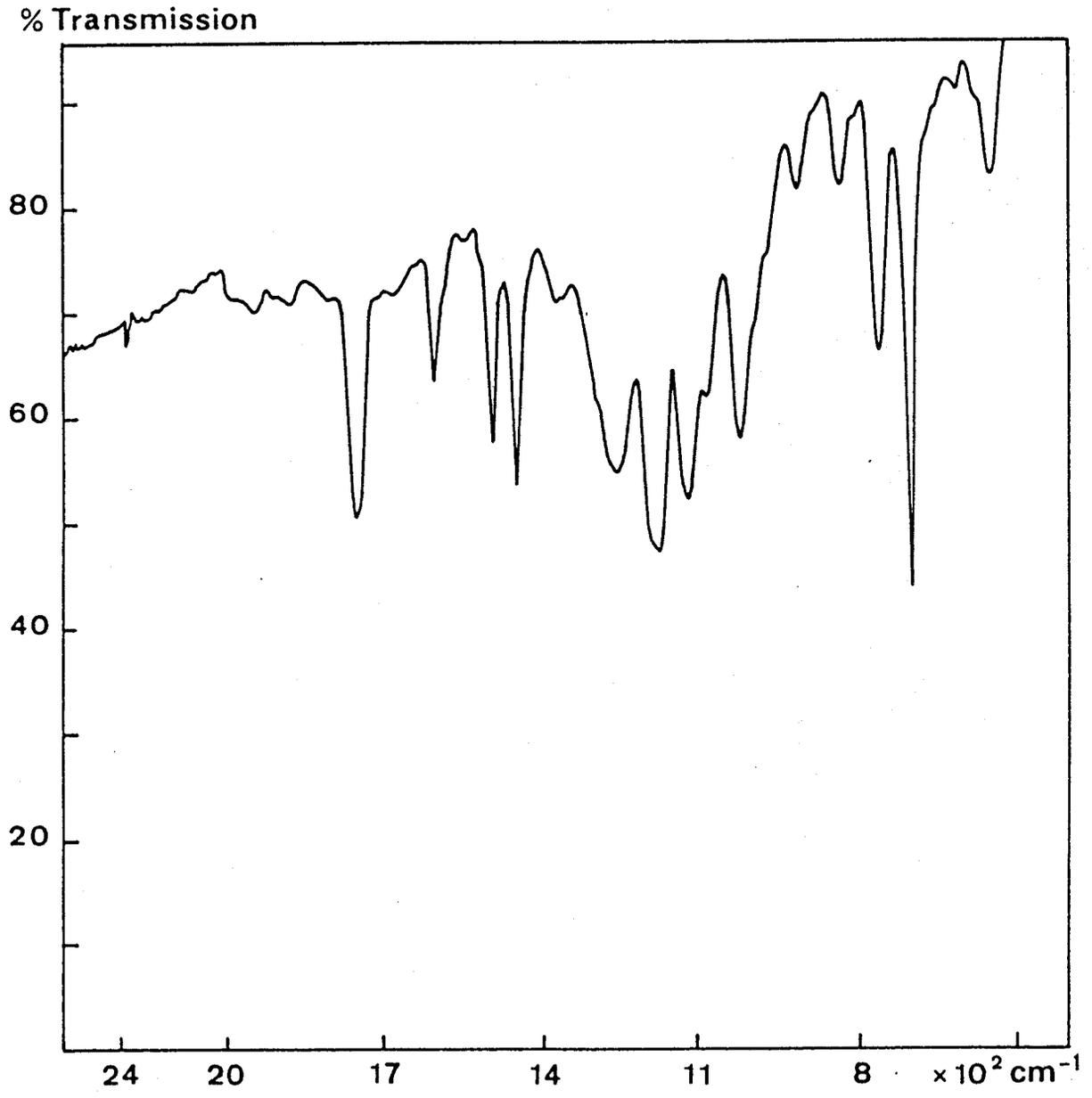
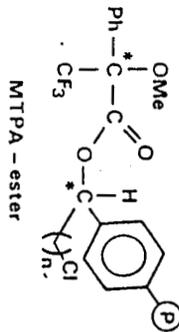
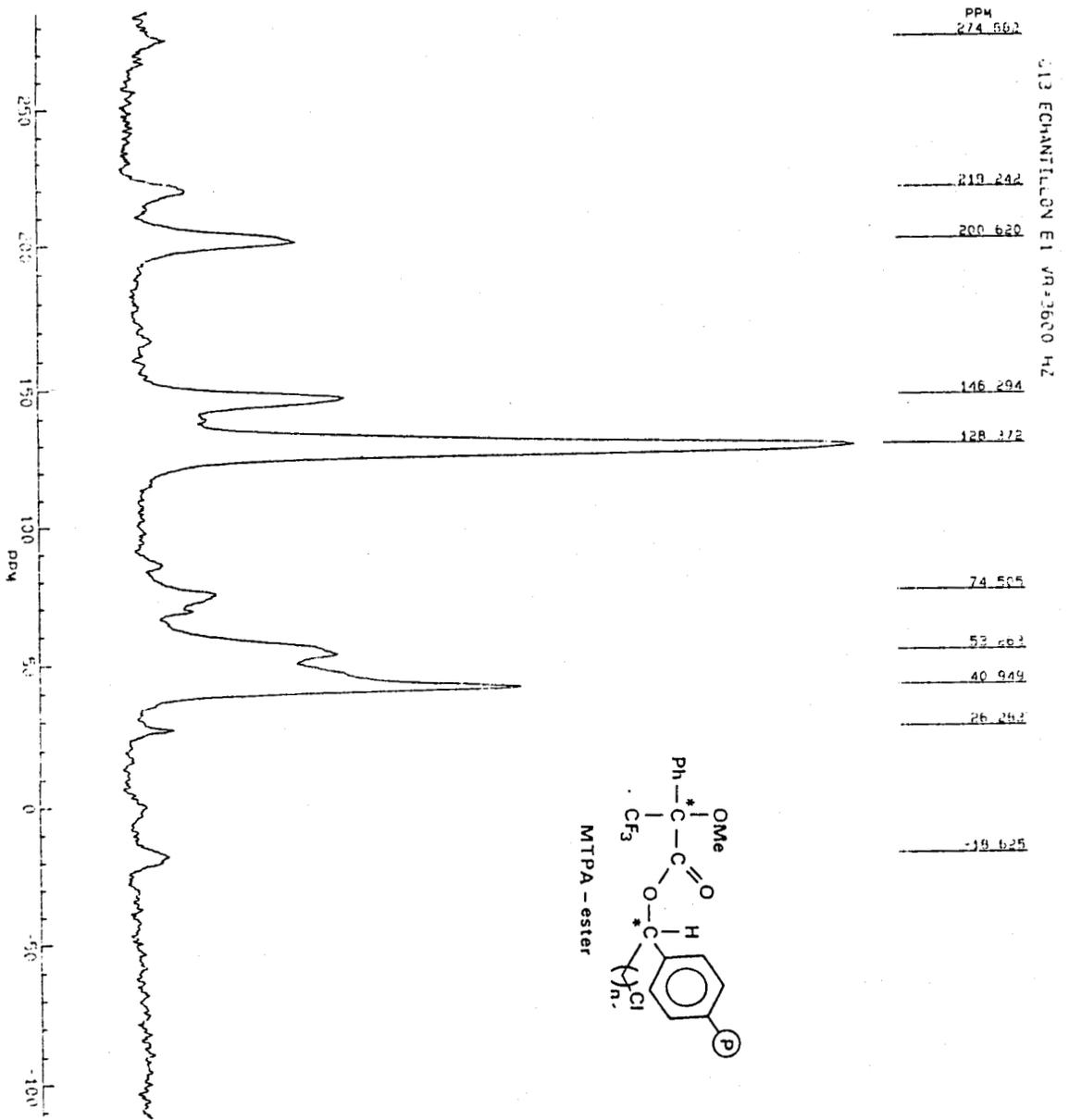


Figure 21 : R.M.N. solide ¹³C de MTPA-ester




 C13E1 001
 AU 600N
 PFG
 RESMPT.003
 SF 50.300
 O1 6000.000
 S1 8192
 TD 4096
 S4 20000.000
 HZ/PT 4.393
 NE 1
 NS 13353
 D0 4.000S
 D1 5.000U
 D2 5.000M
 D3 50.000M
 D4 .500U
 LB 25.000
 SB 0.0
 MC 5
 SR 1645.15

- Après estérification, on observe sur la figure 20 le déplacement de la bande $>C=O$ du chlorure d'acide à 1780 cm^{-1} vers 1754 cm^{-1} qui caractérise la bande $>C=O$ du MTPA-ester.

3-3-2-3-2 RMN solide

- La RMN ^{13}C solide de MTPA-ester est illustrée par la figure 21.

On peut identifier des pics correspondants aux carbones présents dans la structure de la molécule.

- on remarque notamment le pic à 170 ppm correspondant au carbone de la fonction ester.

- à 146 ppm, on a le carbone de la vinyle pendante.

- à 128 ppm, on remarque un pic intense correspondant aux noyaux benzéniques.

- à 68 ppm, on a un pic qui correspond à trois carbones : $-CF_3$, $-C-O-$, $-C-O-$.

- on remarque aussi le pic à 41 ppm des groupes $-OCH_3$ et $-OCH_2-$.

- enfin, à 26 ppm, on a le pic du groupe alkyle présent sur le noyau benzénique (éthylvinylbenzène).

Les autres pics étant ceux des impuretés ou provenant de la rotation.

Néanmoins, le spectre ne nous permet pas de tirer des conclusions satisfaisantes sur les rapports diastéréoisomériques et donc sur les excès énantiomériques.

IV – AMINATION DES SUPPORTS CHLORO-ALCOOLS

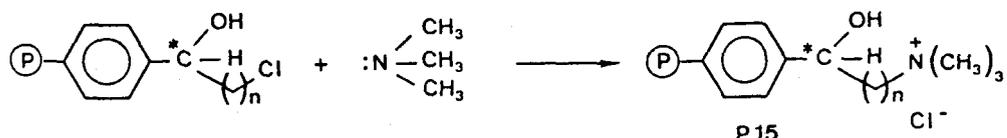
Nous avons réalisé sur les supports après réduction, deux types de réaction d'amination :

- La quaternisation,

- Introduction de la fonction amine primaire.

1) La quaternisation

Le schéma réactionnel envisagé est le suivant :



Nous avons emprunté deux voies de synthèse :

1-1 Quaternisation par la triméthylamine anhydre (33-34)

Dans le réacteur de polymérisation (figure 1), on introduit 20 g de polymère sous forme chloro-alcool dans 100 ml de dioxanne ; l'ensemble est amené à zéro degré avec une agitation permanente pendant 30 minutes. On ajoute alors 100 ml de triméthylamine maintenue à la même température que le réacteur. On observe une solidification du mélange réactionnel ; on chauffe jusqu'à dissolution totale, environ 4°C. On ramène l'ensemble à la température initiale (0°C) pendant 8 jours.

Le mélange réactionnel est filtré, le polymère support lavé alternativement avec 100 ml de soude (0,1 N), 1000 ml d'acide chlorhydrique (2N) pour éliminer toutes traces d'amine, enfin avec de l'eau distillée (1000 ml). Les supports sont lavés au méthanol ; on termine par un soxhlet au dioxanne pendant 24 heures ; ils sont enfin séchés sous vide à 60°C pendant 48 heures.

1-2 Quaternisation par la triméthylamine en solution (35-36)

Cette réaction se déroule de la manière suivante : 5 g de polymères chloro-alcools sont introduits dans un ballon de 500 ml surmonté d'un réfrigérant. On ajoute 50 à 100 ml de diméthoxyméthane. Après 30 minutes de gonflement à froid, 12 ml d'une solution de triméthylamine à 250 g/l dans l'eau est ajoutée ; la température est ensuite portée à 40°C et le mélange réactionnel maintenu sous agitation pendant 5 heures. Le polymère est filtré et lavé avec 200 ml d'eau distillée, 50 ml d'acide chlorhydrique à 3% pour éliminer toutes traces d'amine. On termine par

1000 ml d'eau distillée jusqu'à un pH neutre. Après lavage au soxhlet (solvant diméthoxyméthane), le support est séché sous vide primaire pendant 24 heures.

Remarque : La deuxième voie de préparation étant beaucoup plus simple et rapide, nous l'avons préférée à la première.

1-3 Caractérisation

1-3-1 Polymères poreux

1-3-1-1 Analyse chimique

Les résultats d'analyse élémentaire sont rassemblés dans le tableau 14.

TABLEAU 14. Détermination du taux de quaternisation des supports poreux. (Les supports P_{15Q1} et P_{15Q2} représentent les polymères avec n=1 et n=2).

Polymères	N (m.éq/g) Th.	N (m.éq/g) exp.	Taux de quaternisation (%)
P _{15Q1}	1,65	0,80	48,50
P _{15Q2}	1,26	0,40	31,70

On remarque que dans les deux cas (n=1 et 2), le taux de quaternisation est inférieur à 50%. Néanmoins, on obtient un meilleur résultat avec le support P_{15Q1} ; la limitation du taux de quaternisation serait due aux problèmes de diffusion à travers les pores d'une part et d'autre part aux problèmes électrostatiques (37-38). En effet, l'apparition d'une charge positive perturbe l'environnement des autres centres réactifs ; ceci rend de plus en plus difficile la réaction de la triméthylamine avec les autres atomes de chlore ; ce phénomène électrostatique est aussi renforcé par la rigidité du système utilisé qui empêche la libre rotation des liaisons interatomiques.

L'obtention du support P_{15Q2} a nécessité un temps plus long et une température de réaction plus élevée (50° au lieu de 40° pour P_{15Q1}).

Ce phénomène est à rapprocher des réactions secondaires apparues lors de la chloroacylation où elles sont plus importantes pour le polymère avec $n=2$.

1-3-1-2 Evolution texturale

Les résultats de surfaces et volumes poreux sont rassemblés dans le tableau 15.

TABLEAU 15. Surfaces et volumes poreux des supports quaternisés. (P_{15Q1} représente le support avec $n=1$ et P_{15Q2} $n=2$).

Polymères	S(m ² /g)	V _p (cm ³ /g)
P _{15Q1}	13	1,48
P _{15Q2}	13,7	1,37

En comparant ces résultats avec ceux du tableau 11, on remarque une légère diminution des surfaces spécifiques après quaternisation ; les volumes poreux subissent aussi une diminution qui est régulière (pour le support $n=2$). Les courbes de répartition de volume poreux (figures 14 et 15) apportent très peu de changement au niveau de la texture.

1-3-2 Polymères gels

Les résultats du taux de quaternisation sont rassemblés dans le tableau 16.

TABLEAU 16. Détermination du taux de quaternisation des polymères gels. (P₁₅GQ1 est le support avec n=1, P₁₅GQ2 n=2).

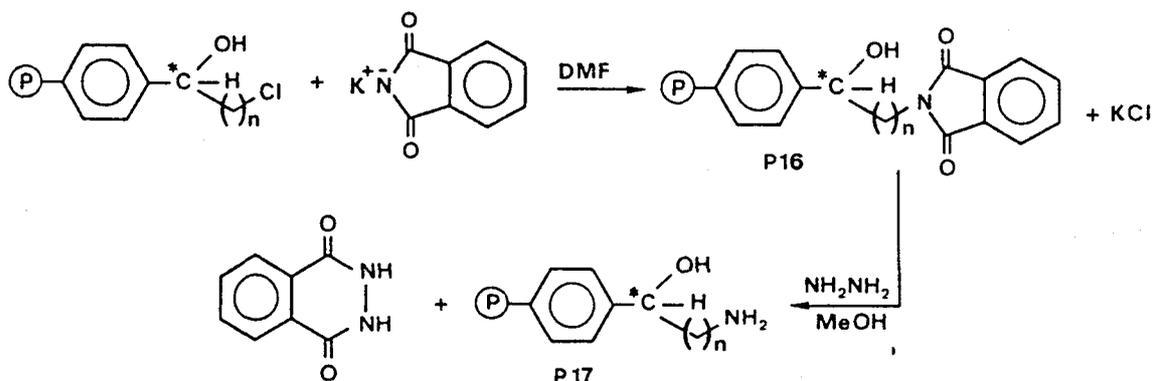
Polymères	N (m.éq/g) th.	N (m.éq/g) exp.	Taux de quaternisation (%)
P ₁₅ GQ1	1,05	0,42	40,00
P ₁₅ GQ2	0,88	0,31	35,20

Tout comme dans le cas des polymères poreux (Tableau 14), le support à chaîne courte (n=1) est plus réactif vis-à-vis de la triméthylamine. On obtient un rendement moyen de 35 à 40%. On peut évoquer ici un problème essentiellement électrostatique (37-38) pour expliquer les rendements observés lors de la quaternisation. Ceci est confirmé par les résultats obtenus lors de l'introduction de la fonction amine primaire (entre 60 et 68% de taux de condensation) ; l'apparition de charges positives étant absentes dans cette réaction de condensation.

2) Introduction de la fonction amine primaire.

La méthode utilisée est celle de la synthèse de GABRIEL (39) qui consiste à condenser le potassium phthalimide avec un halogénure. Le solvant est le diméthylformamide DMF dans lequel est soluble le potassium phthalimide à température ambiante. La réaction est exothermique et rapide avec un rendement variant entre 60-90%. L'hydrolyse à l'hydrazine nous libère la fonction amine recherchée.

Le schéma réactionnel est le suivant :



2-1 Préparation du phtalimide (support P₁₆)

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à eau, on introduit 1 m.équ de support polymère (soit 10^{-3} mole) ; il est recouvert de 30 ml de DMF et on laisse gonfler en agitant pendant 1 heure environ. On introduit ensuite $1,1 \cdot 10^{-3}$ mole de potassium phtalimide sous agitation continue à température ambiante et pendant 8 heures. Le polymère est ensuite filtré et lavé abondamment à l'eau, avec une solution de soude 0,2N (pour éliminer le phtalimide n'ayant pas réagi) et enfin avec l'eau. Le polymère est passé au soxhlet (solvant THF) pendant 24 heures. Après séchage sous vide primaire à 60°C (24 heures), on récupère le composé (ii) avec un rendement de 60%.

2-2 Hydrolyse à l'hydrazine (support P₁₇)

On introduit dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à eau 1 m.équ soit 10^{-3} mole de phtalimide précédemment préparé. On ajoute 5 ml de méthanol et 0,2 ml (soit 3 m.équ) d'hydrazine hydratée à 85%. Le mélange est chauffé au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement et filtration, le polymère est recouvert d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée (5 ml) et chauffé au reflux pendant 5 heures supplémentaires. Le polymère est ensuite filtré et lavé avec une solution de soude 2N et enfin avec de l'eau. Le lavage est refait au soxhlet pendant 24 heures et le support séché à l'étuve sous vide à 60°C.

2-3 Caractérisation du phtalimide (support P₁₆) et du produit d'hydrolyse (support P₁₇)

2-3-1 Spectre Infrarouge

■ Le spectre infrarouge de la figure 22 fait apparaître la bande $>C=O$ du phtalimide à 1720 cm^{-1} .

■ On remarque à 1600 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} et 1450 cm^{-1} les bandes correspondant aux noyaux aromatiques.

■ Après hydrolyse à l'hydrazine, on remarque sur la figure 23, la disparition de la bande $>C=O$ du phtalimide ; il y a en effet libération de la fonction amine primaire. Ceci est confirmé par les résultats de l'analyse élémentaire du tableau 17.

Figure 22 : Spectre I.R. du phtalimide

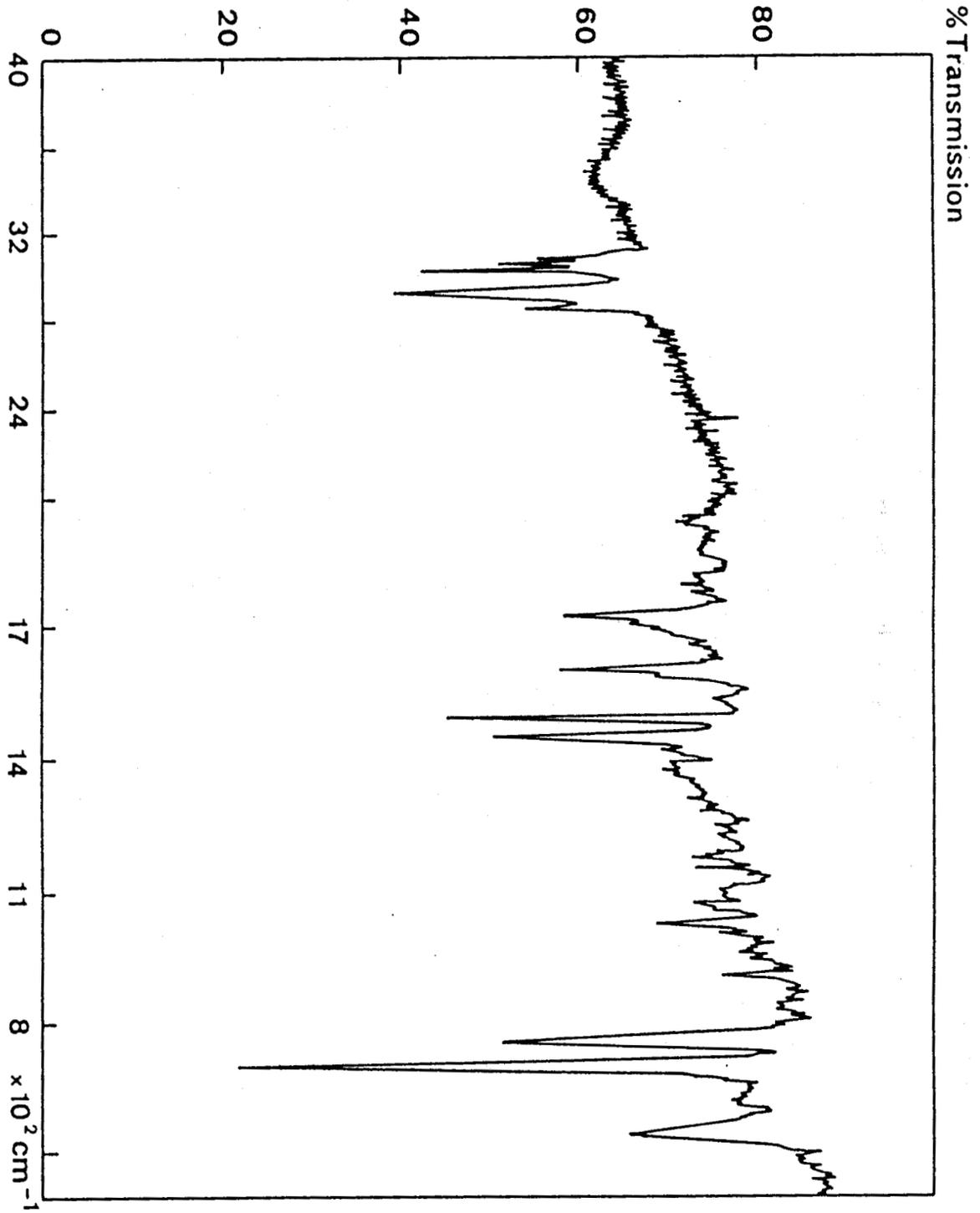
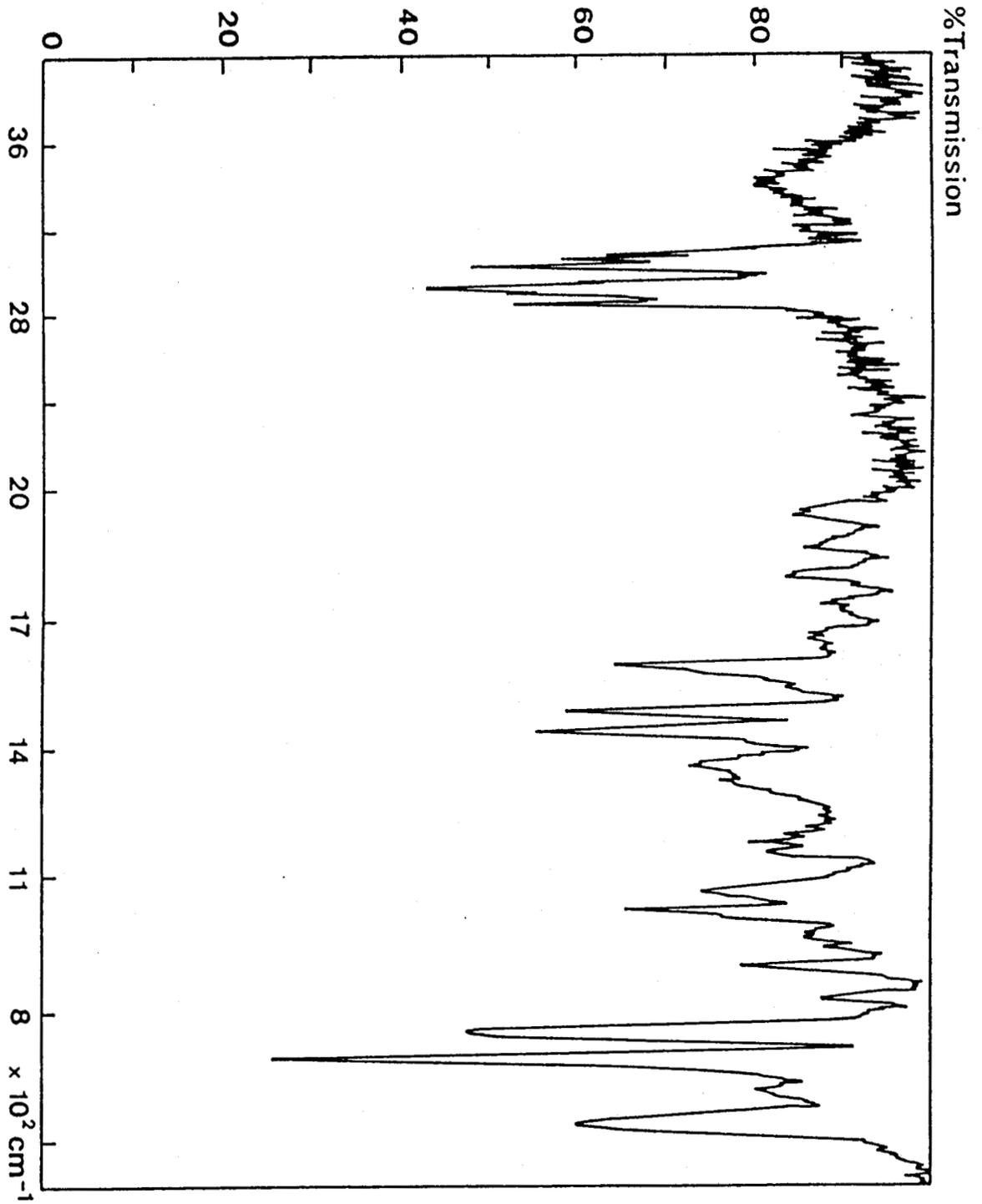


Figure 23 : Spectre I.R. après hydrolyse du phtalimide



2-3-2 Analyse chimique

Les résultats d'analyses élémentaires sont rassemblés dans le tableau 17.

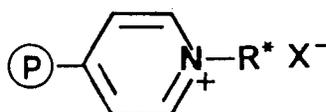
TABLEAU 17. Evolution des éléments avant et après hydrolyse à l'hydrazine. (P_{17G1} et P_{17G2} représentent respectivement les supports avec n=1 et 2).

Polymères	N(m.éq/g)			O(m.éq/g)			Rendement de la condensation (%)	
	Th.	Exp.	Après Hydr. exp.	avant cond.	th. ap. cond.	exp. après hydr. exp.		
P _{17G1}	0,97	0,58	0,53	1,14	3,08	2,10	1,30	59,80
P _{17G2}	0,80	0,54	0,54	2,13	3,73	2,82	1,74	67,50

Les résultats du tableau 17 montrent d'une part que l'on obtient près de 60 à 68% de rendement dans la réaction de condensation des supports chloroacétylés avec le phtalimide de potassium ; le polymère (avec n=2) donnant le meilleur résultat. D'autre part, l'hydrolyse à l'hydrazine libère totalement la fonction amine.

C/ SYNTHÈSE ET QUATERNISATION DES SUPPORTS DVB-4VP

Des supports gels et poreux sont synthétisés à base de divinylbenzène et de la 4VP ; on procède ensuite à la quaternisation des différents supports (40). L'introduction directe d'un halogénure chiral aboutit à un sel quaternaire de pyridinium de la forme :

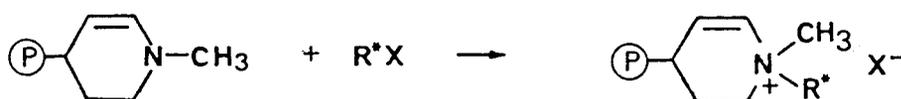
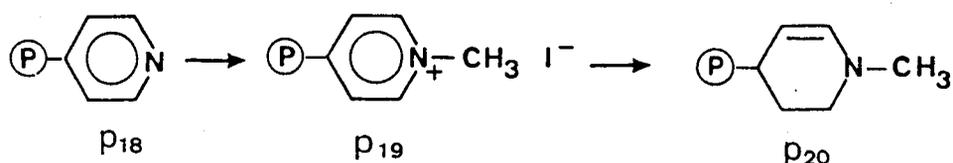


(R* = alkyl chiral)

Les sels quaternaires de pyridinium sont facilement réduits par NaBH_4 (41-42) en hydroypyridine ; de ce fait, la quaternisation des supports a été faite en deux étapes :

- Introduction du groupement méthyle suivi de réduction du sel de pyridinium par NaBH_4 ,

- Introduction d'un halogénure asymétrique.



I - SYNTHÈSE DES SUPPORTS DVB-4VP

La 4VP est distillée juste avant son utilisation (65°C sous vide) ; les synthèses des supports sont faites selon les méthodes décrites dans la première partie.

II - QUATERNISATION

1) Choix du milieu réactionnel

Des solvants tels que les alcools, le diméthylformamide ou le nitrométhane peuvent donner des réactions secondaires (43-44).

Nous nous sommes inspirés des travaux de R.M. FUOSS, M. WATANABE et B.D. COLEMAN (40) qui ont étudié diverses quaternisations dans le sulfolane (tétraméthylène sulfone) et le carbonate de propylène entre autres.

La quaternisation est faite dans le sulfolane pour deux raisons :

- Pouvoir solubilisateur du solvant vis-à-vis des halogénures utilisés,

- Ce type de réaction est très influencée par la constante diélectrique du solvant (45) (la constante diélectrique du sulfolane est égale à 45 à 25°C).

Les conditions expérimentales sont les suivantes :

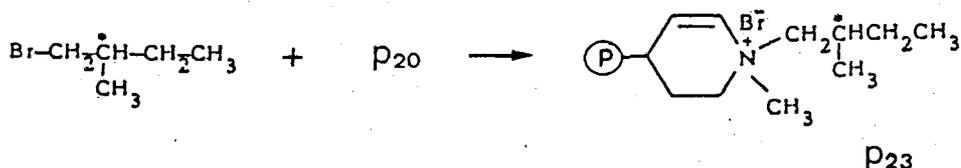
$$\frac{[\text{halogénure}]}{[\text{support}]} = 2$$

Température 60°C.

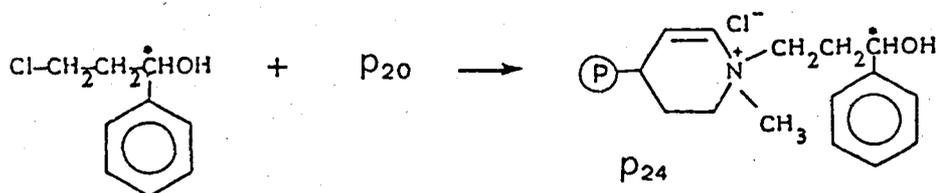
2) Les halogénures

Nous avons choisi deux halogénures asymétriques disponibles dans le commerce (produits ALDRICH) qui sont :

- (S)-(+)-bromo-1 méthyl-2 butane



- (S)-(-) chloro-3 phényl-1 propanol



Le deuxième composé, c'est-à-dire le chloro-3 phényl-1 propanol permet d'allonger le "bras" du support.

Figure 24 : Spectre I.R. du polymère DVB-4VP

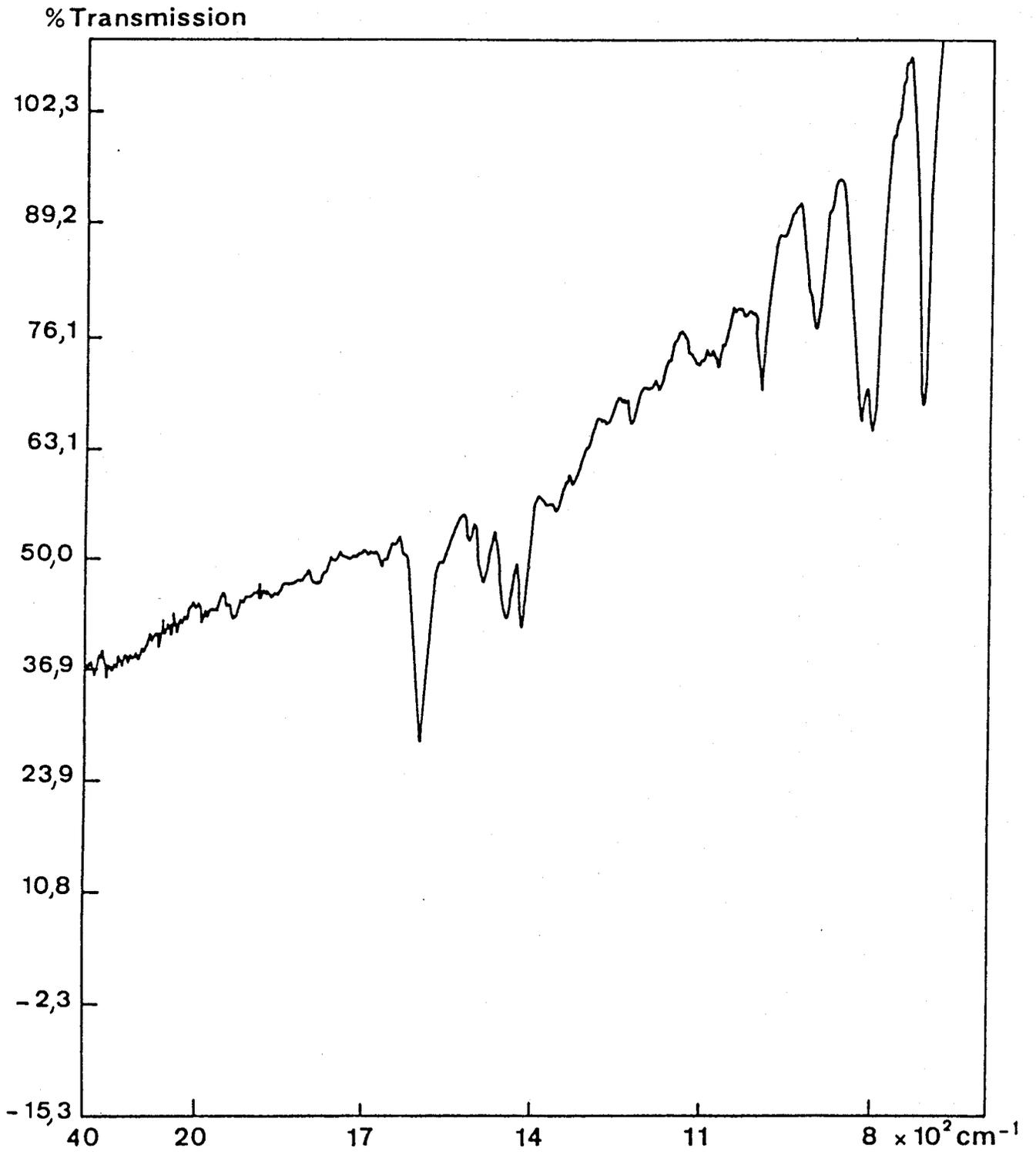


Figure 25 : Spectre I.R. du polymère DVB-4VP quaternisé (pyridinium)

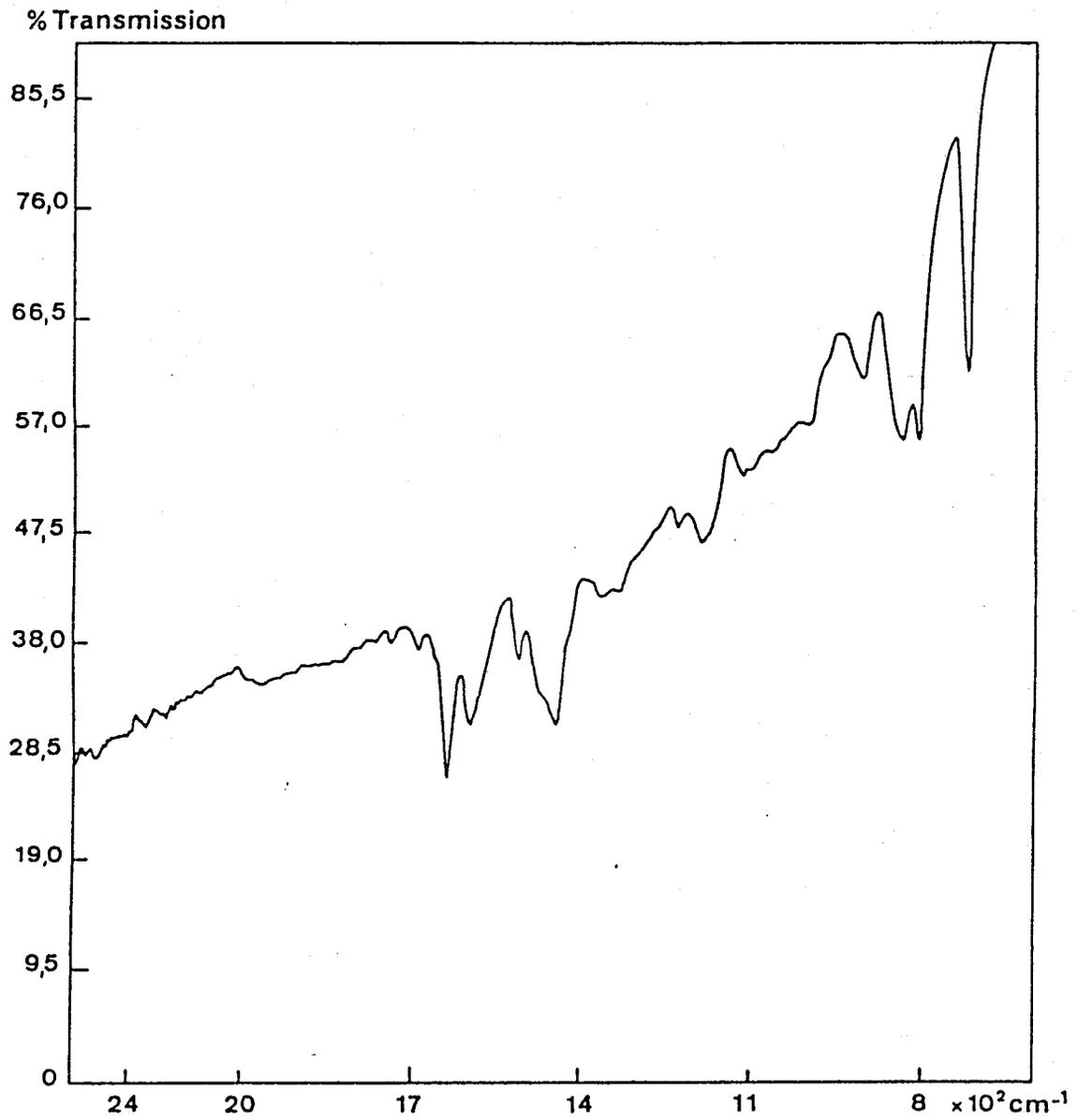


Figure 26a : Spectre I.R. du pyridinium réduit

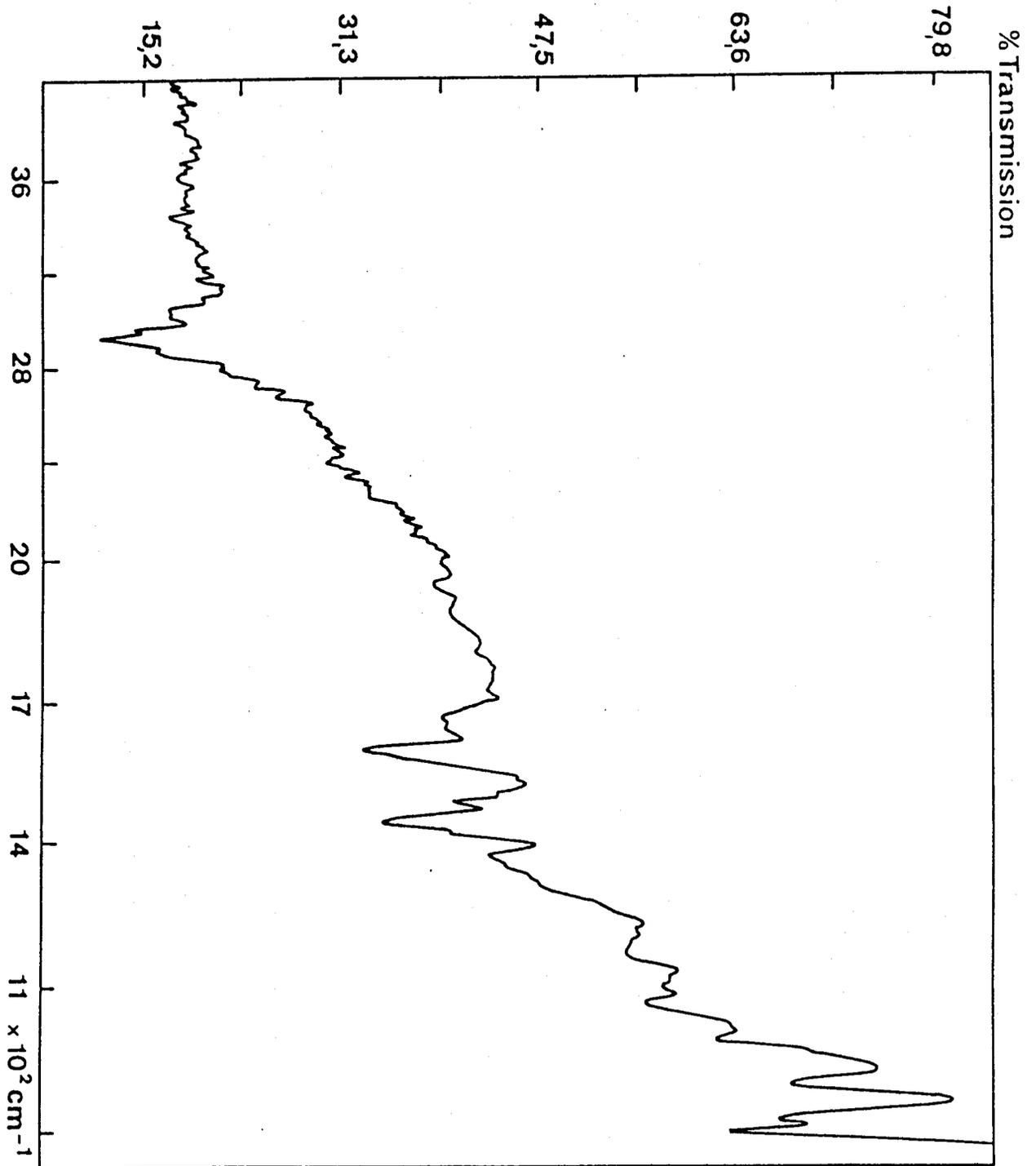
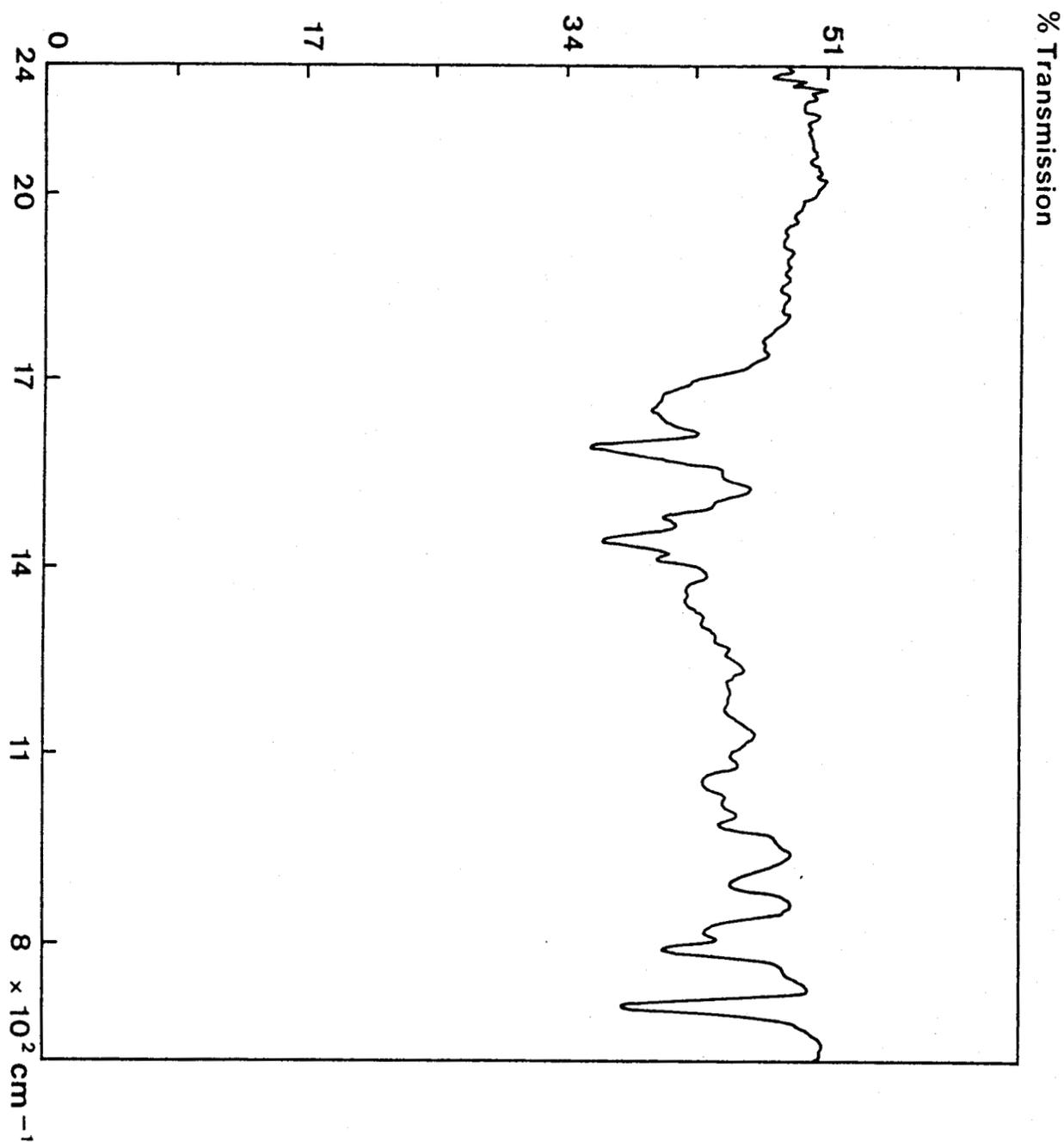


Figure 26b : Spectre I.R. du polymère quaternisé par les halogénures chiraux





3) Introduction du groupement méthyle

3-1 Mode opératoire

On introduit dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant à eau, 1 g de polymère DVB-4VP ; il est recouvert de 100 ml de tétraméthylène sulfone et le mélange est laissé sous agitation pendant trois heures pour gonfler le support. On ajoute ensuite l'halogénure dans le rapport halogénure/support 2/1 ; l'halogénure utilisé ici est l'iodure de méthyle. La température est portée à 60°C et la réaction se poursuit pendant 72 heures. Le support est filtré, lavé au méthanol et au soxhlet. Il est ensuite séché sous vide à 60°C ; on obtient un polymère de couleur jaune.

3-2 Réduction du support quaternaire de pyridinium

Le support précédemment obtenu est réduit par NaBH_4 en milieu alcoolique (éthanol) pour donner l'hydrométhylpyridine.



On laisse gonfler dans l'éthanol pendant une heure, le support quaternisé et l'on ajoute ensuite une solution de NaBH_4 dans l'éthanol (1,2 équivalents). Le mélange est agité pendant 24 heures tout en prenant soin de refroidir en début de réaction, cette dernière étant exothermique.

Le support est filtré, lavé abondamment à l'eau distillée, à l'acétone et ensuite au soxhlet (solvant méthanol) pendant 24 heures. Après séchage à l'étuve sous vide à 60°C, on obtient le support P₂₀.

3-3 Caractérisation

3-3-1 Spectre I.R.

■ Le spectre I.R. de la figure 24 représente celui du polymère DVB-4VP ; il met en évidence un pic à 1600 cm^{-1} correspondant à l'azote

aromatique (46-47) et au noyau benzénique. On note également des pics à 1450 cm^{-1} et à 1500 cm^{-1} correspondant au noyau benzénique.

■ Le spectre I.R. du polymère DVB-4VP quaternisé de la figure 25 fait apparaître un pic à 1640 cm^{-1} correspondant au groupement pyridinium $\text{-}\overset{+}{\underset{|}{\text{N}}}\text{=}$; on note l'atténuation du pic à 1600 cm^{-1} correspondant à l'azote aromatique non quaternisé et au noyau benzénique.

■ Après réduction du pyridinium, on remarque sur la figure 26a la disparition du pic à 1640 cm^{-1} du groupement $\text{-}\overset{+}{\underset{|}{\text{N}}}\text{=}$.

3-3-2 Analyse chimique

3-3-2-1 Polymères poreux

Les résultats d'analyses élémentaires sont rassemblés dans le tableau 18.

TABLEAU 18. Détermination du taux de quaternisation

I (m.éq/g) th.	I (m.éq/g) exp.	I (m.éq/g) après réduction exp.	Taux de quaternisation (%)
2,90	1,26	0,12	43,50

Selon les résultats du tableau 18, on obtient 43,5% de quaternisation du polymère poreux par l'iodure de méthyle. On peut lier ce résultat aux problèmes de diffusion à travers les pores d'une part et d'autre part, aux problèmes électrostatiques (37-38). En effet, l'apparition d'une charge positive sur un premier azote modifie considérablement l'environnement de ses voisins immédiats. Ceci se traduit par une répulsion électrostatique dès l'apparition d'une charge positive sur un azote voisin ; ce résultat a pour conséquence (par effet de répulsion) de limiter la quaternisation.

On observe aussi que 9,5% d'ions pyridiniums n'ont pu être réduits par NaBH_4 .

3-3-2-2 Polymères gels

Les résultats d'analyses élémentaires sont contenus dans le tableau 19.

TABLEAU 19. Détermination du taux de quaternisation - polymère gel

I (m.éq/g) théo.	I (m.éq/g) exp.	I (m.éq/g) après réduction exp.	Taux de quaternisation (%)
8,00	2,57	0,13	32,10

On obtient 32,10% de taux de quaternisation du support gel par l'iodure de méthyle. On peut évoquer ici, le problème d'ordre électrostatique pour expliquer le rendement obtenu lors de la quaternisation. On remarque tout de même que ce résultat est moyen pour un support gel.

On constate enfin que 5% d'ions pyridinium ne sont pas réduits par NaBH_4 .

3-3-3 Evolution texturale

Les principaux résultats de surface et de volume poreux sont rassemblés dans le tableau 20. (P_{18} étant le support DVB-4VP et P_{20} le support obtenu après la réduction du pyridinium).

TABLEAU 20. Evolution texturale des polymères poreux avant et après réduction par NaBH_4

Polymères	S (m^2/g)	V_p (cm^3/g)
P_{18}	145	0,16
P_{20}	139	0,13

On remarque d'après les résultats du tableau 20, une légère diminution du volume poreux ainsi que de la surface après la réduction

du pyridinium. La distribution du volume poreux de la figure 27 illustre les résultats ci-dessus.

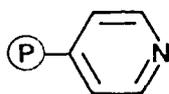
D'une manière générale, le volume poreux et la surface spécifique obtenus pour le support P₁₈ sont inférieurs aux résultats observés dans la synthèse de polymères DVB-4VP réalisée dans les mêmes conditions expérimentales (48). Pour le volume, nous trouvons 0,16 cm³/g au lieu de 0,33 cm³/g et pour la surface 145 m²/g au lieu de 163 m²/g.

4) Quaternisation de l'hydrométhylpyridine par les halogénures chiraux - Caractérisation

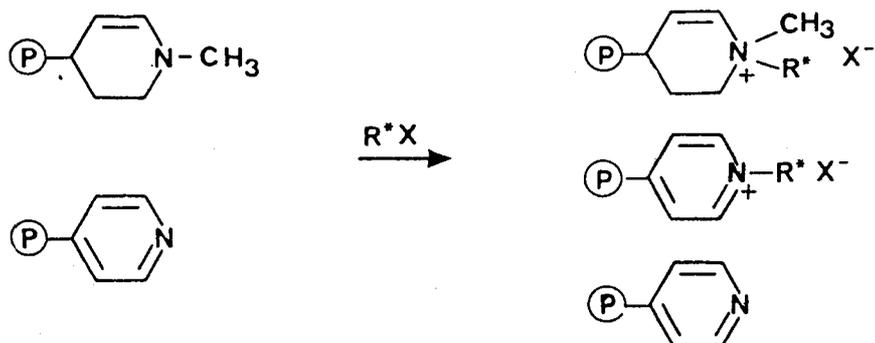
4-1 Quaternisation

La quaternisation des supports gel et poreux a lieu dans le tétraméthylène sulfone dans les mêmes conditions que celles décrites lors de l'introduction du groupement méthyle.

Après la première quaternisation par l'iodure de méthyle et la réduction du pyridinium par NaBH₄, on a la présence des deux motifs suivants :



le méthylhydropyridine et le 4VP de départ ; ces deux supports peuvent donc réagir avec un halogénure chiral lors de la deuxième quaternisation pour donner :



Le spectre I.R. du polymère après la deuxième quaternisation est illustré par la figure 26b ; il nous permet de tirer des informations par comparaison avec les figures 25 et 26a correspondant respectivement à la première quaternisation et à la réduction du pyridinium.

- On remarque en particulier un faible pic vers 1640 cm^{-1} correspondant au groupement $\overset{+}{\text{N}}=$.

- On note également la présence du pic à 1600 cm^{-1} correspondant à l'azote aromatique n'ayant pas réagi et au noyau benzénique.

- On observe aussi qu'il n'y a pas contrairement à la figure 25, atténuation du pic à 1600 cm^{-1} quand il y a formation de pyridinium. Ceci prouve donc la formation d'une faible quantité d'ions pyridiniums, la présence de sites pyridiniques (4VP de départ) et la formation de façon quantitative de l'ammonium quaternaire (résultat confirmé par dosage volumétrique).

4-2 Caractérisation

4-2-1 Analyse chimique

4-2-1-1 Polymères poreux

Les différents résultats d'analyses élémentaires sont rassemblés dans le tableau 21.

TABLEAU 21. Taux de quaternisation des polymères poreux par les halogénures chiraux. (X = Br pour P₂₃Q et Cl pour P₂₄Q).

Polymères	Sites (m.ég/g) th.	X (m.ég/g) exp.	Taux de quater./ polymères réduits (%)
P ₂₃ Q	1,14	0,85	74,60
P ₂₄ Q	1,14	0,38	33,40

La quaternisation par les halogénures chiraux fournit 74,60% de rendement dans le cas du bromo-1 méthyl-2 butane (polymère P₂₃Q) et 33,40% de rendement dans le cas du chloro-3 phényl-1 propanol

(polymère P_{24Q}). On pourrait lier la différence des rendements à une plus grande réactivité des bromures par rapport aux chlorures vis-à-vis d'une amine tertiaire.

4-2-1-2 Polymères gels

Les principaux résultats d'analyses élémentaires sont rassemblés dans le tableau 22.

TABLEAU 22. Taux de quaternisation des polymères gels par les halogénures chiraux. (X = Br pour P_{23G} et Cl pour P_{24G}).

Polymères	Sites (m.éq/g) th.	X (m.éq/g) exp.	Taux de quater./ polymères réduits (%)
P _{23G}	2,44	2,06	84,45
P _{24G}	2,44	0,60	24,60

On obtient un taux de quaternisation de 84,45% dans le cas du bromo-1 méthyl-2 butane (Polymère P_{23G}) et 24,6% dans le cas du chloro-3 phényl-1 propanol. Tout comme dans le cas des polymères poreux une meilleure réactivité d'un bromure vis-à-vis d'une amine tertiaire pourrait expliquer la différence des rendements.

4-2-2 Evolution texturale

Les résultats de volume et surface sont rassemblés dans le tableau 23.

On remarque d'après les résultats du tableau 23, une légère diminution des surfaces et volumes poreux après quaternisation par les halogénures chiraux. Ces résultats sont illustrés par la distribution de volume poreux de la figure 27.

Figure 27 : Courbes de distribution de volumes poreux des supports DVB-4VP.

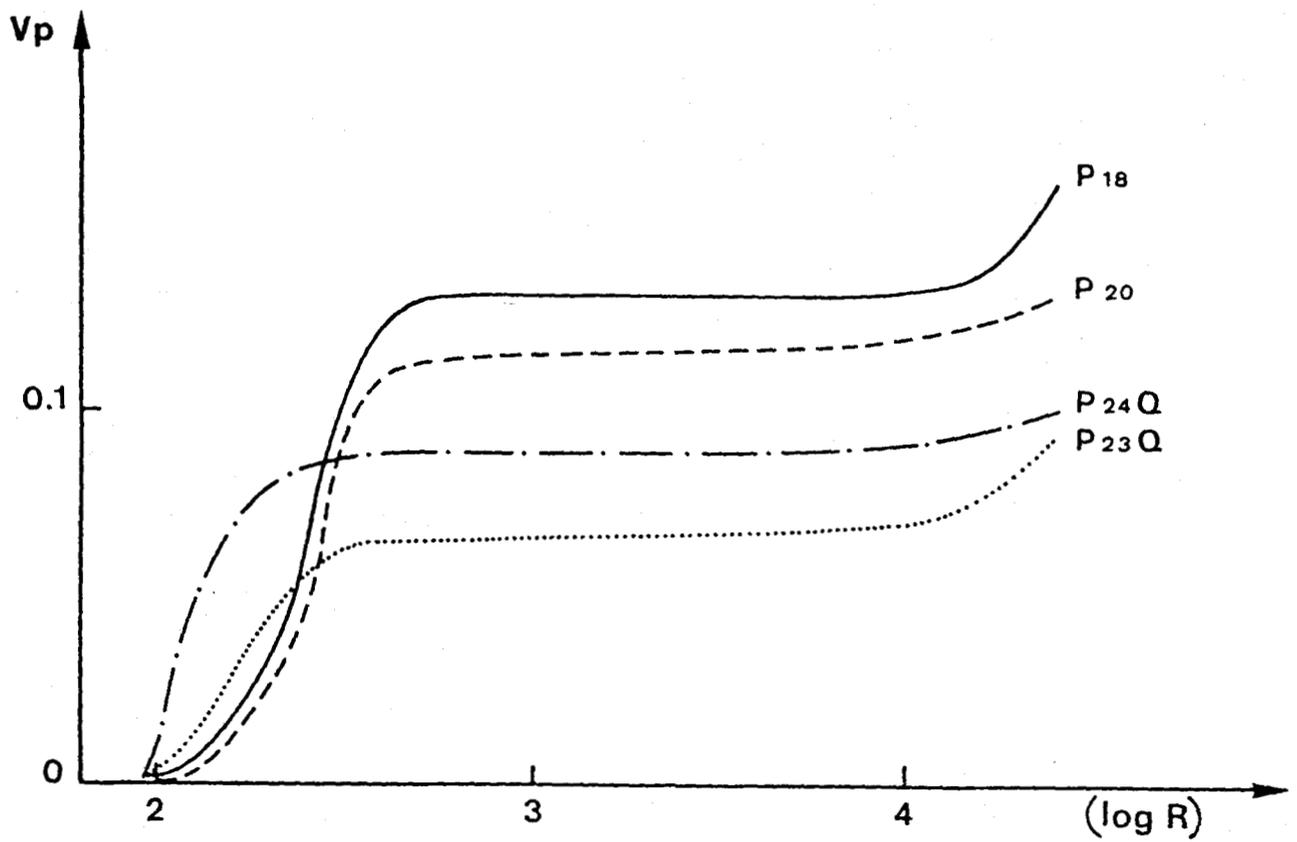


TABLEAU 23. Evolution texturale des polymères poreux quaternisés par les halogénures chiraux. (P₂₀ : polymère obtenu avant quaternisation).

Polymères	S (m ² /g)	V _p (cm ³ /g)
P ₂₀	139	0,13
P _{23Q}	137	0,11
P _{24Q}	125	0,10

CONCLUSION DE LA 2EME PARTIE

Nous avons réussi à préparer des supports polymères chiraux ayant des fonctions amino-alcools ou ammoniums quaternaires. Plusieurs difficultés sont apparues au cours de ces synthèses :

- la première réside dans la purification du monomère fonctionnel contenant le résidu L-sérine ; le problème de purification étant essentiellement lié aux réactions secondaires présentes dans l'utilisation de la DCCI comme agent de couplage.

- la deuxième est l'obtention de rendement chimique moyen notamment dans les réactions de quaternisation où l'effet électrostatique a joué un grand rôle. Ces problèmes ont été surtout remarquables lors de la quaternisation des polymères chloroacylés et des polymères DVB-4VP.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) R.H. WILEY et P.H. HOBSON
J.A.C.S. 71, 2429 (1949)
- (2) (a) C.G. OVERBERGER and K.N. SANNES
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 13, 99, (1974)

(b) C. LEZNOFF
Chem. Soc. Rew., 3, 68 (1974)

(c) N.M. WEINSHENKER and C.M. SHEN
Tetrahedron Letters, 3281, (1972)

(d) A. Mc KILLOP and D.W. YOUNG
Synthesis, 401 (1979) and 481 (1979)
- (3) (a) U. SCHOLLKOPF
Angew. Chem., 71, 260 (1959)

(b) W.S. WADSWORTH Jr. and W.D. EMMONS
J.A.C.S., 83, 1733 (1961)
- (4) R. BROOS, D. TAVERNIER and M. ANTEUNIS
Journal of Chemical Education 55, 813, (1978)
- (5) A.I. VOGEL
Practical Organic Chemistry, Third Edition, 877 (1956)
- (6) M.Y. NUNG, B.P. KYOUNG and S.G. YOUNG
Tetrahedron Lett. 24, 5367, (1983)
- (7) A.R. SANDE, M.H. JAGDADE, R.B. MARE and M.M. SALUNKHE
Tetrahedron Lett. 25, 3501, (1984)
- (8) C.S. MARVEL and OVERGERGER
J.A.C.S., 67, 2250 (1945)
- (9) J.C. SHEEHAN, G.P. HESS
J.A.C.S., 77, 1067 (1955)
- (10) B. WEISTEIN, A.E. PRITCHARD
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1015 (1972)
- (11) W. KONIG, R. GEIGER
Chem. Ber., 103, 788 (1970)
- (12) W. CLARK STILL, M. KAHN and Abhijit MITRA
J. org. Chem., 43, 2923 (1978)

- (13) K. FUJI, K. ICHIKAWA, M. NODE, and E. FUJITA
J. Org. Chem., 44, 1661 (1979)
- (14) M. BACQUET-BATAILLE
Thèse N° 486, Lille I (1990).
- (15) B.F. GISIN
Helv. Chimica Acta 56, Facs 5, N° 142-143, 1476 (1973)
- (16) R.B. MERRIFIELD
J.A.C.S. 85, 3039 (1963)
- (17) J.M. STEWART and J.D. YOUNG
Solid phase Peptide Synthesis
Second Edition p 30 Nov. 1984.
- (18) B. ELMAN, C. MOBERG
J. Organometal Chem. 117, 294 (1985)
- (19) J. CHANDRASEKHARAN, P.R. RAMACHANDRA, H.C. BROWN
J. org. Chem. 50, 5446 (1985)
- (20) (a) G. BADDELEY and R. WILLAMSON
J. Chem. Soc., 4647 (1956)
- (b) C. CAZE and P. HODGE
Chemical Modification of Polymeric Supports : Friedel-Crafts reaction with w-halo-acyl chlorid. Dept. of Chemistry, University of Lancaster, Bailrigg, Lancaster LA14YA (Great Britain - In press).
- (21) H. JACOBELLI
Thèse d'Etat N° 76-30, Lyon (1976).
- (22) H.C. BROWN, WON SUH PARK, TAE CHO and P.V. RAMACHANDRA
J. Org. Chem. 52, 5406 (1987)
- (23) (a) H.C. BROWN, G.G. PAI
J. Org. Chem. 47, 1606 (1982)
- (b) H.C. BROM, G.G. PAI
Ibid, 48, 1784 (1983)
- (c) H.C. BROWN, G.G. PAI and P.K. JADHAV
J.A.C.S., 106, 1531 (1984)
- (d) H.C. BROWN and G.G. PAI
J. Org. Chem. 50, 1384 (1985)
- (24) A.H. IRAO, S. ITSUNO, S. NAKAHAMA, N. YAMAZAKI
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 315 (1981)
- (25) M.M. MIDLAND, A. KAZUBSKI
J. Org. Chem., 47, 2814 (1982)

- (26) H.C. BROWN, W.S. PARK, B.T. CHO
J. Org. Chem. 51, 1934 (1986)
- (27) R. NOYORI, I. TOMINO, Y. TANIMOTO and M. NISHIZAWA
J.A.C.S. 106, 6709, (1984)
- (28) H.C. BROWN and BAKTHAN SINGARAM
J. org. Chem., 49, 945 (1984)
- (29) H.C. BROWN, P.K. JADHAV, A.K. MANDAL
Tetrahedron 37, 3547 (1981)
- (30) H.C. BROWN, J. CHANDRASEKHARAN, P.V. RAMACHANDRA
J.A.C.S. 110, 1539 (1988)
- (31) T. ANTONSSON, U. JACOBSSON, C. MOBERG and LASZLO RAKOS
Preparation of Polymer-supported (R) and (S). Styrene oxide. Department of
Organic Chemistry, Royal Institute of Technol. (In press).
- (32) J.A. DALE, D.L. DULL, H.S. MOSHER
J. org. Chem. 34, 2543 (1969)
- (33) K.W. PEPPER, H.M. PAISLEY and M.A. YOUNG
Proprieties of Iron Exchange resins in relation to their structure. Part VI* (*
partV, J. 1953, 844).
- (34) WHEATON and BAUMAN
India, Eng. Chem. 43, 1088 (1951)
- (35) R. LINARTE LAZCANO, J.E. GERMAIN
Bul. Soc. Chim. Franck N° 5, 1859 (1971)
- (36) F. HELFFERICH
"Ion exchanges" Mc Graw Hill, New York, 1962
- (37) J. MORCELLET-SAUVAGE and C. LOUCHEUX
Die Makromol. Chem. 176, 315, (1975).
- (38) E.A. BOUCHER and C.C. MOLLETT
J. Polym. Sci. Vol.15, 283, (1977)
- (39) J.C. SHEEHAN and W.A. BOLHOFER
J.A.C.S. 72, 2786 (1950)
- (40) R.M. FUOSS, M. WATANABE and B.D. COLEMAN
J. Polymer. Sci., 48, 5, (1960)
- (41) M.F. SEMMELHACK, R.D. STAUFFER and A. YAMASHITA
J. Org. Chem., 42, 3180 (1977)
- (42) D.L. COMINS and A.H. DULLAH
J. Org. Chem., 49, 3392, (1984)
- (43) R.M. FUOSS and B.D. COLEMAN
J.A.C.S., 77, 5472 (1955)

- (44) J. SAUVAGE
Thèse de 3ème Cycle, Lille (1971)
- (45) N. MENSCHUJKIN
Z. Physik. Chem. 6, 41, (1892)
- (46) V.A. KABANOV, K.V. ALIEV, O.V. KARGINA
Polymer. Sci. 10, 1873 (1968)
- (47) Yu. E. KIRSH, L. Yu. DESSMERTNAYA, P. TORCHELIN, I.M. PAPISOV and A.
KABANOV
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 191, 603 (1970)
- (48) M.C. MAILLARD-TERRIER and C. CAZE
Eur. Polym. Journal, Vol. 20, N° 2, 113 (1984).

3ème partie

REDUCTION DES COMPOSES CARBONYLES

Chapitre I
ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

I - MECANISME DE REDUCTION DES CETONES PAR NaBH_4

L'hydrure double d'aluminium et de lithium LiAlH_4 ainsi que le borohydrure de sodium NaBH_4 sont deux agents de réduction des cétones parmi les plus utilisés dans la synthèse organique.

La compréhension du mécanisme de réaction et de son état de transition est très importante dans la détermination de la stéréochimie des produits de réduction. D'abondantes études mécanistiques ont été faites sur ces systèmes (1).

1) La stoechiométrie de la réduction

Le borohydrure de sodium NaBH_4 contient quatre atomes d'hydrogène ; ces derniers peuvent s'engager dans la réaction de réduction. CHAINKIN et BROWN (2) ont été les premiers à montrer que 4 moles de cétone réagissent avec une mole de NaBH_4 ; ainsi toutes les cétones à l'exception de quelques unes qui sont encombrées (3), réagissent avec NaBH_4 dans le rapport stoechiométrique 4/1 selon le schéma réactionnel suivant :



2) Aspects mécanistiques

2-1 Mécanisme général de la réduction

D'une façon générale, la réduction se fait par séquence ; GARRET et LYTTLE (4) ont montré que la réaction se fait par transfert séquentiel d'hydrure avec formation d'alkoxyborohydrure.

Le schéma proposé par les auteurs est le suivant :

2-3 Mécanisme de réduction dans un solvant non protique.

Dans un solvant non protique, la réaction de réduction est en général lente. D.C. WIGFIELD et ses collaborateurs (9) ont montré que la vitesse de réduction des cétones par le borohydrure de sodium en solvant non protique est accélérée par irradiation, et ont proposé un mécanisme à quatre centres :



3) Le rôle du métal cation

Le rôle joué par le métal cation est important. En effet, on note une différence de réactivité entre LiAlH_4 et NaBH_4 liée à la nature des cations Li^+ et Na^+ (10) ; dans les réactions faisant intervenir un transfert d'hydrure, H.C. BROWN et ses collaborateurs (11) ont montré que la réactivité de LiBH_4 est légèrement supérieure à celle de NaBH_4 .

Pour suivre le rôle joué par Na^+ dans la réduction, PIERRE et HANDEL (12) ont utilisé les éthers couronnes qui forment des complexes forts avec des ions métalliques ; selon les auteurs, les éthers couronnes n'affectent pas la réduction de cétones par NaBH_4 dans le méthanol ; même l'addition dans le milieu réactionnel d'ions Na^+ n'apporte pas de changement, ce qui n'est pas le cas de Li^+ où l'on note une accélération de la réaction. Il apparaît d'après ces résultats que Na^+ ne joue aucun rôle notable dans la réduction de cétone en milieu alcoolique, la complexation de l'oxygène du carbonyle étant assurée par le solvant (6-8).

II - La règle de CRAM

Le phénomène d'induction asymétrique dans la synthèse des composés contenant déjà un ou plusieurs centres chiraux est connu depuis plusieurs années. Des travaux importants ont été effectués par Mc KENZIE (13) dans les systèmes acycliques. Ainsi la réaction d'addition nucléophile sur des composés carbonyles comportant des

centres asymétriques fait partie du phénomène général d'induction asymétrique. Cette réaction présente un grand intérêt tant du point de vue mécanistique que des produits chiraux obtenus.

D.J. CRAM et ses collaborateurs (14-15) ont proposé une règle empirique qui permet de prévoir le diastéréoisomère prépondérant obtenu lors de la réduction de composés carbonyles ayant un carbone asymétrique en position α du carbonyle dans le système acyclique.

1) Présentation de la règle de CRAM

La règle prévoit la direction de l'induction asymétrique lors des réactions en série acyclique au cours desquelles il y a création d'un nouveau centre chiral (carbone 1) adjacent à un autre préexistant (carbone 2). La règle concerne les réactions non catalytiques et s'énonce de la façon suivante : "Au cours de la création d'un nouveau centre asymétrique, le nucléophile entre par la face la moins encombrée du carbonyle".

Pour illustrer la règle, les auteurs (14-15) proposent trois modèles moléculaires.

1-1 Modèle à chaîne ouverte

Ce modèle est illustré par le schéma 1.

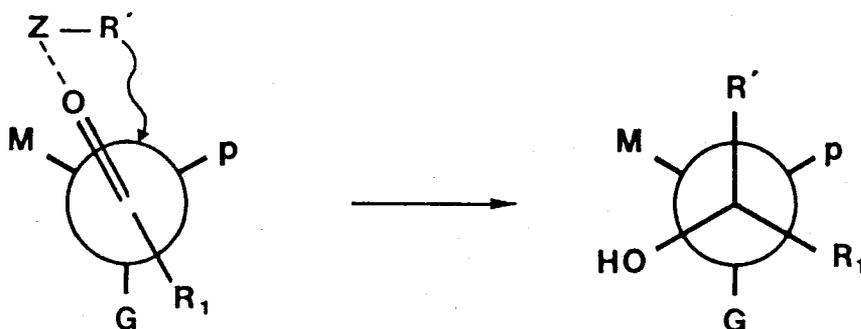


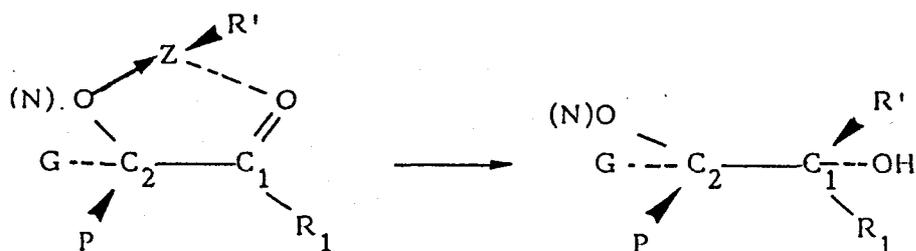
Schéma 1

Les trois groupements, G (gros), M (moyen), P (petit) sont les substituants du carbone 2.

Le modèle à chaîne ouverte est appliqué dans le cas où les substituants du carbone 2 sont des groupements alkyle ou aryle ; l'approche par le côté du petit substituant est favorisé par rapport au moyen substituant. Le diastéréoisomère obtenu dépend des interactions stériques entre ($R' \leftarrow p$) et ($R' \leftarrow M$). Le modèle à chaîne ouverte est confirmé par d'autres auteurs (16) mais présente quelques exceptions notamment dans les réactions cinétiquement contrôlées de Meerwein-Ponndorf concernant les réactions d'addition 1,2 sur les composés carbonylés chlorés (17-18).

1-2 modèle cyclique.

Ce modèle est illustré par le schéma 2.



O(N) : substituant oxygène ou azote

Schéma 2

Comme dans le premier cas, les substituants du carbone 2 sont dans l'ordre $G > M > P$. Le modèle cyclique est appliqué quand l'un des substituants du carbone 2 est un atome d'oxygène ou d'azote pouvant former un complexe avec le nucléophile. L'attaque se fait comme dans le cas précédent du côté du petit substituant.

1-3 Modèle dipolaire

Ce modèle est illustré par le schéma 3.

Ici par rapport à l'atome de chlore, G peut être gros ou moyen substituant. Le modèle dipolaire permet d'expliquer le rapport des diastéréoisomères formés lors de la réduction des cétones α chlorées (18). Tout comme dans les deux premiers cas, l'attaque du côté du petit substituant est favorisée.

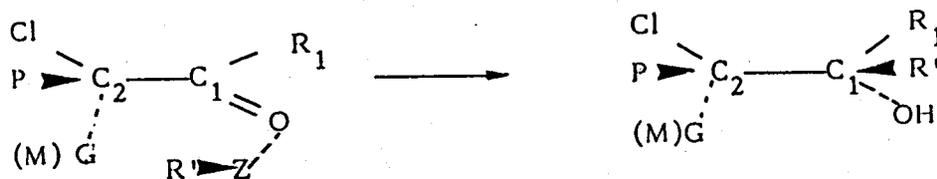


Schéma 3

2) La règle "anti-CRAM".

Dans la série des trois modèles précédents, l'introduction du nucléophile par la face dégagée aboutit au diastéréoisomère que l'on nomme couramment "produit CRAM". A l'opposé, l'attaque de l'agent réducteur par la face moins dégagée donne le produit anti-CRAM. Le schéma 4 suivant donne l'illustration des deux systèmes.

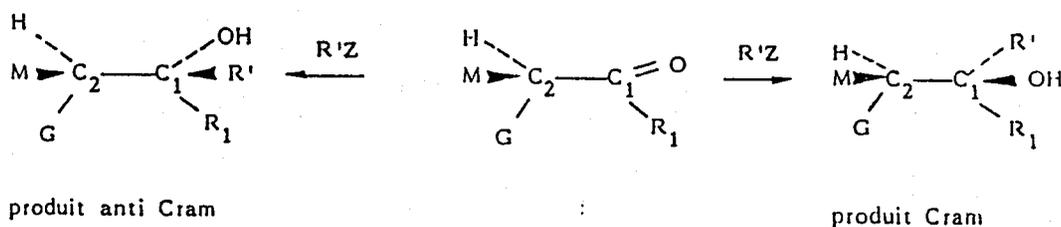


Schéma 4

M.M. MIDLAND et Y.C. KWON (19) ont montré récemment que la réduction des cétones chirales par les organoborohydrures et les organoboranes pouvait conduire aux produits CRAM ou anti-CRAM de façon préférentielle. Les mêmes auteurs ont montré en étudiant les stéroïdes (20) que l'hydroboration des méthylènes dérivés des cétones aboutit aux produits anti-CRAM.

3) Application de la règle de CRAM à la réduction de certains composés

CRAM et ses collaborateurs (14) ont réalisé la réduction de certains aldéhydes par le réactif de GRIGNARD (organomagnésien) et de certaines cétones par LiAlH_4 ; les résultats des réductions sont rassemblés dans le tableau 24 .

Sur le carbone 2, les substituants se présentent dans l'ordre de priorité $C_6H_5 > R > H$; selon le schéma 5, le diastéréoisomère obtenu est le produit CRAM, l'autre diastéréoisomère étant le produit anti-CRAM.

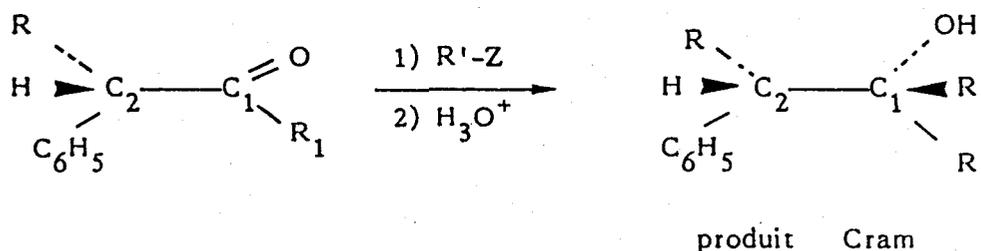


Schéma 5

TABLEAU 24 : Réduction de composés carbonylés par les organomagnésiens et par $LiAlH_4$ (14)

Numéro de réaction	R	R_1	Agent de réduction	Conf. prévue	Rapports des diastéréoisomères	
					Erythro.	Thréo.
1	CH_3	H	CH_3MgI	érythro	2	1
2	CH_3	CH_3	$LiAlH_4$	thréo	1	2,5
3	C_2H_5	H	CH_3MgI	érythro	2,5	1
4	C_2H_5	CH_3	$LiAlH_4$	thréo	1	3
5	CH_3	H	C_2H_5MgBr	érythro	3	1
6	CH_3	C_2H_5	$LiAlH_4$	thréo	1	2
7	CH_3	H	C_6H_5MgBr	thréo	1	>4
8	CH_3	C_6H_5	$LiAlH_4$	érythro	>4	1
9	CH_3	C_6H_5	NaEtOH	érythro	Prédominant	

Les résultats du tableau 24 sont conformes aux prévisions de la règle de CRAM ; en effet, dans tous les cas de figure, on obtient le diastéréoisomère prévu de façon prépondérante.

D'autres aspects concernant les limites de la règle de CRAM ont été étudiés par KARABATSOS (22).

L'auteur a montré que le rapport du produit CRAM sur le produit anti-CRAM (A/B) décroît lorsque le substituant R_1 varie du groupement méthyle au groupement isopropyle ; ce dernier se comporte comme étant plus petit que le méthyle. Ce cas de figure est illustré par le schéma 6 et les résultats de réduction sont rassemblés dans le tableau 25.

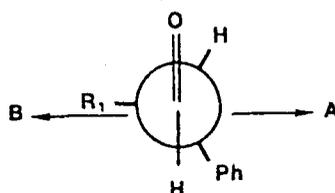


Schéma 6

TABLEAU 25 : Réduction d'aldéhydes - Evolution du rapport A/B en fonction de R_1 . (22)

R_1	Produit attendu	Rapport des diastéréoisomères	
		A	B
Me	A	2 à 4	1
Et	A	2,5	1
iPr	A	1,9	1

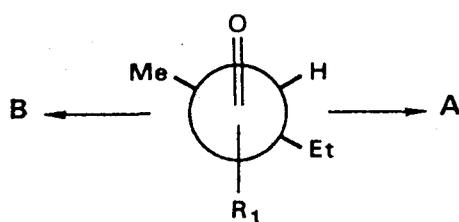


Schéma 7

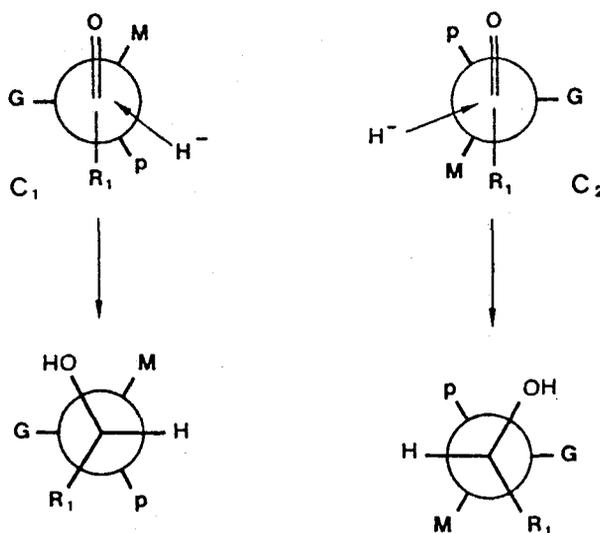
Quand le troisième substituant sur le carbone 2 est le groupement éthyle au lieu du groupement phényle comme dans le premier cas , le rapport A/B décroît au point que le modèle de CRAM n'arrive plus à rendre compte du rapport des diastéréoisomères ; ce cas de figure est illustré par le schéma 7 et les résultats sont contenus dans le tableau 26.

TABLEAU 26. Evolution du rapport A/B en fonction de R₁

R ₁	Produit attendu	Rapport des diastéréoisomères	
		A	B
H	A	1,5	1
Me	A	0,94 à 1,04	1

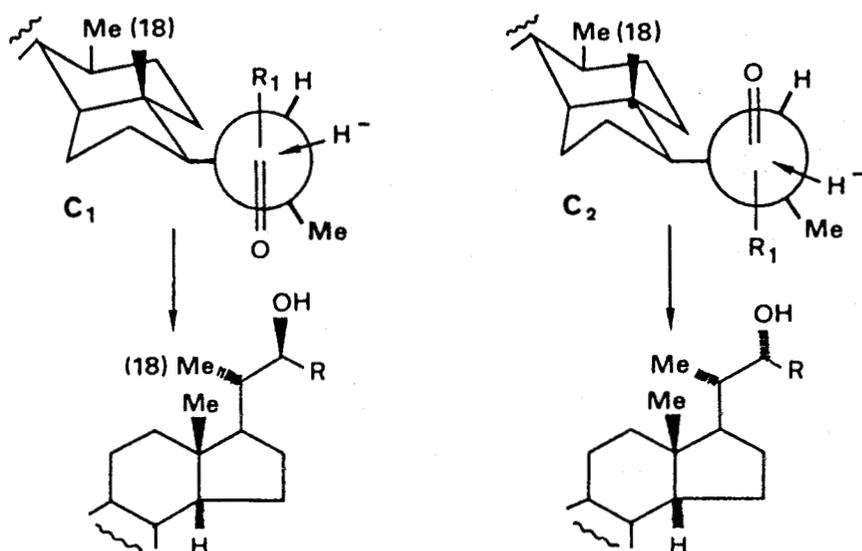
4) Modification de la règle de CRAM : modèle de FELKIN-ANH

Le modèle auquel se réfèrent actuellement la plupart des auteurs résulte d'une modification du modèle de CRAM. Ce modèle d'état de transition est proposé par FELKIN et CHEREST (25) et étayé par les calculs de NGUYEN TRONG ANH (26). La représentation de NEWMAN des deux conformères C1 et C2 est illustrée ci dessous ; c'est une forme décalée où le gros substituant G est placé perpendiculairement au plan du carbonyle.



L'attaque de l'hydrure s'effectue en anti par rapport au groupe le plus volumineux selon un angle de 109° par rapport au plan du

carbonyle ; le conformère C1 donnant le produit CRAM. Ce modèle met en jeu les interactions stériques ; ces dernières sont moindres sur le conformère C1. Toutefois, si le squelette carboné de la cétone à réduire est substitué de façon telle que le conformère C1 est trop encombré stériquement, on obtient le produit anti-CRAM de façon préférentielle. Ce cas de figure est illustré par les résultats ci-dessous en série stéroïde (27).



Les interactions entre R₁ et le méthyle en position 18 étant défavorables sur le conformère C1, on obtient le produit anti-CRAM de façon prépondérante dans un rapport 4/1.

5) Conclusion

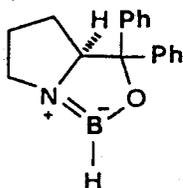
Dans une réaction non catalytique où le nucléophile intervenant dans la réduction des composés carbonylés n'est pas lui-même chiral, l'induction asymétrique est due à la présence du carbone asymétrique adjacent à la fonction carbonylée. La règle de CRAM nous permet donc de prévoir sauf dans certains cas (17-19) le diastéréoisomère obtenu de façon prépondérante.

III – REDUCTION DE CETONES PROCHIRALES PAR DES AGENTS REDUCTEURS CHIRAUX.

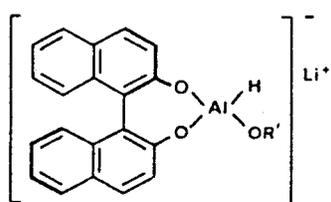
1) Réduction par les petites molécules.

L'utilisation de molécules optiquement actives complexées par les hydrures métalliques est très répandue dans la réduction des cétones prochirales. Les hydrures métalliques souvent utilisés sont LiAlH_4 et BH_3 . Ces molécules, qui sont solubles dans le milieu réactionnel, posent le délicat problème de purification en fin de réaction. Parmi les nombreux agents réducteurs chiraux apparus dans la littérature (23), on peut en citer quatre donnant de bons rendements énantiomériques :

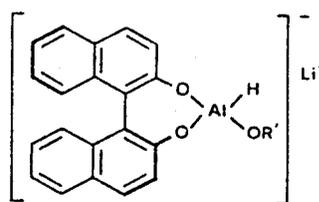
- l'oxazaborolidine préparée à partir de (S)-(-)-(diphényl hydroxyméthyl) pyrrolidine et de 3 équivalents de $\text{BH}_3\text{-THF}$ (29).



- Le binal-H qui est la modification du binaphtol par LiAlH_4 (28)

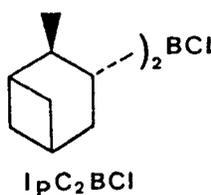


(R)-binal-H



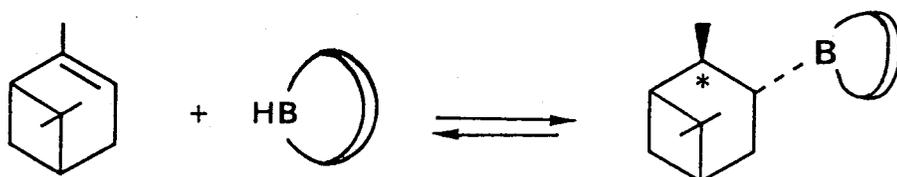
(S)-binal-H

- le diisopinocampheylchloroborane IpC_2BCl (21)



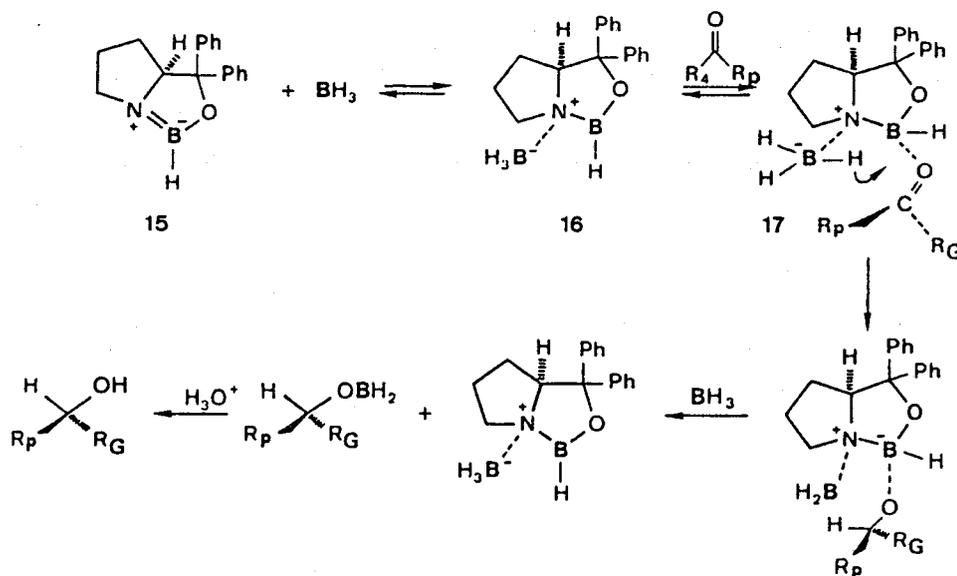
IpC_2BCl

- B-isopinocampheyl-9-borobicyclo [3-3-1] nonane B-Ipc-9-BBN (24) qui résulte de l'action du 9-borobicyclo [3-3-1] nonane (9-BBN) sur l' α -pinène.



1-1 Réduction par l'oxazaborolidine

Le composé 15, l'oxazaborolidine, intervient dans la réaction de réduction comme catalyseur ; le mécanisme réactionnel proposé par COREY (29) se présente comme suit :



On trouve d'une part dans ce schéma réactionnel le mécanisme général de réduction de composés carbonylés par BH_3 (30).

Ceci passe d'abord par la formation de complexe oxygène-bore suivi d'une réaction de transfert d'hydrogène.

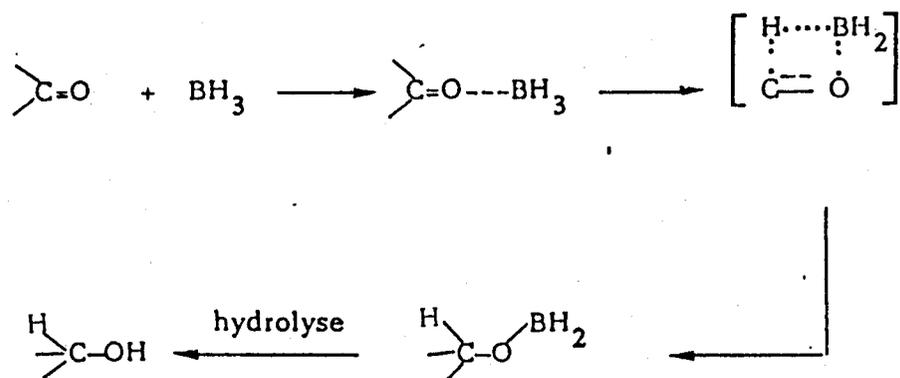


TABLEAU 27. Réduction de cétones par l'oxazaborolidine (composé 15) (Durée de réaction 1mn à 25°c) (29).

Cétones	Equivalent de BH ₃	Equivalent du Composé 15	Rendement optique	Configuration
φ-COCH ₃	2	1	97	R
φ-COCH ₃	1	0,1	97	R
φ-COCH ₃	1,2	0,025	95	R
φ-COCH ₃	1,2	0,005	80	R
φ-COCH ₂ H ₅	1,2	0,05	86	R
φ-COCH ₂ H ₅	1	0,05	88	R
φ-COCH ₂ H ₅	0,6	0,05	90	R
tbuCOCH ₃	1	0,05	81	R
tbuCOCH ₃	0,6	0,05	88	R
tbuCOCH ₃	0,6	0,1	92	R
α-tétralone	0,6	0,05	89	R
φ-COCH ₂ Cl	0,6	0,05	97	S

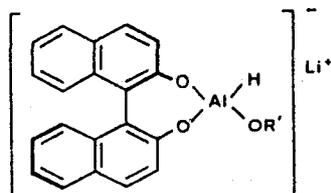
D'autre part le mécanisme proposé par COREY est un mécanisme à 6 centres (intermédiaire 17) où la liaison électrophile entre le bore et l'oxygène du carbonyle est antiparallèle à la liaison portant le plus gros substituant ; ce qui ramène le petit substituant du côté du réducteur. On trouve la règle de CRAM présentée différemment.

Ce mécanisme explique les configurations absolues des résultats de réduction du tableau 27.

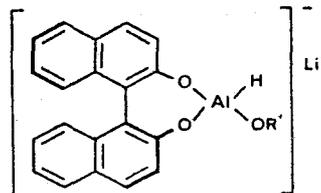
Le système réducteur est très intéressant car la réaction est très rapide et l'oxazaborodiline est utilisée en quantité catalytique avec d'excellents rendements optiques.

1-2 Réduction par le binal-H

Les composés réducteurs ont la structure suivante : OR' est un groupe alkoxy (OCH₃, OEt, Oφ).

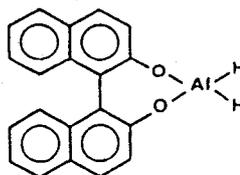


(R)-binal-H



(S)-binal-H

Les agents réducteurs ci-dessus sont obtenus en remplaçant l'un des atomes d'hydrogène du composé C-a par un groupement alkoxy.



C-a

Les deux hydrogènes du composé C-a étant identiques, le remplacement de l'un ou l'autre par OR' aboutit au même agent réducteur. Les auteurs ont remarqué que l'introduction du groupement alkoxy modifie considérablement le rendement optique de la réduction ; on passe de 2% (dans le cas du composé C-a), résultat lié à la présence

de deux hydrogènes, à près de 100% dans le cas du binal-H .

D'autre part, la nature du groupement alkoxy et la température de réaction influent beaucoup sur le rendement optique comme l'indiquent les résultats du tableau 28 et la figure 28 dans la réduction de l'acétophénone.

TABLEAU 28. Réduction de l'acétophénone par le (R)-binal-H (28)

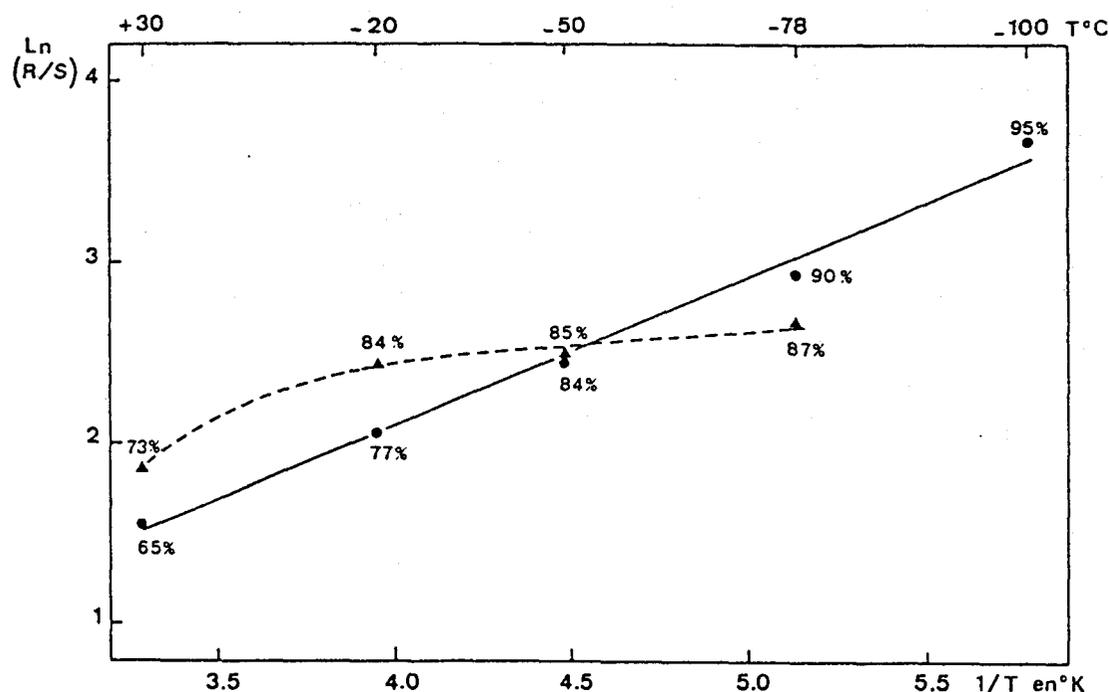
Numéro Réaction	R'O	Température de réaction	Temps (heures)	Rendement optique	Config.
1	CH ₃ O	30	5	73	R
2	CH ₃ O	- 78	5	87	R
3	C ₂ H ₅ O	30	5	65	R
4	C ₂ H ₅ O	- 20	5	77	R
5	C ₂ H ₅ O	- 50	5	84	R
6	C ₂ H ₅ O	- 78	5	90	R
7	C ₂ H ₅ O	-100	1	95	R
8	(CH ₃) ₂ CHO	30	5	46	R
9	(CH ₃) ₃ CO	30	5	38	R
10	CF ₃ CH ₂ O	30	5	14	R
11	CF ₃ CH ₂ O	-100	2	42	R
12	C ₆ H ₅	30	5	17	R
13	2,6(tertC ₄ H ₉) ₂ C ₆ H ₃ O	30	5	44	R
14	AlO	30	5	33	R

Selon les auteurs, l'analyse infrarouge indique la présence de faibles quantités d'autres espèces actives (31) ; en effet LiAlH_4 peut former un mélange de complexes réducteurs de types : $\text{LiAlH}_n(\text{OR}^*)_{4-n}$ [$n = 1,2,3$; $\text{OR}^* = \text{alkoxy chiral}$] qui influent beaucoup sur la stéréosélectivité par leur présence simultanée ou par dismutation au cours de la réaction (32). Néanmoins deux faits expliquent la participation d'une seule espèce réactive à la réaction de réduction (en particulier dans le cas où $\text{OR}' = \text{OEt}$).

La première est l'absence de l'influence de la durée de réaction sur le rendement optique ; en effet, la réduction de l'acétophénone faite à 30°C avec le binal-H ($\text{OR}' = \text{OEt}$) dans un temps variant de 10 minutes à 10 heures donne une valeur constante de 65 % de rendement optique.

La deuxième est l'augmentation linéaire du rendement optique en fonction de la diminution de la température (figure 28). VIGNERON et JACQUET (32) ont montré l'existence de ce phénomène de variation avec un maximum lié au problème de dismutation. La non-linéarité de la droite où $\text{OR}' = \text{OMe}$ serait due à la participation de plusieurs espèces réactives.

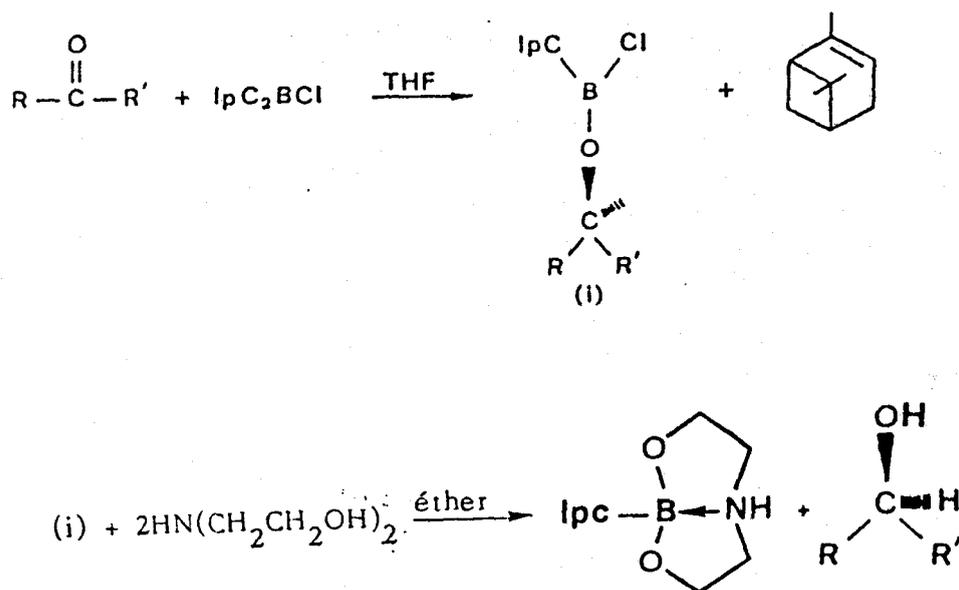
Figure 28 : Effets de la température sur le rendement optique dans la réduction de l'acétophénone (— : $\text{R}'\text{O} = \text{EtO}$; - - - : $\text{R}'\text{O} = \text{Meo}$).



1-3 Réduction par Ipc_2BCl (21)

Le diisopinocampheylchloroborane (Ipc_2BCl) est obtenu selon la méthode décrite dans la deuxième partie par l'action de HCl sur le diisopinocampheylborane (Ipc_2BH). Ipc_2BCl est l'un des meilleurs agents réducteurs de cétones chlorées et de cétones aromatiques ; l'avantage que présente Ipc_2BCl par rapport à Ipc_2BH est que l'introduction de l'atome de chlore sur le bore accroît l'acidité de ce dernier et facilite sa réaction avec le groupe carbonyle ; on obtient aussi une meilleure induction asymétrique lors de la réduction de cétones.

La réaction de réduction s'accompagne d'une élimination d'une molécule d' α -pinène.



Les résultats de réduction de cétones aromatiques par (-) Ipc_2BCl dans le THF à 25°C sont rassemblés dans le tableau 29.

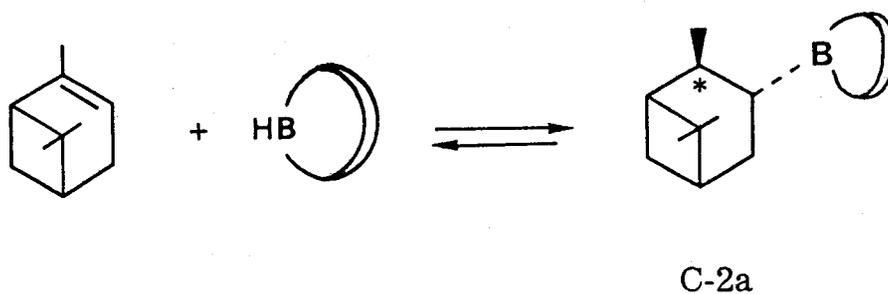
TABLEAU 29 : Réduction de cétones aromatiques par IpC_2BCl à 25°C dans le THF (21).

Cétones	Temps (heures)	Rendement chimique (%)	Rendement optique (%)	Configuration
Acétophénone	7	72	98	S
2'-acétonaphthone	7	90	98	S
3-acétylpyridione	15	65	92	S
2-acétylthiophène	15	85	91	S
Butyrophénone	7	78	100	S
1-indanone	15	65	97	S
Isobutyrophénone	24	68	78	S
Pivalophénone	12 jours	45	79	R

Le tableau 29 montre que IpC_2BCl est un bon agent réducteur de cétones aromatiques avec d'excellents rendements chimiques et optiques.

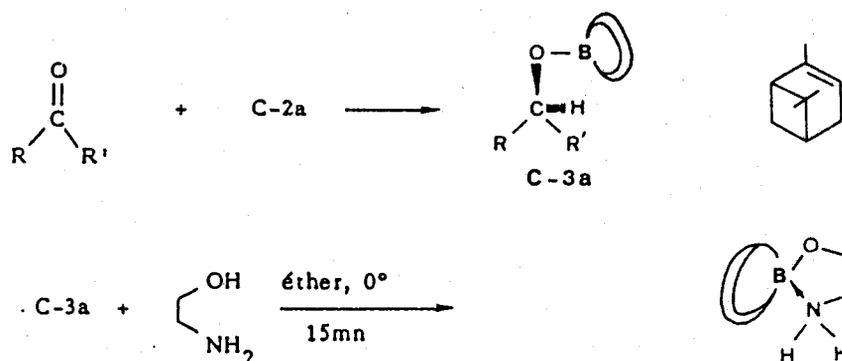
1-4 Réduction par B-lpc-9-BBN.

L'agent réducteur est préparé par l'action de l' α -pinène sur le 9-BBN.



C'est une réaction d'équilibre en faveur du composé C-2a. La réduction de cétones par le 9-BBN aboutit à un alcool optiquement inactif, ce qui diminue globalement le rendement énantiomérique. Pour éviter cet inconvénient, H.C. BROWN et Collaborateurs (24) ont travaillé

en solution concentrée (2 à 5 moles dans le THF) et ont obtenu des rendements optiques très satisfaisants. Le mécanisme réactionnel proposé par les auteurs se présente comme suit :



Les principaux résultats de réduction de cétones prochirales sont rassemblés dans le tableau 30 ci dessous.

TABLEAU 30 : Réduction de cétones prochirales par B-Ipc-9 BBN (préparé à partir (+)- α -pinène 92% pur optiquement) (24).

Cétones	nbre d'équiv. du réduc.	T°C	Durée (jours)	Rendt chimique	Rendt optique	Config.
Butanone-2	2	25	10	90	43	S
Méthyl-3-butanone-2	2	25	14	78	62	S
Diméthyl-3-3 butanone-2	2	25	40	40	0,7	S
Octanone-2	2	25	7	65	48	S
Acétophénone	1	25	14	68	87	S
Acétophénone	2	25	7	68	85	S
Acétophénone	2	45	3-4	85	68	S

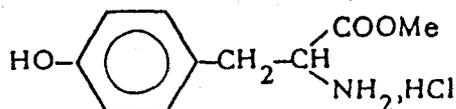
L'agent réducteur donne de bons rendements chimiques et optiques mais néanmoins la cinétique de réduction est très lente.

2) Réduction par les supports polymères chiraux

Un certain nombre de polymères chiraux supportant des agents réducteurs ont été étudiés (33) ; parmi ceux-ci, on retrouve en particulier les supports de borane BH_3 , l'hydrure double d'aluminium et de lithium $LiAlH_4$, le borohydrure de sodium $NaBH_4$. Tous ces systèmes ont été testés pour la réduction de composés carbonylés avec des résultats divers.

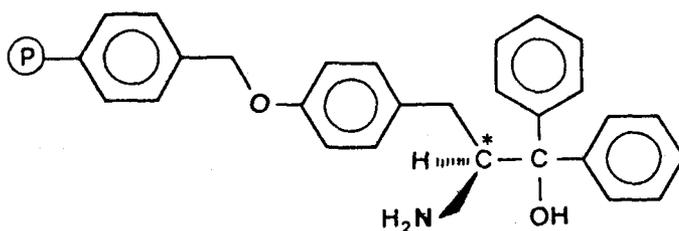
2-1 Polymères supports du borane.

L'un des meilleurs supports réducteurs décrits actuellement en littérature est celui étudié par S. ITSUNO et Coll. (34). C'est un support comportant des fonctions amino-alcool et préparé à partir du sel de (s)-Tyrosine méthyl ester (33 -34).



L'acide-amino (sous sa forme sel) est couplé avec un polystyrène chlorométhylé de manière à former une liaison éther.

La réduction de la fonction ester par le magnésien Ph-MgBr suivie d'une hydrolyse aboutit à un support polymère comportant des groupements (s)-(-)-amino-2 p-hydroxyphényl-3 diphenyl 1-1 propanol (support D-1).



D - 1

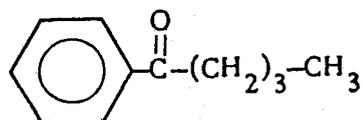
Le polymère est utilisé dans une colonne à élution et constitue un système très intéressant pour plusieurs raisons :

- il y a possibilité de l'utiliser en flux continu.

- la réaction est rapide ; on obtient 100% de conversion de cétones en alcools chiraux au bout de quelques minutes (la fraction isolée est <100%).

- le rendement optique est supérieur à 90%.

Les résultats de la réduction de la valérophénone par le complexe $BH_3/D-1$ dans le rapport cétone/complexe = 0,8/1 sont rassemblés dans le tableau 31.



Valérophénone

TABLEAU 31: Réduction de la valérophénone par le complexe $BH_3/D-1$ en flux continu

à température ambiante. (34)

Nbre de cycles	Alcool isolé ----- Support D-1	Rendement optique (%)	Configuration absolue
1	0,65	87	R
2	1,06	93	R
3	1,28	91	R
4	1,70	86	R
5	2,14	83	R
6	2,60	85	R

Selon les résultats du tableau 31, l'alcool actif obtenu est égal à 2,6 fois l'équivalent du support D-1 à la sixième rotation avec un rendement optique atteignant 93% au maximum. Ceci montre qu'on peut utiliser une faible quantité de polymère pour obtenir l'alcool actif de façon quantitative. Cette dernière observation est illustrée par la réduction de trois cétones différentes dont les résultats sont contenus dans le tableau 32.

TABLEAU 32 : réduction de cétones par le support D-1 en continu à température ambiante. (34)

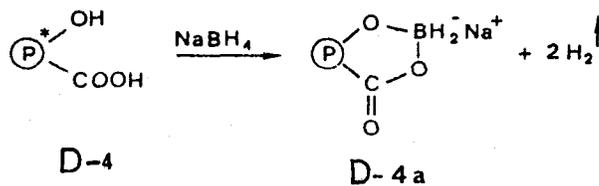
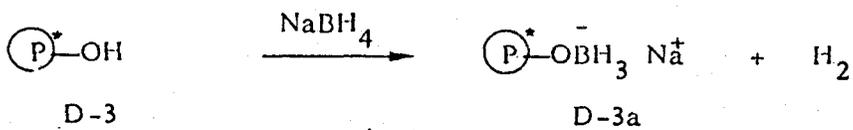
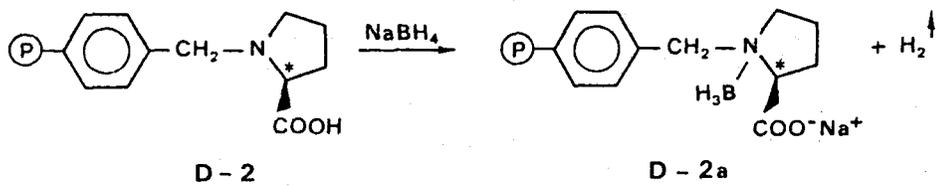
Cétones	Nbre de répétition	Alcool isolé ----- Support D-1	Rendement optique (%)	Configuration absolue
CH ₃ -CO-φ	14	5,8	66	R
C ₂ H ₅ -CO-φ	16	8,6	72	R
C ₄ H ₉ -CO-φ	14	6,1	90	R

2-2 Les polymères supports du borohydrure de sodium NaBH₄

Le borohydrure de sodium NaBH₄ qui est l'un des meilleurs agents de réduction des composés carbonyles peut-être fixé sur des supports polymériques fonctionnalisés. Pour étudier la réduction asymétrique de l'acétophénone, A. AKELAH et D.C. SHERRINGTON (35) ont préparé un certain nombre de polymères chiraux ; la complexation avec NaBH₄ donne un support pouvant induire une réaction asymétrique. Bien que la détermination exacte du complexe formé soit difficile à faire, les études volumétriques réalisées par les auteurs sur les différents polymères leur ont permis d'avancer les propositions de structures illustrées par les schémas ci-dessous ; ces propositions sont confirmées par les études faites par A. HIRAO et Coll. (36) en phase homogène sur les petites molécules.

Le support D-2 est préparé à partir de la résine chlorométhylée et de l'acide-amino L proline par couplage au moyen de la fonction amine selon la méthode décrite par PETIT et Coll. (37) ; elle consiste à traiter la résine par le diméthylsulfide au reflux dans le mélange eau-isopropanol, suivi de la réaction avec L-proline.

Les polymères D-3 et D-4 sont des polysaccharides (cellulose) ; le support D-4 est obtenu par introduction de la fonction acide selon la méthode de KLUG (38).



Les principaux résultats de réduction de l'acétophénone sont rassemblés dans le tableau 33.

TABLEAU 33 : Réduction de l'acétophénone dans le THF par les polymères supports de NaBH_4 à température ambiante. (35)

Support	Temps de réduction (jours)	Rendement chimique (%)	Rendement optique (%)
D-2a	10	91	5,8
D-3a	10	85	<1
D-4a	10	95	<1

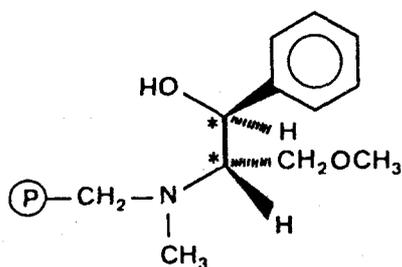
On remarque d'après les résultats du tableau 33 que les rendements chimiques sont élevés atteignant 95% mais que la réaction est lente (10 jours de réaction) ; les rendements optiques sont très faibles. D'après les auteurs, le rendement optique obtenu avec le support D-2a serait dû à la présence d'amine tertiaire en α du centre d'asymétrie ; quant à l'induction asymétrique nulle observée pour les supports D-3a et D-4a, elle est expliquée soit par l'impureté optique du polysaccharide utilisé, soit par la présence d'un trop grand nombre de groupements hydroxyles sur la chaîne polymérique.

2-3 Polymères supports de l'agent réducteur LiAlH_4

Plusieurs études ont été faites avec des polymères chiraux supportant LiAlH_4 comme agent réducteur. On trouve entre autres :

- les études de polymères comportant le motif l-(-)-éphédrine menées par J.M.J. FRECHET (39) ; le monomère de base est obtenu par réaction de l-(-)-éphédrine avec le p-chlorométhylstyrène,

- celles faites par J.M.J. FRECHET et P. HODGE (40) dans la réduction de l'acétophénone par des polymères contenant des amino-alcools chiraux de structure suivante :

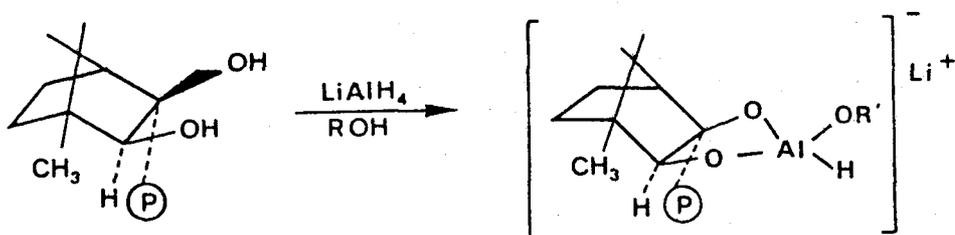


D - 5

le support D-5 étant préparé à partir d'un polymère chlorométhylé et de l'oxazoline (41).

Ces deux études ont donné des résultats énantiomériques faibles; on obtient un maximum de 45% dans le premier cas et 37% dans le second.

K. KONDO et K. TAKEMOTO (42) ont mené des études sur des supports comportant des diols chiraux ; la réduction de l'acétophénone par ses derniers fournit d'assez bons résultats au niveau du rendement optique. La structure du support réducteur est la suivante :



C'est la réaction de LiAlH_4 sur le polymère contenant le groupe 2,3-exo-dihydroxy-3-endo p-tolyl-3-bormyl ; le groupement OR' pouvant être le méthoxy ou l'éthoxy. La réduction est menée dans le THF en utilisant le support D-6 et l'acétophénone dans le rapport 1/1 ; après filtration et évaporation du solvant en fin de réaction, les produits sont analysés en RMN ^1H . Les résultats de réduction de l'acétophénone par le support D-6 sont rassemblés dans le tableau 34.

TABLEAU 34: réduction de l'acétophénone par le support D-6(1% de DVB) dans le rapport support/acétophénone : 1/1 durée 26 heures. (42)

Numéro de réaction	Groupes OR'	T°C de réaction	Rendement optique (%)	Config. absolue
1	MeO	-78	34,2	R
2	EtO	-78	33,4	R
3	MeO	20	58,7	R
4	MeO	0	61,2	R
5	MeO	-30	43,1	R
6	MeO	-50	36,4	R
7	H	-78	0	-

Le tableau 34 ci-dessus montre d'une part que la présence du groupe alkoxy est nécessaire pour avoir une induction asymétrique (réaction 7) ; d'autre part la nature du groupe alkoxy n'apporte pas de modification sur le rendement optique de la réaction, ce qui n'est pas le cas du binal-H (28).

IV CONCLUSION GENERALE

L'un des points essentiels que l'on peut retenir sur la stéréosélectivité de la réduction des composés carbonylés est l'introduction du concept de l'état de transition (14-15, 25-26 ,29). Cette réalité permet d'avoir une idée claire sur les résultats énantiomériques obtenus (rendement optique, configuration absolue).

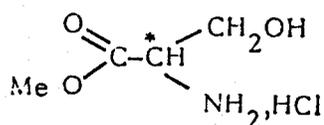
L'utilisation d'agents réducteurs chiraux purs s'avère indispensable pour l'obtention d'une bonne induction asymétrique. L'apport des supports chiraux insolubles est très important ; ils permettent de fixer les réactifs évitant ainsi les problèmes de purification que l'on rencontre dans le cas des petites molécules.

Chapitre II
RESULTATS EXPERIMENTAUX

A) LES SUPPORTS D'AMINO-ACIDE L-SERINE ET L-THREONINE

I - Réduction par la molécule modèle L-sérine méthyl ester

Afin de comparer les résultats de la réduction de l'acétophénone par les supports polymères contenant le motif L-sérine, nous avons procédé à la réduction en utilisant la molécule modèle L-sérine méthyl ester. Cette dernière se présente sous forme chlorhydrate et avant utilisation, nous avons procédé à la libération de l'amine.



1) Libération de la fonction amine

Pour avoir la fonction amine libre, nous avons opéré de la façon suivante :

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 5 g ($3,2 \cdot 10^{-2}$ mole) de chlorhydrate de L-sérine méthyl ester, 5 ml de triéthylamine ($3,6 \cdot 10^{-2}$ mole) et 50 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité à froid pendant 24 heures ; après filtration du précipité blanc de chlorhydrate de triéthylamine, le solvant est évaporé au rotavapor et l'on obtient la L-sérine méthyl ester sous forme d'huile.

Rendement : 75 %

$[\alpha]_D = +3,1^\circ$

2) Mode opératoire de la réduction

La méthode utilisée est celle de Umino et coll. (35,43) ; elle consiste à mélanger l'amino-ester (soit 25 mmoles) et 0,95 g de NaBH_4 (25 mmoles) dans 50 ml de THF (éthanol ou DMF) ; on observe un dégagement d'hydrogène. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Ensuite 2,5 g (soit 20 mmoles)

d'acétophénone dissous dans 10 ml de THF est additionné et la réaction est poursuivie pendant un temps déterminé.

En fin de réaction, le solvant est évaporé ; le résidu est traité avec une solution de HCl dilué ; le produit de réduction est repris par l'acétate d'éthyle et lavé successivement par une solution de Na_2CO_3 diluée et l'eau. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé au rotavapor. Dans le cas du DMF comme solvant, le mélange réactionnel est traité avec HCl avant d'être repris par l'acétate d'éthyle.

Le taux de conversion de l'acétophénone en alcool est déterminé par RMN ^1H ; le phényl-1-éthanol pur est obtenu par distillation fractionnée à 105°C (20 mm Hg) et le rendement optique déterminé par mesure de l'angle de rotation. Les figures 29 et 30 illustrent les spectres RMN ^1H de l'acétophénone avant et après réduction.

3) Résultats de la réduction.

Les principaux résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 35.

TABLEAU 35. Réduction de l'acétophénone dans différents solvants à température ambiante. (a) : rapport molécule/ NaBH_4 /acétophénone 3/1/1. $[\text{acétophénone}]/[\text{NaBH}_4] = 0,8$ dans les autres cas.

Solvant	Temps réaction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
THF	2	40	11,8	R
THF	4	70	11,3	R
THF	10	93	7,9	R
THF	15	100	8,7	R
EtOH	4	70	9,8	R
DMF(a)	5	40	11,7	R
DMF	8	69	10,7	R

Figure 29 : Spectre RMN ^1H de l'acétophénone

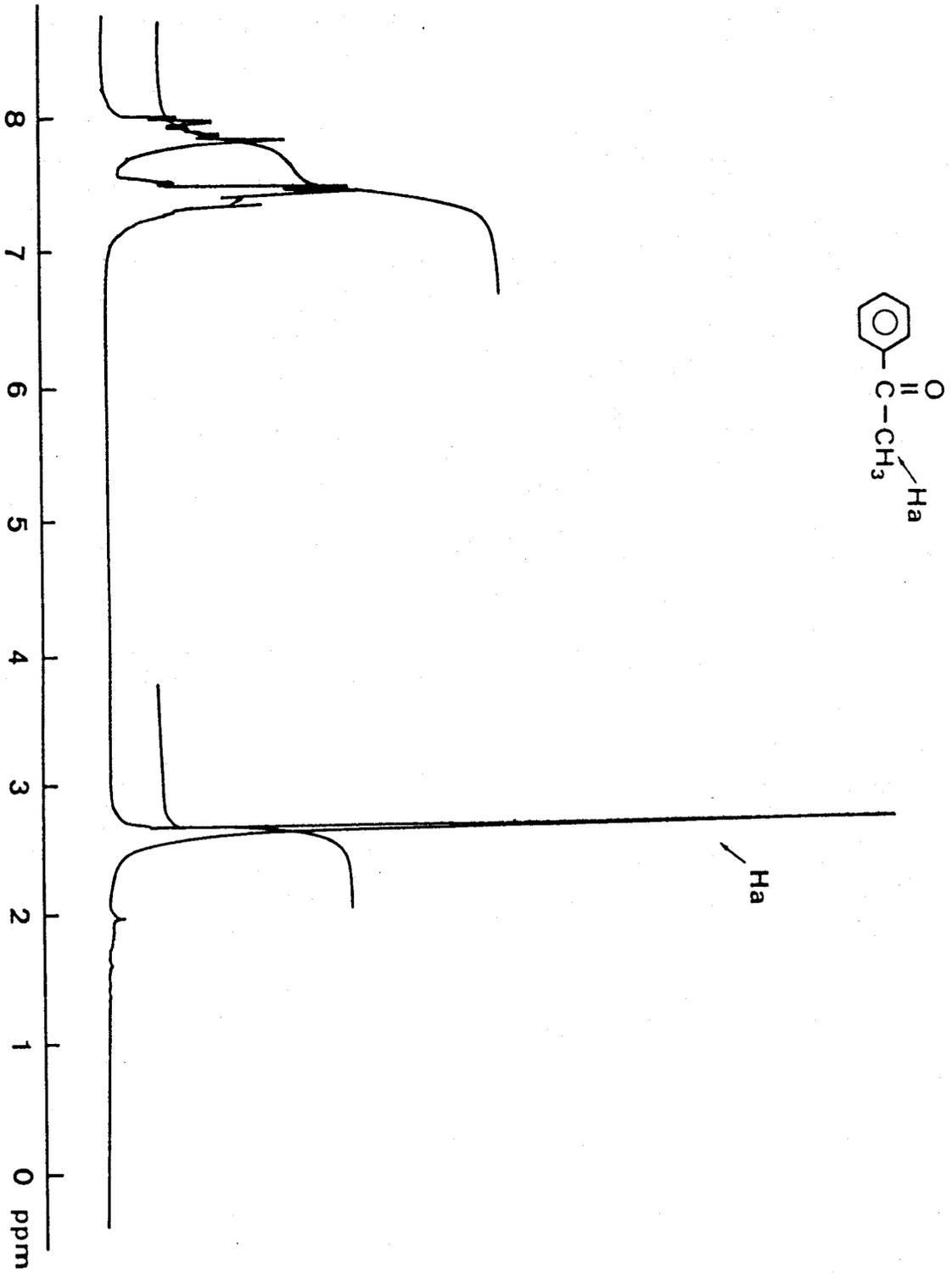


Figure 30 : Spectre RMN ^1H de l'acétophénone après réduction

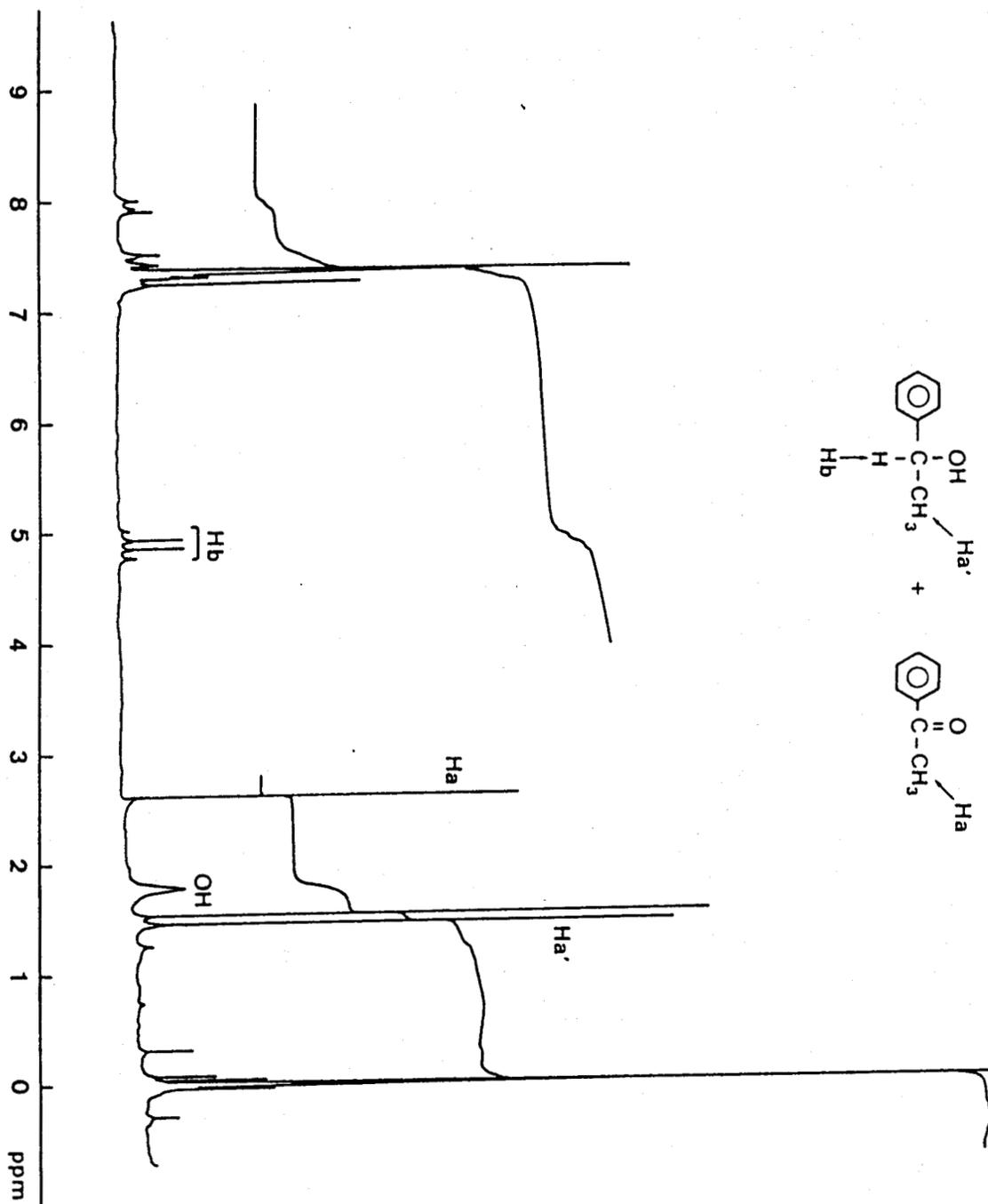
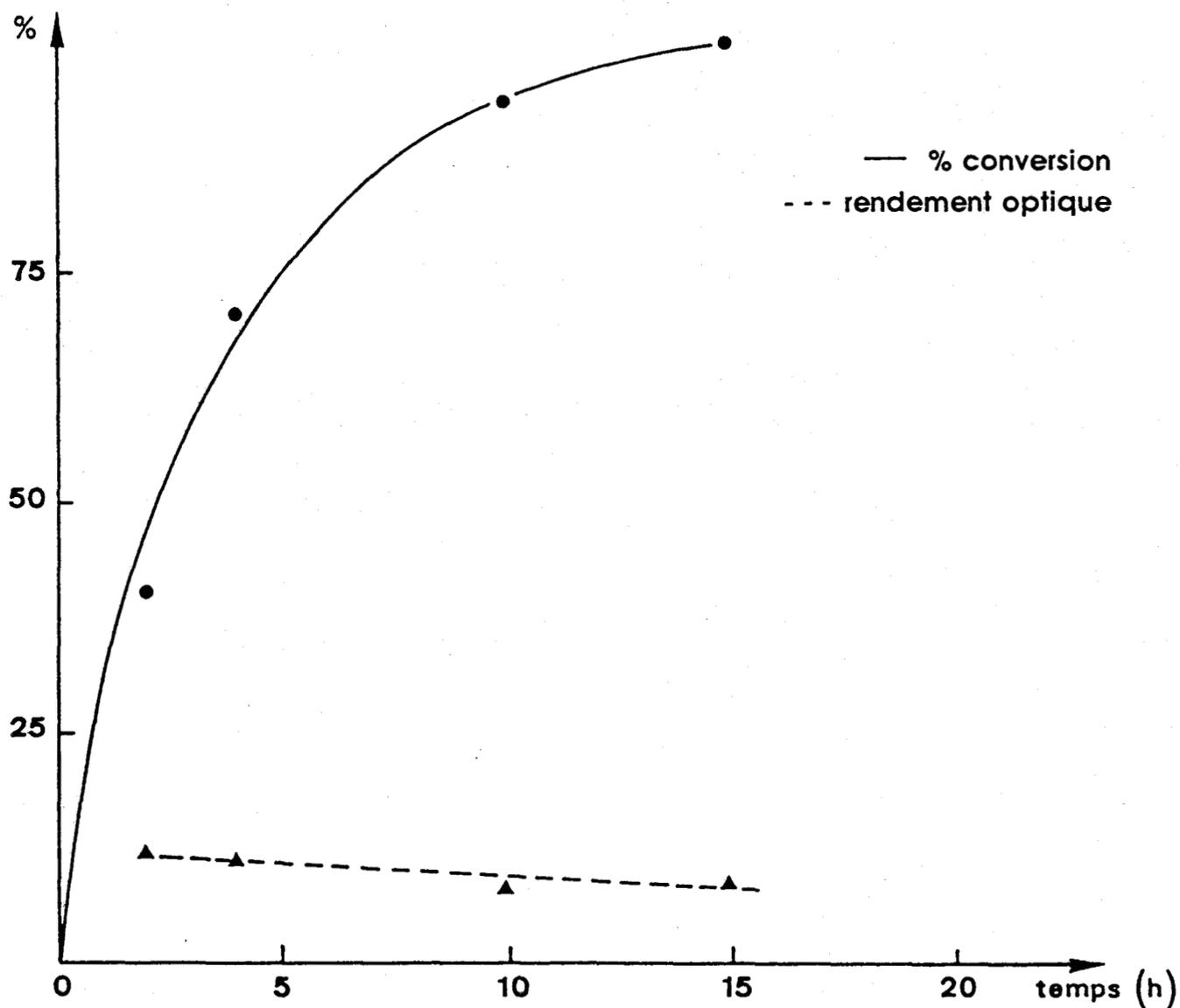


Figure 31 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par la molécule modèle dans le THF



Selon les résultats du tableau 35, deux points essentiels ressortent :

- les rendements chimiques dans tous les cas de figure sont élevés atteignant 100 % de conversion en alcool phényl-1 éthanol au bout de 15 heures dans le THF.

- les rendements optiques par contre sont très faibles, même en variant les rapports molécule/ NaBH_4 /acétophénone.

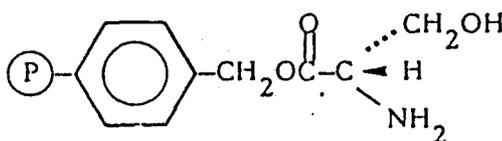
Les faibles inductions asymétriques sont dues à deux phénomènes essentiels :

- le premier est lié aux réactions ayant lieu en phase homogène ; on a la possibilité d'intervention de plusieurs espèces réactives. On peut noter pour cela, la relative diminution du rendement optique au cours du temps passant de 11,8 % en 2 heures à 8,7 % au bout de 15 heures.

- le deuxième est celui d'une possible racémisation de la molécule utilisée ; la réaction ayant lieu en phase homogène, la libre rotation de la molécule autour des liaisons carbone-carbone favoriserait le phénomène de racémisation.

II - SUPPORTS D'AMINO-ACIDE L-SERINE.

Les supports polymères poreux ou gels déprotégés, comportent les fonctions amino-alcools et se présentent sous la forme :



P₃

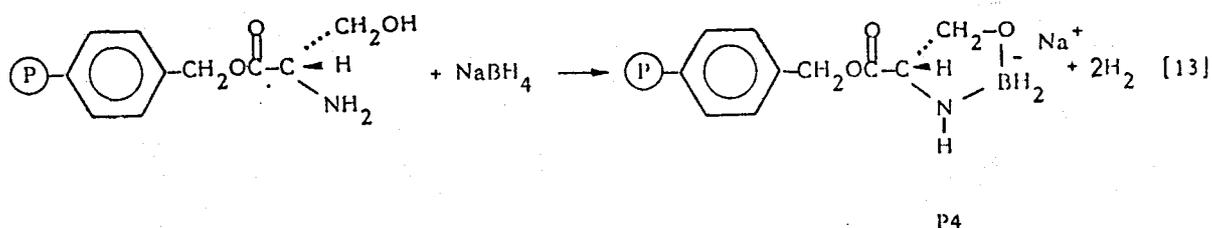
1) Fixation de NaBH_4 sur les supports

1-1 Mode opératoire (35;43-44)

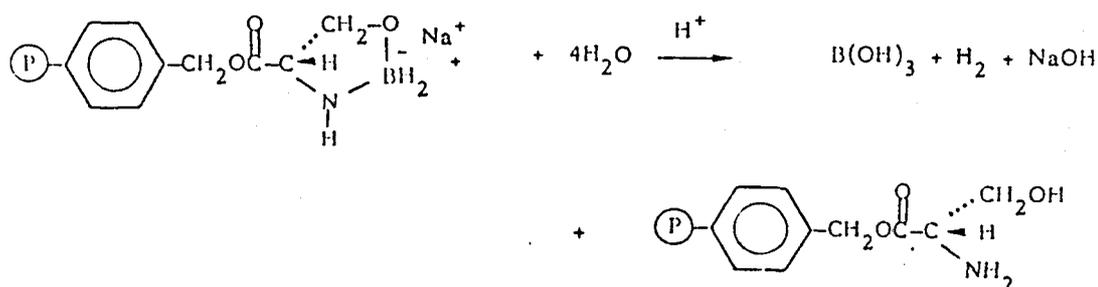
A 1 g de polymère préalablement gonflé dans le THF ou le DMF pendant 1 heure, on ajoute une solution de 30 ml de NaBH_4 (1,2 équivalents, en excès). On observe un dégagement d'hydrogène et la solution est laissée sous agitation jusqu'à disparition de l'évolution du gaz. Le polymère est filtré et lavé successivement avec le THF ou le DMF, l'eau distillée pour éliminer l'excès de NaBH_4 . Il est ensuite séché sous vide primaire à 35°C pendant 4 heures.

1-2 Détermination du taux de NaBH_4 fixé.

Le polymère réagit avec NaBH_4 pour former un support réducteur cyclique selon le schéma proposé par D.C SHERRINGTON et collaborateurs (35).



Les fonctions borohydrures du polymère P_4 s'hydrolysent en milieu acide en libérant 2 molécules d'hydrogène gazeux suivant la réaction :



Il est alors possible de mesurer par volumétrie la quantité d'hydrogène contenue dans une certaine masse de produits.

Dans un ballon contenant X mg de polymère, on ajoute une quantité de 20 ml d'acide chlorhydrique de titre connu (0,8 N). La réaction de dégagement d'hydrogène est instantanée ; on laisse le mélange en agitation et le volume d'hydrogène dégagé est mesuré à l'aide de la colonne de mercure 30 minutes après introduction de la solution d'acide.

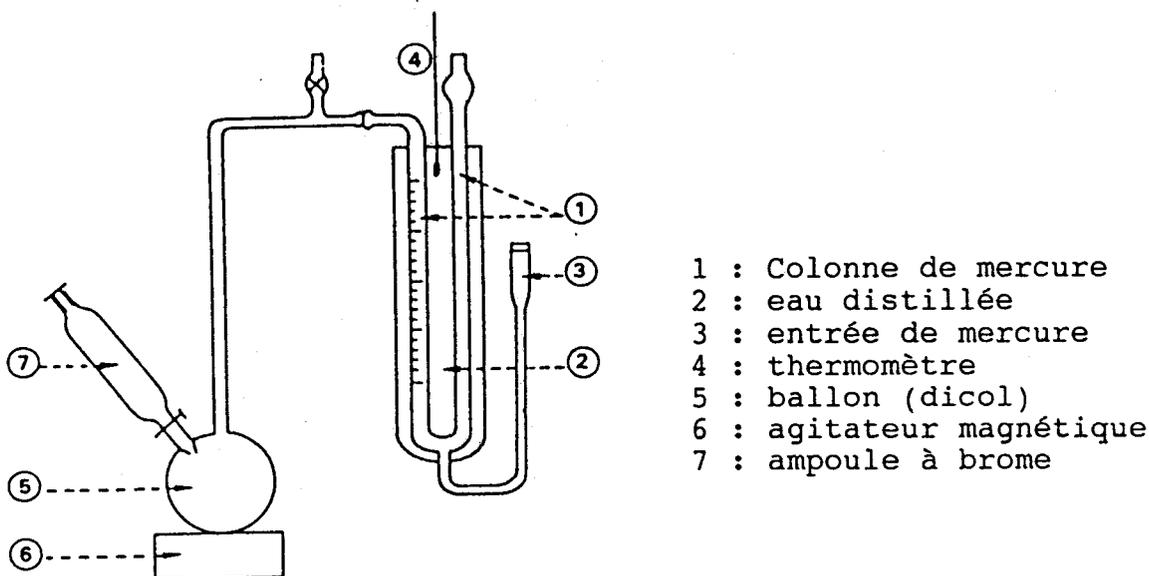
P₀ : pression standard
 T₀ : température standard
 V₀ : 22 416 ml
 T : température à l'équilibre (°K)
 P : pression atmosphérique
 V : volume d'H₂ occupé
 n_{H₂} : nombre de moles de H₂

$$n_{\text{borohydrure}} = \frac{n_{\text{H}_2}}{2} \qquad n_{\text{H}_2} = \frac{V \cdot T_0 \cdot P}{P_0 \cdot V_0 \cdot T}$$

X_{meq} de borohydrure pour une masse de x mg de porogène est donné par :

$$X_{\text{meq}} = 1000 \times \frac{V \cdot T_0 \cdot P}{P_0 \cdot V_0 \cdot T} \times \frac{1}{2 \cdot x_{\text{mg}}} \quad \text{pour 1g}$$

Figure 32 : Schéma volumétrique



Le schéma de l'appareillage est représenté sur la figure 32 . La manipulation est effectuée 3 fois et l'on prend la moyenne des résultats ; le polymère échangé libère 2 moles d' H_2 ; le calcul s'effectue en considérant les gaz comme parfaits.

2) Mode opératoire de réduction.

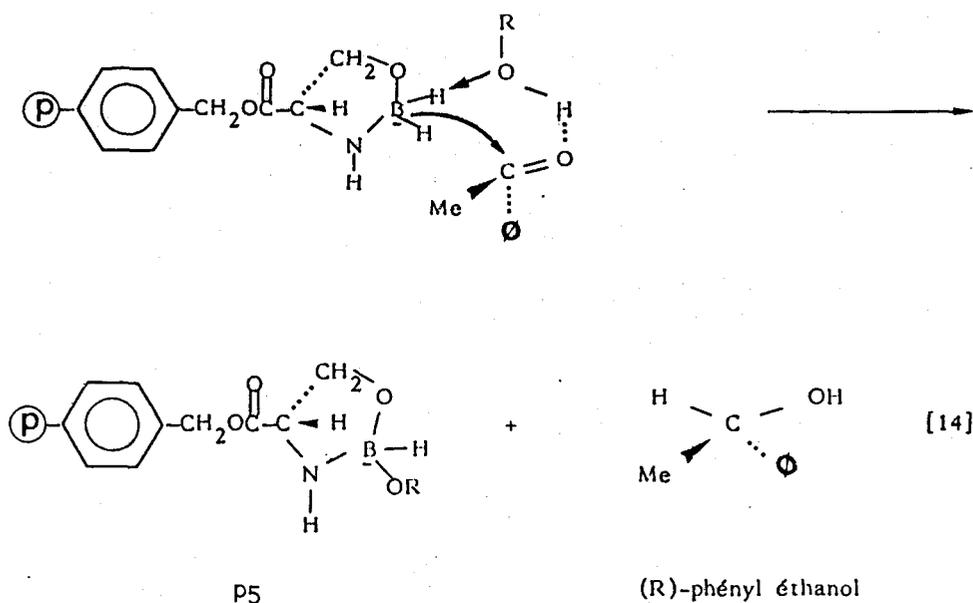
Dans un ballon de 50 ml, on introduit successivement le polymère préalablement fonctionnalisé par $NaBH_4$ (polymère P_4), l'acétophénone dans le rapport acétophénone/ $NaBH_4$ = 0,8. Ensuite 20 ml de solvant (méthanol ou éthanol) est ajouté et le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant un temps déterminé. A la fin de la réaction, le polymère est filtré sur verre fritté et le solvant évaporé au rotavapor. Selon le temps de réaction, on obtient un mélange d'alcool optiquement actif (produit de réaction) et d'acétophénone résiduel.

Le taux de conversion est déterminé par RMN 1H et le pouvoir rotatoire mesuré au polarimètre.

3) Mécanisme de réduction

Le polymère P_4 constitue l'agent réducteur comportant un centre asymétrique et deux hydrogènes (hydrures) pouvant participer à la réaction de réduction. La réaction ayant lieu dans un solvant protique (méthanol ou éthanol), ce dernier intervient en tant que donneur de protons (6-8). Pour expliquer la configuration absolue des produits de réduction, nous nous inspirons du mécanisme proposé par COREY (29) lors de la réduction de cétones prochirales par les oxazaborolidines. Dans ce mécanisme d'état de transition, la liaison de l'oxygène du carbonyle avec l'hydrogène du solvant alcool étant antiparallèle à la liaison portant le substituant le plus volumineux (groupement phényle dans le cas de l'acétophénone), et le réducteur entre du côté du petit substituant. C'est un mécanisme à six centres illustré par l'équation [14].

La réaction s'accompagne de la formation d'alkoxyborane (polymère P_5) pouvant à son tour réduire une molécule d'acétophénone (9).



4) Résultats de la réduction.

4-1 Fonctionnalisation par voie chimique.

Nous avons effectué la réduction de l'acétophénone avec le résidu L-sérine fixé sur la résine de Merrifield qui est un support chlorométhylé de capacité 1 m.équ/g en chlore. La fixation est faite en empruntant deux voies :

- formation du sel de césium de l'acide aminé suivi de couplage qui est la méthode de GISIN (45). On obtient le support P₇ avec un taux de greffage de 77,5% en amino-acide.

- utilisation de la triéthylamine comme agent de couplage (46). On obtient le polymère P₉ avec un taux de greffage de 75%.

Néanmoins, il y a formation de deux réactions secondaires lors de la synthèse et la déprotection :

- la première est la formation du sel d'ammonium quaternaire (46)

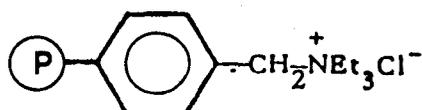


Figure 33 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P₉

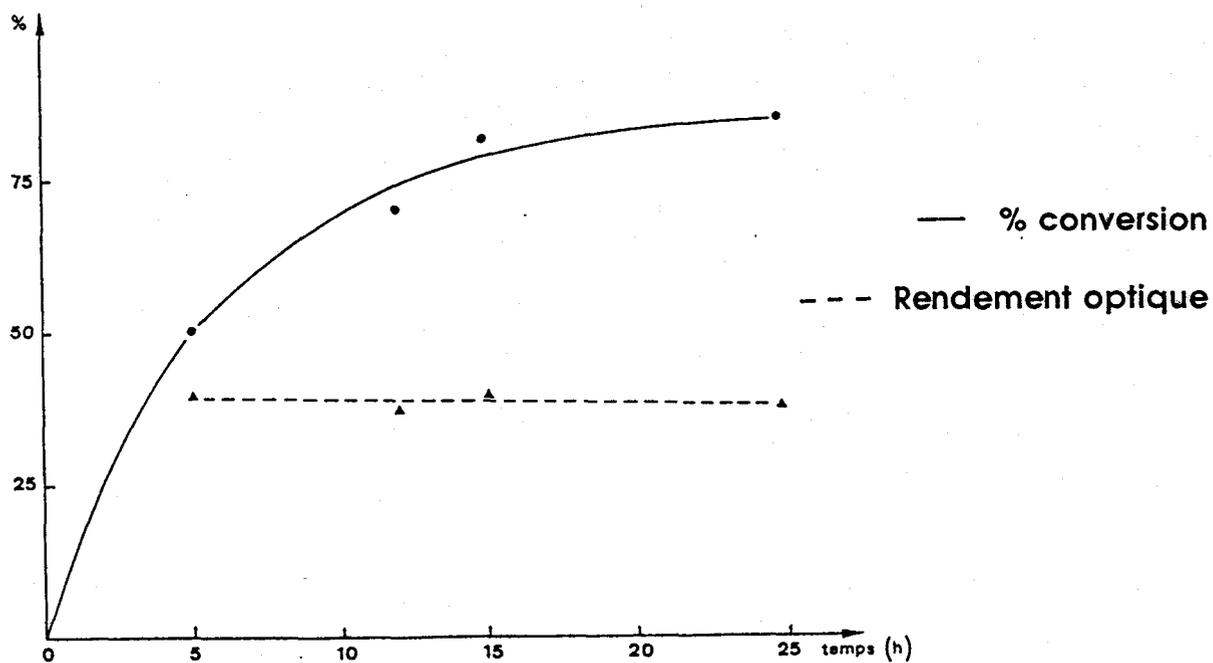
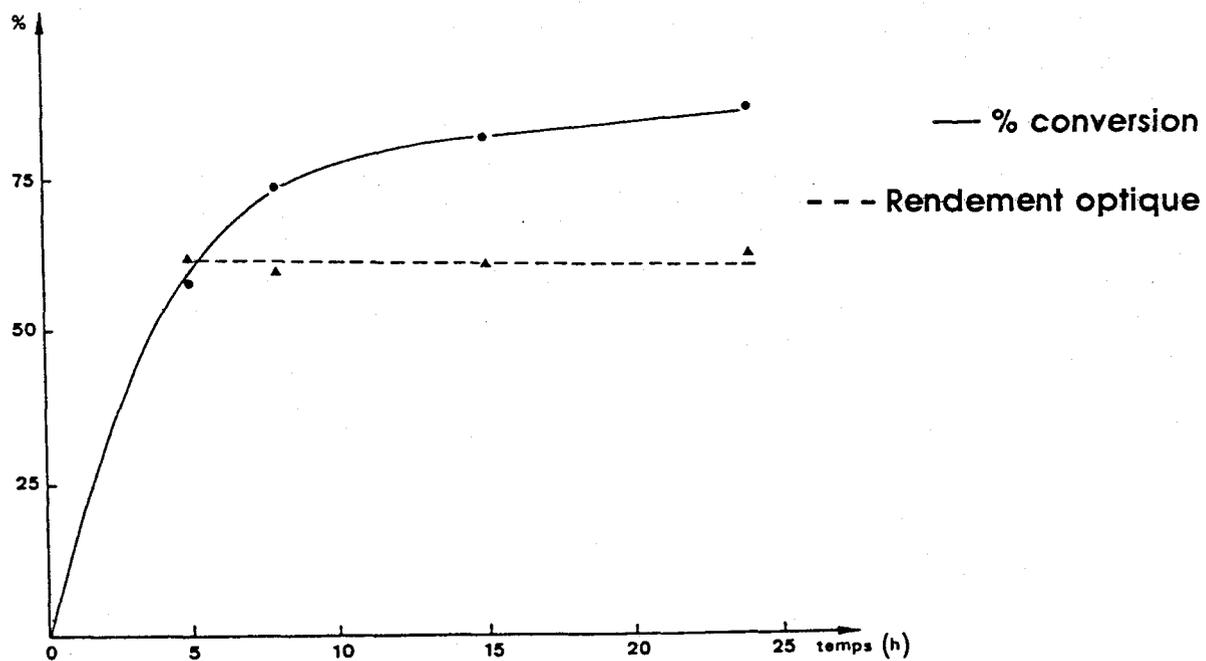
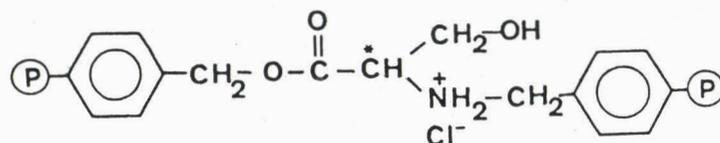


Figure 34 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P₇



- la deuxième est la formation d'un ammonium quaternaire par réaction entre l'amine libre et la résine chlorométhylée résiduelle (47).



Les deux réactions secondaires sont présentes dans le cas de la triéthylamine et seule la deuxième est présente dans le cas de la méthode de GISIN.

Dans les deux cas, les supports obtenus après déprotection des groupes protecteurs ont la structure du polymère P₃.

La fonctionnalisation par NaBH₄ et la détermination du taux de NaBH₄ fixé sur la résine sont menées selon les méthodes décrites précédemment.

4-1-1 Couplage en présence de la triéthylamine.

La réduction est menée dans l'éthanol et les principaux résultats de la réaction sont rassemblés dans le tableau 36; la figure 33 illustre la cinétique de réduction à température ambiante ; le mécanisme de réduction est identique à celui décrit précédemment dans l'équation [14].

Les résultats du tableau 36 montrent que le rendement chimique est élevé avec 85 % de taux de conversion en alcool au bout de 25 heures de réaction. Il est néanmoins inférieur à celui obtenu en phase homogène où l'on obtient 100 % de conversion au bout de 15 heures.

Le rendement optique par contre est assez faible, on obtient en effet 39 % ; cela constitue tout de même une amélioration par rapport aux résultats obtenus en phase homogène. En phase solide, on élimine facilement certaines espèces réductrices non chirales telles que NaBH₄ par simple lavage et la racémisation est pratiquement absente. Le faible taux d'induction asymétrique est dû à la présence de supports non

chiraux (réactions issues de la synthèse) pouvant former avec NaBH_4 des supports réducteurs induisant une réduction non asymétrique.

Tableau 36 : Réduction de l'acétophénone par le support P₉ à température ambiante dans l'éthanol.

NaBH ₄ (m.éq/g) dosé	Temps Réduction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
0,57	5	50	39	R
	12	70	37	R
	15	81	39	R
	25	85	37,5	R

4-1-2 Couplage par la méthode de GISIN

Le couplage est fait à partir du sel de césium de l'acide aminé et de la résine de Merrifield chlorométhylée ; la réduction est menée dans l'éthanol à température ambiante et les principaux résultats de la réduction sont rassemblés dans le tableau 37 ; la figure 34 illustre la cinétique de la réaction. Le mécanisme de la réduction est identique à celui décrit précédemment dans l'équation [14].

Les rendements chimiques sont comparables à ceux obtenus dans le cas du support P₉ du tableau 36 ; ils sont élevés atteignant 85 % au bout de 24 heures de réduction.

On note également une grande amélioration de l'induction asymétrique par rapport aux résultats précédents ; on passe de 39 % de rendement dans le premier cas (tableau 36) à 62 % dans le cas du couplage au sel de césium (tableau 37).

Cette différence est due au fait que dans le premier cas il y a plus de réactions secondaires lors de la synthèse des supports.

On note aussi que le rendement optique est presque constant donc indépendant du temps de réaction. Selon les études menées par NOYORI et ses collaborateurs (28) dans la réduction de cétones aromatiques par

le binal-H, dans ce cas de figure (où le rendement optique est indépendant du temps), une seule espèce réactive (de façon prépondérante) serait responsable de la réduction ; dans notre cas, l'espèce réactive étant le polymère P₄.

Tableau 37 : Réduction de l'acétophénone par le support P₇ à température ambiante dans l'éthanol.

NaBH ₄ (m.éq/g) dosé	Temps Réduction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
0,67	5	57,5	62	R
	8	73	60	R
	15	81,5	60,5	R
	24	85	61,5	R

4-2 Fonctionnalisation par polymérisation

Des expériences de réduction ont été menées avec des polymères poreux et gel ; les supports étant obtenus par terpolymérisation du styrène-DVB-monomère ; après déprotection des groupes protecteurs, les supports ont la structure du polymère P₃.

4-2-1 Polymères poreux

La réduction est faite dans le méthanol à température ambiante et les résultats rassemblés dans le tableau 38 ; les figures 35 et 36 représentent respectivement les cinétiques de réduction avec les polymères P_{1a} et P_{1b} ; le support P_{1a} est préparé avec 35 % d'heptane et P_{1b} avec 45 % d'heptane, le taux de DVB étant maintenu à 30 % dans les deux cas et le monomère ajouté à 20 %.

On observe d'après les résultats du tableau 38 que la réduction est limitée ; on atteint 25 % de conversion en alcool dans le meilleur des cas (support P_{1a}) après 50 heures de réaction.

Figure 35 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{1a} dans le méthanol.

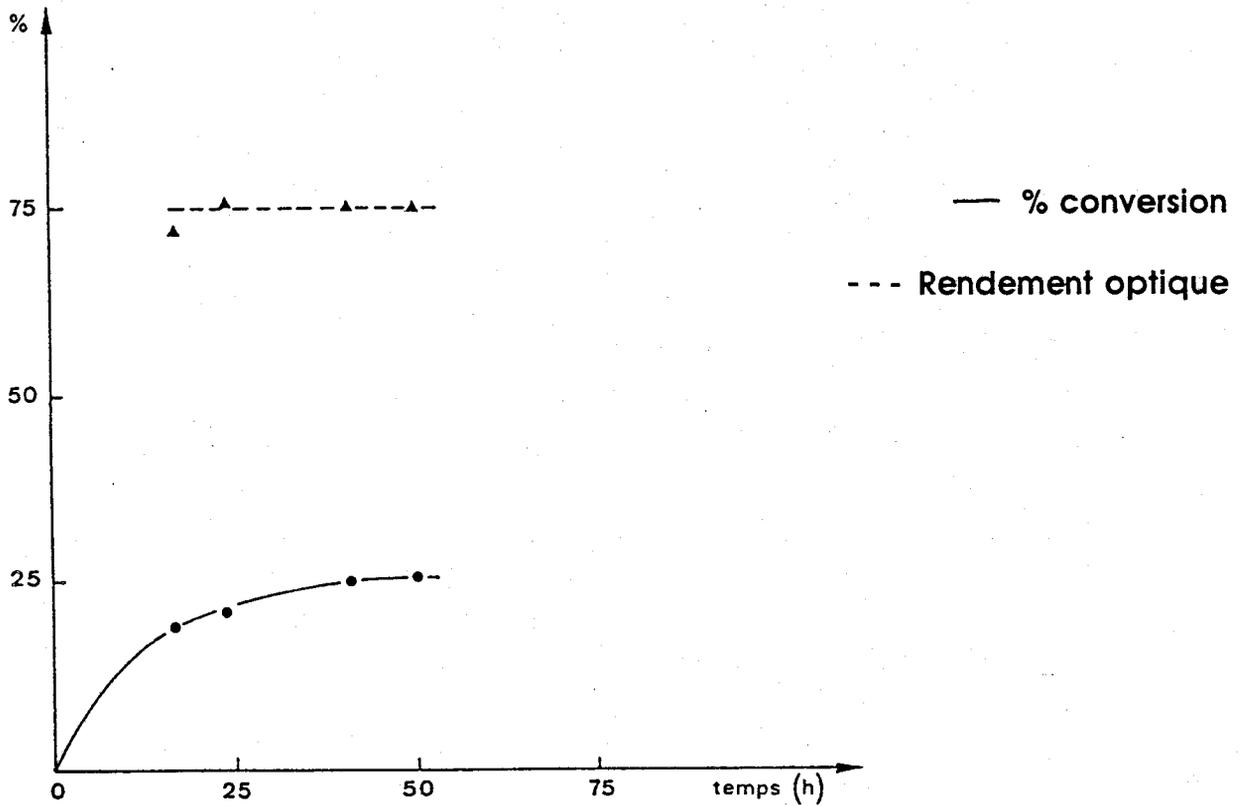
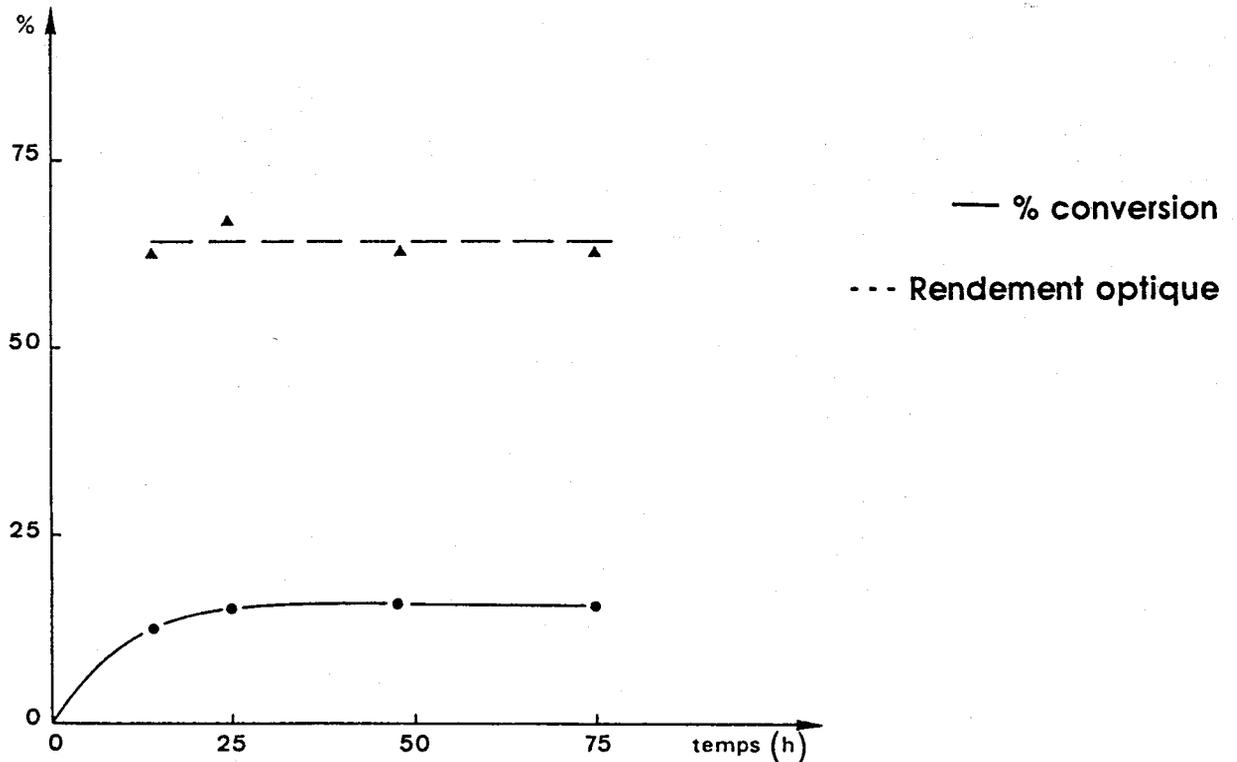


Figure 36 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{1b} dans le méthanol.



Ceci peut être expliqué par l'acidité du méthanol qui détruit en partie l'agent réducteur NaBH_4 (résultats confirmés par les réductions ultérieures dans l'éthanol dans le cas du gel).

Tableau 38 : Réduction de l'acétophénone par les polymères poreux P_{1a} et P_{1b} à température ambiante dans le méthanol.

Polymères	NaBH_4 (m.éq/g) dosé	Temps Réduction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
P _{1a}	0,26	17	19	72	R
		24	21	76	R
		41	25	75	R
		50	25	75	R
P _{1b}	0,23	14	12,5	62,5	R
		25	15	69,3	R
		47	16	62,8	R
		75	16	62,8	R

On obtient néanmoins de bons rendements optiques avec les deux supports avec des résultats atteignant 76 % pour le support P_{1a}. Ces résultats constituent une nette amélioration par rapport à la réduction en phase homogène où l'on passe de 11,8 % dans le meilleur des cas à 76 % en phase supportée. On note également un léger mieux par rapport au cas précédent (couplage GISIN tableau 37). Deux phénomènes peuvent expliquer ces résultats. Le premier est la pureté optique du monomère utilisé lors de la terpolymérisation et le second est l'absence de réactions secondaires constatées dans les cas précédents.

On remarque aussi que les rendements optiques obtenus sont indépendants du temps de réduction de l'acétophénone. En effet, la réaction menée à température ambiante avec un temps variant de 17 heures à 50 heures donne des valeurs moyennes (de 74,5 % pour P_{1a} et 64,3 % pour P_{1b}) de rendements optiques.

Figure 37 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère gel L-sérine dans le méthanol.

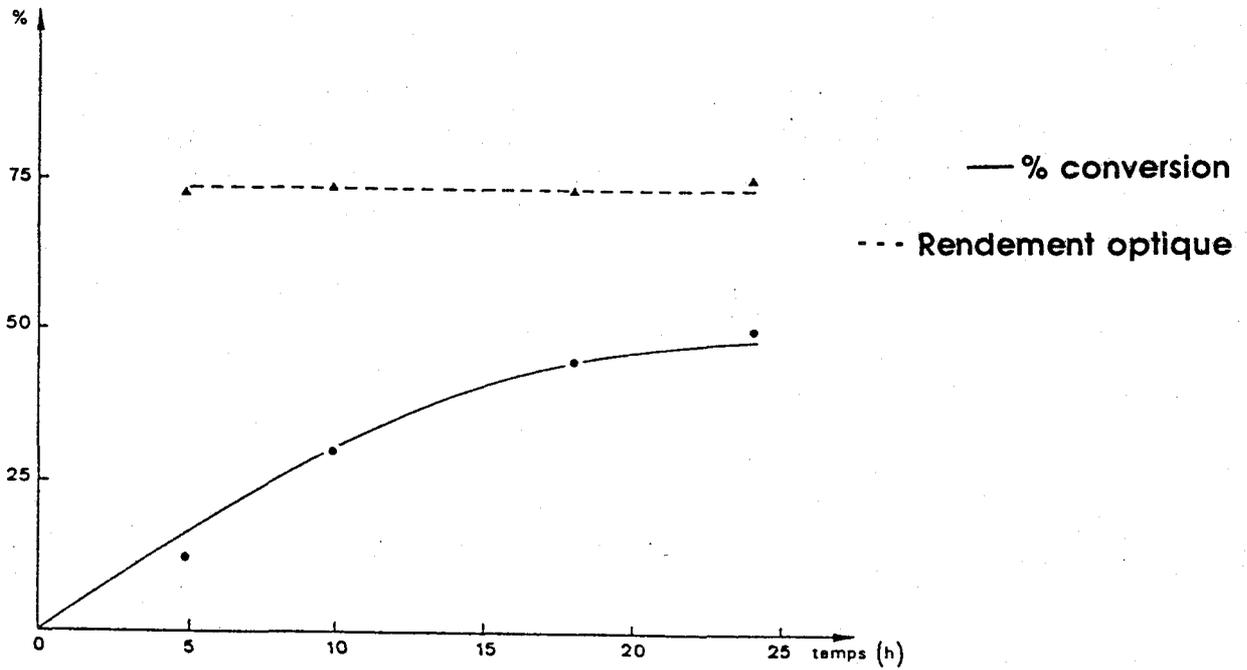
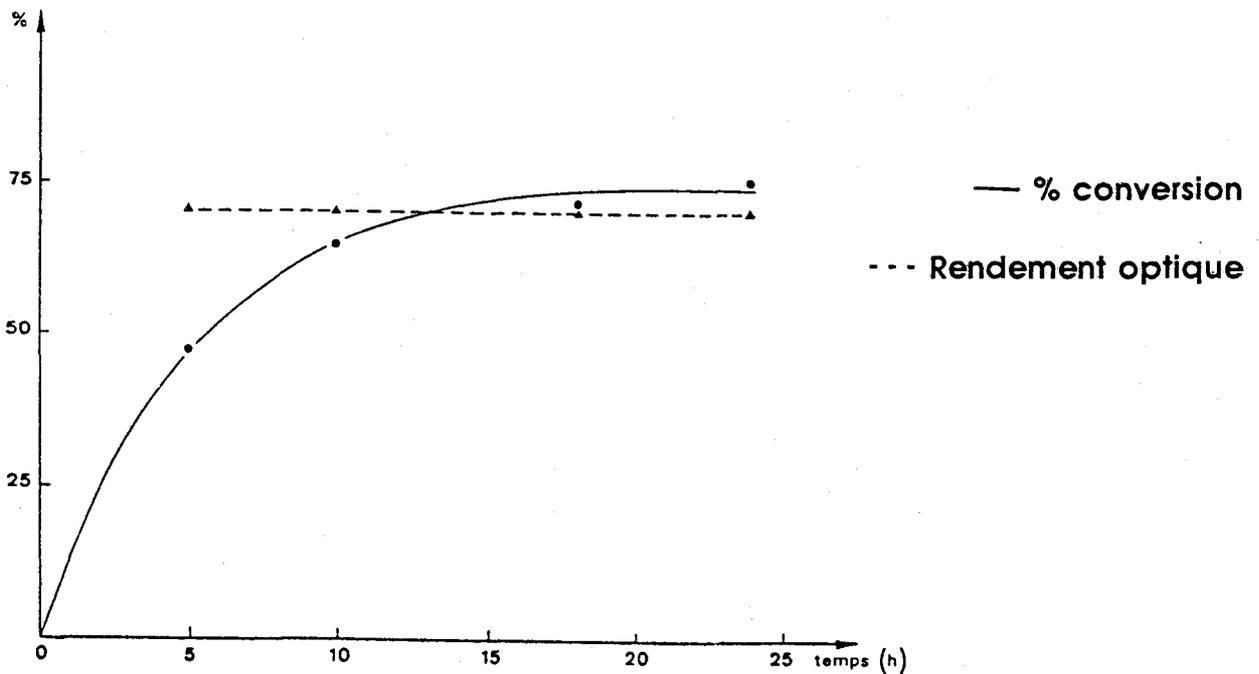


Figure 38 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère gel L-sérine dans l'éthanol.



4-2-2 Polymère gel.

Le polymère gel déprotégé tout comme les polymères poreux présente la structure du polymère P₃ ; la fixation de l'agent réducteur NaBH₄ est faite selon le mode opératoire décrit dans le cas des poreux. La réduction de l'acétophénone est menée dans deux solvants différents, le méthanol et l'éthanol à température ambiante. Les principaux résultats de réduction sont rassemblés dans les tableaux 39 et 40 : les figures 37 et 38 représentent respectivement les réductions dans le méthanol et l'éthanol.

TABLEAU 39. Réduction de l'acétophénone dans le méthanol à température ambiante par le support gel.

NaBH ₄ (m.éq/g) dosé	Temps Réduction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
0,47	5	12,5	72,5	R
	10	30	74	R
	18	45	73	R
	24	50	75	R

TABLEAU 40. Réduction de l'acétophénone dans l'éthanol à température ambiante par le support gel.

NaBH ₄ (m.éq/g) dosé	Temps Réduction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
0,47	5	47,5	70	R
	10	64	69	R
	18	72	70	R
	24	75	71	R

Par rapport aux supports poreux, le polymère gel donne de meilleurs résultats de rendement chimique. Les résultats du tableau 39

montrent qu'on arrive à 50 % de rendement au lieu de 25 % dans le cas des supports poreux lors de la réduction dans le méthanol.

Les résultats du tableau 40 confirment le fait que l'éthanol est meilleur solvant protique que le méthanol dans la réaction de réduction ; l'acidité du méthanol détruit en partie l'agent réducteur NaBH_4 . En effet, on passe de 50 % de rendement chimique dans le méthanol à 75 % dans l'éthanol au bout de 24 heures de réaction.

On observe très peu de variations des rendements optiques en passant du méthanol à l'éthanol d'une part et des polymères poreux au polymère gel d'autre part ; la valeur moyenne est supérieure à 70 % sauf dans le cas du support poreux P_{1b} .

Tout comme dans le cas des polymères poreux, la durée de réduction a très peu d'influence sur le rendement énantiomérique ; nous avons la confirmation qu'une seule espèce réactive (de façon prépondérante) a participé à la réaction de réduction.

III - SUPPORTS D'AMINO-ACIDE L-THREONINE

Nous avons fixé sur la résine de MERRIFIELD chlorométhylée de capacité 1 m.éq/g en chlore, l'acide-amino protégé le t-boc-L-thréonine ; le couplage est fait selon les deux méthodes décrites précédemment :

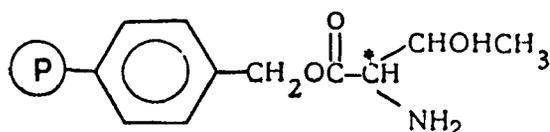
- la méthode de GISIN.

Nous avons obtenu ici un taux de greffage de 76% en acide-amino.

- couplage en présence de la triéthylamine.

Le taux de greffage est de 71,4% en acide-amino.

Les supports polymériques déprotégés comportent les fonctions amino-alcools et présentent la structure suivante :



Par rapport au L-sérine, on note la présence supplémentaire du groupement méthyle. La fonctionnalisation par NaBH_4 et la détermination du taux de NaBH_4 fixé sont faites selon les méthodes décrites dans le cas de l'acétophénone L-sérine. La réduction est menée dans l'éthanol à température ambiante selon le rapport $[\text{acétophénone}]/[\text{NaBH}_4] = 0,8$.

1) Cas du couplage en présence de la triéthylamine.

Les résultats de réduction sont rassemblés dans le tableau 41 et la figure 39 illustre la cinétique de réduction.

Tout comme dans le cas de l'acétophénone L-sérine, les réactions secondaires apparues lors du couplage et la déprotection seraient responsables de la faible valeur du rendement optique. On note également que la présence du groupement méthyle n'a pas d'influence sur l'induction asymétrique en comparaison avec les résultats du tableau 36.

TABLEAU 41 : Réduction de l'acétophénone à température ambiante dans l'éthanol avec le support P₁₀.

NaBH_4 (m.éq/g) dosé	Temps Réduction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
0,57	3	35	37,5	R
	8	79	39,5	R
	15	88,5	38	R
	20	90	38,5	R

Que ce soit dans le cas de L-sérine ou dans le cas de L-Thréonine, on obtient des valeurs élevées de rendement chimique.

2) Cas du couplage avec la méthode de GISIN

Les principaux résultats de réduction sont rassemblés dans le tableau 42 et la figure 40 illustre la cinétique de réaction.

Figure 39 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P₁₀ dans l'éthanol.

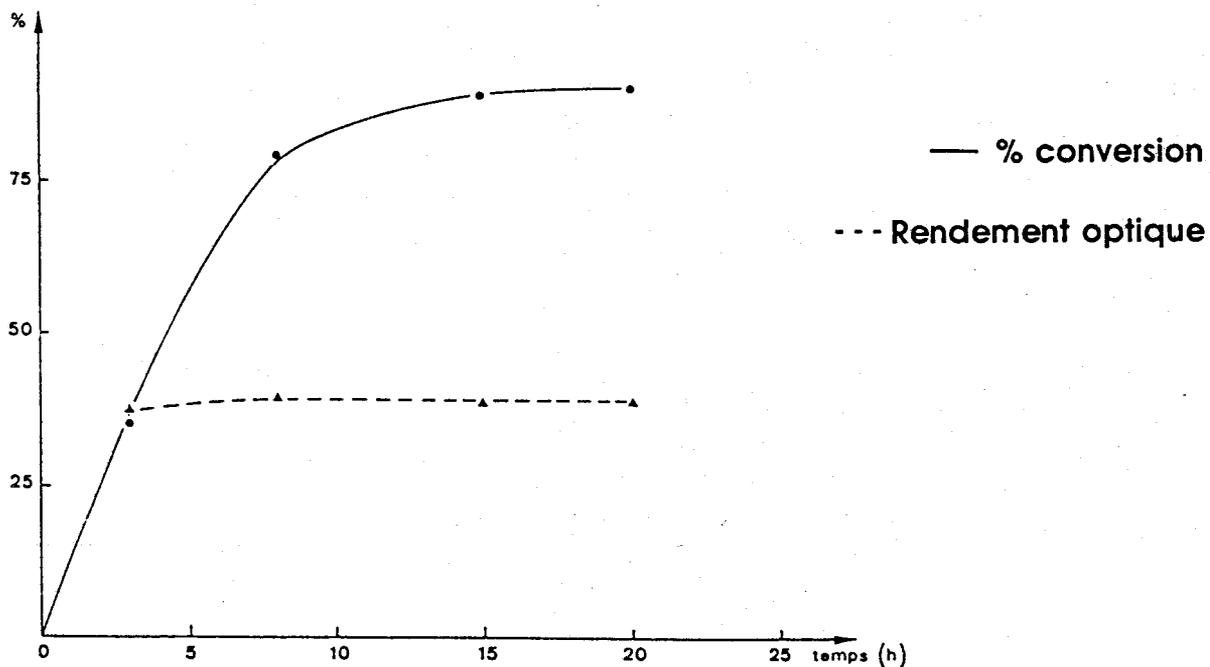


Figure 40 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P₈ dans l'éthanol.

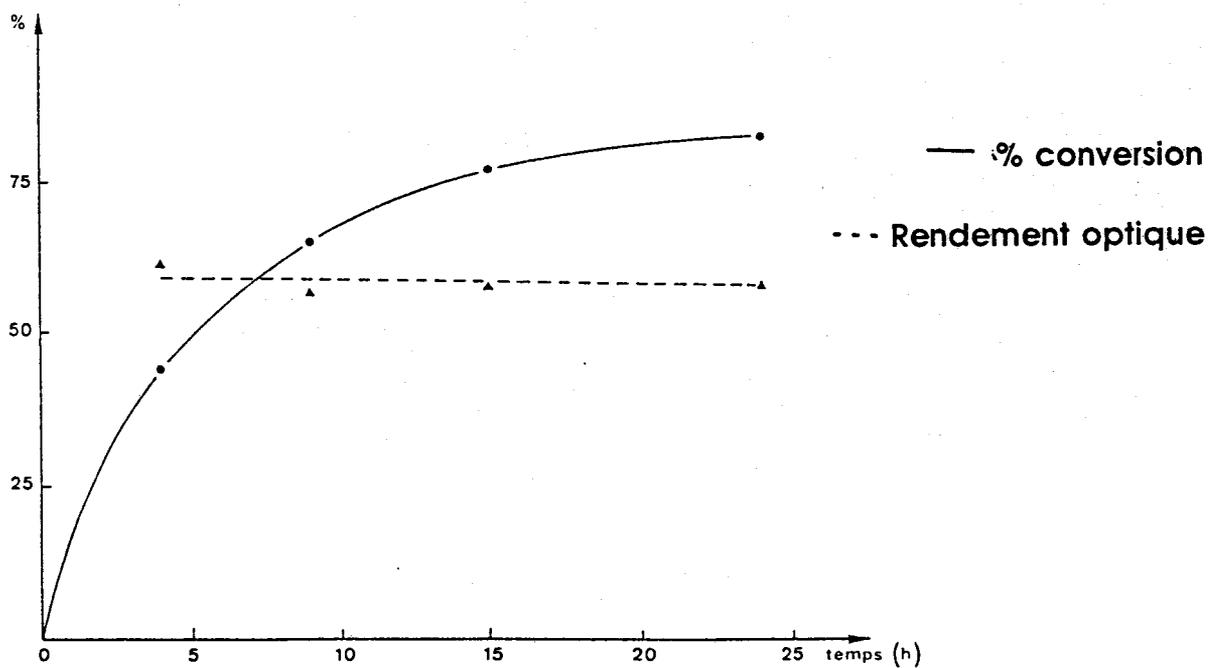


TABLEAU 42. Réduction de l'acétophénone par le support P₈ à température ambiante dans l'éthanol.

NaBH ₄ (m.éq/g) dosé	Temps Réduction (h)	% de conversion	Rendement optique (%)	Configuration absolue
0,58	4	43,75	61,4	R
	9	65	56,5	R
	15	77	57,3	R
	24	83	57,5	R

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas un grand changement par comparaison avec le système comportant l'acide L-sérine du tableau 37. Le rendement chimique reste élevé avec 83 % de conversion en alcool au bout de 24 heures et le rendement optique est pratiquement invariable.

On note une amélioration de l'induction asymétrique par rapport au cas du couplage en présence de triéthylamine (tableau 41).

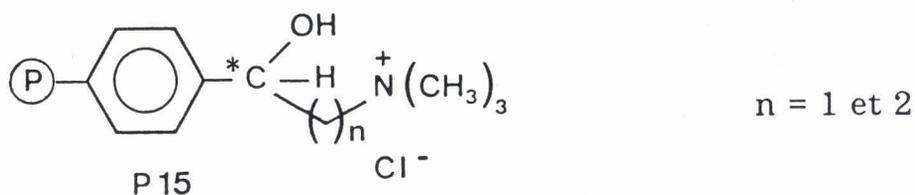
B) LES POLYMERES CHLOROACYLES.

Des polymères supports chloroacylés réduits par IpC₂BCl de façon asymétrique et aminés ont été préparés ; nous avons effectué deux types d'amination :

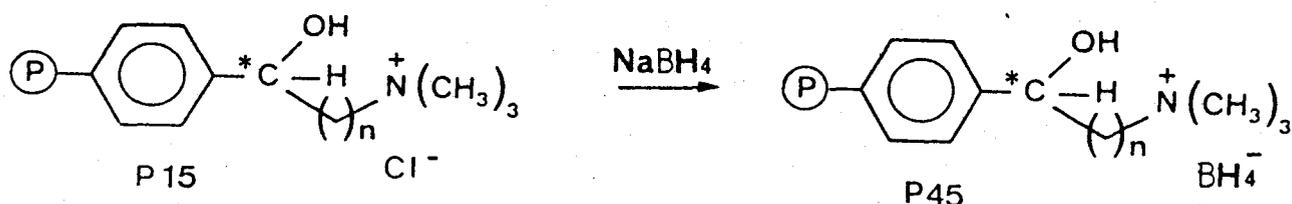
- quaternisation par la triméthylamine,
- introduction de l'amine primaire.

I- QUATERNISATION

Les différents supports poreux et gels réduits et quaternisés ont la structure suivante :



On peut facilement échanger l'ion chlorure avec l'ion borohydrure BH_4^- pour obtenir un support réducteur selon la réaction :

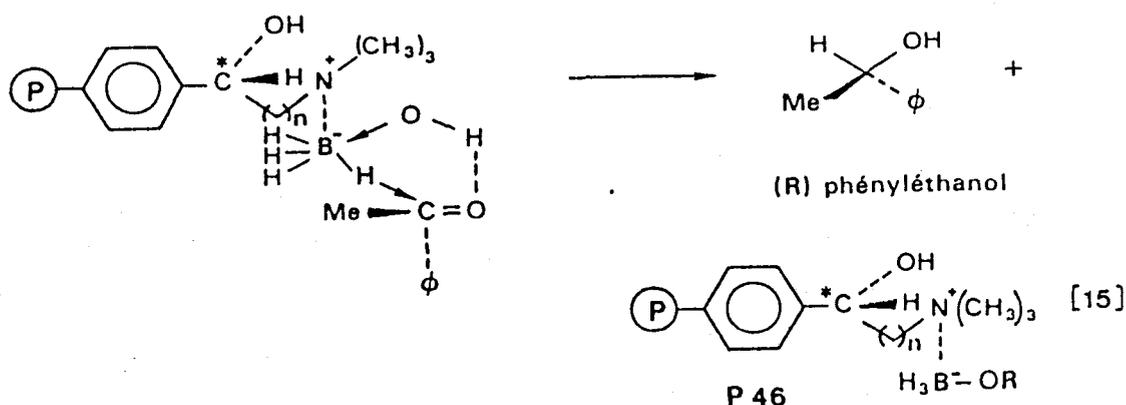


1) Fixation de NaBH_4 sur les supports

A x g de polymère sous sa forme chlorure (polymère P₁₅), on ajoute une solution de 30 ml de NaBH_4 dans l'eau (1,2 équivalents ; excès). Le mélange est laissé sous agitation pendant 2 heures ; ensuite il est filtré et lavé abondamment avec l'eau distillée pour éliminer l'excès de borohydrure de sodium. Après filtration et lavage, le polymère est séché sous vide primaire à 60°C pendant 2 heures.

2) Mécanisme de réduction

L'ion borohydrure du support réducteur (polymère P₄₅) comporte 4 atomes d'hydrogène ; ces derniers vont être engagés dans la réaction de réduction selon un mécanisme séquentiel (4), où une molécule de borohydrure réagit avec 4 molécules d'acétophénone. D'autre part, la réaction étant menée dans l'éthanol, ce dernier y participe comme donneur de proton (6-8). C'est un mécanisme à six centres qui se présente comme suit :



L'acétophénone se rapproche du support réducteur par le côté du groupement méthyle d'après un mécanisme déjà décrit par COREY (29). La réaction s'accompagne de la formation d'alkoxyborane (P 46) pouvant à son tour réduire 3 molécules d'acétophénone ; on obtient à la fin le tétraalkoxyborane qui est régénérable par lavage avec une solution d'acide chlorhydrique.

3) Mode opératoire de réduction

La réduction est menée selon la méthode décrite dans le paragraphe A. Le taux de conversion est déterminé par RMN ^1H et le pouvoir rotatoire mesuré au polarimètre.

4) Résultats de la réduction

4-1 Polymères poreux

La réduction est faite dans l'éthanol à température ambiante et les résultats rassemblés dans le tableau 43 ; les figures 41 et 42 correspondent à la cinétique de réduction de l'acétophénone par les supports $\text{P}_{15\text{Q}1}$ et $\text{P}_{15\text{Q}2}$ qui représentent respectivement les supports avec $n=1$ et 2.

Dans les deux cas, entre 75 et 80 % d'ions chlorures de l'ammonium quaternaire ont pu être échangés avec l'anion borohydrure BH_4^- . Les rendements chimiques sont élevés ; on obtient jusqu'à 90 % de conversion en alcool pour le support $\text{P}_{15\text{Q}2}$ ($n=2$) au bout de 15 heures de temps. La réduction avec les supports $\text{P}_{15\text{Q}1}$ et $\text{P}_{15\text{Q}2}$ serait un peu plus lente par rapport au support quaternisé suivant :

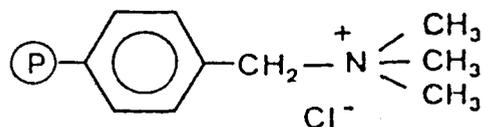


Figure 41 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{15Q1} dans l'éthanol.

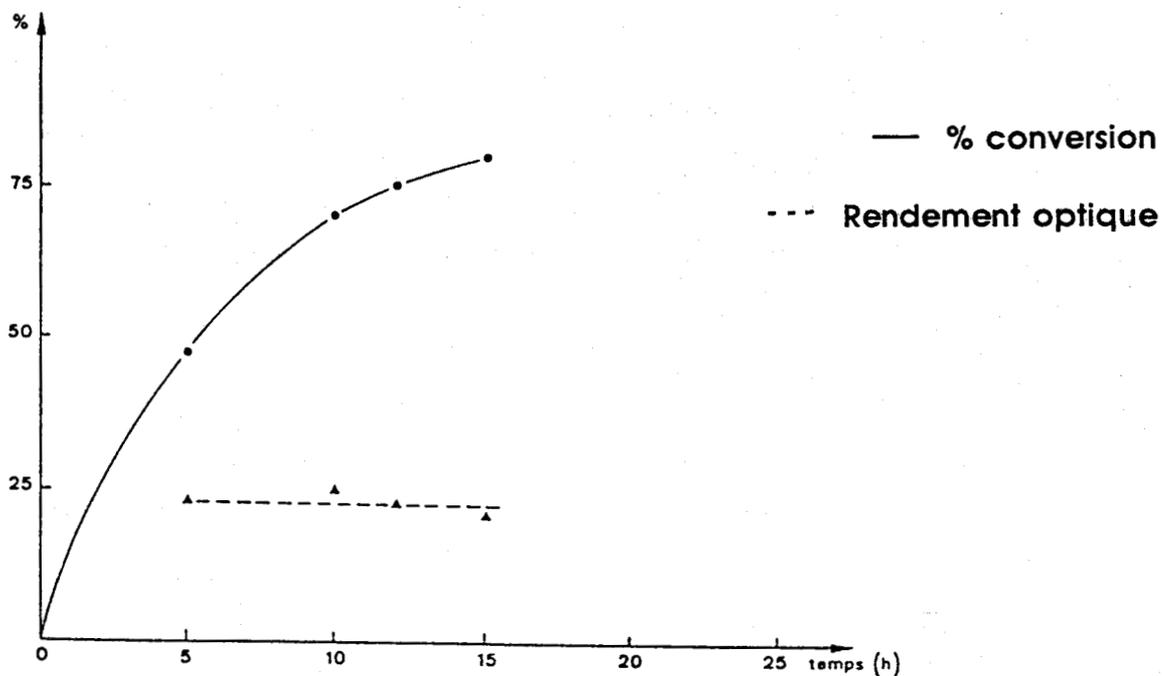


Figure 42 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{15Q2} dans l'éthanol.

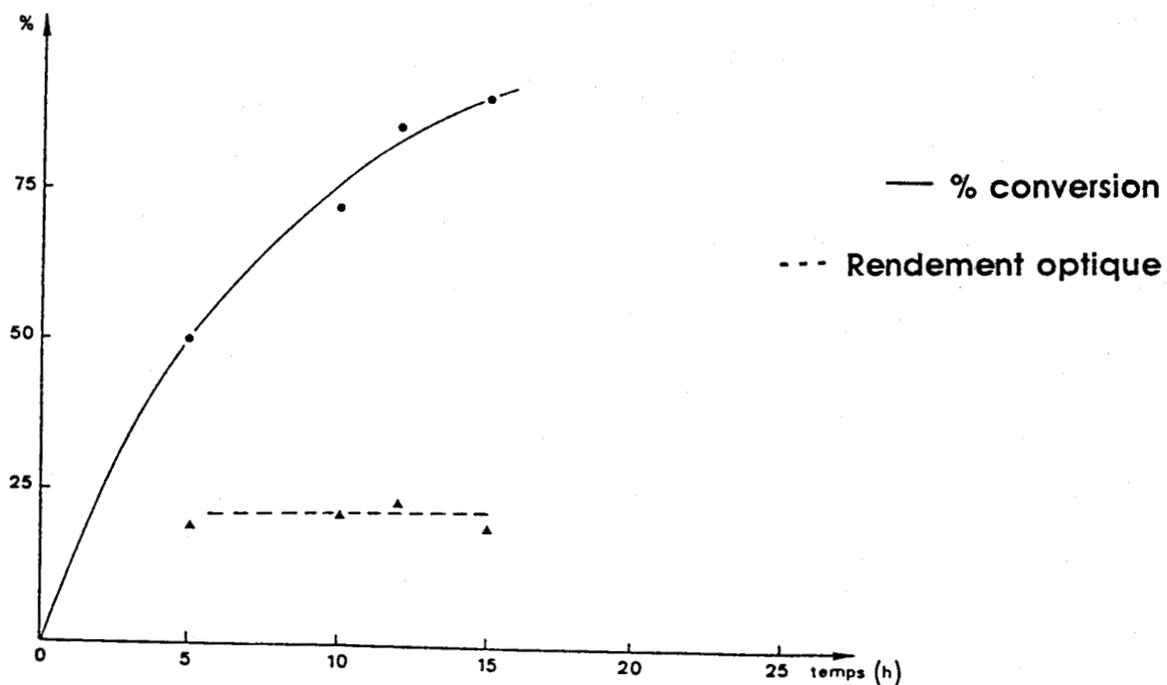


TABLEAU 45 : Réduction de l'acétophénone à température ambiante dans l'éthanol par les polymères poreux quaternisés P_{15Q1} et P_{15Q2}.

Polymères	NaBH ₄ attendu (m.éq/g)	NaBH ₄ dosé (m.éq/g)	Temps de réaction (h)	% de conv.	Rendt optique (%)	Config. absolue
P _{15Q1}	0,80	0,62	5	47	23	R
			10	70	25	R
			12	75	23	R
			15	80	21	R
P _{15Q2}	0,40	0,33	5	50	19	R
			10	72	21	R
			12	85	23	R
			15	90	18,5	R

En effet, dans ce dernier cas (48), on obtient la réduction de 92,6% de certaines cétones comme la cyclohexanone au bout de 9 heures dans le méthanol.

Par contre les rendements optiques sont relativement faibles ; on obtient 25 % dans le meilleur des cas. Ceci peut être expliqué par le fait que près de 50 % seulement de la fonction carbonyle des supports chloroacylés, est réduite par IpC₂BCl de façon asymétrique en chloroalcool (cf spectre I.R de la figure 18). Le reste de la fonction étant réduite par traitement avec NaBH₄.

4-2 Polymères gels

Tout comme dans le cas des supports poreux, nous avons préparé deux polymères gels ; l'un à chaîne courte P_{15GQ1} et l'autre à chaîne longue P_{15GQ2} ; dans les deux cas, nous avons obtenu la réduction totale de la fonction carbonyle des supports chloroacylés par IpC₂BCl en chloroalcool (cf spectre I.R de la figure 17).

Les résultats de réduction de l'acétophénone sont rassemblés dans le tableau 44 ; les figures 43 et 44 représentent la cinétique des réactions de réduction par les supports P_{15GQ1} et P_{15GQ2} respectivement. Les

réactions ont lieu dans les mêmes conditions que dans le cas des polymères poreux.

D'après les résultats du tableau 44 ci-dessus, 77,4 à 83,3 % des ions chlorures sont échangés par les anions borohydrures BH_4^- ; ces échanges sont légèrement supérieurs à ceux des polymères poreux.

On obtient des rendements chimiques élevés dans les deux cas ; néanmoins ceux du support $\text{P}_{15\text{GQ}1}$ ($n=1$) sont légèrement plus importants que ceux du support $\text{P}_{15\text{GQ}2}$ ($n=2$).

TABLEAU 44 : Réduction de l'acétophénone à température ambiante dans l'éthanol par les polymères gels $\text{P}_{15\text{GQ}1}$ et $\text{P}_{15\text{GQ}2}$.

Polymères	NaBH_4 attendu (m.éq/g)	NaBH_4 dosé (m.éq/g)	Temps de réaction (h)	% de conv.	Rendt optique (%)	Config. absolue
$\text{P}_{15\text{GQ}1}$	0,42	0,35	5	47	46	R
			8	63	45	R
			15	72	48	R
			22	81	47	R
$\text{P}_{15\text{G}2}$	0,31	0,24	6	40	51	R
			12	53	55	R
			20	63	52,5	R
			25	67	51	R

Les réactions secondaires rencontrées lors de la chloroacylation plus importantes dans le cas $n=2$ seraient à l'origine de cette légère baisse.

Les rendements énantiomériques sont assez moyens ; à l'inverse des rendements chimiques, le support $\text{P}_{15\text{GQ}2}$ donne de meilleurs résultats de rendements optiques. Les raisons de ce léger mieux nous sont inconnues mais on pourrait l'attribuer soit à la longueur de la chaîne soit à une meilleure pureté optique du support.

Figure 43 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{15GQ1} dans l'éthanol.

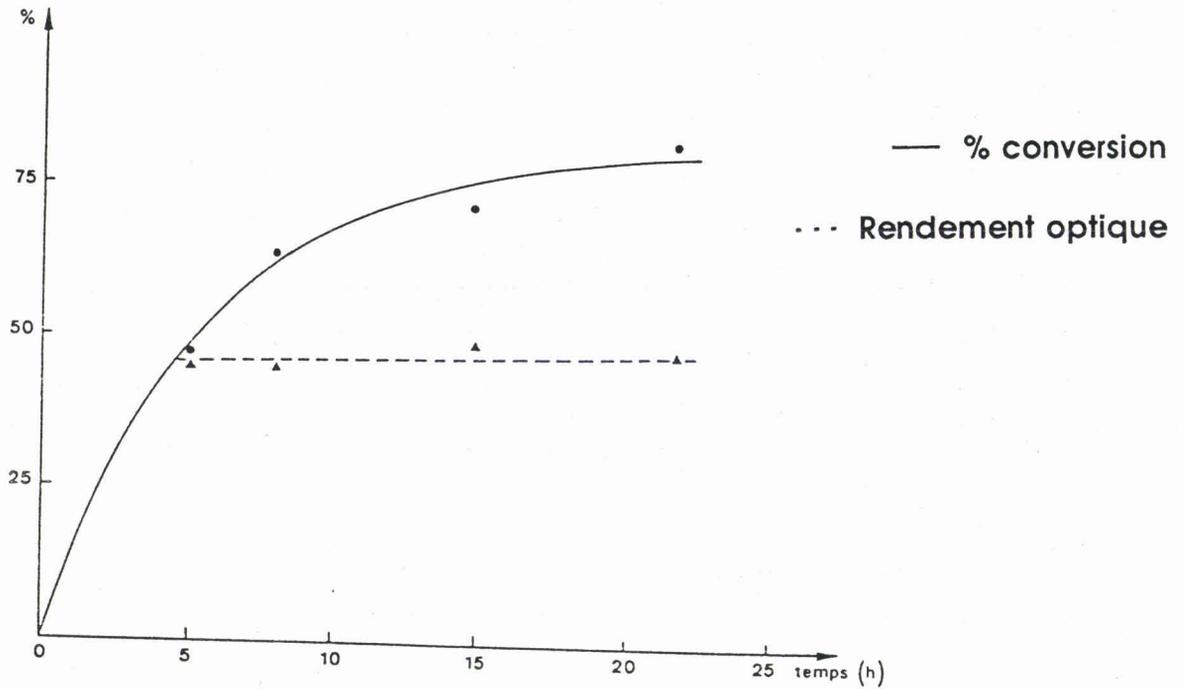
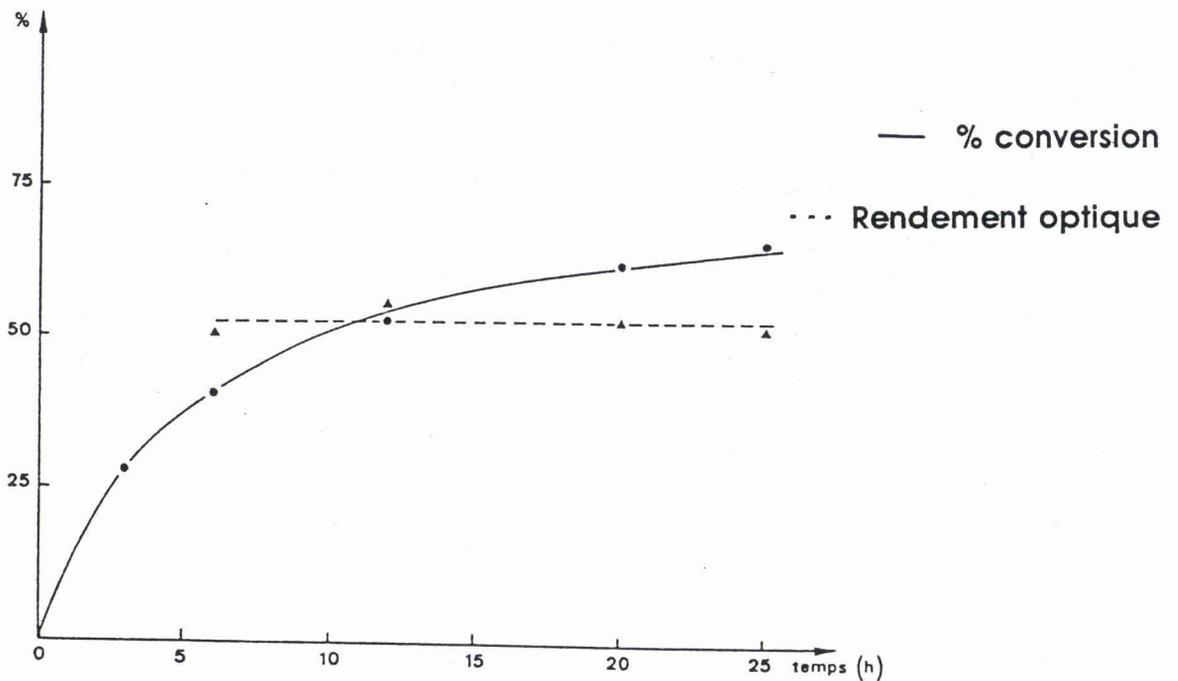
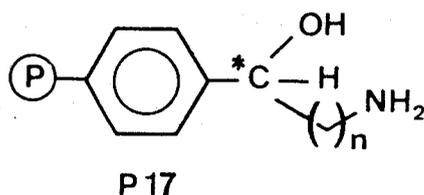


Figure 44 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{15GQ2} dans l'éthanol.

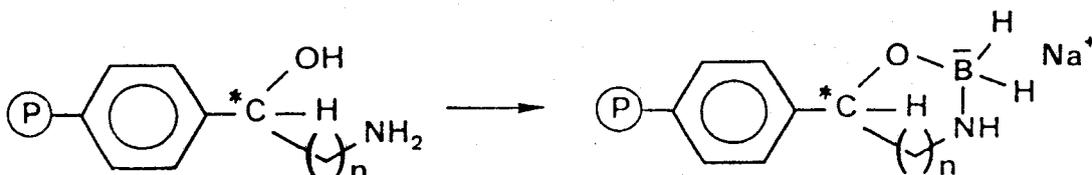


II - POLYMERES A FONCTION AMINO-ALCOOL.

L'étude de réduction de l'acétophénone est faite uniquement avec les polymères gels réduits à 100 % par IpC_2BCl ; l'amine primaire est introduite par la méthode de GABRIEL (49) et les supports à fonction amino-alcool présentent la structure suivante :



La présence de la fonction amino-alcool permet la réaction avec le borohydrure de sodium NaBH_4 pour donner :



On obtient des composés cycliques à 5 ou 6 chaînes pour $n=1$ et 2 respectivement.

1) Fixation de NaBH_4

La fixation de NaBH_4 sur les supports et la détermination du taux des ions borohydrures fixés sont faites selon les méthodes décrites dans le paragraphe A.

2) Mécanisme de réduction

Le mécanisme de réduction de l'acétophénone par les supports P_{17} ($n=1$ et 2) fonctionnalisés est similaire à celui des polymères contenant le résidu amino-acide décrit dans le paragraphe A.

3) Résultats de la réduction

La réaction de réduction est menée dans les mêmes conditions que dans les cas précédents ; $\text{P}_{17\text{G}1}$ et $\text{P}_{17\text{G}2}$ représentent respectivement les supports avec $n=1$ et 2.

Figure 45 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{17G1} dans l'éthanol.

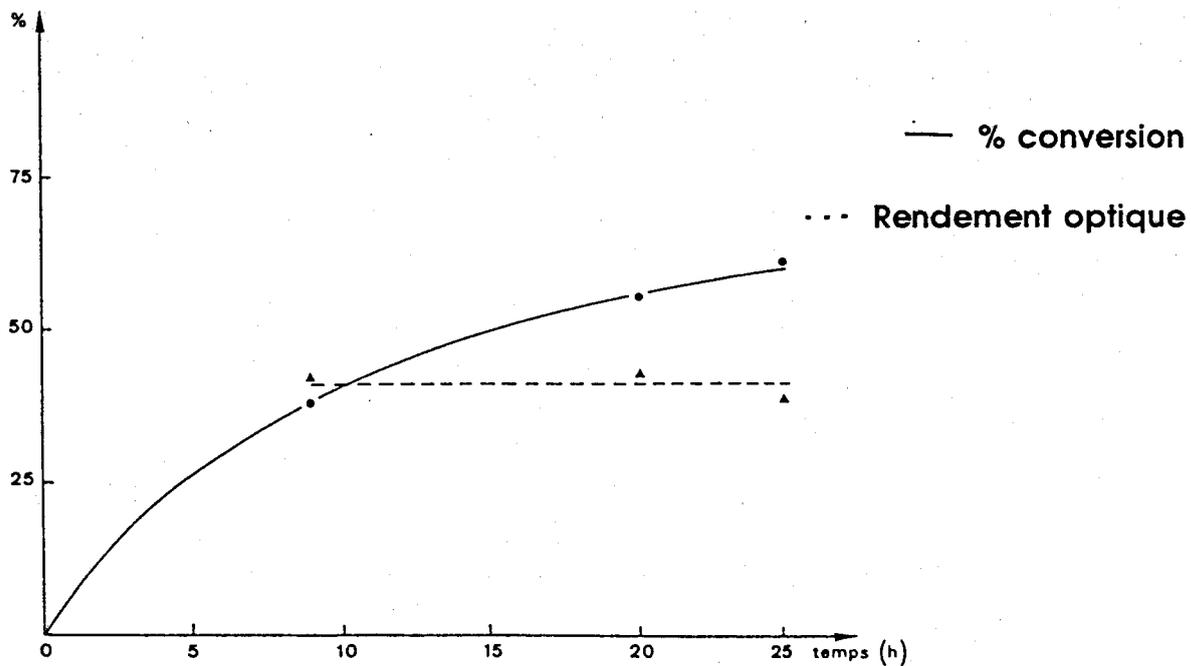
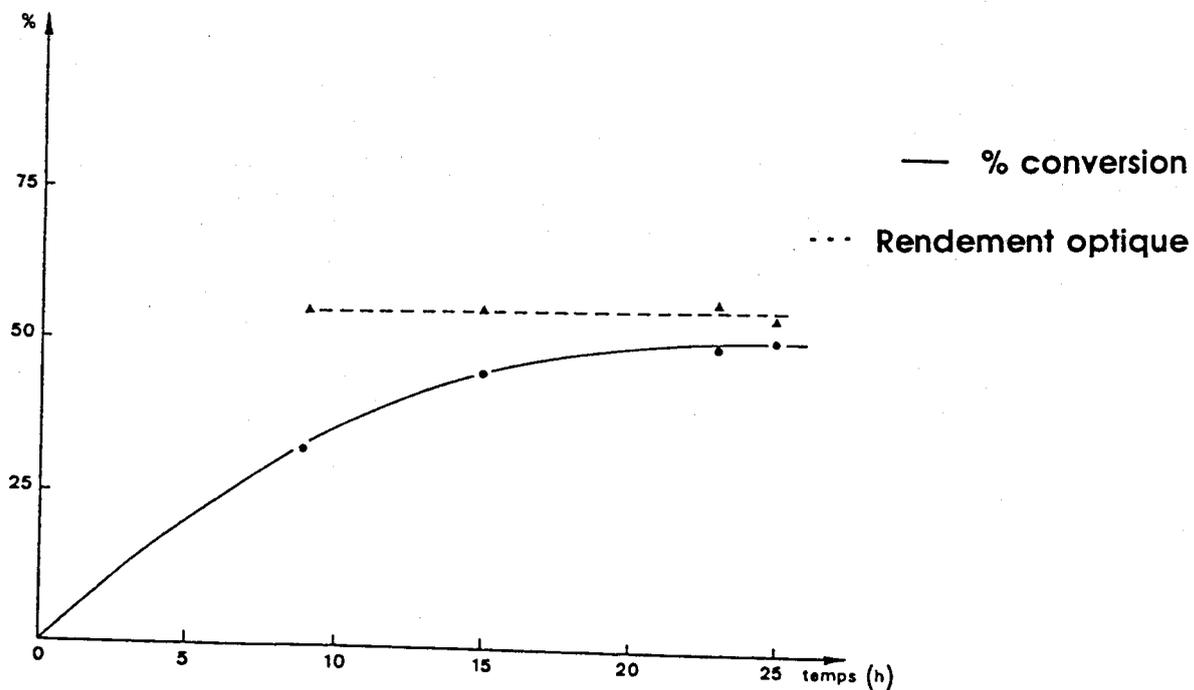


Figure 46 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{17G2} dans l'éthanol.



Les résultats de réduction sont rassemblés dans le tableau 45 et les figures 45 et 46 correspondent à la cinétique de réduction des polymères P_{17G1} et P_{17G2}.

Selon les résultats du tableau 45, on obtient jusqu'à 74 % de taux de fonctionnalisation par NaBH₄. C'est un taux d'échange légèrement inférieur à celui entre les ions BH₄⁻ et les ions Cl⁻ des supports quaternisés.

Les rendements chimiques sont moyens par rapport au système quaternisé où l'on obtient jusqu'à 81 % de taux de conversion en alcool après 22 heures de réaction dans le cas des supports gels.

Quant aux rendements optiques, ils sont comparables aux résultats du système quaternisé du tableau 44 ; néanmoins, les supports P_{17G2} présentent les meilleurs rendements optiques probablement pour les raisons évoquées précédemment dans le cas des polymères quaternisés.

Tableau 45 : Réduction de l'acétophénone par les polymères P_{17G1} et P_{17G2} à température ambiante dans l'éthanol.

Polymères	NaBH ₄ attendu (m.éq/g)	NaBH ₄ dosé (m.éq/g)	Temps de réaction (h)	% de conv.	Rendt optique (%)	Config. absolue
P _{17G1}	0,58	0,43	9	37,5	42	R
			20	55	42,5	R
			25	61	38	R
P _{17G2}	0,54	0,40	9	31	55	R
			15	45	56	R
			23	50	56,5	R
			25	52	54	R

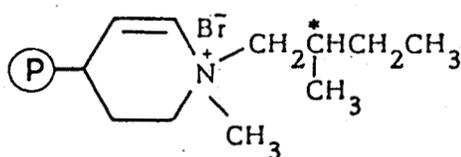
C) POLYMERES DVB 4VP QUATERNISES

I - LES SUPPORTS

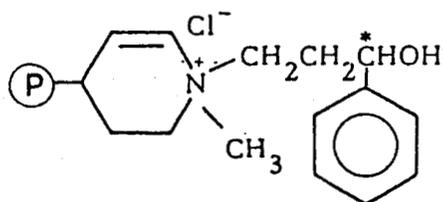
Des supports poreux et gels ont été préparés à partir du divinylbenzène et de 4VP. La quaternisation avec les halogènes chiraux est faite pour servir de supports à l'agent réducteur NaBH_4 . Deux halogènes chiraux ont été utilisés lors de la quaternisation :

- le (s) - (+) bromo-1 méthyl-2 butane ;
- le (s) - (-) chloro-3 phényl-1 propanol.

Les différents supports poreux et gels ont les structures suivantes :



P23



P24

II - REDUCTION

Les supports P_{23} et P_{24} permettent d'échanger les ions chlorures et bromures avec les anions borohydrures BH_4^- .

1) Fixation de NaBH_4 sur les supports P_{23} et P_{24} .

Les réactions de fonctionnalisation par NaBH_4 ainsi que la détermination de son taux de fixation sont menées selon les méthodes décrites dans les paragraphes A et B.

2) Mécanisme de réduction

Le mécanisme de réduction des cétones prochirales et en particulier de l'acétophénone dans notre cas est similaire à celui des supports chloroacylés et quaternisés décrits dans le paragraphe B.

D'autre part, dans le cas du polymère P₂₄, la fonction alcool du support pourrait participer au mécanisme en tant que donneur de protons.

3) Mode opératoire de réduction

La réduction est menée dans les mêmes conditions que dans les cas précédents (paragraphe A et B) ; le taux de conversion est déterminé par RMN ¹H et le pouvoir rotatoire mesuré au polarimètre.

4) Résultats

4-1 Polymères poreux.

Les résultats de réduction sont rassemblés dans le tableau 46 et les figures 47 et 48 correspondent à la cinétique de réaction de réduction avec les supports P_{23Q} et P_{24Q}.

On observe d'après les résultats du tableau 48 que 76,3 % d'ions chlorures et 70,6 % d'ions bromures sont échangés avec l'anion borohydrure BH₄⁻. Ces résultats seraient liés au problème de diffusion à travers les pores du polymère d'une part, et d'autre part à la réduction de pyridiniums résiduels formés lors de la deuxième quaternisation par les halogénures chiraux ; ces pyridiniums étant réduits en hydroxyde par réaction avec NaBH₄. Ceci contribue globalement à la diminution du taux d'échange.

Les rendements chimiques de réduction sont moyens et sont comparables à ceux du système chloroacylé du tableau 45. On observe une induction asymétrique faible dans le cas du support P_{23Q} ; quant au support P_{24Q}, le rendement optique est moyen atteignant 51 %. On peut expliquer cette différence d'induction asymétrique par la présence du groupement hydroxyle sur le polymère P_{24Q}, ce groupement pouvant complexer NaBH₄ ou participer au mécanisme de réduction en tant que donneur de protons rapprochant donc l'acétophénone du centre de chiralité.

Figure 47 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{23Q} dans l'éthanol.

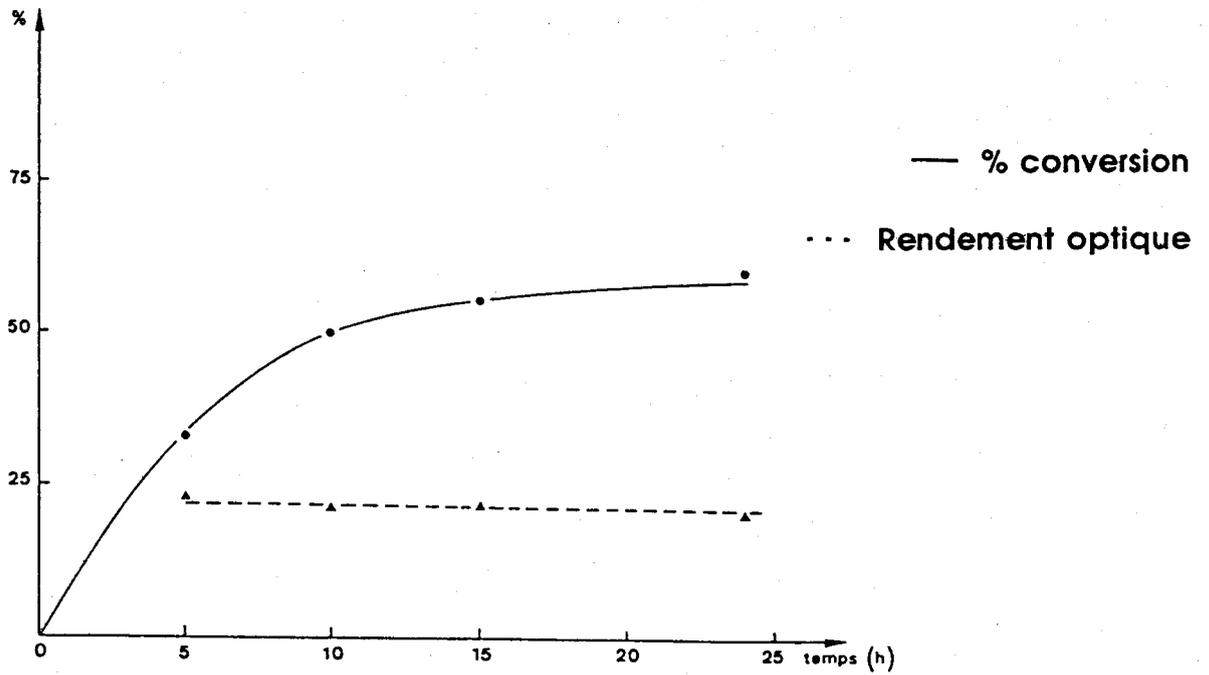


Figure 48 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{24Q} dans l'éthanol.

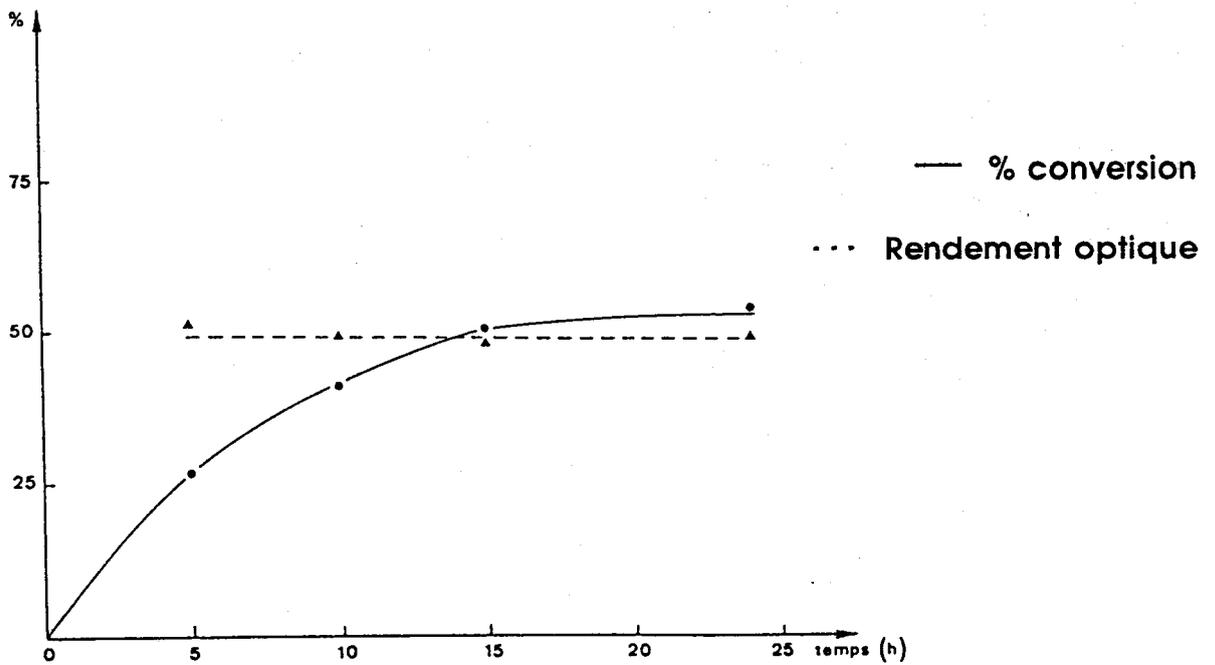


TABLEAU 46 : Réduction de l'acétophénone par les polymères poreux P_{23Q} et P_{24Q} à température ambiante dans l'éthanol. (P_{23Q} : quaternisation par le bromo-1 méthyl-2 butane ; P_{24Q} : quaternisation par le chloro-3 phényl-1 propanol).

Polymères	NaBH ₄ attendu (m.éq/g)	NaBH ₄ dosé (m.éq/g)	Temps de réaction (h)	% de conv.	Rendt optique (%)	Config. absolue
P _{23Q}	0,85	0,60	5	33	23	R
			10	50	21	R
			15	55	21,5	R
			24	60	20	R
P _{24Q}	0,38	0,29	5	26,5	51	R
			10	41	49	R
			15	50	47,5	R
			24	53	48	R

4-2 Polymères gels

Les résultats de réduction avec les supports gels P_{23G} et P_{24G} sont contenus dans le tableau 47 ; les figures 49 et 50 représentent leurs cinétiques de réduction respectivement.

On remarque selon les résultats du tableau 47 que 71,7 % (pour le support P_{24G}) et 77,7 % (pour le support P_{23G}) d'ions chlorures et bromures sont échangés avec les anions BH₄⁻.

Par rapport aux supports poreux où on a des problèmes de diffusion, on note une amélioration au niveau des échanges d'ions ; l'on passe de 70,6 % dans le cas des bromures à 77,7%. La réduction des ions pyridiniums peut aussi en partie expliquer le taux d'échange observé.

Les rendements chimiques sont assez importants atteignant 72 % de taux de conversion au bout de 20 heures ; la réaction est néanmoins lente comme dans les cas précédents ; on note une amélioration par rapport aux supports poreux tant au niveau des rendements chimiques qu'énantiomériques.

Figure 49 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{23G} dans l'éthanol.

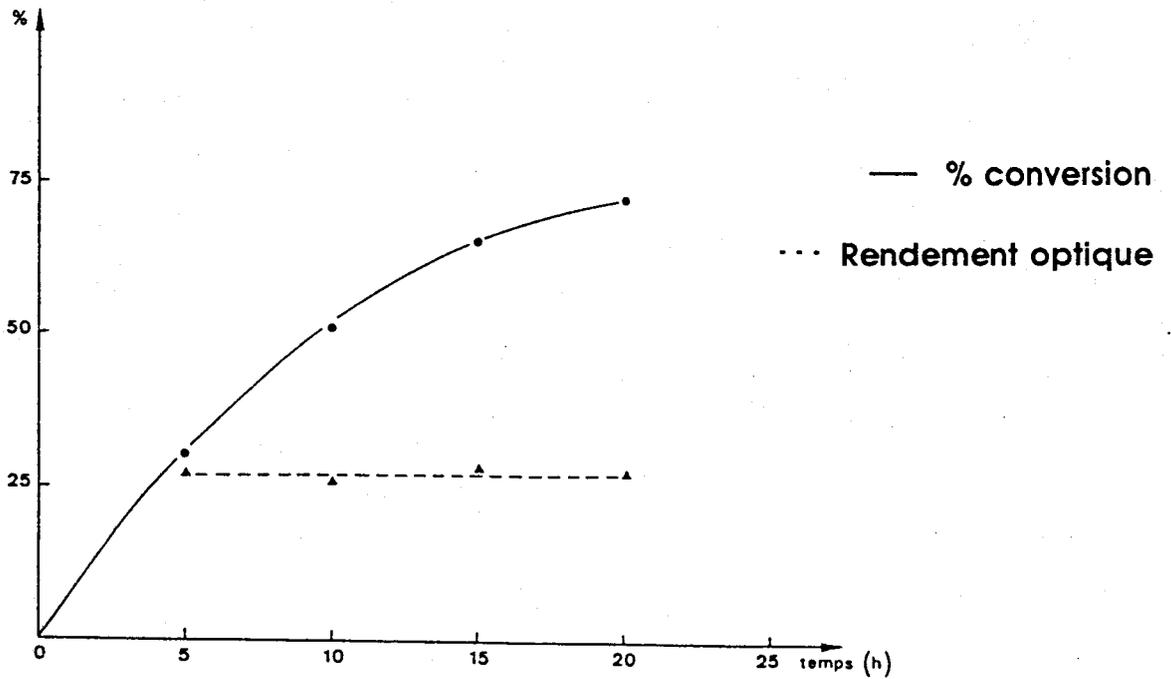


Figure 50 : Cinétique de réduction de l'acétophénone par le polymère P_{24G} dans l'éthanol.

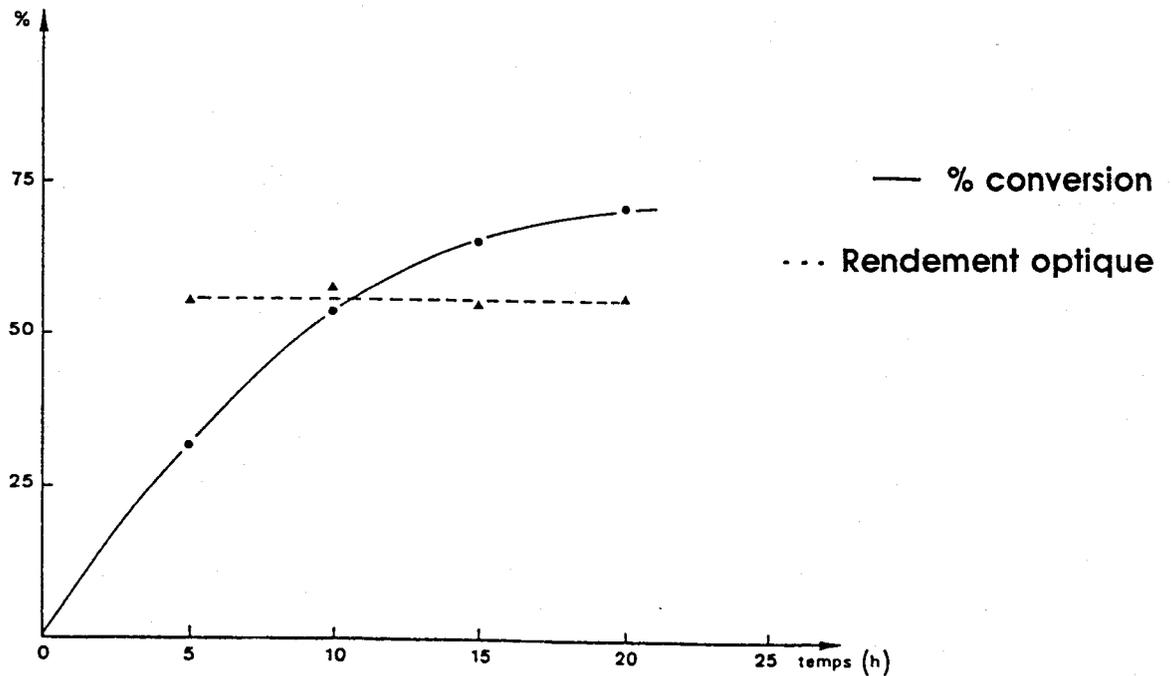


TABLEAU 47 : Réduction de l'acétophénone par les supports gels P_{23G} et P_{24G} dans l'éthanol à température ambiante. (P_{23G} quaternisation par le bromo-1 méthyl-2 butane ; P_{24G} quaternisation par le chloro-3 phényl-1 propanol).

Polymères	NaBH ₄ attendu (m.éq/g)	NaBH ₄ dosé (m.éq/g)	Temps de réaction (h)	% de conv.	Rendt optique (%)	Config. absolue
P _{23G}	2,06	1,60	5	36	27	R
			10	51	26	R
			15	65	28	R
			20	72	27,5	R
P _{24G}	0,60	0,43	5	32,5	55	R
			10	53	57	R
			15	65	54,5	R
			20	71	56	R

Des deux supports, P_{24G} donne une meilleure induction asymétrique ; on atteint 57 % au lieu de 28 % pour le support P_{23G}. Cette différence d'induction est expliquée par la présence du groupement hydroxyle sur le support P_{24G}.

On note ici comme dans le cas des polymères poreux, la quasi indépendance du rendement optique par rapport au temps de réduction de l'acétophénone. Ceci confirme la participation à la réaction des seules espèces réactives issues des supports P_{23G} et P_{24G} par échanges d'anions avec le borohydrure de sodium.

CONCLUSION

Nous avons obtenu des résultats relatifs d'une part à la cinétique et d'autre part aux rendements optiques des réductions.

Deux paramètres importants régissent les résultats obtenus :

■ la nature chimique des différents sites complexants ; en particulier nous avons étudié trois catégories de supports :

- les polymères comportant les motifs L-sérine et L-thréonine
- les polymères chloroacylés réduits et aminés
- les polymères DVB-4VP quaternisés.

■ la texture des supports ; deux types de texture ont été préparés à savoir des polymères gels et poreux.

1) Influence de la texture

Dans tous les cas de figure étudiés, la texture n'a pratiquement pas d'influence sur les rendements optiques observés. On retrouve les mêmes valeurs pour les polymères poreux et gels. Les mécanismes réactionnels restent les mêmes en passant des polymères poreux aux polymères gels.

Par contre on remarque surtout l'influence qu'a la texture poreuse sur les rendements chimiques des différentes réductions. Pour tous les supports utilisés, les résultats des polymères gels sont meilleurs comparés à ceux des polymères poreux sauf dans le cas des supports chloroacylés où les résultats sont semblables.

La porosité de nos polymères poreux est constituée pour une grande part de pores intermédiaires $10^2 < R < 10^3$ (entre les agglomérats de microsphères) et des petits pores entre les microsphères. La diffusion des réactifs est très aisée dans les pores intermédiaires (50), néanmoins dans les petits pores, la diffusion est beaucoup plus lente, l'expansion des chaînes greffées sous l'effet du solvant pouvant aller jusqu'à rendre impossible cette diffusion (51).

2) Influence de la nature chimique des différents sites complexants

Les rendements optiques sont liés aux modes de préparation des supports ; dans le cas de la fonctionnalisation par polymérisation (cas du motif L-sérine), le résultat est meilleur en comparaison avec les polymères obtenus par modification chimique de la résine de Merrifield. Ceci est dû à la pureté optique du monomère fonctionnel utilisé lors de la polymérisation ainsi qu'à la présence des réactions secondaires apparues dans la synthèse des polymères de la deuxième catégorie. Ces réactions pouvant créer des sites susceptibles d'induire des réductions non asymétriques.

Les rendements chimiques sont comparables pour tous les polymères comportant les motifs L-sérine et L-thréonique ; la présence du groupe méthyle dans ce dernier cas n'influe pas sur la réduction.

Pour les polymères chloroacylés comportant les fonctions amino-alcools, nous retrouvons des rendements chimiques plus faibles que dans les cas précédents. Ceci trouverait son explication dans l'existence de réactions secondaires lors de l'acylation.

Dans le cas des supports quaternisés, la vitesse de réduction est faible en comparaison avec certains résultats de la littérature (48). Outre les réactions secondaires de post-réticulation et de formation d'acide, on pourrait évoquer aussi l'éventuel décomplexation de NaBH_4 .

Les rendements optiques quant à eux seraient liés à la pureté optique des différents supports utilisés (réduction par IpC_2BCl) ; la pureté optique n'a pas pu être évaluée ; nous nous sommes reportés aux résultats de la littérature.

Pour les polymères DVB-4VP quaternisés, on pourrait évoquer l'encombrement stérique au niveau des sites réactifs pour expliquer les faibles rendements chimiques observés.

Quant aux rendements optiques obtenus, les structures moléculaires des deux systèmes nous apportent quelques explications ; l'amélioration du polymère P_{24} serait liée à la présence du groupe

hydroxyle. Ce dernier est susceptible de former un complexe avec NaBH_4 et de ce fait, l'acétophénone se rapproche du centre chiral.

Nous avons observé au cours de nos travaux, un effet de solvant ; en effet en passant du méthanol à l'éthanol, on passe du simple à plus du double du rendement chimique. L'acidité du méthanol (supérieure à celle de l'éthanol) induit une décomposition du borohydrure.

De même, nous avons obtenu un effet polymère important ; en passant de la petite molécule L-sérine méthylester au polymère, le rendement optique passe de 12 à 76%. La différence est liée essentiellement à la rigidité du système polymère et de ce fait, à celle du groupement réducteur fixé+ qui limite les problèmes d'inversion de configuration.

D'une manière générale, bien que l'acétophénone soit réduit de façon quantitative par les supports étudiés, la vitesse de réduction reste assez lente. Les facteurs structuraux et texturaux expliqueraient la cinétique observée.

Les rendements optiques sont surtout liés à la pureté optique et à la structure des polymères étudiés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) H.C. BROWN and S. KRISHNA MURTHY
Tetrahedron, 35, 567, (1979)
- (2) S.W. CHAITIN and W.G. BROWN
Ibid. 71, 122, (1949)
- (3) D.J. PASTO and B. LEPESKA
J.A.C.S., 98, 1094 (1976)
- (4) E.R. GARRETT and D.A. LYTTLE
Ibid. 75, 6051 (1953)
- (5) H.C. BROWN, O.H. WHEELER and K. ICHIKAWA
Tetrahedron 1, 214, (1957)
- (6) D.C. WIGFIELD
Tetrahedron 35, 449, (1979)
- (7) R.C. WADE
J. Mol. Cat. 18, 273, (1983)
- (8) A. PELTER, K. SMITH
In Comprehensive Organic Chemistry, D. Barton and W.D. Ollis
Ed. 3, 695 (1979)
- (9) D.C. WIGFIELD, S. FEINER and F.W. GOWLAND
Tetrahedron Lett. 3376 (1976)
- (10) N.G. GAYLORD
Inter Science, New York (1956)
- (11) H.C. BROWN and K. ICHIKAWA
J.A.C.S. 83, 4372 (1961)
- (12) J.L. PIERSE and H. HANDEL
Tetrahedron Lett. 2317 (1974)
- (13) (a) A. Mc KENZIE
J. Chem. Soc. 85, 1249 (1904)

(b) E.E. TURNER and M.M. HARRIS
Quarterly Review, 1, 299 (1947)

(c) B.M. BOVEY and E.E. TURNER
J. Chem. Soc. 3223 (1951)
- (14) D.J. CRAM and F.A. ABD ELHAFEZ
J.A.C.S. 74, 5828 (1952)

- (15) D.J. CRAM and D.R. WILSON
J.A.C.S., 85, 1245 (1963)
- (16) J.H. STOCKER, D. SIDISUNTHORN, B.M. BENJAMIN and C.J. COLLINS
Ibid., 82, 3913 (1960)
- (17) D.J. CRAM and L.D. GREEN
Ibid., 75, 6005 (1953)
- (18) J.W. CORNFORTH, R.H. CORNFORTH and K.K. MATHEWS
J. Chem. Soc., 112 (1959)
- (19) M.M. MIDLAND and Y.L. KWON
J.A.C.S., 105, 3725 (1983)
- (20) (a) M.M. MIDLAND and Y.C. KWON
J. Org. Chem., 46, 229 (1981)

(b) M.M. MIDLAND and Y.C. KWON
Tetrahedron Lett. 23, 2077 (1982)
- (21) J. CHANDRASEKHARAN, P.R. RAMACHANDRA, H.C. BROWN
J. org. Chem. 50, 5446 (1985)
- (22) G.J. KABATSOS
J.A.C.S., 19, 1367 (1967)
- (23) H.C. BROWN, WON SUH PARK, TAE CHO and P.V. RAMACHANDRA
J. Org. Chem. 52, 5406 (1987)
- (24) (a) H.C. BROWN, G.G. PAI
J. Org. Chem. 47, 1606 (1982)

(b) H.C. BROM, G.G. PAI
Ibid, 48, 1784 (1983)

(c) H.C. BROWN, G.G. PAI and P.K. JADHAV
J.A.C.S., 106, 1531 (1984)

(d) H.C. BROWN and G.G. PAI
J. Org. Chem. 50, 1384 (1985)
- (25) M. CHEREST and N. PRUDENT
Tetrahedron 36, 1599 (1980)
- (26) NGUYEN TRONG ANH
Topics in Current Chemistry 88, 146 (1980)
- (27) J.P. POYSER, F. DE REINACH-HIRZBACH and G. OURISSON
J. Chem. Soc. Perkin 1, 378 (1974)
- (28) R. NOYORI, I. TOMINO, Y. TANIMOTO and M. NISHIZAWA
J.A.C.S. 106, 6709, (1984)

- (29) E.J. COREY, R.K. BAKSHI and SAIZO SHIBATA
J.A.C.S., 109, 5551 (1987)
- (30) H. YAMATAKA and T. HANAFUSE
J. Org. Chem. 53, 772 (1988)
- (31) (a) H. HAUBENSTOCK, T.A. MESTER Jr, H. ZIEGER
J. Org. Chem., 45, 3443 (1980)
- (b) P. GORIN, J.C. MARCHON, J. TRANCHANT, S. KOVACEVIC and J.P. MERSAULT
Bull. Soc. Chim. Fr., 3790 (1970)
- (c) E.R. LIPPINCOTT
Chem. Phys, 17, 1351 (1949)
- (32) J.P. VIGNERON and I. JACQUET
Tetrahedron 32, 939 (1976)
- (33) (a) S. ITSUNO, K. ITO, A. HIRAO and S. NAKAHAMA
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2887 (1984)
- (b) S. ITSUNO, M. NAKANO, K. ITO, A. HIRAO, M. OWA, N. KANDA and S. NAKAHAMA
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2615 (1985)
- (34) S. ITSUNO, K. ITO, T. MARUIYAMA, N. KANDA, A. HIRAO and S. NAKAHAMA
Bull. Chem. Soc. Jpn, 59, 3329 (1986)
- (35) A. AKELAH and D.C. SHERRINGTON
Polymer. Commun. 24, 147, (1983)
- (36) A. HIRAO, S. ITSUNO, M. OWA, S. NAGAMI, H. MOCHIZUKI, H.A. ZOOROV, S. NIAKAHAMA and N. YAMAZAKI
J. chem. Soc., Perkin 1, 900, (1981)
- (37) M.A. PETIT and J. JOZEFONVICZ
J. Appl. Polym. Sci., 21, 2589, (1977)
- (38) E.D. KLUG
Macromol. Synth. 2, 3 (1966)
- (39) F. VILLEDON-DENAIDE, P. LECAVALLIER and J.M.J. FRECHET
Polymer Bulletin 15, 491, (1986)
- (40) P. LECAVALIER, E. BALD, Ying JIANG, J.M.J. FRECHET and P. HODGE
Reactive Polymers, 3, 315 (1985)
- (41) A.I. MEYERS, G. KRAUS, K. KAMATA and M.E. FORD
J.A.C.S., 98, 567 (1976)
- (42) J. HSIANGLIU, K. KONDO and K. TAKEMOTO
Makromol. Chem. 184, N° 8, 1547 (1983)

- (43) N. UMINO, T. IWAKUMA and N. ITOH
Chem. Pharm. Bull. 27, 1497 (1980)
- (44) M.L. HALLENSLEBEN
J. Polymer Sci. Symposium n° 47, 1-9 (1974)
- (45) B.F. GISIN
Helv. Chimica Acta 56, Facs 5, N° 142-143, 1476 (1976)
- (46) R.B. MERRIFIELD
J.A.C.S.85, 3039 (1963)
- (47) J.M. STEWART and J.D. YOUNG
Solid Phase Peptide Synthesis
Second Edition p.30 Nov. 1984
- (48) N.Y. YOON, K.B. PARK and Y.S. GYOUNG
Tetrahedron Lett. Vol 24, N°48, 5367 (1983)
- (49) J.C. SHEEHAN and W.A. BOLHOFER
J.A.C.S. 72, 2786 (1950)
- (50) M. BACQUET-BATAILLE
Thèse n° 486, Lille I (1990)
- (51) F. FISCHER and H. TROPSCH
Chem. Ber. 56, 2428 (1923)

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ces travaux, nous avons pu étudier un éventail assez large de polymères chiraux poreux et gels supports de NaBH_4 . Les différents supports comportent soit les fonctions amino-alcools, soit une fonction ammonium quaternaire et sont utilisés pour réduire l'acétophénone.

Trois catégories de polymères ont ainsi été étudiées :

- a) les polymères comportant les amino-acides L-sérine et L-thréonine,
- b) les polymères chloroacylés, réduits par IpC_2BCl de manière asymétrique et ensuite aminés,
- c) les polymères DVB-4VP quaternisés par les halogénures chiraux.

Les différentes fonctions sont introduites de deux manières : soit par polymérisation (cas du monomère contenant le motif L-sérine) soit par modification chimique dans les autres cas.

Selon les trois types de polymères étudiés, nous avons obtenu des rendements chimiques élevés mais avec une cinétique de réduction lente ; environ 90% de conversion dans le meilleur des cas au bout de 24 heures.

Quant aux rendements optiques, on obtient des résultats divers selon les supports.

Pour la première catégorie de polymères, les résultats varient selon le mode de préparation des supports :

- le meilleur résultat est obtenu par le polymère fonctionnalisé par polymérisation (cas du support contenant le motif L-sérine). Nous notons ici une amélioration par rapport à la réaction en phase homogène ; en effet nous passons de 12% à 76% en phase supportée et ceci pour les supports poreux tout comme pour les gels.

- les supports obtenus par greffage d'acide-amino sur la résine de MERRIFIELD ont donné 62% de rendement optique dans le meilleur des cas ; ce résultat est lié aux diverses réactions secondaires apparues au

cours de la synthèse des polymères donnant lieu à des inductions non asymétriques.

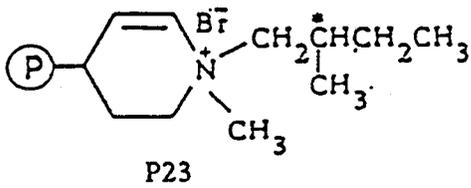
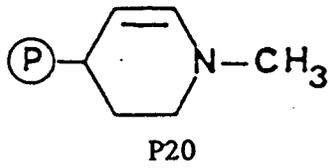
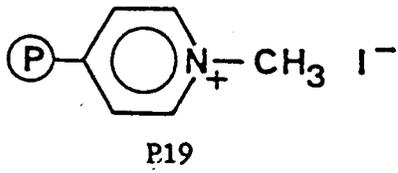
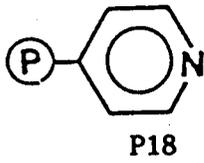
Pour la seconde catégorie de polymères, nous avons observé des rendements optiques assez moyens de 56% dans le meilleur des cas. On note aussi que les résultats sont liés à la longueur de la chaîne des supports utilisés et aux réactions secondaires apparues lors de leur préparation.

Dans la troisième catégorie de polymères, les rendements optiques sont également moyens atteignant 57% dans le meilleur des cas. On note ici que la présence du groupement hydroxyle apporte une grande amélioration du rendement optique.

Nous avons noté également que les rendements optiques étaient pratiquement indépendants du temps de réduction, ce qui se traduit par la participation de façon prépondérante d'une seule espèce réactive.

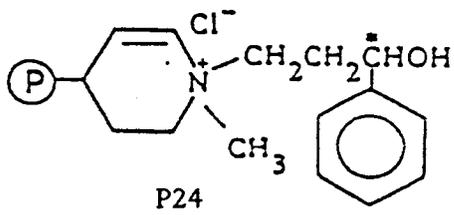
Les résultats obtenus au cours de ces travaux sont très encourageants ; il serait intéressant dans l'avenir de limiter les réactions secondaires pour optimiser les rendements optiques et aussi trouver un moyen pour augmenter la vitesse de réduction.





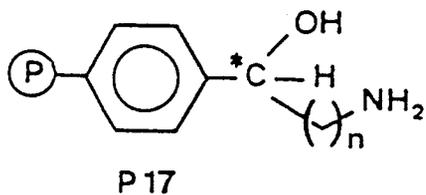
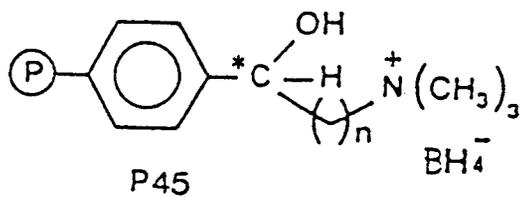
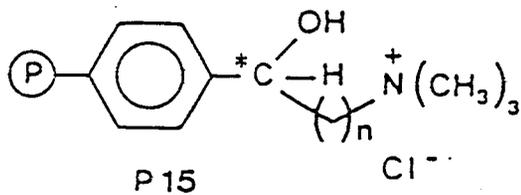
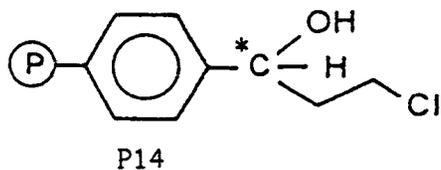
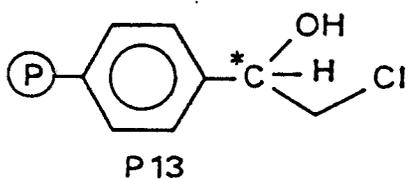
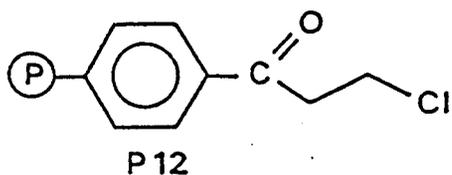
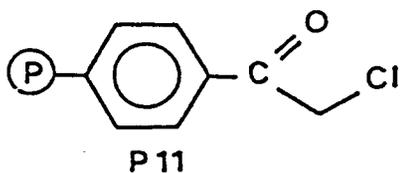
P_{23Q} Polymère poreux

P_{23G} Polymère gel



P_{24Q} Polymère poreux

P_{24G} Polymère gel



P15Q1 Polymère poreux n= 1

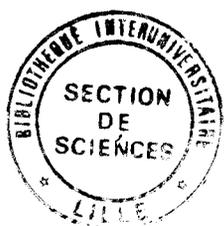
P15Q2 Polymère poreux n= 2

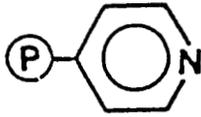
P15GQ1 Polymère gel n= 1

P15GQ2 Polymère gel n= 2

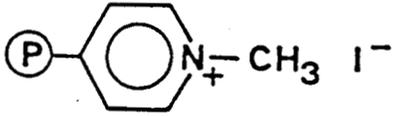
P17G1 Polymère gel n= 1

P17G2 Polymère gel n= 2

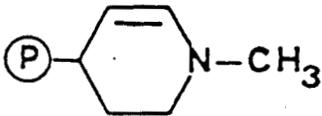




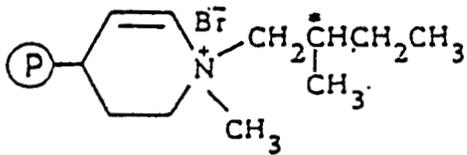
P18



P19



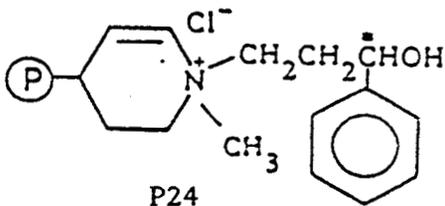
P20



P23

P_{23Q} Polymère poreux

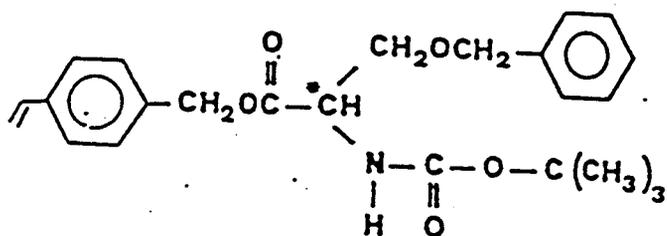
P_{23G} Polymère gel



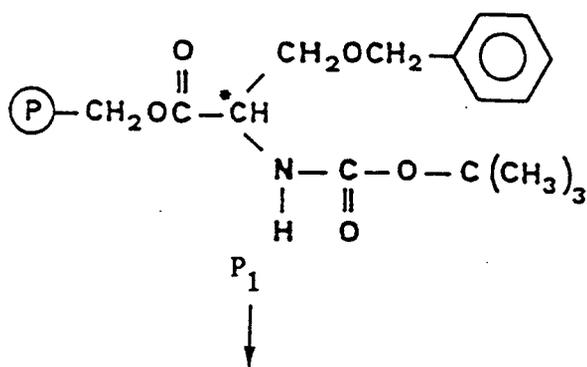
P24

P_{24Q} Polymère poreux

P_{24G} Polymère gel

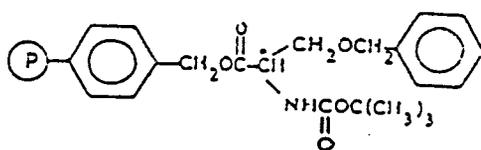
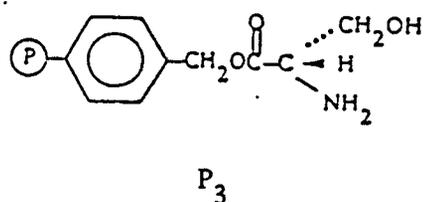


Monomère



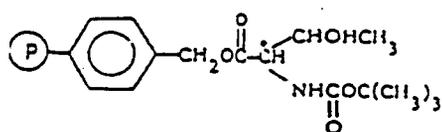
P_{1a} : 30% DVB ; 35% Hept.

P_{1b} : 30% DVB ; 45% Hept.



P₇ Couplage en présence du sel de césium

P₉ Couplage en présence de Et₃N



P₈ Couplage en présence du sel de césium

P₁₀ Couplage en présence de Et₃N

